



ORIGINAL

Efecto de la cirugía bariátrica en el riesgo de cáncer de mama. Evaluación de la calidad de los metaanálisis

Mario Arturo González Mariño

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Recibido el 26 de abril de 2024; aceptado el 14 de junio de 2024



PALABRAS CLAVE

Besidad;
Procedimientos
quirúrgicos operativos;
Mama;
Neoplasias;
Riesgo

Resumen

Introducción: la obesidad se considera factor de riesgo para el cáncer de mama en mujeres posmenopásicas. En algunos metaanálisis se reporta la reversión de este riesgo con cirugía bariátrica. Sin embargo, se desconoce la calidad metodológica de estos estudios. Para evaluar revisiones sistemáticas que incluyan estudios no aleatorizados se utiliza la herramienta AMSTAR 2.

Objetivo: evaluar la calidad de los metaanálisis que examinan los efectos de la cirugía bariátrica sobre el riesgo de cáncer de mama.

Materiales y métodos: se realizó una revisión sistemática de estudios de metaanálisis utilizando los términos de búsqueda «Obesity surgical procedures and Breast Neoplasms» en las bases de datos PubMed, Embase, Scopus y *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Los metaanálisis finalmente seleccionados se calificaron con la herramienta de evaluación AMSTAR 2.

Resultados: las búsquedas en las bases de datos encontraron 87 artículos, de los cuales, luego de la selección y lectura completa de los artículos, finalmente se extrajeron 6 para el análisis cualitativo. Los metaanálisis revisados, utilizando la herramienta de evaluación AMSTAR 2, encontraron que la confianza general en los resultados fue críticamente baja.

Conclusiones: En los metaanálisis se mostró una asociación entre la cirugía bariátrica y un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Sin embargo, todos ellos tienen limitaciones importantes. En la evaluación, utilizando la herramienta de evaluación AMSTAR-2, se mostró que la confianza general en los resultados de los estudios evaluados fue críticamente baja.

© 2024 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Correo electrónico: marioar90@hotmail.com.

<https://doi.org/10.1016/j.senol.2024.100609>

0214-1582/© 2024 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS

Obesity;
Surgical procedures;
Breast;
Neoplasms;
Risk

Effect of bariatric surgery on the risk of breast cancer. Quality assessment of meta-analyses**Abstract**

Introduction: Obesity is considered a risk factor for breast cancer in postmenopausal women. Some meta-analyses report the reversal of this risk with bariatric surgery. However, the methodological quality of these studies is unknown. To evaluate systematic reviews that include non-randomized studies, the AMSTAR 2 tool is used.

Objective: To evaluate the quality of meta-analyses examining the effects of bariatric surgery on breast cancer risk.

Materials and methods: A systematic review of meta-analysis studies was performed using the search terms "Obesity surgical procedures and Breast Neoplasms" in the PubMed, Embase, Scopus and Cochrane Database of Systematic Reviews databases. The finally selected meta-analyses were scored with the AMSTAR 2 assessment tool.

Results: The database searches found 87 articles, of which, after selection and complete reading of the articles, six were finally extracted for qualitative analysis. Meta-analyses reviewed using the AMSTAR 2 assessment tool found that overall confidence in the results was critically low.

Conclusions: Meta-analyses showed an association between bariatric surgery and a lower risk of developing breast cancer. However, all of them have important limitations. Evaluation using the AMSTAR-2 assessment tool showed that overall confidence in the results of the studies evaluated was critically low.

© 2024 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

Las cifras de obesidad han alcanzado proporciones epidémicas, al menos 2,8 millones de personas mueren cada año en relación con sobrepeso u obesidad¹. Por otra parte, en 2020 hubo 2,3 millones de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama y 685 000 muertes en todo el mundo². Los cánceres de cuerpo uterino, mama en mujeres posmenopáusicas y el de colon, representaron el 63,6% de los cánceres atribuibles a un índice de masa corporal (IMC) elevado³. En 2012, el número de casos de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas (en todo el mundo) atribuibles al exceso de IMC fue de 110 000⁴.

