

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική
και Κλινική Βιοπληροφορική»



Τίτλος Διπλωματικής Εργασίας

'Obesity and Urologic Cancer- An umbrella of Systematic Reviews'

*'Παχυσαρκία και Ουρολογικοί Καρκίνοι- Επισκόπηση Συστηματικών
Ανασκοπήσεων'*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Καθηγήτρια Κα Νταλαμάγκα Μαρία

Καθηγητής Κος Ζιντζαράς Ηλίας

Κα Δοξάνη Χρυσούλα, MD, MSc, PhD

Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ: Καθηγήτρια Κα Νταλαμάγκα Μαρία

Παπαβασιλείου Γεώργιος, Αριθμός Μητρώου: 00338

Λάρισα, 2022

A. Abstract

Background

Urologic cancers account for 13.1% of new cancer cases and 7.9% of cancer-related deaths. Since 1990, the incidence rate of kidney cancer (KC), urinary bladder cancer (UBC), and prostate cancer (PC) has increased by 154.78%, 123.34%, and 169.11%, respectively. An increasing body of research suggests that the obesity epidemic is linked to these cancers. Despite increased study interest in demonstrating a causal relationship between obesity and these three common urologic malignancies, the association remains an unresolved subject, both epidemiologically and pathogenetically.

Purpose

The current study summarizes data from the perspective of urologic cancer, assessing existing meta-analyses to provide evidence for the crucial role of obesity in four prevalent urologic malignancies (KC, PC, UBC and TC).

Methods

A systematic literature search for meta-analyses on the urologic cancer-obesity relationship was conducted till June 2022, yielding 30 relevant studies. The outcomes were entered in a predefined Table and were further reviewed. The PRISMA checklist and the AMSTAR-2 tool were used to assess the reporting and methodologic quality of included meta-analyses for the systematic search.

Results

Meta-analysis evidence has supported the hypothesis that obesity raises the risk of urologic cancer, demonstrating a direct causative linkage. According to current research, BMI is associated with an increased risk of KC-UBC-advanced PC (20-82%, 10-19%, and 6-14%, respectively), whereas adult height (each 5-cm increase) may raise risk by 13% in TC.

Conclusions

The research of the complex association between obesity and urologic malignancies is gaining popularity, with many intriguing papers published in the last decade on the series of interactions between obesity and urologic cancers. Identifying obesity as a modifiable risk factor for urologic cancer could have substantial public health consequences, allowing clinicians to customize individualized preventative programs for obese patients.

Keywords: Body Mass Index; Bladder Cancer; Kidney Cancer; Obesity; Prostate Cancer; Testicular Cancer;

A. Περίληψη

Εισαγωγή

Οι ουρολογικοί καρκίνοι αντιπροσωπεύουν το 13,1% των νέων περιπτώσεων καρκίνου και το 7,9% των θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο. Από το 1990, το ποσοστό επίπτωσης του καρκίνου των νεφρών (KC), του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (UBC) και του καρκίνου του προστάτη (PC) έχει αυξηθεί κατά 154,78%, 123,34% και 169,11%, αντίστοιχα. Όλο και περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η επιδημία της παχυσαρκίας συνδέεται με αυτούς τους καρκίνους. Παρά το αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον για την απόδειξη της αιτιώδους σχέσης μεταξύ της παχυσαρκίας και αυτών των τριών κοινών ουρολογικών κακοηθειών, η συσχέτιση παραμένει ένα άλυτο θέμα, τόσο επιδημιολογικά όσο και παθογενετικά.

Σκοπός

Η παρούσα μελέτη συνοψίζει τα στοιχεία από τη σκοπιά του ουρολογικού καρκίνου, αξιολογώντας τις υπάρχουσες μετα-αναλύσεις με σκοπό να παρουσιάσει σύγχρονες πληροφορίες για τον κρίσιμο ρόλο της παχυσαρκίας στις τέσσερις επικρατέστερες ουρολογικές κακοήθειες (KC, PC, UBC και καρκίνο των όρχεων-TC).

Μέθοδοι

Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση για μετα-αναλύσεις αναφορικά με τη σχέση ουρολογικού καρκίνου και παχυσαρκίας έως τον Ιούνιο του 2022, από την οποία προέκυψαν 30 σχετικές μελέτες. Τα αποτελέσματα καταχωρήθηκαν σε προκαθορισμένο πίνακα και εξετάστηκαν περαιτέρω. Ο κατάλογος ελέγχου PRISMA και το εργαλείο AMSTAR-2 χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της αναφορικής και της μεθοδολογικής ποιότητας των μετα-αναλύσεων που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική αναζήτηση.

Αποτελέσματα

Τα στοιχεία των μετα-αναλύσεων υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ουρολογικού καρκίνου, υποδεικνύοντας μια άμεση αιτιολογική συσχέτιση. Σύμφωνα με τις τρέχουσες μελέτες, ο δείκτης μάζας σώματος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεφρικού καρκίνου-καρκίνου ουροδόχου κύστης-προχωρημένου καρκίνου του προστάτη (20-82%, 10-19% και 6-14%, αντίστοιχα), ενώ το ενήλικο ύψος (κάθε αύξηση κατά 5 cm) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κατά 13% στον καρκίνο των όρχεων.

Συμπεράσματα

Η έρευνα της πολύπλοκης σχέσης μεταξύ της παχυσαρκίας και των ουρολογικών κακοηθειών αποκτά ολοένα και μεγαλύτερη βαρύτητα, καθώς την τελευταία δεκαετία έχουν δημοσιευθεί πολλές ενδιαφέρουσες μελέτες σχετικά με αυτή. Η ταυτοποίηση της παχυσαρκίας ως τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για ουρολογικό καρκίνο θα μπορούσε να έχει σημαντικά οφέλη για τη δημόσια υγεία, επιτρέποντας στους κλινικούς γιατρούς να προσαρμόσουν εξατομικευμένα προγράμματα πρόληψης και θεραπείας για τους παχύσαρκους ασθενείς.

Λέξεις-κλειδιά: καρκίνος της ουροδόχου κύστης- καρκίνος των νεφρών- παχυσαρκία- καρκίνος του προστάτη- καρκίνος των όρχεων

List of abbreviations- Λίστα συντμήσεων

BCR: Biochemical Cancer Recurrence; Βιοχημική Υποτροπή Καρκίνου

BMI: Body Mass Index; Δείκτης Μάζας Σώματος

CI: Confidence Interval; Διάστημα Εμπιστοσύνης

HR: Hazard Ratio; Λόγος Κινδύνου

KC: Kidney Cancer; Καρκίνος του Νεφρού

OR: Odds Ratio; Λόγος Αναλογίας

PC: Prostate Cancer; Καρκίνος του Προστάτη

RCC: Renal Cell Carcinoma; Νεφροκυτταρικό Καρκίνωμα

SR: Systematic Review; Συστηματική Ανασκόπηση

TC: Testicular Cancer; Καρκίνος των Όρχεων

UBC: Urinary Bladder Cancer; Καρκίνος της Ουροδόχου Κύστης

WCRF/AICR, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research;

WC: Waist Circumference; Περίμετρος Μέσης

WHO: World Health Organization; Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

WHR, Waist-to-Hip Ratio; Λόγος Μέσης προς Ισχία

B. Εισαγωγή

Σε 127 χώρες, η καρδιαγγειακή νόσος και ο καρκίνος είναι οι κύριες αιτίες θανάτου, με τα καρδιαγγειακά νοσήματα να κατέχουν την πρώτη θέση σε 70 χώρες (συμπεριλαμβανομένης της Βραζιλίας και της Ινδίας) και τον καρκίνο σε 57 (συμπεριλαμβανομένης της Κίνας) [1]. Στις περισσότερες χώρες με πολύ υψηλό Δείκτη Ανθρώπινης Ανάπτυξης (Human Development Index), ο καρκίνος έχει ήδη ξεπεράσει την καρδιαγγειακή νόσο ως κύρια αιτία θανάτου και οι τρέχουσες προβλέψεις δείχνουν ότι έως το 2030, ο καρκίνος θα έχει ξεπεράσει την καρδιαγγειακή νόσο ως κύρια αιτία θανάτου σε όλες τις ηλικιακές ομάδες [1,2]. Οι ουρολογικοί καρκίνοι αντιπροσωπεύουν το 13,1% των νέων περιπτώσεων καρκίνου και το 7,9% της συνολικής θνησιμότητας από καρκίνο, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα στατιστικά στοιχεία της Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) [3]. Οι πιο διαδεδομένοι καρκίνοι του ουροποιητικού συστήματος είναι ο καρκίνος του νεφρού (Kidney Cancer- KC), της ουροδόχου κύστης (Urinary Bladder Cancer- UBC), του προστάτη (Prostate Cancer- PC) και των όρχεων (Testicular Cancer- TC), οι οποίοι γίνονται όλο και πιο συχνοί λόγω της παγκόσμιας πληθυσμιακής επέκτασης και της γήρανσης του πληθυσμού. Σε σύγκριση με το 1990, οι περιπτώσεις KC, UBC και PC αυξήθηκαν παγκοσμίως κατά 154,78 %, 123,34 % και 169,11 %, αντίστοιχα, ενώ η επίπτωση του TC παραμένει αρκετά χαμηλή αποτελώντας το 0,4% των νέων περιπτώσεων καρκίνου το 2020 [3,4]. Με βάση τις τρέχουσες προβλέψεις για τις Ηνωμένες Πολιτείες, 34.500 επιπλέον θάνατοι θα συμβούν το 2022 λόγω PC, 17.100 λόγω UBC και 13.920 λόγω KC και καρκίνου της νεφρικής πυέλου [5]. Οι αποδιδόμενοι παράγοντες κινδύνου για το KC περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την υπέρταση, τον διαβήτη, το υψηλό BMI και την επαγγελματική έκθεση σε τριχλωροαιθυλένιο- για το UBC, το κάπνισμα, τον σακχαρώδη διαβήτη, την επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνα και το αλκοόλ- και για το PC, την ηλικία, την εθνικότητα και το κάπνισμα [6–9].

