

Fiziksel aktivite üroonkolojik kanser insidansını azaltır mı?

Does physical activity decrease incidence of urooncologic cancers?

Dr. Evren Süer, Dr. Çağatay Göğüş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Son yıllarda fiziksel aktivitenin birçok farklı kanserde koruyucu etkisi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Bu derlemede ürogenital kanserler ile fiziksel aktivite arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ürogenital kanserler içinde fiziksel aktivite ile ilişkisi en çok araştırılmış olan kanserler prostat ve renal hücreli kanserdir. Mesane ve testis kanserleri için ise literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Bu değerlendirme sonucu prostat kanseri ve renal hücreli kanser gelişiminde belirgin fiziksel aktivite ile kanser riskinde azalma olmakla birlikte bu anlamlı bulunmamıştır. Prostat ve renal hücreli kanserden farklı olarak mesane ve testis kanseri veritabanı incelendiğinde ise fiziksel aktivite ile kanser gelişimi arasındaki herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Gelecek çalışmalar fiziksel aktivitenin kişisel bildirim ile ilgili gelişmeleri ve egzersiz tipi, süresi ile belli parametreleri temel alarak hayat süresince etkili olan objektif veriler üzerinden gerçekleştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: kanser, korunma, fiziksel aktivite

İletişim (✉): cagataygogus@gmail.com

ABSTRACT

In last years, studies regarding the protective effect of physical activity on different types of cancers were performed. The present review evaluates the correlation between physical activity and genitourinary cancers. Prostate and renal cell cancer are the two mostly studied cancer types evaluating the role of physical activity. However, there has not been sufficient data for bladder and testis cancers in literature. Literature suggests a weak inverse relation of physical activity to risk of prostate and renal cell cancer development although this was not significant. In contrast to prostate and renal cell cancer, available data show that physical activity is not associated with bladder or testicular cancer. Future research should include improvements in self-reported activity measures and incorporation of objective assessments of physical activity over the life course in order to more precisely characterize types, parameters, and timing of physical activity in relation to genitourinary cancers.

Key words: cancer, prevention, physical activity

Son 20 yıl içerisinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar fiziksel aktivitenin kanser gelişimini önleyici etkisi üzerine oldukça önemli sonuçlar vermiştir. Bu konuda önemli ilerlemeler olsa da kolon, meme ve endometrium kanserleri dışında kanser ve fiziksel aktivite arasındaki koruyucu ilişkinin niteliği net olarak ortaya konulamamıştır (1). Burada egzersizin objektif olarak değerlendirilme zorluğu, süresi ve aktivite sıklığı araştırılması gereken konular olarak önümüzde durmaktadır. Bununla beraber fiziksel aktivitenin faydasının yaş, ırk, aile hikayesi ve vücut kitle indeksi gibi faktörlere bağlı olarak değişip değişmeyeceği bilinmemektedir (1). Fiziksel aktivite dışında beslenme düzeni, alkol tüketimi, sigara kullanımı ve diğer davranışsal özellikler gibi faktörlerinde kanser gelişim riski üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir.

Bu değerlendirmede amaçlanan fiziksel aktivite ile genitouriner sistem kanserleri arasındaki ilişkinin ortaya konmasıdır. Literatürde özellikle prostat ve böbrek kanserleri ile fiziksel aktivite arasındaki ilişki daha çok çalışılmış olmakla beraber, mesane ve testis kanserleri konusunda yayınlanan çalışma sayısı kısıtlıdır.

“Literatürde fiziksel aktivitenin prostat kanserinin önlenmesinde faydalı olduğuna dair çalışmalar çoğunlukta iken, herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren yayınlarda söz konusudur.”

Prostat kanseri

Prostat kanserinin önlenmesi ve fiziksel aktivite arasındaki ilişki, genitouriner sistem tümörleri arasında en çok çalışılmış ve kısmen net sonuçlar vermiş hasta popülasyonudur. Fiziksel aktivite erişkin prostat kanserlerinin önlenmesinde etkili, modifiye edilebilir bir faktör olarak önümüzde durmaktadır (2). Fiziksel aktivitenin prostat kanseri riskini belli mekanizmaları düzenleyerek azaltabileceği düşünülmektedir. Fiziksel aktivitenin androjen, insülin ve insülin büyüme faktörü (IGF) gibi onkojenik potansiyele sahip endojen hormonları azaltarak kanser riskini azaltabileceği varsayılmaktadır (3,4). Ek olarak obeziteye engel olarak agresif prostat kanserinin gelişimine engel olabilir.