El impacto de la obesidad en el riesgo de cáncer de mama difiere según el estado menopáusico. Un IMC alto se asocia con un riesgo reducido de cáncer de mama en la mujer premenopáusica, pero tiene un riesgo significativo después de la menopausia⁵. Un metaanálisis que examinó el cáncer de mama encontró que el aumento de peso en la edad adulta (5 kg) y una mayor adiposidad corporal (10 cm de la circunferencia de la cintura) aumentó el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas⁶ (riesgo relativo, RR 1,07; IC 95% 1,05–1,09) y (RR 1,11; IC 95% 1,08-1,14), respectivamente. Sin embargo, esta relación fue cierta para los cánceres con receptores hormonales positivos, pero no para los cánceres con receptores hormonales negativos⁶.

La cirugía bariátrica es un tratamiento aceptado para la obesidad mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$)⁷, por su importante y sostenida pérdida de peso⁸. Además, los datos sugieren que la pérdida de peso intencional puede reducir el riesgo de cáncer de mama^{9,10}. La cirugía bariátrica implica varios

tipos de procedimientos, de los cuales los más comúnmente realizados son la gastrectomía en manga laparoscópica y el bypass gástrico laparoscópico en Y de Roux^{7,11}.

AMSTAR es una herramienta de medición para evaluar revisiones sistemáticas¹². En AMSTAR 2 se agregaron consideraciones más detalladas y separadas del riesgo de sesgo para los estudios aleatorizados y no aleatorizados entre otros dominios incluidos. Esta herramienta considera que todos sus pasos son importantes, pero 7 de ellos pueden afectar críticamente la validez de una revisión y sus conclusiones¹³.

Los metaanálisis seleccionados a través de una revisión sistemática se revisan y califican utilizando AMSTAR 2¹³, con el objetivo de evaluar la calidad de los metaanálisis que examinan los efectos de la cirugía bariátrica sobre el riesgo de cáncer de mama.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de publicaciones en noviembre de 2023 utilizando los títulos MeSH «Obesity surgical procedures and Breast Neoplasms» en las bases de datos PubMed y Embase con el filtro de metaanálisis, Scopus (todos los campos, medicina, revisión) y la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas, seleccionando los metaanálisis que evaluaron los efectos de la cirugía bariátrica sobre el riesgo de cáncer de mama. Los artículos recuperados se examinaron por título y resumen de forma independiente con otro evaluador, acordando previamente leer el artículo completo en caso de discrepancia y tomar una decisión después de la lectura. Los artículos seleccionados en este

cribado fueron estudiados por el autor con el artículo completo, determinando su relevancia para la revisión por tratarse de estudios de tipo metaanálisis que investigaron sobre el objetivo planteado en este trabajo. Aquellos que finalmente se decidieron incluir en este estudio, se clasificaron con la herramienta de evaluación AMSTAR 2, que según lo arriba referenciado tiene 7 dominios críticos. Estos ítems corresponden a la existencia de un protocolo registrado antes del inicio de la revisión, búsqueda bibliográfica adecuada, justificación de la exclusión de cada uno de los estudios con esta decisión, riesgo de sesgo de cada estudio incluido en la revisión, idoneidad de los métodos del metaanálisis, la consideración del riesgo de sesgo al interpretar los resultados de la revisión y la evaluación de la presencia y el posible impacto del sesgo de publicación.

Se considera una investigación libre de riesgos. Este es un estudio cuya base de evaluación son los estudios publicados; las personas no son evaluadas.

Resultados

Las búsquedas en las bases de datos encontraron 87 artículos. Este número se redujo a 78 una vez que se eliminaron los duplicados. Todos ellos fueron revisados por título y resumen, excluyendo 71 de ellos, 2 por tratarse de resúmenes presentados a congresos especializados y los demás por orientarse a temas diferentes al objetivo de este estudio. Las 7 publicaciones restantes pasaron a revisión completa por el autor. Después de esta evaluación, se utilizaron 6 artículos para la extracción de datos para el análisis de calidad (fig. 1).