Το αυξημένο σωματικό βάρος (υπερβαρία και παχυσαρκία) ορίζονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως μη φυσιολογική ή υπερβολική συσσώρευση λίπους που δημιουργεί πρόβλημα υγείας, με δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index-BMI) άνω του 25 να θεωρείται υπερβαρία και άνω του 30 να θεωρείται παχυσαρκία. Το 2016, 1.9 δισεκατομμύρια ενήλικες ήταν υπέρβαροι, ενώ 650 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκοι [10]. Μεταξύ του 1975 και του 2016, ο επιπολασμός του υπερβολικού σωματικού βάρους και η επιβάρυνση από καρκίνο που συνδέεται με αυτό αυξήθηκε από 21% στους άνδρες και 24% στις γυναίκες σε 40%, με αποτέλεσμα την αύξηση των ατόμων με παχυσαρκία από 100 σε 671 εκατομμύρια. Η τάση αυτή έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στην υγεία- το 2015, εκτιμάται ότι 4 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν ως αποτέλεσμα του υπερβολικού σωματικού βάρους, και σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) τουλάχιστον 2.8 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν ετησίως ως συνέπεια του υπερβολικού βάρους ή της παχυσαρκίας [11,12]. Το υψηλό BMI ήταν μεταξύ των πέντε κορυφαίων παραγόντων κινδύνου όσον αφορά τους αποδιδόμενους θανάτους και την αναπηρία μεταξύ των 84 μεταβλητών κινδύνου που αναλύθηκαν από τη μελέτη Global Burden of Disease Study το 2017 [13]. Από την άλλη πλευρά, το BMI δεν κάνει διάκριση μεταξύ της μάζας του άλιπου (lean) και λιπώδους (adipose) ιστού, και επιπλέον δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με την κατανομή του λιπώδους ιστού σε όργανα και ιστούς, είτε κεντρικά είτε περιφερικά. Ως εκ τούτου, πέραν του BMI, άλλοι ανθρωπομετρικοί δείκτες όπως ο λόγος μέσης-ισχίων (Waist to Hip Ratio-WHR), το ενήλικο ύψος (adult-attained height) και η περίμετρος μέσης (WC), μελετώνται σήμερα ως δείκτες παχυσαρκίας και κινδύνου εμφάνισης ασθενειών [14,15]. Η παχυσαρκία συνδέεται με διάφορες συννοσηρότητες, όπως ο διαβήτης τύπου 2, ο καρκίνος και οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ενώ το άμεσο κόστος από την παχυσαρκία αντιπροσωπεύει το 0.7-2.8% των συνολικών δαπανών υγειονομικής περίθαλψης μιας χώρας [16].

Η παχυσαρκία προτάθηκε για πρώτη φορά ως παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο τη δεκαετία του 1930, με βάση την παρατήρηση ότι ο υπερσιτισμός είναι συχνός στους ασθενείς με καρκίνο [17]. Τα τελευταία 15 χρόνια, νέα στοιχεία οδήγησαν σε παραδειγματική αλλαγή στην κατανόηση του ρόλου της παχυσαρκίας στην ανάπτυξη του καρκίνου. Δεκατρία είδη καρκίνου έχουν ήδη συσχετιστεί μέσω ισχυρών ενδείξεων με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία και τουλάχιστον είκοσι ακόμη βρίσκονται υπό εξέταση [18–20]. Στην περίπτωση του ουρολογικού καρκίνου, υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία για την σύνδεση της παχυσαρκίας με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του νεφρού και προχωρημένου καρκίνου του προστάτη, ενώ προκύπτουν συνεχώς νέα δεδομένα για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης και τον καρκίνο των όρχεων [21–23].

Μέχρι τις 7 Ιουνίου 2022 περίπου 150 άρθρα τύπου ανασκόπησης έχουν δημοσιευτεί στο PubMed, επιχειρώντας να εξηγήσουν βασικά σημεία της αιτιώδους σχέσης ουρολογικού καρκίνου και παχυσαρκίας.

Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στην παρουσίαση των τρεχόντων συγκεντρωτικών δεδομένων από δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις που εξετάζουν το ρόλο της παχυσαρκίας στην ανάπτυξη τεσσάρων διαδεδομένων ουρολογικών καρκίνων (δηλαδή του KC, του PC, του UBC και του TC).

Η αποσαφήνιση της πολύπλοκης σχέσης μεταξύ της παχυσαρκίας και των ουρολογικών κακοηθειών μπορεί να επιφέρει σημαντικά οφέλη στη δημόσια υγεία, βοηθώντας τους κλινικούς ιατρούς να προσαρμόσουν εξατομικευμένες στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας για άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος.

Γ. Μέθοδοι

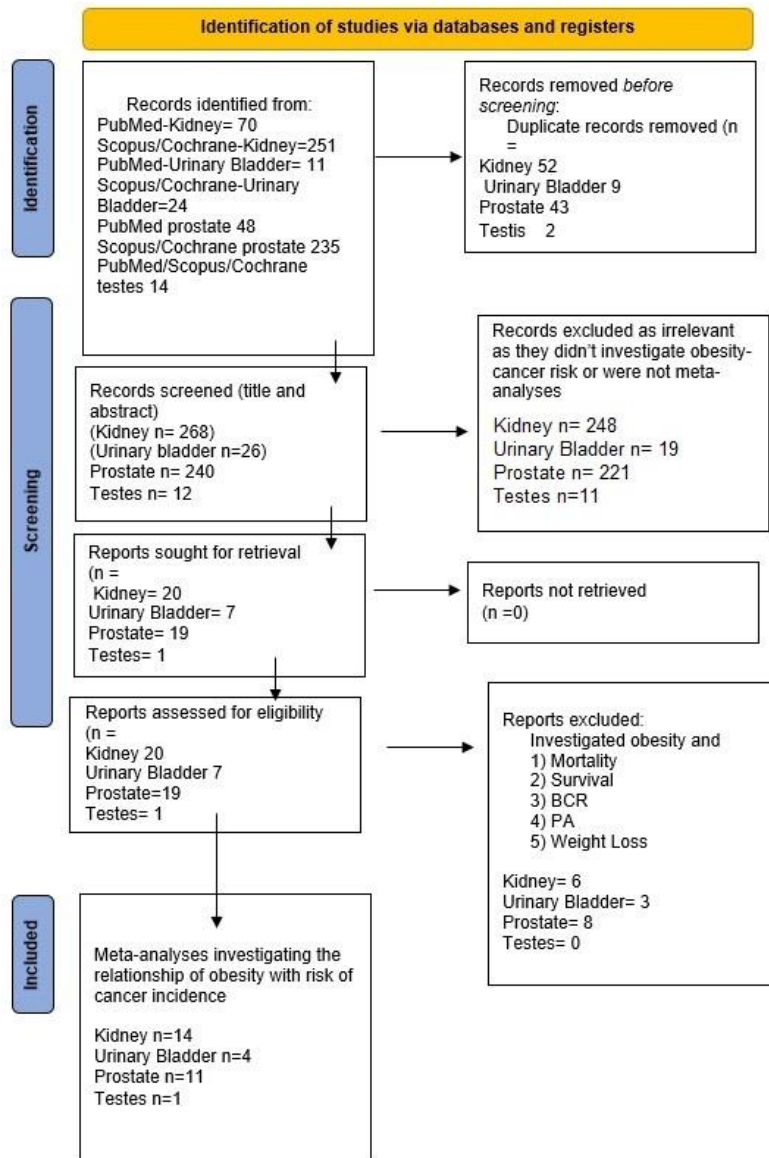
Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική αναζήτηση σε αξιόπιστες βάσεις βιοϊατρικών δεδομένων (PubMed/Medline, Scopus και Cochrane Library) για τον εντοπισμό αγγλόφωνων άρθρων που δημοσιεύθηκαν έως τον Ιούνιο του 2022 και διερευνούσαν τη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου. Χρησιμοποιήθηκε το διάγραμμα ροής PRISMA [24]. Οι όροι MeSH ((obesity) OR (Body Mass Index) OR (Waist Circumference)) AND "meta-analysis" συνδυάστηκαν για κάθε τύπο σχετικού καρκίνου, δηλαδή "kidney OR renal", "prostate", "testicular" ή "urinary bladder". Μελέτες που διερευνούσαν τη θνησιμότητα, την έκβαση, την υποτροπή ή την επιβίωση αποκλείστηκαν. Μελέτες που δεν ανέφεραν στατιστικές τιμές (π.χ. p-value, Hazard Ratio-HR, Confidence Interval- CI ή Relative Risk- RR) εξαιρέθηκαν. Αφού αποκλείστηκαν τα διπλότυπα, 546 περιλήψεις εξετάστηκαν για να διασφαλιστεί η ποιότητά τους και η συνάφεια με το θέμα. Αξιολογήθηκε το πλήρες κείμενο 47 μελετών και συμπεριλήφθηκαν οι 30 πιο σχετικές αναλύσεις [Εικόνα 1].

Γ.1 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση της ποιότητας

Τα δεδομένα εξήχθησαν και καταχωρήθηκαν σε προκαθορισμένο πίνακα [Πίνακας 1], όπου εξετάστηκαν περαιτέρω. Από κάθε μελέτη αντλήθηκαν οι ακόλουθες πληροφορίες: το επώνυμο του πρώτου συγγραφέα και το έτος δημοσίευσης- ο αριθμός και ο τύπος των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση- ο αριθμός των συμμετεχόντων και των περιπτώσεων- η συγκεντρωτική αναλογία πιθανοτήτων (OR)/ αναλογία κινδύνου (HR)/ σχετικός κίνδυνος (RR), το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI), οι p-value τιμές, και τα κύρια ευρήματα της μελέτης.

Για την αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των συμπεριληφθεισών συστηματικών ανασκοπήσεων στη συστηματική αναζήτηση χρησιμοποιήθηκε ο κατάλογος ελέγχου Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA 2020). Ο εν λόγω κατάλογος περιλαμβάνει 27 στοιχεία. Μια μελέτη θεωρείται ότι είχε σοβαρές ατέλειες εάν

έλαβε συνολική βαθμολογία 15.0, μέτριες ατέλειες εάν έλαβε συνολική βαθμολογία 15.5-21.0 και ελάχιστες ατέλειες εάν έλαβε συνολική βαθμολογία μεταξύ 21.5- 27.0 [24,25].