“Elde edilen avantajın çok büyük olmadığı ancak fiziksel aktivitenin genel olarak olumlu etkisi nedeniyle küçük de olsa prostat kanseri insidansını azalttığı söylenebilir.”

Bunlara ilave olarak fiziksel aktivite immün mekanizmaları ve antioksidan etkinliğini düzenleyerek prostat kanserinin gelişme riskini azaltabilir (3,4).

Literatürde fiziksel aktivitenin prostat kanserinin önlenmesinde faydalı olduğuna dair çalışmalar çoğunlukta iken, herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren yayınlarda söz konusudur. Friedenreich ve ark'ının toplam 250 epidemiyolojik çalışmayı değerlendirdiği analizinde kanser önlenmesi ve fiziksel aktivite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu analizin sonuçlarına göre kolon ve meme kanseri ile bu ilişki net olarak saptanmıştır. Prostat, endometrium ve akciğer kanserinin önlenmesi ile fiziksel aktivite arasındaki ilişki ise olası olarak tespit edilmiştir (5,6). Aynı grubun yakın tarihte yayınlanan ve 15 Avrupa ülkesini kapsayan epidemiyolojik çalışmasında ise fiziksel aktivitenin kolon, meme ve endometrium kanseri insidansında düşmeye neden olduğu gösterilmiş, aynı ilişki prostat, akciğer ve over kanserleri için ise var olmakla beraber daha az olarak tespit edilmiştir (1). Sadece erkeklerin değerlendirildiği benzer bir diğer büyük çalışmada ise yaşam boyu yapılan iş zamanı fiziksel aktivitenin kolon ve prostat kanserlerine karşı koruyucu bir etkisi olduğu belirtilmiştir (7).

Physicians Health study (PHS), beta karoten ve düşük doz aspirin kullanımının değerlendirildiği 22071 erkek doktoru kapsayan, randomize plasebo kontrollü bir çalışma olarak 1996 yılında yayınlanmıştır. Liu ve ark. 2000 yılında bu hasta popülasyonunu prostat kanseri gelişimi açısından değerlendirmişlerdir (8). Hastalara birer soru formu gönderilip günlük iş sırasındaki hareketlilikleri sorgulanmıştır. Terleme hareketliliğinin belirtisi olarak ele alınıp ona göre hastalar sınıflandırılmıştır. Tüm gruplar değerlendirildiğinde egzersiz ve prostat kanseri gelişimi açısından herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada terleme gibi subjektif bir egzersiz kriterinin geriye dönük olarak sorgulanıp,

esas parametre olarak değerlendirilmesi bu çalışmanın sonuçları hakkında soru işaretleri bırakmıştır. Wiklund ve ark'ları da yaşam boyu yapılan fiziksel aktivitenin prostat kanseri insidansını azaltmadığını belirterek, fiziksel aktivitenin gerek lokalize hastalık gerekse agresif prostat kanserine karşı koruyucu bir rolü olmadığını vurgulamışlardır (9). Pierotti ve ark'larının vaka-kontrol çalışmasında 1991-2002 yılları arasında tanı almış 1294 prostat kanseri hastası ve 1451 kontrol hastası egzersiz yönünden karşılaştırılmıştır (10). İş zamanı fiziksel aktivite ve boş zamanlardaki fiziksel aktivite değerlendirme altına alınmış, 30-39 ve 50-59 yaş aralığında iş zamanı egzersiz yapanlarda prostat kanseri riski daha düşük olarak tespit edilmiştir. Boş zamanlardaki egzersiz ile prostat kanseri gelişimi açısından herhangi bir bağlantı gösterilememiştir. Johnsen ve ark "European Prospective investigation into Cancer and Nutrition" çalışma grubunda prostat kanseri insidansı ile iş zamanı ve boş zamandaki fiziksel aktivitenin ilişkisini değerlendirmişlerdir (11). Toplam 127923 erkek içerisinde ortalama 8 yıllık takip süresince 2458 prostat kanseri vakası tespit edilmiştir. Yapılan cox regresyon analizinde iş zamanı gerçekleştirilen fiziksel aktivite prostat kanseri insidansını azaltan bağımsız bir etken olarak gösterilmiştir. Yakın tarihte yayınlanmış bir derlemede toplam 40 çalışma derlemeye dahil edilmiş, bunların 22'sinde küçük de olsa fiziksel aktivitenin prostat kanserini azalttığı gösterilmiştir (12). Geri kalan çalışmaların 14'ünde herhangi bir ilişki saptanmamış, 4'ünde ise prostat kanseri riskinin fiziksel aktivite ile artış gösterdiği belirtilmiştir. Liu ve ark ise toplam 19 kohort ve 24 vaka-kontrol çalışmasını değerlendirdikleri meta-analizin sonuçlarını yayınlamışlardır (13). Bu meta-analizin sonucuna göre total fiziksel aktivitenin prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Özellikle 20-65 yaş arası dönemde iş zamanında fiziksel aktivitenin prostat kanseri insidansını belirgin olarak azalttığı vurgulanmıştır. Boş zamanlardaki fiziksel aktivitenin etkisinin sınırdaki etkin düzeyde olduğu gösterilmiştir. Yüksek kalitedeki çalışmalar değerlendirildiği zaman iş zamanındaki fiziksel aktivitenin prostat kanseri insidansını %14, boş zamanlardaki fiziksel aktivitenin ise %3 oranında azalttığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak değerlendirildiğinde prostat kanseri ürogenital kanserler içerisinde fiziksel aktivite ile ilişkisi en çok araştırılmış kanser olarak durmaktadır. Elde edilen avantajın çok büyük olmadığı ancak fiziksel aktivitenin genel olarak olumlu etkisi nedeniyle küçük de olsa prostat kanseri insidansını azalttığı söylenebilir.