El artículo excluido después de la revisión completa de los 7 artículos se hizo debido a que este no se refería

específicamente al efecto de la cirugía bariátrica sobre el cáncer de mama, sino que involucraba la incidencia, el riesgo o la mortalidad asociados con el cáncer en general. Aunque no hubo asociación estadísticamente significativa entre la cirugía bariátrica y el cáncer de mama, no presentó ningún dato¹⁴.

Dos de los metaanálisis se dedicaron exclusivamente al análisis de la cirugía bariátrica en el cáncer de mama^{15,16}. Los otros estudios analizaron el efecto sobre varios cánceres, por lo que su inclusión en este estudio se definió por el análisis del cáncer de mama.

Se muestran algunos datos de los estudios extraídos (tabla 1) y se presentan los resultados globales de los «forest plot» de incidencia de cáncer de mama y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) (fig. 2). El odds ratio (OR) y los riesgos relativos (RR) se tratan como medidas de riesgo equivalentes.

Winder et al., encontraron que la cirugía bariátrica se asoció con una reducción en el diagnóstico de cáncer de mama utilizando un modelo de efectos fijos, pero esto no fue significativo usando un modelo de efectos aleatorizados. La edad promedio de los pacientes fue de 40,9 años en el grupo de cirugía y de 43,2 años en el grupo de control. El IMC promedio de ambos grupos fue mayor de 40 kg/m²¹⁵. El otro metaanálisis que revisó exclusivamente la cirugía bariátrica en cáncer de mama, basado en 3 estudios, se encontró que el procedimiento se asoció con un mayor riesgo de cáncer en estadio I (RR 1,23, IC 95% 1,06–1,44) y un riesgo reducido de cáncer en estadio III o IV (RR 0,50; IC del 95%: 0,28–0,88). El IMC medio en el momento de la cirugía bariátrica o del ingreso del control fue de 44,8 y 44,6 kg/m²¹⁶.

Excepto por las observaciones de Winder et al.¹⁵, la cirugía bariátrica protegió contra el desarrollo del cáncer de mama en los otros metaanálisis^{8,15–19}. Algunos de ellos analizaron el estado menopáusico^{15,19}, el IMC¹⁶ y los

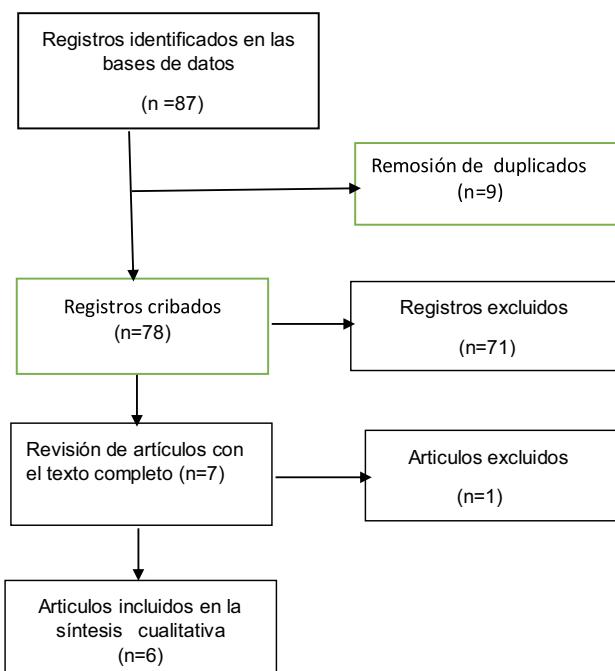


Figura 1 Fluojo de información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática.

Tabla 1 Características de los metaanálisis revisados

Autor	Año	Estudios incluidos	Cáncer de mama y cirugía bariátrica	Total de cirugía bariátrica	Cáncer de mama en controles	Total de Controles
Ishihara et al. ⁸	2020	6	303	21 945	4 593	312 648
Winder et al. ¹⁵	2017	4	114	9 235	516	16 462
Lovrics et al. ¹⁶	2021	9	567	102 410	8 365	1 001 561
Wiggins et al. ¹⁷	2018	3	SD	22 844	SD	SD
Zhang et al. ¹⁸	2020	7	SD	56 655	SD	144 359
Wilson et al. ¹⁹	2023	13	3 172	425 846	20 046	1 757 986

SD: Sin dato.

procedimientos quirúrgicos^{15,16}, obteniendo datos de un número reducido de artículos.