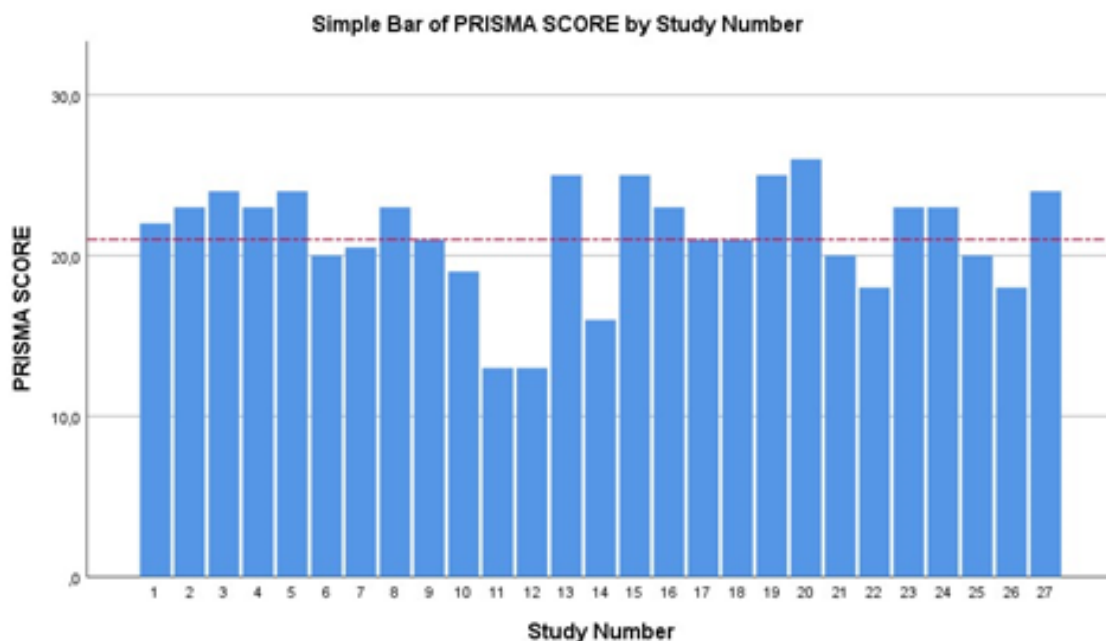


Εικόνα 1: Διάγραμμα ροής PRISMA για τη συστηματική ανασκόπηση. BRC: Biochemical Recurrence (Βιοχημική υποτροπή) - PA: Physical Activity (Σωματική δραστηριότητα)

Η ποιότητα των μετα-αναλύσεων που συμπεριλήφθηκαν θεωρείται επαρκής, εμφανίζοντας διάμεση βαθμολογία PRISMA 22 [Πίνακας 2, Εικόνα 2].

Το εργαλείο αξιολόγησης πολλαπλών συστηματικών ανασκοπήσεων-2 (AMSTAR-2), το οποίο είναι ένα αξιόπιστο εργαλείο μεθοδολογικής ποιότητας που εφαρμόζεται σε συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ή/και μη τυχαιοποιημένων μελετών, χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας των συμπεριληφθέντων μετα-αναλύσεων. Επτά από τα δεκαέξι στοιχεία του AMSTAR-2 αποτελούν κρίσιμους τομείς [26]. Κάθε στοιχείο λάμβανε ναι, όχι, ή μερική απάντηση, υποδηλώνοντας εάν αυτό ή το αντίστοιχο ερώτημα είχε αντιμετωπιστεί επαρκώς. Σύμφωνα με τις κρίσιμες και μη κρίσιμες κατηγορίες, η συνολική εμπιστοσύνη στην ποιότητα κάθε συστηματικής ανασκόπησης

αξιολογήθηκε ως υψηλή, μέτρια, χαμηλή ή κρίσιμα χαμηλή [Πίνακας 3]. Δύο μετα-αναλύσεις παραλείφθηκαν από την αξιολόγηση AMSTAR-2, καθώς χρησιμοποίησαν δεδομένα από συγκεκριμένες κοόρτες και δεν περιλάμβαναν συστηματική ανασκόπηση [27,28]. Η ποιότητα αναφοράς των μελετών αξιολογήθηκε ως υψηλή στο 33,3%, μέτρια στο 12,5%, χαμηλή στο 25% και κρίσιμα χαμηλή στο 29,2% αυτών.



Εικόνα 2: Γραφική παρουσίαση των βαθμολογιών PRISMA για τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση. Κόκκινη γραμμή: η οριακή βαθμολογία των 21 βαθμών στην οποία μια μελέτη θεωρείται ότι έχει μικρές ατέλειες. Διάμεση βαθμολογία PRISMA: 22

Πίνακας 1: Κατάλογος μετα-αναλύσεων που διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης ουρολογικού καρκίνου και της παχυσαρκίας

Συγγραφέας/Χρονιά	Τύπος μελετών	Αριθμός συμμετεχόντων	pooled OR και 95% CI ή p- values	Κύρια ευρήματα
Kidney Cancer				
Hidayat et al, 2018	4 cohorts; 8 case-control	Cohorts: 1,458 cases/1,668,2 30 participants Case-controls: 4,754/8,578	For each 5 kg m ² BMI increment at a young age RR: 1.22; 95% CI: 1.16- 1.28 Male RR: 1.17; 95% CI: 1.09- 1.25 Female RR: 1.20; 95% CI: 1.05- 1.36	Το υψηλότερο BMI σε νεαρή ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης RCC.
Fang et al, 2018	28 cohort	16,861,438 sample size, 19,458 cases	Total RR: 1.20; 95%CI: 1.16-1.25 Άρρενες RR: 1.15; 95%CI: 1.09- 1.22 Θήλεια RR: 1.25; 95%CI: 1.20- 1.32	Η παχυσαρκία είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για KC. Οι γυναίκες ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για KC. Το υψηλό BMI σχετίζεται περισσότερο με τον κίνδυνο θνησιμότητας μεταξύ των νεότερων παρά των ηλικιωμένων ανδρών.
Callahan et al, 2018	5 case-control	685 RCC cases; 4266 controls	Clear Cell RCC SRR: 1.8; 95%CI: 1.5-2.2 Chromophobe RCC SRR: 2.2; 95%CI: 1.3– 3.7 Papillary RCC SRR: 1.2; 95%CI: 0.8-1.6	Οι ιστολογικοί υπότυποι του RCC διαθέτουν διακριτές αιτιολογικές οδούς, με την παχυσαρκία να είναι σημαντική για την ανάπτυξη του διαυγοκυτταρικού, και ενδεχομένως, του χρωμοφοβικού, αλλά όχι του θηλώδους RCC.

Liu et al, 2018	24 cohort	8,953,478 sample size, 15,535 cases	Overweight RR: 1.35; 95%CI: 1.27–1.43 Obese RR: 1.76; 95%CI: 1.61–1.91 For each 1 kg/m ² increase in BMI RR: 1.06; 95% CI: 1.05–1.06	Το αυξημένο σωματικό βάρος/παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΚ τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Τα μέτρα ελέγχου του σωματικού βάρους είναι απαραίτητα για την πρόληψη του ΚΚ, ιδίως για όσους έχουν οικογενειακό ιστορικό.
Xue et al, 2017	12 cohort	5,077,417 sample size; 11,422 cases	Overweight Female to Male RR: 1.15 (1.05–1.26) Obese Female to Male RR: 1.20 (1.06–1.37)	Το φύλο παρουσιάζει στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συσχέτιση μεταξύ του BMI και του κινδύνου εμφάνισης ΚΚ.
Freisling et al, 2017	7cohorts from CHANCES project	N/A	WHR per 1-s.d. increase HR: 1.20 (1.04–1.38).	Ο λιπώδης ιστός, όπως μετράται με το BMI, και η κατανομή του σωματικού λίπους, όπως μετράται με το WC ή το WHR, παρουσιάζουν παρόμοιες θετικές συσχετίσεις με το ΚΚ.
Keum et al, 2015	2 cohort	274,917 sample size; 921 cases	RR: 1.42; 95%CI: 1.11-1.80	Η αποφυγή της αύξησης του σωματικού βάρους των ενηλίκων μπορεί να προσφέρει προστασία έναντι του ΚΚ. Η αύξηση του σωματικού βάρους των ενηλίκων μπορεί να είναι πιο επιβλαβής για τους άνδρες από ότι για τις γυναίκες.
Wang et al, 2014	21 cohort	9,080,052 participants, 15,144 cases	RR: 1.77; 95%CI: 1.68-1.87 For each 1 kg/m ² BMI increment RR: 1.04; 95%CI: 1.04-1.05	Το αυξημένο BMI σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης RCC και για τα δύο φύλα.
Purdue et al, 2013	2 case-controls	2,414 cases 2,711 controls	Clear cell RCC per 5 kg/m ² increase OR: 1.2; 95%CI: 1.1–1.3 Chromophobe RCC OR: 1.2; 95%CI: 1.1–1.4 Papillary RCC not associated	Η παχυσαρκία σχετίζεται με το διαυγοκυτταρικό και το χρωμοφοβικό RCC, αλλά όχι με το θηλώδες RCC.

Guh et al, 2009	5 cohort	2,767,003 sample size; 6,880 cases	Overweight Males RR: 1.40; 95%CI: 1.31–1.49 Obese Males RR: 1.82; 95%CI: 1.61–2.05 Overweight Females RR: 1.82; 95%CI: 1.68–1.98 Obese Females RR: 2.64; 95%CI: 2.39–2.90	Τόσο το υπερβολικό βάρος όσο και η παχυσαρκία συνδέονται με το ΚΚ, ιδίως τα άτομα που ανήκουν στο φάσμα της σοβαρής παχυσαρκίας.
Ildaphonse et al, 2009 (Male Part)	13 cohort, 14 case-control	3,760,908 sample size/8,567 cases; 5,775 cases/12,189 controls	Cohorts: Per unit BMI increase RR: 1.05; 95%CI: 1.05-1.06 Case-Controls: Per unit BMI increase RR: 1.08; 95%CI: 1.06-1.09	Η συγκεντρωτική ανάλυση επιβεβαίωσε την αιτιώδη συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου ΚΚ και της παχυσαρκίας στους άνδρες. Κάθε μονάδα αύξησης του ΒΜΙ αυξάνει κατά 5% τον κίνδυνο για ΚΚ στους άνδρες.
Ildaphonse et al, 2009 (Female Part)	15 cohort, 13 case-control	830,575 sample size/1,305 cases; 3,829 cases/12,225 controls	Cohorts: Per unit BMI increase KC-RR: 1.06; 95%CI: 1.05-1.07 Case-Controls: Per unit BMI increase KC-RR: 1.06; 95%CI: 1.05-1.07	Η παρούσα ανάλυση ανέφερε ελαφρώς υψηλότερο κίνδυνο ΚΚ λόγω παχυσαρκίας στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες, πιθανώς λόγω του υψηλότερου ποσοστού παχυσαρκίας μεταξύ των γυναικών.
Renehan et al, 2008	23 cohort	5,473,638 sample size/ 10,687 cases	5 kg/m ² increase Males RR: 1.24; 95%CI: 1.15-1.43 5 kg/m ² increase Females RR: 1.34; 95%CI: 1.25-1.43	Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης RCC. Για ορισμένους τύπους καρκίνου, οι συσχετίσεις διαφέρουν μεταξύ των φύλων και των πληθυσμών διαφορετικής εθνικής προέλευσης.