Renal hücreli kanser

renal hücreli kanser (RHK) dünya genelinde artış gösteren bir ürogenital kanser olup, tüm ürogenital kanserler içinde 3.sıklıkta izlenmektedir (14). Bunu her ne kadar gö-rüntüleme yöntemlerine bağlamak doğal olsa da biraz kolaylık olarak da kabul edilebilir. Özellikle obezite ve sedanter yaşamın arttığı batı ülkelerinde RHK'in artması mutlaka araştırılması gereken bir konu olarak kabul edilmiş ve bu konuda birçok çalışma yayınlanmıştır. EAU kılavuzlarında obezite RHK için anlamlı bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (15). Bu nedenle obeziteyi önleyecek en önemli faktör olan fiziksel aktivitenin etkilerini değerlendirmek bu konuda daha aydınlatıcı olacaktır.

Bu konudaki bilgiler şu an için sınırlı olarak kabul edilmelidir. Daha önceden yayınlanan çalışmalarda özellikle erkeklerdeki fiziksel inaktivitenin RHK için anlamlı risk oluşturduğu vurgulanmıştır. Bu konuda gerçekleştirilmiş İsveç kohort çalışması (16) ile bazı vaka-kontrol çalışmaları (17,18) bu bulguyu desteklemiştir. Bu çalışmaların bazısında iş zamanı yapılan fiziksel aktivite faydalı bulunurken, birinde ise boş zamanlarda yapılan fiziksel aktivitenin RHK'e karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir (16-18). Colli ve ark ABD'de 2003-2004 yılları arasında RHK tanısı almış hastaları değerlendirmişler ve fiziksel aktivitenin özellikle erkeklerde RHK insidansını anlamlı derecede azalttığını göstermişlerdir (19). Moore ve ark bu geniş bir kohort çalışması gerçekleştirmiş, çalışmaya 482386 kişi dahil edilmiştir (20). Ortalama 8 yıllık takipte toplam 1283 hastada RHK gelişmiş olup rutin fiziksel aktivite, devamlı egzersiz ve adölesan dönemdeki fiziksel aktivitenin RHK insidansını azalttığı gösterilmiştir. Yukarıdaki çalışmalardan

“...birçok çalışmada RHK ve fiziksel aktivite arasında ters bir ilişki gösterilmiş olsa da her çalışmanın bu yönde bilgi vermediği de unutulmamalıdır. Obezite'nin anlamlı bir risk faktörü olduğu RHK'de fiziksel aktivitenin RHK için koruyucu bir niteliği olduğu kabul edilebilir”

“Ürogenital kanserler içinde fiziksel aktivite ile ilişkisi en çok araştırılmış olan kanserler prostat ve renal hücreli kanserdir. “

farklı olarak Pan ve ark vaka-kontrol çalışmalarında yüksek kalori alımı ve obezite ile RHK insidansı arasında bir ilişki tespit etmiş olsa da, fiziksel aktivite ile bu ilişki gösterilememiştir (21). Birçok araştırmacı yine benzer şekilde RHK ile fiziksel aktivite arasında net bir ilişki gösterememişlerdir (22,23).

Sonuç olarak birçok çalışmada RHK ve fiziksel aktivite arasında ters bir ilişki gösterilmiş olsa da her çalışmanın bu yönde bilgi vermediği de unutulmamalıdır. Obezite'nin anlamlı bir risk faktörü olduğu RHK'de fiziksel aktivitenin RHK için koruyucu bir niteliği olduğu kabul edilebilir ancak bu konuda yayınlanacak bir meta-analiz ile daha net olarak konuşmak mümkün olacaktır.