En la mayoría de los estudios no se separaron los cánceres de mama por mujeres pre- y posmenopáusicas, ni por tipos histológicos o moleculares. En varios estudios no se informó el IMC inicial ni la pérdida de peso durante el seguimiento. Todos los estudios incluidos en los metaanálisis fueron observacionales, la mayoría de ellos cohortes retrospectivas^{8,18}, observándose una heterogeneidad significativa^{7,15–19}.

La herramienta de evaluación AMSTAR 2, aplicada en cada uno de los 6 metaanálisis, muestra fallas en la idoneidad de los métodos de metaanálisis para la combinación estadística de resultados, y los revisores no hacen referencia explícita a los impactos potenciales del riesgo de sesgo en los estudios primarios al interpretar y discutir los resultados de la revisión en las conclusiones o al hacer recomendaciones. También, existen defectos parciales o totales en la estrategia de búsqueda bibliográfica y en otros estudios hay fallas adicionales, lo que resulta en que la confianza general en los resultados de las revisiones sea calificada como críticamente baja.

Discusión

Los metaanálisis tienen modelos estadísticos específicos. Los resultados generados, cuando se utilizan modelos de efectos

fijos y de efectos aleatorizados, pueden ser iguales o diferentes. Generalmente, el modelo de efectos aleatorizados suele ser el más apropiado, ya que captura la incertidumbre resultante de la heterogeneidad entre los estudios²⁰. En uno de los metaanálisis extraídos se encontró una asociación no significativa entre la cirugía bariátrica y el riesgo de cáncer de mama, cuando se utilizó un modelo de efectos aleatorizados, aunque fue significativa con el modelo de efectos fijos¹⁵ (este modelo asume que la única variabilidad en los estudios individuales se debe al hecho de tener muestras con sujetos diferentes). Este metaanálisis es el único que presenta este análisis. En los otros, se utilizaron modelos de efectos aleatorizados y todos dieron como resultado una asociación significativa entre estas variables^{8,15–19}.

La obesidad es un factor de riesgo de cáncer de mama porque aumenta la producción de estradiol en el tejido adiposo y eleva la fracción de estrógeno biológicamente activo a través de una reducción en la síntesis de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) en el hígado²¹. Sin embargo, su impacto real se ve afectado en gran medida por variables de confusión, incluido el estado menopáusico, el subtipo de enfermedad y la inflamación del tejido adiposo²², que parece desempeñar un papel importante en el desarrollo del cáncer de mama. La inflamación del tejido adiposo blanco en la mama provoca alteraciones histológicas y liberación de NF_κB (factor nuclear kappa B), lo que conduce a un aumento de la actividad de la aromatasa y de la relación estrógeno-andrógeno en el tejido mamario²³. Los niveles elevados de estrógeno local y sistémico son ideales para la formación y progresión de tumores^{23,24}. La relación entre el IMC y el cáncer de mama posmenopáusico parece limitarse al cáncer con receptores hormonales positivos (ER+/PR+) (RR, 1,39; IC95%, 1,14–1,70), pero no al cáncer de mama con receptores hormonales negativos (ER-/PR-) (RR, 0,98; IC 95%, 0,78–1,22)²⁵. Sin embargo, entre las mujeres más jóvenes (menores de 50 años), en un metaanálisis se mostró que la obesidad era más frecuente en pacientes con tumores ER-/PR- que con tumores ER+/PR+ (OR, 1,49; IC95%, 1,29–1,73; $p = 1 \times 10^{-7}$)²⁶. Los metaanálisis analizados carecen de datos directos en cada estudio para evaluar las asociaciones entre la cirugía bariátrica y el estado menopáusico.