Bergstrom et al, 2001	8 cohort, 16 case-control	cases/controls 8,162 cases/N/A controls Total cohort sample size/cases N/A	Per unit of BMI increment RCC RR: 1.07; 95% CI: 1.05–1.09	Το πλεονάζον σωματικό βάρος συνδέεται θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης RCC, εξίσου μεταξύ των ανδρών και γυναικών.
Urinary Bladder Cancer				
Tzelves et al, 2021	27 cohort	88593 cases, 49,647,098 sample size	Overweight Males RR: 1.12; 95% CI: 1.04-1.21 Obese Males RR: 1.14; 95% CI: 1.06-1.22 Obese Females RR: 1.19; 95% CI: 1.02-1.38 Larger waist circumference Males RR: 1.18; 95% CI: 1.09-1.26	Ο κίνδυνος καρκίνου της ουροδόχου κύστης φαίνεται να σχετίζεται με την παχυσαρκία συνολικά και την κεντρική παχυσαρκία στους άνδρες. Σε αντίθεση με άλλους τύπους καρκίνου, το ύψος δεν φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο
Zhao et al, 2017	14 cohort	5,640,760 participants, 12,642 cases	BMI RR: 1.03; 95% CI: 1.01-1.06 Obesity RR: 1.10; 95% CI: 1.03-1.17	Κάθε αύξηση του BMI κατά 5 kg/m ² αντιστοιχεί σε αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης UBC κατά 3.1 %. Υπάρχει μη γραμμική θετική συσχέτιση μεταξύ BMI και κινδύνου για UBC.
Sun et al, 2015	15 cohort	38,072 cases, 14,201,500 participants	Pre-obese RR: 1.07; 95% CI: 1.01-1.14 Obese RR: 1.10; 95% CI: 1.06-1.14	Τα ευρήματα από αυτή τη μετα-ανάλυση δόσης-απόκρισης (dose- response) δείχνουν ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με γραμμικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης (4.2% για κάθε αύξηση κατά 5 kg/m ²).

Qin et al, 2013	11 cohort	29,300 cases/8,68850 2 total sample	RR: 1.10; 95%CI: 1.06–1.16 Male RR: 1.10; 95%CI: 1.05-1.16 Female RR: 1.15; 95%CI: 1.02-1.29	Η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης UBC έως και 10%- 15% .
-----------------	-----------	-------------------------------------	--	--

Prostate Cancer

Harrison et al, 2020	78 cohort	9,513,326 total sample/201,311 cases	5 kg/m ² BMI increment was associated with a % change in PSA of : -5.88%; 95%CI: -6.87 to -4.87 Overweight: -3.43% ; 95%CI: - 5.57 to - 1.23 Obese : -12.9%; 95% CI: - 15.2 to - 10.7	Υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ του BMI και του κινδύνου εμφάνισης PC ή προχωρημένου PC. Βρέθηκαν όμως ισχυρές ενδείξεις αντίστροφης και μη γραμμικής συσχέτισης μεταξύ BMI και PSA. Η συσχέτιση μεταξύ του BMI και του καρκίνου του προστάτη είναι πιθανό να είναι μεροληπτική εάν δεν συνυπολογίζονται οι διαγνώσεις που έχουν διαφύγει.
Berger et al. 2019	12 cohort	671,852 total sample/ 32,060 cases	Sedentary Behavior PC RR:1.07; 95%CI: 0.99-1.16 Sedentary behavior aggressive PC (not adjusted for BMI) RR: 1.21; 95%CI: 1.03-1.43 Sedentary behavior aggressive PC (BMI-adjusted) RR: 0.98; 95%CI: 0.90-1.07	Η παρατεταμένη καθιστική ζωή μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιθετικού PC.

Fang et al, 2018	43 cohorts	144,687 cases; 13,025,406 sample size	PC- BMI RR: 1.02; 95%CI: 1.00-1.04	Αυτή η διεξοδική μετα-ανάλυση παρέχει επιδημιολογικά στοιχεία που υποστηρίζουν τη θετική συσχέτιση μεταξύ BMI και ρίσκου για PC.
Xie et al, 2017	21 cohort and case-controls	1,314,753 total sample size /51,307 cases	Non-aggressive PC per 5 kg/m ² increment of BMI RR: 0.96; 95%CI: 0.92–1.00 Aggressive PC per 5 kg/m ² increment of BMI RR: 1.07; 95%CI: 1.03–1.12	Το επίπεδο BMI μπορεί να σχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο επιθετικού καρκίνου του προστάτη.
Keum et al, 2015	4 cohorts	102,109 participants 6,882 cases	adult weight gain RR: 0.98; 95%CI: 0.94-1.02 Per 5 kg increase in adult weight gain for localized PC RR: 0.96; 95%CI: 0.92-1.00 Per 5 kg increase in adult weight gain for advanced PC: 1.04; 95%CI: 0.99-1.09	Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η αποφυγή περαιτέρω αύξησης του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής μπορεί να μην παρέχει προστασία έναντι του PC.
Zhang et al, 2015	17 cohort	3,569,926 total sample/ 76,978 cases	Obesity PC RR: 1.00; 95%CI: 0.95-1.06 Obesity aggressive PC RR: 1.14; 95%CI: 1.04-1.25	Η παρούσα μελέτη παρέχει προκαταρκτικές ενδείξεις ότι η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για επιθετικό PC.
Hu et al, 2014	3 case-control; 8 cohort	Cohort: 11,479 sample size/4,054 cases; Case-control: cases/17,717 controls(missing data)	5-kg/m ² increment BMI OR: 1.15; 95%CI: 0.98–1.34 for higher risk of PC detection at biopsy 5-kg/m ² increment BMI OR: 1.37; 95%CI: 1.19–1.57 for higher risk of high-grade PC detection at biopsy	Ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος συσχετίζεται θετικά με την ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη, ιδίως του high-grade. Προτείνεται η υιοθέτηση μιας τροποποιημένης και ενδεχομένως πιο επιθετικής στρατηγικής βιοψίας για τους παχύσαρκους πληθυσμούς.

Esposito et al, 2013	10 cohort and 4 case-control	Cohort: 91,135 sample size/ 2,526 cases Case-Control: 2,202/2,510 controls	WC>102 cm- PC RR: 1.55; 95%CI: 1.13-1.55	Μια τιμή WC >102 cm συσχετίστηκε με 56% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης PC . Τα άτομα που παρουσιάζουν τόσο υπέρταση όσο και υψηλό WC χρειάζονται μεγάλη προσοχή για τον κατάλληλο έλεγχο του PC.
Discacciati et al, 2012	25 prospective	localized PC 1,033,009 – 19130 cases. Advanced PC 1,080,799-7067 cases) cases/controls	Localized PC for every 5 kg/m ² BMI increment RR: 0.94; 95% CI: 0.91–0.97 Advanced PC for every 5 kg/m ² BMI increment RR: 1.09; 95%CI: 1.02–1.16	Η παχυσαρκία μπορεί να έχει διττή επίδραση στον PC: μειωμένο κίνδυνο για εντοπισμένο PC και αυξημένο κίνδυνο για προχωρημένο PC.
Guh et al, 2009	8 cohort	1,187,227 sample size/41,041 cases cases/controls	Overweight RR: 1.14; 95%CI: 1.00–1.31 Obese RR: 1.05; 95%CI: 0.85–1.30	Τόσο το υπερβολικό βάρος όσο και η παχυσαρκία σχετίζονται με τη συχνότητα εμφάνισης πολλαπλών συννοσηροτήτων (συμπεριλαμβανομένου του KC), αλλά όχι του PC.
MacInnis et al, 2006	56 cohort and case control	Cohort:2.818.767 sample size/55,521 cases Case-control: 13,232/16,317	Overall PC-BMI RR per 5 kg/m ² increment: 1.05 ; 95% CI 1.01–1.08 For advanced disease per 5 kg/m ² increment RR:1.12; 95% CI 1.01–1.23 For localized disease per 5 kg/m ² increment RR: 0.96; 95% CI: 0.89–1.03	Η παχυσαρκία σχετίζεται αμυδρά με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη (ιδίως όγκων προχωρημένου σταδίου).

Testicular Cancer				
Lerro et al, 2010	13 case-control 1 cohort	Cohort: 600,000 sample size/1004 cases Case-Control: cases/controls	Adult height per 5-cm increase OR: 1.13; 95% CI: 1.07–1.19 Overweight OR: 0.92; 95% CI: 0.86-0.98 Obese OR: 0.83; 95% CI: 0.75-1.15	Η μελέτη αυτή αποκαλύπτει μια θετική συσχέτιση μεταξύ του ύψους και του TC, και μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του TC και του BMI.