Mesane kanseri

Mesane kanseri, testis tümörleri ile birlikte ürogenital kanserler içinde fiziksel aktivite ile ilişkisi en az araştırılan kanserdir. Gerçekleştirilen vaka-kontrol çalışmalarında elde edilen bulgular net sonuçlar vermemiştir. Özellikle vücut kitle indeksi (VKİ)'nin kimi çalışmalarda mesane kanseri insidansı üzerine etkin olduğu gösterilmişse de (24), etkin olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (25). Ancak fiziksel aktivite ile mesane kanserinin önlenmesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sayısı oldukça

sınırlı sayıdadır. Postmenapozal kadınlarda gerçekleştirilen bir çalışmada fiziksel aktivitenin mesane kanseri insidansını anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (26). Ancak 7588 Britanya'lı erkeğin katıldığı bir kohort çalışmasında yapılan fiziksel aktivite ile mesane kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (27). Holick ve ark geniş bir mesane kanseri serisinde VKİ, boy ve boş zamanlarda yapılan egzersiz ile mesane kanseri insidansı arasında net bir ilişki ortaya koyamamışlardır (28). Koebnick ve ark 471760 sağlıklı kişinin katıldığı bir çalışmada, takip süresince 1719 hastaya mesane kanseri tanısının konulduğunu belirtmişler, bu hastalarda VKİ arttıkça mesane kanseri insidansının da arttığını bildirmişlerdir (29). Ancak Holick ve ark çalışmasına benzer bir şekilde fiziksel aktivite ve kanser insidansı arasında herhangi bir ilişki gösterememişlerdir.

Sonuç olarak obezite için elde edilen bulgular daha anlamlı olarak bulunmuş, fiziksel aktivite ile mesane kanseri insidansı arasındaki ilişki netleştirilememiştir. Bununla beraber, obezitenin önüne geçmek için fiziksel aktivite üzerinde durulmalıdır.

Testis kanseri

Testis kanserlerinde yaş, inmemiş testis, infertilite ve aile faktörü gibi kesinleşmiş risk faktörleri bulunsa da fiziksel aktivitenin testis kanserlerindeki yeri tam olarak net değildir. Testosteron ve gonadotropinlerin adolesan dönem sonrası testis kanseri görülmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüş, fiziksel aktivitenin bu devrede hormonal seviye üzerinde etki göstererek testis kanseri gelişimi üzerinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (30,31) Bu konudaki bilgi şu an için yeterli gözükmemektedir. Srivastava ve ark (32), adölesan dönemde boş zamanlarda yapılan orta ve ağır fiziksel aktivite ile kanser riskinin

“Mesane ve testis kanseri için yorum yapmamızı sağlayacak genişlikte bir veri bulunmamakta, daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. “

arttığını göstermişse de bu çalışmadan farklı olarak fiziksel aktivitenin kanser riskini azaltabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (33,34). Litman ve ark ise sedanter bireylerde testis tümörü görülme oranının artmadığını, futbol ve basketbol gibi orta derecede spor yapanlarda ise riskin arttığını bildirmişlerdir (35).

Sonuç olarak, da testis tümörü ve fiziksel aktivite arasındaki ilişkinin niteliğini şu an için açıklamak pek mümkün gözükmemektedir.

Sonuçlar

Ürogenital kanserler içinde fiziksel aktivite ile ilişkisi en çok araştırılmış olan kanserler prostat ve renal hücreli kanserdir. Elimizdeki tek meta-analiz prostat kanserine yönelik yapılmış olup fiziksel aktivitenin kanser riskini azalttığını göstermiştir. RHK için fiziksel aktivitenin koruyucu olarak bildirildiği çalışmalar mevcut olsa da, bunun aksini bildiren yayınlarda mevcuttur. Ancak obezite RHK için bir risk faktörü olarak kabul edildiği için fiziksel aktivitenin RHK için koruyucu rolünden bahsedilebilir. Mesane ve testis kanseri için yorum yapmamızı sağlayacak genişlikte bir veri bulunmamakta, daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Friedenrich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. Eur J Cancer 2010; 46: 2593-2604.
2. Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin 2006; 56: 254-281.
3. Lehrer S, Diamond EJ, Stagger S, Stone NN, Stock RG. Increased serum insulin associated with increased risk of prostate cancer recurrence. Prostate 2002; 50: 1-3.
4. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. Science 1998; 279: 563-566.
5. Friedenreich, CM. Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 10: 287-301.
6. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. J Nutr 2002; 132: 3456-3464.
7. Parent ME, Rousseau MC, El-Zein M, Latreille B, Desy M, Siemiatycki J. Occupational and recreational physical activity during adult life and the risk of cancer among men. Cancer Epidemiology 2011; 35: 151-159.
8. Liu S, Lee IM, Linson P, Ajani U, Buring JE, Hennekens CH. A prospective study of physical activity and risk of prostate cancer in US physicians. Int J Epidemiol 2000; 29: 29-35.
9. Wiklund F, Lageros YT, Chang E et al. Lifetime physical activity and prostate cancer risk: a population based case control study in Sweden. Eur J Epidemiol 2008; 23: 739-746.
10. Pierotti B, Altieri A, Talamini R, et al. Lifetime physical activity and prostate cancer risk. Int J Cancer 2005; 114: 639-642.
11. Johnsen NF, Tjønneland A, Thomsen BL, et al. Physical activity and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. Int J Cancer 2009; 125: 902-908.

