

Hudcancer är den cancersjukdom som ökar mest i Sverige enligt Cancerfondsrapporten 2018. Det gäller såväl malignt melanom som skivepitelcancer, de två vanligaste maligna hudcancertyperna. Globalt ser man samma negativa utveckling gällande hudcancer, framförallt i Nordamerika, Europa och Australasien.¹ Trots att 5-årsöverlevnaden idag förbättrats, delvis på grund av införandet av immunterapi, finns det fortfarande ett behov av ökad förståelse för bakomliggande mekanismer och riskfaktorer.

Fetma ökar risken att drabbas av någon eller några av de vanligaste cancerformerna, såsom bröstcancer, levercancer, njurcancer, bukspottkörtelcancer och magsäckscancer.^{2,3} Resultat från olika studier tyder på att fetma kan utgöra en riskfaktor för såväl skivepitelcancer som melanom.^{4,5} Man har bland annat visat att hög konsumtion av fett kan öka skivepitelcancerrisken, särskilt hos personer med tidigare diagnostiserad hudcancer.⁶ Det finns även genetiska kopplingar mellan fetma och hudpigmentering och ett välstuderat exempel utgörs av ärftlig brist på Proopiomelanokortin (POMC) vilket leder till svår fetma och det är vanligt att dessa individer även har rött hår och ljus hy.⁷ Möss som genetiskt modifierats för att



Fetmakirurgi är förknippat med tydligt minskad risk för hudcancer, visar en studie publicerad i JAMA Dermatology. Resultaten beskrivs som en viktig pusselbit som stärker kopplingen mellan vikt-nedgång och elakartad hudcancer. Det här ger ytterligare evidens för att det finns en koppling mellan fetma och elakartad hudcancer, och att man borde betrakta fetma som en riskfaktor för de här cancerformerna, skriver **Magdalena Taube**, forskare inom molekylär och klinisk medicin vid Sahlgrenska Akademien, Göteborgs Universitet.

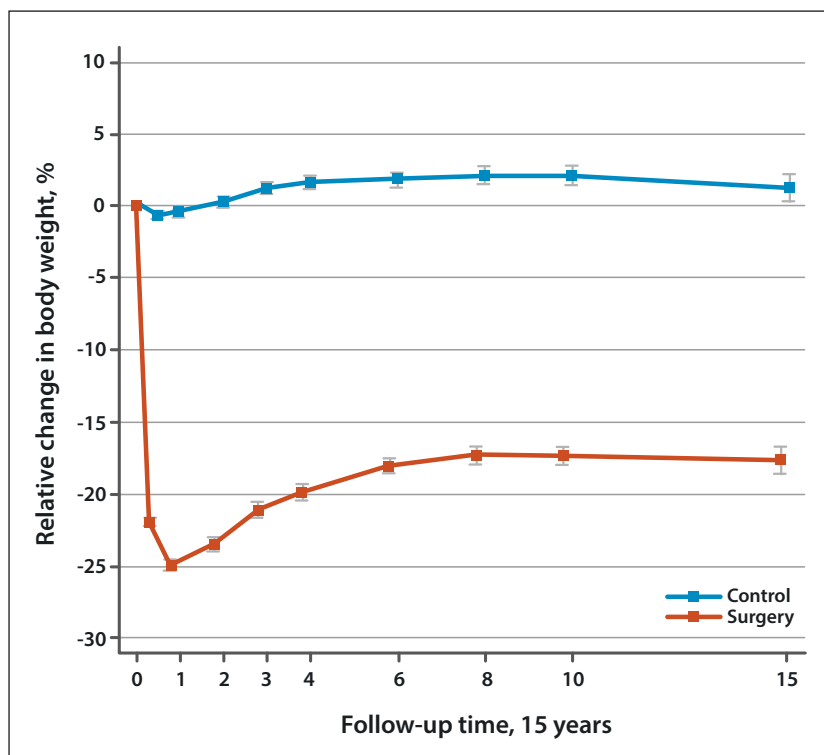
Risk för **malignt melanom** minskar efter **fetmakirurgi**

bli överviktiga, och möss med dietinducerad fetma uppvisar större melanomtumörer och fler av melanometastaser jämfört med möss med normal kroppsvikt.⁸ Fettceller i underhuden utsöndrar hormoner, cytokiner, kemokiner, fria fettsyror och andra lipider och dessa faktorer har föreslagits som mekanismer vilka kan påverka hudtumörtillväxt.⁵ Trots att en del studier visar på ett samband mellan fetma och hudcancer så är detta samband fortfarande oklart.⁴

MINSKAR CANCERRISKEN

Bariatrisk kirurgi är den metod som resulterar i den mest omfattande och långsiktiga viktminskningen hos patienter med fetma och leder även till minskad risk för allvarlig sjukdom och dödlighet.⁸⁻¹⁰ Bariatrisk kirurgi har även visat sig minska cancerrisken hos patienter med fetma.¹¹ I en tidigare studie som genomfördes 2009 i Swedish Obese Subjects (SOS) rapporterades att den totala cancerincidensen minskade efter bariatrisk kirurgi.¹² Vid denna tidpunkt var antalet cancerfall för lågt för att kunna göra analyser på specifika cancerformer och det var därmed omöjligt att dra några slutsatser om exempelvis hudcancer. Med en uppföljningstid på 18,1 (median) år i SOS-studien har vi nu ett tillräckligt antal hudcancerfall, och syftet med studien var att undersöka sambandet mellan bariatrisk kirurgi och malign hudcancer inklusive melanom.