Dado que la obesidad es un factor de riesgo modificable, existe un potencial considerable para reducir la carga global del cáncer mediante intervenciones específicas²⁷. Sin embargo, la comprensión del papel de la cirugía bariátrica en el riesgo de cáncer es limitada. Algunos autores han sugerido

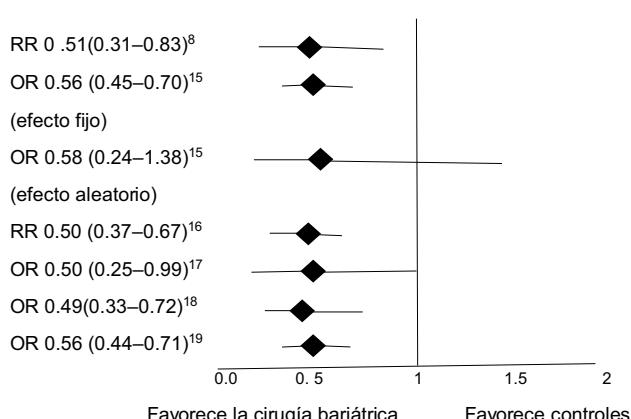


Figura 2 Resultados globales de los «forest plot» de incidencia de cáncer de mama y su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

que podría ocurrir por disminución del tejido adiposo, con una caída paralela de los niveles circulantes de estrógenos, modificando así el riesgo de cánceres sensibles a hormonas, especialmente en mujeres posmenopáusicas^{10,23}.

Los metaanálisis son componentes importantes de la información científica en medicina basada en la evidencia²⁸. El número de estas revisiones ha aumentado constantemente, pero no siempre su calidad²⁹. Para este efecto, se han diseñado muchos instrumentos para evaluar los diferentes aspectos de una revisión, AMSTAR 2 permite una evaluación más detallada de las revisiones sistemáticas que incluyen estudios no aleatorizados, que cada vez se incorporan más en estos estudios²⁸.

En los metaanálisis evaluados se encontró asociación entre la cirugía bariátrica y un menor riesgo de desarrollo de cáncer de mama; sin embargo, todos describieron limitaciones importantes en la revisión de los artículos, como diseños observacionales, heterogeneidad importante e información incompleta, no solo sobre las características de los pacientes, sino también sobre los procedimientos quirúrgicos. Hubiese sido interesante conocer el riesgo de cáncer de mama según el estado menopáusico y los subtipos intrínsecos de cáncer de mama.

Conclusiones

La evaluación de la calidad de los metaanálisis evaluados calificó la confianza general en los resultados de las revisiones como críticamente baja según la herramienta AMSTAR 2. Esto significa que no se debe confiar en que las revisiones proporcionen un resumen preciso y completo de los estudios disponibles.

Responsabilidades éticas

Es una investigación libre de riesgos. Se trata de una revisión cuya base de evaluación son los estudios publicados; las personas no son evaluadas.

Financiación

Recursos propios.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. María Claudia Sáenz Bohórquez por su colaboración en el cribado de los artículos encontrados en las bases de datos evaluadas.