BMI: Body Fat Index (Δείκτης Μάζας Σώματος); CI: Confidence Interval; KC: Kidney Cancer; N/A: Not Available; OR: Odds Ratio; PC: Prostate Cancer; RR: Relative Risk; TC: Testicular Cancer; UBC: Urinary Bladder Cancer; WC: Waist Circumference; WHR: Waist to Hip Ratio;

Μελέτη	Έτος	Τύπος Καρκίνου	PRISMA Score
1. Hidayat K.	2018	RCC	22
2. Fang X.	2018	KC and PC	23
3. Callahan C.L.	2018	KC	24
4. Liu X.	2018	KC	23
5. Xue K.	2017	KC	24
6. Freisling H.	2017	KC	20
7. Keum N.	2015	KC and PC	20,5
8. Wang	2014	KC	23
9. Purdue M.P.	2013	KC	21
10. Guh D.P.	2009	KC and PC	19
11. Ildaphonse G.	2009	KC	13
12. Mathew A.	2009	KC	13
13. Renehan A.G.	2008	KC	25
14. Bergstrom	2001	KC	16
15. Tzelvels L.	2021	UBC	25
16. Zhao A.	2017	UBC	23
17. Sun J.W.	2015	UBC	21
18. Qin Q.	2013	UBC	21
19. Harisson S.	2020	PC	25
20. Berger F.	2019	PC	26
21. Xie	2017	PC	20
22. Zhang	2016	PC	18
23. Hu M.	2014	PC	23
24. Esposito K.	2013	PC	23
25. Discacciati A.	2012	PC	20
26. Lerro	2010	TC	18
27. MacInnis R.J.	2006	PC	24

Πίνακας 2: Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των συστηματικών ανασκοπήσεων σύμφωνα με το PRISMA Checklist 2020

AMSTAR 2 questions	PICO	'A priori' design and deviations justified	Study Design	Literature Search	Duplicate study selection review	Duplicate data extraction	Excluded studies	Description of including studies	Assess risk of bias	Funding	Statistical meta-analysis methods	Impact of RoB in individual studies in results	RoB in individual studies in results	Heterogeneity	Small study bias	Conflict of interest	Score
Tzelves et al, 2021	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	H
Harrison et al,2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	H
Hidayat et al,2019	●	◇	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	L
Berger et al, 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	H
Fang et al, 2018	●	◇	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	H
Callahan et al, 2018	●	◇	◇	○	○	○	●	●	○	●	●	○	○	●	○	●	CL
Liu et al, 2018	●	◇	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	H
Xue et al, 2017	●	◇	●	◇	●	●	◇	●	●	●	●	●	●	●	●	●	H
Xie et al, 2017	●	◇	○	●	●	●	◇	●	●	●	●	●	●	●	●	●	M
Zhao et al, 2017	●	●	●	●	●	●	◇	◇	○	○	●	●	●	●	●	●	L
Keum et al, 2015	●	○	●	●	●	●	◇	●	○	●	●	◇	○	●	●	●	CL
Sun et al, 2015	●	●	●	◇	●	●	◇	●	○	●	●	●	◇	●	●	●	L
Zhang et al, 2015	●	●	◇	●	●	●	◇	●	●	○	●	●	●	●	●	○	M
Wang et al, 2014	●	◇	●	●	○	○	●	●	○	○	●	○	○	●	●	○	CL
Hu et al, 2014	●	●	●	●	●	●	◇	◇	●	●	●	●	●	●	●	●	H
Qin 2013	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	◇	◇	●	●	●	L
Esposito et al, 2013	●	●	●	●	●	●	◇	◇	◇	○	●	●	●	●	●	○	M
Discacciati et al, 2012	●	●	●	○	●	●	◇	●	○	●	●	●	●	●	●	●	L
Lerro et al, 2010	●	●	●	●	●	●	○	◇	○	●	●	○	◇	●	●	○	CL
Guh et al, 2009	●	◇	●	●	●	●	◇	◇	○	●	●	○	●	●	●	●	L
Ildaphonse et al, 2009	○	◇	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	○	●	○	○	CL
Renehan et al, 2008	●	●	●	●	●	●	●	◇	●	●	●	●	●	●	●	●	H
MacInnis et al, 2006	●	●	◇	◇	○	○	○	◇	○	○	◇	○	●	●	●	○	CL
Bergstrom et al, 2001	●	○	○	○	○	○	○	◇	○	○	●	○	○	●	○	○	CL

Πίνακας 3: Αξιολόγηση της ποιότητας των συμπεριληφθεισών μετα-αναλύσεων με το εργαλείο AMSTAR-2

Συνοπτομογραφίες: CL: Critically Low (Εξαιρετικά Χαμηλή); H: High (Υψηλή); M: Moderate (Μέτρια); L: Low (Χαμηλή); RoB: Risk of Bias (Κίνδυνος μεροληψίας); ● Yes; ◇ Partial Yes; ○ No; Πράσινο Χρώμα: Σημεία της λίστας ελέγχου No: 2,4,7,9,11,13,15 τα οποία θεωρούνται κρίσιμοι τομείς.

Δ. Αποτελέσματα

Δ.1 Καρκίνος Νεφρού

Το αδενοκαρκίνωμα του νεφρού (νεφροκυτταρικό καρκίνωμα ή υπερνέφρωμα ή όγκος του Grawitz) (Renal Cell Carcinoma- RCC) αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 90% του ΚΚ, ενώ ο επιπολασμός του αυξάνεται εδώ και αρκετές δεκαετίες [29]. Είναι ένας από τους πρώτους τύπους καρκίνου που βρέθηκε να σχετίζεται με την παχυσαρκία και κατόπιν αυτού εξετάζεται εκτενώς. Η παχυσαρκία και το ενήλικο ύψος αποτελούν παράγοντες κινδύνου για RCC/ΚΚ, σύμφωνα με έναν σημαντικό αριθμό επιδημιολογικών μελετών [30,31]. Η σχέση μεταξύ RCC και παχυσαρκίας έχει εξεταστεί μέχρι στιγμής σε 14 μετα-αναλύσεις [16,19,27,28,31–40][Πίνακας 1]. Ο συνολικός σχετικός κίνδυνος (RR) για την παχυσαρκία και τον καρκίνο του νεφρού σε αυτές τις μελέτες κυμάνθηκε μεταξύ 1.20 και 1.82, υποδεικνύοντας μια ισχυρή θετική συσχέτιση [16,19]. Ο λόγος μέσης- ισχίων (WHR) βρέθηκε να συσχετίζεται σταθερά και ισχυρά με τον νεφρικό καρκίνο, εμφανίζοντας λόγο κινδύνου (HR) ίσο με 1.20 (95% CI: 1.04-1.38) [27]. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα από το World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF) βρίσκονται σε συμφωνία με τα προαναφερθέντα αποτελέσματα για αυτούς τους ανθρωπομετρικούς δείκτες καθώς και για την περιφέρεια μέσης (WC) [Πίνακας 4].

Όσον αφορά τους ιστολογικούς υπότυπους του RCC, μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι, ενώ το θηλώδες (papillary) RCC δεν σχετίζεται με το BMI, το χρωμοφοβικό (chromophobe) και το διανοκυτταρικό (clear-cell) RCC σχετίζονται με το BMI (RRs 2.2 και 1.8 αντίστοιχα), ενώ διαθέτουν διακριτές αιτιολογικές οδούς [28,33].

Οι αναλύσεις υποομάδων φύλου έχουν δείξει ότι οι παχύσαρκες γυναίκες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης RCC από ότι οι παχύσαρκοι άνδρες, με τους RR των γυναικών να κυμαίνονται από 1.25 έως 2.64, ενώ οι RR των ανδρών κυμαίνονται μεταξύ 1.15 και 1.82 [16,19,37]. Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, μια σύγχρονη μελέτη ανασκόπησης διαπίστωσε ότι οι γυναίκες στο φάσμα της παχυσαρκίας αντιμετωπίζουν 3.3% υψηλότερο κίνδυνο νεφρικού καρκίνου από ότι οι παχύσαρκοι άνδρες [41]. Γεωγραφικά, ενώ η ισχυρότερη θετική συσχέτιση για όλους τους καρκίνους που σχετίζονται με την παχυσαρκία εντοπίζεται στη Βόρεια Αμερική, ο καρκίνος του νεφρού φαίνεται να είναι πιο διαδεδομένος στην Ασία (RR: 1.56 έως 1.66) από ότι στη Βόρεια Αμερική (1.36 έως 1.46) και την Ευρώπη (1.20 έως 1.23) [33,34,37]. Το κάπνισμα μπορεί να είναι ένας από τους συγχυτικούς παράγοντες για αυτή τη συσχέτιση, δεδομένης της υψηλότερης επίπτωσής του στα ασιατικά έθνη [42]. Για τα προ-παχύσαρκα/υπέρβαρα άτομα (BMI: 25,0-29,9), οι συγκεντρωτικοί RR για τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΚ σε αυτό το φάσμα BMI κυμαίνονταν από 1.35 έως 1.47, με τον λόγο RR γυναικών προς άνδρες να είναι 1.3 [16,34,35,37,39]. Επιπλέον, αναλύσεις δόσης-απόκρισης αποκάλυψαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΚ έως και 24% για τους άνδρες και 34% για τις γυναίκες ανά 5 kg αύξησης του ΔΜΣ, με το συνολικό RR και για τα δύο φύλα να προσεγγίζει το 1,22 όταν η αύξηση συμβαίνει σε νεότερη ηλικία (≤ 30 έτη) [36,40]. Ομοίως, για κάθε 1 kg/m² αύξησης του ΔΜΣ, ο RR για ΚΚ κυμαίνεται από 1.04 έως 1.06 σε όλες τις μετα-αναλύσεις [34,43]. Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΚΚ θα πρέπει να ενθαρρύνονται να λαμβάνουν μέτρα ελέγχου του σωματικού βάρους [34].

Κατά τη σύγκριση του υψηλότερου και του χαμηλότερου επιπέδου (high versus low) αύξησης του ενήλικου σωματικού βάρους, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΚΚ ήταν 1.42. Αυτή είναι μια σημαντική πτυχή που υπογραμμίζει την αναγκαιότητα της πρόληψης της περαιτέρω αύξησης του βάρους στα άτομα αυτά, δεδομένου ότι η αποφυγή της είναι πιο εφικτή από την απώλεια βάρους και τη διατήρησή του [31,37]. Οι Keum και συνεργάτες πρότειναν ότι η αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί να είναι πιο επιβλαβής για τους άνδρες από ότι για τις

γυναίκες όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου που σχετίζεται με τη παχυσαρκία [31].

Συμπερασματικά, η κατάσταση υπερβαρίας και παχυσαρκίας φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για RCC, ιδίως για τους υπότυπους του χρωμοφοβικού και διαυγοκυτταρικού RCC. Οι υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο από τους άνδρες ομολόγους τους έως και 30%. Περαιτέρω αύξηση του σωματικού βάρους φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο KC έως και 34%.