SOS-studien är en pågående, prospektiv, matchad interventionsstudie som startades 1987 av professor Lars Sjöström. Studiens huvudsakliga syfte var att studera dödlighet, men även att studera effekterna av viktoperationer på hjärt-kärlsjukdom, diabetes, gallsjukdom, livskvalitet och kostnadseffektivitet.¹³ Studien omfattar 4 047 patienter varav 2 007 genomgått en överviktsoperation och 2 040 patienter i en kontrollgrupp som fått konventionell fetmabehandling på vårdcentraler. Grupperna matchades för 18 variabler inklusive kön, ålder, antropometriska mätningar, kardiovaskulära riskfaktorer, psykosociala variabler och personlighetsdrag. Patienter i såväl kirurgisk som kontrollgrupp genomgick en grundläggande undersökning ungefär



Figur 1. Genomsnittlig procentuell viktförändring under 15 år i kontrollgruppen och kirurggruppen.

fyra veckor före interventionsstart. Under hela uppföljningstiden har varje patient genomgått 10 kliniska undersökningar och fyllt i frågeformulär. Centraliserade biokemiska undersökningar har genomförts vid matchningstillfället, den grundläggande undersökningen, och efter 2, 10, 15 och 20 år. Studien leds och koordineras från SOS-sekretariatet, Institutionen för medicin, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet av professor Lena Carlsson Ekander. Alla patienter som är kvar i studien har genomgått 15-årsundersökning och 20-årsundersökningar planeras vara slutförda 2021. Uppföljningsundersökningarna har genomförts på 25 kirurgkliniker och 480 vårdcentraler i Sverige. Uppföljning av patienterna sker även via ett antal svenska register. Detta är världens mest omfattande studie vad gäller långtidseffekter av viktoperation jämfört med konventionell fetmabehandling.

MEDELÅLDERN STRAX UNDER 50

Vid studiestart var medelåldern 47,9 år och BMI var 40,1 i kirurggruppen och 42,4 i kontrollgruppen. Av de 2 007 patienterna i kirurggruppen genomgick 13,2 procent gastric bypass, 18,7 procent

gastric banding och 68,1 procent vertical banded gastroplasty. I kirurggruppen var den genomsnittliga viktminskningen 2 år efter kirurgi 28,7 kg. Efter 10 och 15 år var viktminskningen 21,1 kg respektive 21,6 kg i denna grupp (Figur 1, viktcurvor). Viktminskningen i kontrollgruppen var försumbar under hela tidsperioden. Registerdata om cancerincidens, dödsfall och utvandring inhämtades från Cancerregistret, Dödsorsaksregistret, och Patientregistret hos Socialstyrelsen och befolkningsregistret hos Statistiska centralbyrån.

Under uppföljningsperioden var det 23 individer i kirurggruppen som utvecklade elakartad hudcancer, det vill säga skivepitelcancer eller malignt melanom. I kontrollgruppen observerades 45 hudcancerfall. I en poolad analys med dessa maligna hudcancerhändelser analyserades incidensgrad, samt riskreduktion med kirurgi i de två grupperna. Incidensgraden för malign hudcancer per 1 000 personår var 1,2 i kontrollgruppen och 0,7 i kirurggruppen. Risken för hudcancer, justerat för kön, ålder, BMI, rökning och alkoholintag minskade med 41 procent efter operation. Denna riskreduktion var inte as-

socierad med BMI, kroppsvikt, insulinnivåer, blodglukosnivåer, diabetes, systoliskt eller diastoliskt blodtryck, serum triglycerider. Baserat på 29 maligna melanomhändelser i kontrollgruppen och 12 i kirurgigruppen var incidensgraden per 1 000 personår 0,8 och 0,3 i kontroll- respektive kirurgigruppen. När melanomfallen analyserades såg vi en 57-procentig riskminskning för malignt melanom i kirurgigruppen. Numbers needed to treat (NNT) för

att förhindra en melanomhändelse under 20 år med bariatrisk kirurgi var 106. Hos patienter med melanom var antalet dödsfall med melanom som dödsorsak 7 respektive 2 i kontroll- och kirurgigruppen.