12. McCaughan YS. Potential for prostate cancer prevention through physical activity. *World J Urol* 2012; 30:167-179.
13. Liu Y, Hu F, Li D, Wang F, Zhu L, Chen W, Ge J, An R, Zhao Y. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2011; 60: 1029-1044.
14. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 245-257.
15. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Patard JJ, Mulders PF, Sinescu IC. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol*. 2010; 58: 398-406.
16. Bergstrom A, Moradi T, Lindblad P, et al. Occupational physical activity and renal cell cancer: A nationwide cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 1999; 83:186-191.
17. Tavani A, Zucchetto A, Dal Maso L, et al. Lifetime physical activity and the risk of renal cell cancer. *Int J Cancer* 2007; 9: 1977-1980.
18. Mahabir S, Leitzmann MF, Pietinen P, et al. Physical activity and renal cell cancer risk in a cohort of male smokers. *Int J Cancer*. 2004;108:600-605.
19. Colli JL, Busby JE, Amling CL. Renal cell carcinoma rates compared with health status and behavior in the United States. *Urology* 2009;73: 431-436.
20. Moore SC, Chow WH, Schatzkin A, et al. Physical activity during adulthood and adolescence in relation to renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 149-157.
21. Pan SY, DesMeules M, Morrison H, et al. Obesity, high energy intake, lack of physical activity, and the risk of kidney cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15: 2453-2460.
22. Melleme Garrd A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. III. Role of weight, physical activity, and reproductive factors. *Int J Cancer* 1994;56: 66-71.
23. Paffenbarger RS, Jr., Lee IM, Wing AL. The influence of physical activity on the incidence of site-specific cancers in college alumni. *Adv Exp Med Biol* 1992; 322:7-15.
24. Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM, Wen SW, Mao Y. Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol* 2004;159:259-268.
25. Schnohr P, Gronbaek M, Petersen L, Hein HO, Sorensen TI. Physical activity in leisure-time and risk of cancer: 14-year follow-up of 28,000 Danish men and women. *Scand J Public Health* 2005; 33:244-249.
26. Tripathi A, Folsom AR, Anderson KE. Risk factors for urinary bladder carcinoma in postmenopausal women. The Iowa Women's Health Study. *Cancer* 2002; 95:2316-2323.
27. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and risk of cancer in middle-aged men. *Br J Cancer* 2001; 85:1311-1316.
28. Holick CN, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Michaud DS. Prospective study of body mass index, height, physical activity and incidence of bladder cancer in US men and women. *Int J Cancer*. 2007;120:140-146.
29. Koebnick C, Michaud D, Moore SC, et al. Body mass index, physical activity, and bladder cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:1214-1221.
30. Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, et al. Epidemiology of testicular cancer: an overview. *Int J Cancer* 2005;116:331-339.
31. Wilmore, JH, Costill, DL. Hormonal Regulation of Exercise. In: Wilmore, JH.; Costill, DL., editors. *Physiology of sport and exercise*. Champaign, IL: Human Kinetics; 2004. p. 159-183
32. Srivastava A, Kreiger N. Relation of physical activity to risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 2000;151:78-87.
33. Cook MB, Zhang Y, Graubard BI, et al. Risk of testicular germ-cell tumours in relation to childhood physical activity. *Br J Cancer* 2008; 98:174-178.
34. United Kingdom Testicular Cancer Study Group. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. *BMJ* 1994; 308:1393-1399.
35. Littman AJ, Doody DR, Biggs ML, Weiss NS, Starr JR, Schwartz SM. Physical activity in adolescence and testicular germ cell cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2009; 20:1281-1290.