Δ.2 Καρκίνος Ουροδόχου Κύστης

Παρά τις σημαντικές έρευνες, η επίδραση των ανθρωπομετρικών δεικτών (δηλ. BMI, WC και ύψος) στον κίνδυνο ανάπτυξης UBC παραμένει ασαφής [44] [Πίνακας 4]. Εντοπίστηκαν 4 μέτα-αναλύσεις που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ BMI ή WC και αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης UBC [43,45–47][Πίνακας 1]. Κάθε ανάλυση είχε μεγάλο μέγεθος δείγματος, που κυμαινόταν από 5,000,000 έως 49,647,098 συμμετέχοντες συνολικά, ενώ η πιο πρόσφατη μελέτη περιλάμβανε σχεδόν 90,000 περιπτώσεις UBC. Υπήρχε επικάλυψη των κοορτών σε αυτές τις μελέτες λόγω του περιορισμένου αριθμού τους και του στενού χρονικού πλαισίου μεταξύ των αναλύσεων (2013-2021). Όλες κατέληξαν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, υποδεικνύοντας θετική συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και της εμφάνισης UBC. Ο RR για UBC σε άτομα με παχυσαρκία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικό βάρος κυμάνθηκε από 1.10 έως 1.19. Οι ερευνητές διεξήγαγαν αναλύσεις δόσης-απόκρισης, διαπιστώνοντας αύξηση του RR κατά 1.04 (95% CI:1.01-1.07) της συχνότητας εμφάνισης UBC για κάθε αύξηση του BMI κατά 5 kg/m², ενώ άλλοι εντόπισαν ακόμη μεγαλύτερη σύνδεση για τα σοβαρά παχύσαρκα άτομα, μεταξύ 3.1 και 4%, ιδίως για τα άτομα με αρχικό BMI άνω των 30 kg/m² [46,47].

Επιπλέον, ελήφθησαν υπόψη και άλλα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (όπως το ύψος και το WC). Στους άνδρες, το μεγαλύτερο WC συνδέθηκε με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης UBC (συγκεντρωτικό RR=1.18, 95% CI: 1.09-1.26), ενώ ο κίνδυνος φάνηκε να συνδέεται τόσο με τη συνολική όσο και με την κεντρική παχυσαρκία. Σε αντίθεση με άλλους τύπους καρκίνου, το ύψος δεν φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο [45].

Ένα άλλο ενδιαφέρον στοιχείο είναι η διαφοροποίηση της τάσης ανάπτυξης UBC ανάλογα με το BMI μεταξύ ατόμων με κοιλιακή (abdominal) παχυσαρκία και ατόμων χωρίς, η οποία μπορεί να επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης UBC. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, τα άτομα με WC < 90 εκ. δεν είχαν σημαντική μεταβολή στην εμφάνιση UBC (HR πέραν του BMI αναφοράς), ενώ σε άτομα με WC > 90 cm, το HR ήταν μεγαλύτερο καθώς το BMI αυξανόταν πέραν της τιμής αναφοράς [48]. Επίσης, οι γυναίκες με παχυσαρκία μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη UBC κατά 5% σε σύγκριση με τους άνδρες [45,47]. Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις υποομάδων όσον αφορά τα υπέρβαρα/προ-παχύσαρκα άτομα και τον κίνδυνο UBC, οι οποίες έδειξαν ότι τα άτομα σε αυτό το φάσμα BMI διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη UBC (RR: 1.07 έως 1.12) [43,45]. Όσον αφορά τα γεωγραφικά κριτήρια, τα υπέρβαρα/ παχύσαρκα άτομα αυστραλιανής (RR: 1.51 έως 2.02) και ασιατικής καταγωγής (RR: 1.17 έως 2.29) φαίνεται να είναι πιο επιρρεπή στην ανάπτυξη UBC σε σχέση με τα άτομα βορειοαμερικανικής (RR: 1.19 έως 1.97) και ευρωπαϊκής καταγωγής (RR: 0.93 έως 1.84) [43,45,46]. Όσον αφορά τα έτη δημοσίευσης, οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν μετά το 2011 αποκάλυψαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για τους άνδρες που ήταν παχύσαρκοι ή υπέρβαροι, ενώ οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν πριν από το 2010 έδειξαν αυξημένο κίνδυνο για τις γυναίκες με παχυσαρκία. Ανεξάρτητα από το έτος δημοσίευσης, στα θηλυκά υπέρβαρα άτομα με UBC, ο σχετικός κίνδυνος δεν διέφερε σημαντικά από τα άτομα με φυσιολογικό βάρος [45]. Η βελτίωση της ευαισθητοποίησης στον προσυμπτωματικό έλεγχο και ο εντοπισμός περισσότερων παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη UBC θα μπορούσαν να

εξηγήσουν την ασυμφωνία των αποτελεσμάτων. Εκτός από το κάπνισμα, το οποίο αποτελεί τον κορυφαίο προδιαθεσικό παράγοντα για UBC, η παχυσαρκία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο UBC μέσω βιολογικών μηχανισμών που δεν διαμεσολαβούνται από αυτό [43].

Συνολικά, νέα στοιχεία έχουν συνδέσει τον καρκίνο ουροδόχου κύστης με το πλεονάζον σωματικό βάρος, καθώς τα άτομα που είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα παρουσιάζουν 19% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης UBC, ενώ οι γυναίκες με παχυσαρκία φαίνεται να διατρέχουν 5% υψηλότερο κίνδυνο από τους άνδρες. Μια τιμή WC πάνω από την τιμή αναφοράς τείνει επίσης να αυξάνει τον κίνδυνο UBC, υποδεικνύοντας άμεση αιτιώδη σχέση.

Δ.3 Καρκίνος Προστάτη

Ο προχωρημένος καρκίνος του προστάτη συνδέεται στενά με την παχυσαρκία, ενώ η σχέση με την εντοπισμένη νόσο βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση [49]. Παρόλο που ο ρόλος της παχυσαρκίας στην ανάπτυξη του PC εξακολουθεί να βρίσκεται υπό συζήτηση, προηγούμενες έρευνες έχουν δείξει ότι η ύπαρξη υψηλότερου BMI σε πληθυσμό χωρίς καρκίνο συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο μελλοντικής θνησιμότητας που σχετίζεται με PC [50].

Εντοπίστηκαν 11 μετα-αναλύσεις που μελετούσαν τη συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης PC και του BMI [16,19,31,51–58] [Πίνακας 1]. Σύμφωνα με 3 μελέτες, ούτε η συνολική επίπτωση του PC ούτε η επίπτωση του εντοπισμένου PC συνδέονται στατιστικά σημαντικά με την παχυσαρκία [16,51,55], ενώ ο προχωρημένος ή επιθετικός καρκίνος του προστάτη σχετίζεται με το υπερβολικό σωματικό βάρος (RR που κυμαίνεται από 1.06 έως 1.14) [19,51,55]. Άλλες ανθρωπομετρικές μετρήσεις πέραν του BMI (π.χ. WC, ενήλικο ύψος, WHR) φαίνεται να συνδέονται θετικά με την εμφάνιση PC. Το WC αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης PC έως και 56% εάν είναι πάνω από 102 cm σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης με 4.728 περιπτώσεις PC, ενώ μια αύξηση 10 cm στο ύψος αυξάνει τον κίνδυνο κατά 2% [51,57][Πίνακας 4].

Όσον αφορά τα υπέρβαρα άτομα, μια μελέτη έδειξε 14% αυξημένο κίνδυνο για PC για αυτό το φάσμα BMI (RR:1.14; 95%CI: 1.00-1.31) [16]. Με βάση την γεωγραφική κατανομή, η συσχέτιση μεταξύ της επίπτωσης του PC και του ΔΜΣ είναι μεγαλύτερη στην Ασία από ό,τι στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική [59]. Δύο αναλύσεις δόσης-απόκρισης για επιθετικό ή προχωρημένο PC έδειξαν σημαντική γραμμική σχέση με το BMI για κάθε αύξηση κατά 5 kg/m² (RR 1.07-1.09) [54,58], ενώ μία μελέτη δεν απέδωσε στατιστική σημαντικότητα (RR:1.04; 95% CI: 0.99- 1.09) [31]. Η επίπτωση του εντοπισμένου ή μη επιθετικού PC φαίνεται να σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τον δείκτη μάζας σώματος (για κάθε αύξηση κατά 5kg/m²), με RR που κυμαίνονται από 0.94 έως 0.96 [31,54,58]. Μια υπόθεση για αυτή την αντίστροφη σχέση είναι ότι οι παχύσαρκοι άνδρες έχουν μεγαλύτερων διαστάσεων προστάτη, γεγονός που καθιστά δύσκολη την έγκαιρη ανίχνευση του PC, επιτρέποντας στον καρκίνο να εξελιχθεί σε επιθετικό-προχωρημένο στάδιο [60]. Καθώς η αύξηση του BMI κατά 5 kg/m² έχει συσχετισθεί με 15% υψηλότερο κίνδυνο ανίχνευσης PC και 37% υψηλότερο κίνδυνο ανίχνευσης υψηλού βαθμού PC κατά τη βιοψία, μια τροποποιημένη και πιο επιθετική στρατηγική βιοψίας μπορεί να έχει νόημα για τους άνδρες με παχυσαρκία [56]. Πρόσφατες μελέτες έχουν αμφισβητήσει τη σχέση μεταξύ του BMI και της συχνότητας εμφάνισης PC, αποδίδοντας τις όποιες εμφανείς συνδέσεις σε παραλειπόμενες διαγνώσεις λόγω των μεγαλύτερου μεγέθους προστατών που παρατηρούνται σε άνδρες με υπερβολικό σωματικό βάρος. Όταν οι αναλύσεις προσαρμόστηκαν για το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA), τον χρυσό κανόνα για τον έλεγχο του PC, οι υπέρβαροι άνδρες παρουσίασαν 3.43% χαμηλότερα επίπεδα PSA, ενώ τα παχύσαρκα άτομα 12.9%. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται είτε σε χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης, είτε στην επίδραση της αιμοδιάλυσης, η οποία προκύπτει από τους μεγαλύτερους όγκους πλάσματος που παρατηρούνται σε άτομα με παχυσαρκία.