VIKTMINSKNING HJÄLPER

Studien visar att bariatrisk kirurgi är associerat med minskad förekomst av malign hudcancer (SCC och melanom kombinerat) och melanom hos indivi-

der med fetma. Bariatrisk kirurgi bör dock inte ses som en folkhälsointervention som är specifik för hudcancer. Istället ger dessa fynd ytterligare stöd för en koppling mellan fetma och malign hudcancer och för tolkningen att viktminskning minskar incidensen av hudcancer. En viktig observation är att BMI inte kunde förutsäga den förebyggande effekten av bariatrisk kirurgi på hudcancerincidens. Det är möjligt att den minskade risken för hudcancer efter operationen snarare är associerad med efterföljande förändringar i metaboliska eller endokrina processer hos patienten. Man vet sedan tidigare att bariatrisk kirurgi leder till en minskning av cirkulerande cancerassocierade biomarkörer relaterade till inflammation, cellproliferation och angiogenes. Ett exempel är hormonet leptin, vilket utsöndras av fettväv och bland annat påverkar aptit, och som visat sig vara förknippat med lymfkörtelmetastas hos melanompatienter.¹⁴ En annan observation är att melanomceller, men

Man vet sedan tidigare att bariatrisk kirurgi leder till en minskning av cirkulerande cancerassocierade biomarkörer relaterade till inflammation, cellproliferation och angiogenes.

Dags för FORTBILDNING?

På Onkologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar. Mejla till:

info@onkologiisverige.se

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, info@onkologiisverige.se

inte melanocyter, uttrycker leptinreceptorn.¹⁵ Fetma leder även till ett tillstånd av kronisk systemisk inflammation vilket kan utgöra en gynnsam miljö för tumörtillväxt.¹⁶ Man har även observerat att α -melanocyststimulerande hormon (α -MSH) – som är involverat i energihomeostas och hudpigmentering – minskar uttrycket av vidhäftningsmolekyler på melanomceller vilka normalt stimulerar immuncellinteraktioner. Därmed minskar immunsystemets förmåga att upptäcka tumörceller.¹⁷ Andra faktorer som kan påverka förekomsten av melanom är förändringar i livsstil, som ökad fysisk aktivitet, eller förändringar i diet efter operationen. Fetma och stillasittande livsstil är sammanlänkade tillstånd och långvarigt stillasittande har förknippats med ökad cancerincidens och dödlighet.¹⁸ Bariatrisk kirurgi förändrar gastrointestinal anatomi och leder till neurologiska och fysiologiska förändringar som påverkar hypotalamisk signalering, tarmarnas hormoner, gallsyror och mikrobiomet. Dessa förändringar leder till förändrat ätbeteende och förändrade matpreferenser, och patienter har visat sig föredra en kost med reducerat kaloriinnehåll efter gastrisk bypassoperation.¹⁹

Den globala fetmaepidemin kommer att ge upphov till en ökning av många allvarliga sjukdomar, inklusive cancer. Resultaten från vår studie, association mellan reducerad risk för hudcancer, inklusive melanom, och bariatrisk kirurgi hos patienter med fetma är spännande och kan leda till en bättre förståelse av melanom och riskfaktorer som kan förebyggas.

REFERENSER:

- Karimkhani C, Green AC, Nijsten T, et al. The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *British Journal of Dermatology*. 2017;177(1):134-140.
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer—Viewpoint of the IARC working group. *New England journal of medicine*. 2016;375(8):794-798.
- Rehman 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. *The Lancet*. 2008;371(9612):569-578.
- Clement E, Lazar I, Muller C, Nieto L. Obesity and melanoma: Could fat be fueling malignancy? *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2017.
- Karimi K, Lindgren TH, Koch CA, Brodell RT. Obesity as a risk factor for malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):389-403.
- Ibiebele TI, van der Pols JC, Hughes MC, Marks GC, Williams GM, Green AC. Dietary pattern in association with squamous cell carcinoma of the skin: a prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1401-1408.
- Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocrine reviews*. 2006;27(7):710-718.
- Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *New England journal of medicine*. 2007;357(8):753-761.
- Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *New England journal of medicine*. 2012;367(8):695-704.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *New England journal of medicine*. 2007;357(8):741-752.
- Tee MC, Cao Y, Warnock GL, Hu FB, Chavarro JE. Effect of bariatric surgery on oncologic outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Surgical endoscopy*. 2013;27(12):4449-4456.
- Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(7):653-662.
- Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *Journal of internal medicine*. 2013;273(3):219-234.
- Oba J, Wei W, Gershenwald JE, et al. Elevated serum leptin levels are associated with an increased risk of sentinel lymph node metastasis in cutaneous melanoma. *Medicine*. 2016;95(11).
- Ellerhorst JA, Diwan AH, Dang SM, et al. Promotion of melanoma growth by the metabolic hormone leptin. *Oncology reports*. 2010;23(4):901.
- Lund AW, Medler TR, Leachman SA, Coussens LM. Lymphatic vessels, inflammation, and immunity in skin cancer. *Cancer discovery*. 2016;6(1):22-35.
- Eves PC, MacNeil S, Haycock JW. α -Melanocyte stimulating hormone, inflammation and human melanoma. *Peptides*. 2006;27(2):444-452.
- Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(2):123-132.
- Al-Najim W, Docherty NG, le Roux CW. Food Intake and Eating Behavior After Bariatric Surgery. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1113-1141.

MAGDALENA TAUBE, PHD, WALLENBERGLABORATORIET, SAHLGRENSKA AKADEMIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET, MAGDALENA.TAUBE@WLAB.GU.SE