Bibliografía

1. World Health Organization. Obesity [consultada 5 de Nov 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/6-facts-on-obesity>; 2021.
2. World Health Organization. Breast cancer [consultada 5 Nov 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/breast-cancer>; 2020.
3. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. Lancet Oncol. 2015;16:36–46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71123-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71123-4).
4. International agency for research on cancer- World Health Organization. Breast cancer [consultada 8 Nov 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/causes/obesity/tools-pie;2012>.
5. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behavior, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. Lancet Oncol. 2017;18:e457–71. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30411-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30411-4).
6. Chan DSM, Abar L, Cariolou M, Nanu N, Greenwood DC, Bandera EV, et al. World Cancer Research Fund International: continuous update project-systematic literature review and metaanalysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior, adiposity, and weight change and breast cancer risk. Cancer Causes Control. 2019;30:1183–200. <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01223-w>.
7. Khosravi-Largani M, Nojomi M, Aghili R, Otaghvar HA, Tanha K, Seyedi SHS, et al. Evaluation of all types of metabolic bariatric surgery and its consequences: a systematic review and meta-analysis. Obes Surg. 2019;29:651–90. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3550-z>.
8. Ishihara BP, Farah D, Fonseca MCM, Nazario A. The risk of developing breast, ovarian, and endometrial cancer in obese women submitted to bariatric surgery: a meta-analysis. Surg Obes Relat Dis. 2020;16:1596–602. <https://doi.org/10.1016/j.sor.2020.06.008>.
9. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. JAMA. 2006;296:193–201. <https://doi.org/10.1001/jama.296.2.193>.
10. Mackenzie H, Markar SR, Askari A, Faiz O, Hull M, Purkayastha S, et al. Obesity surgery and risk of cancer. Br J Surg. 2018;105:1650–7. <https://doi.org/10.1002/bjs.10914>.
11. Zhang C, Yuan Y, Qiu C, Zhang W. A meta-analysis of 2-year effect after surgery: laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity and diabetes mellitus. Obes Surg. 2014;24:1528–35. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1303-1>.
12. AMSTAR. What is AMSTAR [consultado 8 Nov 2023]. Disponible en: https://amstar.ca/About_Amstar.php; 2021.
13. Shea B, Reeves B, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
14. Tee MC, Cao Y, Warnock GL, Hu FB, Chavarro JE. Effect of bariatric surgery on oncologic outcomes: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2013;27:4449–56. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3127-9>.
15. Winder AA, Kularatna M, MacCormick AD. Does bariatric surgery affect the incidence of breast cancer development? a systematic review. Obes Surg. 2017;27:3014–20. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2901-5>.
16. Lovrics O, Butt J, Lee Y, Lovrics P, Boudreau V, Anvari M, et al. The effect of bariatric surgery on breast cancer incidence and characteristics: a meta-analysis and systematic review. Am J Surg. 2021;222:715–22. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2021.03.016>.
17. Wiggins T, Antonowicz SS, Markar SR. Cancer risk following bariatric surgery-systematic review and meta-analysis of national population-based cohort studies. Obes Surg. 2019;29:1031–9. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3501-8>.

18. Zhang K, Luo Y, Dai H, Deng Z. Effects of bariatric surgery on cancer risk: evidence from meta-analysis. *Obes Surg.* 2020;30: 1265–72. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04368-4>.
19. Wilson RB, Lathigara D, Kaushal D. Systematic review and meta-analysis of the impact of bariatric surgery on future cancer risk. *Int J Mol Sci.* 2023;24:6192. <https://doi.org/10.3390/ijms24076192>.
20. Dettori JR, Norvell DC, Chapman JR. Fixed- effect vs. random-effects models for meta-analysis: 3 points to consider. *Global Spine J.* 2022;12:1624–6. <https://doi.org/10.1177/21925682221110527>.
21. Vona-Davis L, Rose DP. The obesity-inflammation-eicosanoid axis in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2013;18:291–307. <https://doi.org/10.1007/s10911-013-9299-z>.
22. Garcia-Estevez L, Moreno-Bueno G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2019;21: 35. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1124-1>.
23. Castagneto-Gissey L, Casella-Mariolo J, Casella G, Mingrone G. Obesity surgery and cancer: what are the unanswered questions? *Front Endocrinol.* 2020;11:213. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00213>.
24. Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, inflammation, and cancer. *Annu Rev. Pathol.* 2016;11:421–49. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044359>.
25. Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev.* 2014;36:114–36. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxt010>.
26. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103: 250–63. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq526>.
27. Friedenreich CM, Ryder-Burbridge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol.* 2021;15: 790–800. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12772>.
28. Ioannidis JPA. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q.* 2016;94:485–514. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12210>.
29. Lorenz RC, Matthias K, Pieper D, Wegewitz U, Morche J, Nocon M, et al. A psychometric study found AMSTAR 2 to be a valid and moderately reliable appraisal tool. *J Clin Epidemiol.* 2019;114: 133–40. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.05.028>.