Πίνακας 4: Συσχετίσεις του BMI και άλλων ανθρωπομετρικών δεικτών με τον κίνδυνο ανάπτυξης ουρολογικών καρκίνων ανά ανατομική περιοχή με βάση το πρόγραμμα WCRF (έγινε βιβλιογραφική αναζήτηση για τον δείκτη VAI)

Refs	Strength of evidence	Anatomic Site	Histologic Type	Summary risk estimate per 5 kg/m ² BMI increase (95% CI)	BMI	WC	WHR	Adult attained height	VAI
a	Convincing	Renal	Adeno-carcinoma	Men: 1.29 (1.23- 1.36) Women: 1.28 (1.24- 1.32)	++	++	++	+	-(d)
b	Probable	Prostate	Advanced Prostate	1.08 (1.04, 1.12)	+	+	+	+	-(e, f)
c	Limited- No conclusion	Urinary Bladder	TCC	Men:(0.93-1.10) Women:1.03 (0.94-1.14)					N/A

++ Convincing increased cancer risk, + probable increased cancer risk, - no relation to increased cancer risk, BMI: Body Mass Index, CI: confidence Interval; TCCL Transitional Cell Carcinoma; WC: Waist Circumference, WHR: Waist to Hip Ratio, WCRF: World Cancer Research Fund, VAI: Visceral Adiposity Index, N/A: not applicable

a) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.

b) Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and kidney cancer. Available at dietandcancerreport.org
World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.

c) Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and prostate cancer. Available at dietandcancerreport.org

d) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.
Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and bladder cancer. Available at dietandcancerreport.org

e) [61]

f) [62]

g) [63]

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα που να συσχετίζουν τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης με το VAI. Δεν υπάρχουν ακόμη στοιχεία για συσχέτιση μεταξύ σπλαχνικής παχυσαρκίας και καρκίνου του προστάτη. [63] Ο υψηλότερος ΔΜΣ σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου υψηλού βαθμού μόνο σε ασθενείς με περισσότερο VAT.[64][62]. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για TC.

Όταν οι αναλύσεις προσαρμόζονται ως προς τα επίπεδα PSA, τα αποτελέσματα της ψηφιακής ορθικής εξέτασης και τα μεγέθη του προστάτη, πολλά αποτελέσματα από τις αναλύσεις υποομάδων γίνονται στατιστικά σημαντικά, υποδηλώνοντας ότι η σχέση μεταξύ του BMI και καρκίνου του προστάτη είναι πιθανώς μεροληπτική, εάν δεν ληφθούν υπόψη οι παραλειπόμενες διαγνώσεις [52,56]. Συνολικά, τα χαμηλότερα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης σε παχύσαρκα άτομα συνδέονται παραδόξως με χαμηλότερη επίπτωση εντοπισμένου PC και υψηλότερο κίνδυνο προχωρημένου PC [19].

Συνοψίζοντας, ενώ το επιθετικό PC σχετίζεται σημαντικά με το αυξημένο σωματικό βάρος και την παχυσαρκία (έως 14% για BMI πάνω από την τιμή αναφοράς και 56% για WC), η σύνδεσή τους με την εντοπισμένη νόσο παραμένει αδιευκρίνιστη. Η σχετιζόμενη με την παχυσαρκία μείωση του PSA και η τροποποιημένη έκκριση μεταβολικών και σεξουαλικών ορμονών περιπλέκουν τη διάγνωση, αναδεικνύοντας την ανάγκη για μια πιο επιθετική στρατηγική βιοψίας σε άνδρες με παχυσαρκία.

Δ.4 Καρκίνος Όρχεων

Οι germ-cell tumors (όγκοι των γεννητικών κυττάρων), οι οποίοι προσβάλλουν συχνότερα τους νεότερους άνδρες κατά την τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής τους, είναι ο συνηθέστερος τύπος καρκίνου των όρχεων (90-95%), ο οποίος αποτελεί περίπου το 1-1.5% όλων των ανδρικών κακοηθειών [65]. Λόγω του χαμηλού επιπολασμού του, έχουν γίνει ελάχιστες έρευνες σε αυτόν τον τομέα και ως εκ τούτου, ο TC δεν θεωρείται ακόμη ως κακοήθεια που σχετίζεται με την παχυσαρκία [18,66]. Στην παρούσα μελέτη, συμπεριλήφθηκε μόνο μία μετα-ανάλυση (που περιλάμβανε 14,262 περιπτώσεις) η οποία αξιολογούσε την πιθανή συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και TC [Πίνακας 1]. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια θετική συσχετιζόμενη τάση μεταξύ του ενήλικου ύψους ανά 5 cm αύξησης και του κινδύνου TC (OR: 1.13; 95% CI: 1.07-1.19)- ενώ το BMI βρέθηκε στατιστικά μη σημαντικό για τα άτομα με παχυσαρκία και μάλιστα προστατευτικό για τα υπέρβαρα (OR:0.92; 95% CI: 0.86-0.98) [67]. Παρόλο που υπάρχει μια τάση για αντίστροφη σχέση μεταξύ υψηλού BMI μητέρας και υψηλότερου κινδύνου TC των αρσενικών απογόνων, τα δεδομένα παραμένουν στατιστικά μη σημαντικά (OR:0.82; 95% CI: 0.65-1.02) [67].

Συνολικά, τα υπάρχοντα αποτελέσματα μελετών έχουν υποδείξει ότι ο κίνδυνος TC σχετίζεται με το ενήλικο ύψος, ενώ είναι ανεξάρτητος από το BMI του απογόνου και της μητέρας.

Δ.5 Περιορισμοί των Επιδημιολογικών Μελετών και Μετα-Αναλύσεων

Κατά την ερμηνεία των μετα-αναλύσεων που συμπεριλήφθηκαν, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εγγενή ζητήματα των αρχικών μελετών. Οι μετρήσεις του BMI και της WC δεν ήταν σταθερές με αποκλίσεις από τα κριτήρια που είχαν καθοριστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ενώ αντί για αντικειμενικές μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν κυρίως ερωτηματολόγια αυτο-αναφοράς, γεγονός που μπορεί να επηρέασε την ακρίβεια των αποτελεσμάτων. [19,31,40,47,52]. Άλλες αναλύσεις ανέφεραν χαμηλό ποσοστό ανταπόκρισης μεταξύ των ομάδων ελέγχου, μικρό αριθμό επιλέξιμων μελετών και περιορισμένη στατιστική ισχύ [28,38,45]. Επιπλέον, πολλές αναλύσεις χρησιμοποίησαν δεδομένα από μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case-control) που είναι επιρρεπείς σε σφάλματα επιλογής (selection bias), σε αντίθεση με τις προοπτικές μελέτες κοόρτης. Ορισμένες έρευνες ανέφεραν σημαντική ετερογένεια στα αποτελέσματά τους [19,48,50,51], ενώ τα σφάλματα δημοσίευσης πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη στην ερμηνεία των συστηματικών ανασκοπήσεων. Τέλος, ενώ η διάμεση βαθμολογία αναφοράς PRISMA θεωρήθηκε επαρκής, το εργαλείο AMSTAR-2 προσδιόρισε ότι το 54,2% των ανασκοπήσεων είχε χαμηλή ή κρίσιμα χαμηλή μεθοδολογική ποιότητα.

Ε. Συμπέρασμα

Πρόκειται για την πρώτη συστηματική προσέγγιση που αξιολογεί την αιτιώδη συσχέτιση της παχυσαρκίας με τις 4 επικρατέστερες ουρολογικές κακοήθειες, χρησιμοποιώντας δεδομένα από μετα-αναλύσεις. Η διάμεση βαθμολογία PRISMA υποδεικνύει αξιοπρεπή ποιότητα αναφοράς των μετα-αναλύσεων που συμπεριλήφθηκαν, ενώ η μεθοδολογική ποιότητα θεωρήθηκε κυρίως χαμηλή ή κρίσιμα χαμηλή.

Σύγχρονα στοιχεία που προέρχονται από μετα-αναλύσεις υποδεικνύουν ότι το BMI σχετίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη KC-UBC-προχωρημένο PC (20-82 %, 10-19 % και 6-14 %, αντίστοιχα), ενώ για το TC το ενήλικο ύψος (κάθε αύξηση κατά 5 cm) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κατά 13%. Τα υπέρβαρα άτομα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για UBC (7-12%) και PC (14%), σε σύγκριση με τους μη υπέρβαρους ομολόγους τους. Η ασιατική καταγωγή φαίνεται να αυξάνει επίσης τον κίνδυνο νεφρικό καρκίνο, ενώ η αυστραλιανή και η ευρωπαϊκή καταγωγή αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο ουροδόχου κύστης. Οι παχύσαρκες γυναίκες τείνουν να είναι πιο επιρρεπείς στον κίνδυνο UBC (5%) και KC (3.3%) από ό,τι οι παχύσαρκοι άνδρες.

Η κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν αυτή την πολύπλοκη συσχέτιση είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη νέων προληπτικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων για την πρόληψη των εκδηλώσεων που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης και της εξέλιξης του ουρολογικού καρκίνου.

ΣΤ. Αναφορές

- [1] Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer* 2021;127:3029–30. <https://doi.org/10.1002/cncr.33587>.
- [2] Christodoulatos GS, Spyrou N, Kadillari J, Psallida S, Dalamaga M. The Role of Adipokines in Breast Cancer: Current Evidence and Perspectives. *Curr Obes Rep* 2019;8:413–33. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00364-y>.
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [4] Mitchell KA, Williams H. Emerging genomic biomarkers for improving kidney, prostate, and bladder cancer health disparities outcomes. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2022;40:126–32. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.04.024>.
- [5] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>.
- [6] Zi H, He SH, Leng XY, Xu XF, Huang Q, Weng H, et al. Global, regional, and national burden of kidney, bladder, and prostate cancers and their attributable risk factors, 1990–2019. *Mil Med Res* 2021;8. <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00354-z>.
- [7] Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol* 2018;74:784–95. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.001>.
- [8] Al-Bayati O, Hasan A, Pruthi D, Kaushik D, Liss MAMA. Systematic review of modifiable risk factors for kidney cancer. vol. 37. Elsevier Inc.; 2019. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.12.008>.
- [9] Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid ARA. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones* 2016;48:228–38.
- [10] Obesity and overweight n.d. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed April 5, 2022).
- [11] Sung H, Siegel RL, Torre LA, Pearson-Stuttard J, Islami F, Fedewa SA, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. *CA Cancer J Clin* 2018;69:caac.21499. <https://doi.org/10.3322/caac.21499>.
- [12] Obesity n.d. https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1 (accessed June 8, 2022).

- [13] Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:231–40. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30026-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30026-9).
- [14] Aicr, WCRF. Body fatness and weight gain and the risk of cancer. n.d.
- [15] De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. vol. 2013. 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/291546>.
- [16] Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CLL, Anis AHAAH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-88>.
- [17] Obesity and carcinogenesis: Historical perspective Obesity and carcinogenesis: historical perspective 1'2 1987. <https://doi.org/10.1093/ajcn/45.1.271>.
- [18] How many cancers are linked to obesity & inactivity? | WCRF International n.d. <https://www.wcrf.org/researchwefund/how-many-cancers-are-actually-linked-to-obesity-and-physical-activity/> (accessed June 8, 2022).
- [19] Fang X, Wei J, He X, Lian J, Han D, An P, et al. Quantitative association between body mass index and the risk of cancer: A global Meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2018;143:1595–603. <https://doi.org/10.1002/ijc.31553>.
- [20] Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* 2019;92:121–35. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>.
- [21] No Title n.d. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/prostate-cancer-statistics/> (accessed June 8, 2022).
- [22] Gill E, Sandhu G, Ward DG, Perks CM, Bryan RT. The sirenic links between diabetes, obesity, and bladder cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms222011150>.
- [23] No Title n.d. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/kidney-cancer-statistics/> (accessed June 8, 2022).
- [24] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- [25] Gao Y, Li J, Ma X, Wang J, Wang B, Tian J, et al. The value of four imaging modalities in diagnosing lymph node involvement in rectal cancer: an overview and adjusted indirect comparison. *Clin Exp Med* 2019. <https://doi.org/10.1007/s10238-019-00552-z>.
- [26] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
- [27] Freisling H, Arnold M, Soerjomataram I, O'Doherty MGGMGMGGMG, Ordóñez-Mena JMMJMJMM, Bamia C, et al. Comparison of general obesity and measures of body fat distribution in older adults in relation to cancer risk: Meta-analysis of individual participant data of seven prospective cohorts in Europe. *Br J Cancer* 2017;116:1486–97. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.106>.
- [28] Purdue MP, Moore LE, Merino MJ, Boffetta P, Colt JS, Schwartz KL, et al. An investigation of risk factors for renal cell carcinoma by histologic subtype in two case-control studies. *Int J Cancer* 2013;132:2640–7. <https://doi.org/10.1002/ijc.27934>.
- [29] Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: A metabolic disease. *Nat Rev Urol* 2010;7:277–85. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.47>.
- [30] Diet, nutrition, physical activity and kidney cancer | Enhanced Reader n.d. [moz-extension://9385890a-d88f-4395-beaf-2447fcf12ff5/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.wcrf.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2021%2F02%2Fkidney-cancer-report.pdf](https://www.wcrf.org/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.wcrf.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2021%2F02%2Fkidney-cancer-report.pdf) (accessed June 13, 2022).
- [31] Keum NN, Greenwood DCDCDC, Lee DHH oo. DHHDH oo. H, Kim R, Aune D, Ju W, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju428>.
- [32] Mathew A, George PSPSPS, Ildaphonse G. Obesity and kidney cancer risk in women - A meta-analysis (1992-2008). *Asian Pacific J Cancer Prev* 2009;10:471–8.
- [33] Callahan CLCL, Hofmann JN, Corley DADA, Zhao WKWK, Shuch B, Chow WHW-H, et al. Obesity and renal cell carcinoma risk by histologic subtype: A nested case-control study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2018;56:31–7. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.07.002>.
- [34] Liu X, Sun QQ, Hou H, Zhu K, Wang Q, Liu H, et al. The association between BMI and kidney cancer risk An updated dose-response meta-analysis in accordance with PRISMA

- guideline. *Med (United States)* 2018;97. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012860>.
- [35] Xue K, Li FFF-FFF, Chen YWY-WYW, Zhou YHY-HYH, He J. Body mass index and the risk of cancer in women compared with men: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:94–105. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000231>.
- [36] Hidayat K, Du X, Shi B-M. Body fatness at a young age and risks of eight types of cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev* 2018;19:1385–94. <https://doi.org/10.1111/obr.12705>.
- [37] Wang F, Xu Y. Body mass index and risk of renal cell cancer: A dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer* 2014;135:1673–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.28813>.
- [38] Ildaphonse G, George PSPS, Mathew A. Obesity and kidney cancer risk in men - A meta-analysis (1992-2008). *Asian Pacific J Cancer Prev* 2009;10:279–86.
- [39] Bergström A, Hsieh C-C, Lindblad P, Lu C-M, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer – a quantitative review. *Br J Cancer* 2001;85:984–90. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.2040>.
- [40] Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X).
- [41] Argyrakopoulou G, Dalamaga M, Spyrou N, Kokkinos A. Gender Differences in Obesity-Related Cancers. *Curr Obes Rep* 2021;10:100–15. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00426-0>.
- [42] Reitsma MB, Fullman N, Ng M, Salama JS, Abajobir A, Abate KH, et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: A systematic analysis from the global burden of disease study 2015. *Lancet* 2017;389:1885–906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30819-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30819-X).
- [43] Sun J-WJW, Zhao L-GLGL-G, Yang Y, Ma X, Wang Y-YYYY-Y, Xiang YBY-B. Obesity and risk of bladder cancer: A dose-response meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One* 2015;10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119313>.
- [44] Aicr, WCRF. Diet, nutrition, physical activity and bladder cancer. n.d.
- [45] Tzelves L, Xenou D, Skolarikos A, Varkarakis I, Deliveliotis C, Terpos E, et al. Association of obesity and other anthropometric characteristics with bladder cancer risk: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. vol. 26. Zerbinis Publications; 2021.
- [46] Zhao L, Tian X, Duan X, Ye Y, Sun M, Huang J. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget* 2017;8:33990–4000. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16722>.
- [47] Qin QQ, Xu X, Wang X, Zheng XYX-YXY. Obesity and risk of bladder cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2013;14:3117–21. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.5.3117>.
- [48] Choi JB, Kim JH, Hong SH, Han K Do, Ha US. Association of body mass index with bladder cancer risk in men depends on abdominal obesity. *World J Urol* 2019;37:2393–400. <https://doi.org/davies>.
- [49] Aicr, WCRF. Diet, nutrition, physical activity and prostate cancer. n.d.
- [50] Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2011;4:486–501. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0229>.
- [51] MacInnis RJRJ, English DRDR. Body size and composition and prostate cancer risk: Systematic review and meta-regression analysis. vol. 17. 2006. <https://doi.org/10.1007/s10552-006-0049-z>.
- [52] Harrison S, Tilling K, Turner ELELEL, Martin RMRM, Lennon R, Lane JAA, et al. Systematic review and meta-analysis of the associations between body mass index, prostate cancer, advanced prostate cancer, and prostate-specific antigen. *Cancer Causes Control* 2020;31:431–49. <https://doi.org/10.1007/s10552-020-01291-3>.
- [53] Berger FFFF, Leitzmann MFMF, Hillreiner A, Sedlmeier AMAM, Prokopidi-Danisch MEME, Burger M, et al. Sedentary behavior and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. vol. 12. American Association for Cancer Research Inc.; 2019. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-19-0271>.
- [54] Xie B, Zhang G, Wang X, Xu X. Body mass index and incidence of nonaggressive and aggressive prostate cancer: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget* 2017;8:97584–92. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20930>.
- [55] Zhang X, Zhou G, Sun B, Zhao G, Liu D, Sun J, et al. Impact of obesity upon prostate cancer-associated mortality: A meta-analysis of 17 cohort studies. *Oncol Lett* 2015;9:1307–12.

- <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2841>.
- [56] Hu MBM-BMBM-B, Liu SHS-H, Jiang H-WHWH-W, Bai PDP-DPDP-D, Ding Q. Obesity affects the biopsy-mediated detection of prostate cancer, particularly high-grade prostate cancer: A dose-response meta-analysis of 29, 464 patients. *PLoS One* 2014;9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106677>.
- [57] Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MII, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: Meta-analysis. vol. 36. Springer International Publishing; 2013.
- [58] Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer—a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012;23:1665–71. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr603>.
- [59] Shi J, Zhao L, Gao YY, Niu M, Yan M, Chen Y, et al. Associating the risk of three urinary cancers with obesity and overweight: an overview with evidence mapping of systematic reviews. *Syst Rev* 2021;10. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01606-8>.
- [60] Freedland SJ, Platz EA. Obesity and prostate cancer: Making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol Rev* 2007;29:88–97. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxm006>.
- [61] Vrieling A, Kampman E, Knijnenburg NC, Mulders PF, Sedelaar JPM, Baracos VE, et al. Body Composition in Relation to Clinical Outcomes in Renal Cell Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018;4:420–34. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.009>.
- [62] Ohwaki K, Endo F, Hattori K. Visceral adipose tissue measured by computed tomography and high-grade prostate cancer after radical prostatectomy. *Int J Obes* 2015;39:1659–61. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.111>.
- [63] Silveira EAEA, Kliemann N, Noll M, Sarrafzadegan N, de Oliveira C, Oliveira C. Visceral obesity and incident cancer and cardiovascular disease: An integrative review of the epidemiological evidence. *Obes Rev* 2021;22:e13088. <https://doi.org/10.1111/obr.13088>.
- [64] Yoon YSYS, Kwon ARR, Lee YKYKYKYK, Oh SWSWSWSW. Circulating adipokines and risk of obesity related cancers: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract* 2019;13:329–39. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2019.03.006>.
- [65] Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol* 2011;60:304–19. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.038>.
- [66] Obesity, weight and cancer risk - Preventing cancer | World Cancer Research Fund n.d. <https://www.wcrf-uk.org/preventing-cancer/what-can-increase-your-risk-of-cancer/obesity-weight-and-cancer-risk/> (accessed July 7, 2022).
- [67] Alam SS, Cantwell MM, Cardwell CR, Cook MB, Murray LJ. Maternal body mass index and risk of testicular cancer in male offspring: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2010;34:509–15. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.07.006>.