

Tjock- och ändtarmscancer

Risken för kolorektalcancer ökar inte efter fetmakirurgi, visar en studie från Göteborgs universitet. Resultaten väntas få betydelse för personer som överväger att genomgå fetmakirurgi.

Fetma är en känd riskfaktor för flera cancerformer, däribland kolorektalcancer, alltså cancer i tjock- eller ändtarm. Det är sedan tidigare känt att den totala cancer-risken minskar för patienter med fetma om de genomgår fetmakirurgi, så kallad bariatrisk kirurgi.

Beträffande just kolorektalcancer har det dock kommit studier som visat på ökad risk efter bariatrisk kirurgi, medan andra rapporterat om minskad risk. Dessa motstridiga resultat har väckt oro kring kirurgin, och visat på behovet av mer långsiktiga studier som analyserar effekten av bariatrisk kirurgi på risken för kolorektalcancer, skriver här **Magdalena Taube**, docent i molekylär medicin vid Sahlgrenska akademien, och studiens försteförfattare.

Globalt har förekomsten av fetma nästan tredubblats sedan 1975. Fetma ökar risken för ett flertal allvarliga sjukdomar som hjärt-kärlsjukdom, diabetes och cancer. Risken att drabbas av någon eller några av de vanligaste cancerformerna – såsom bröstcancer, levercancer, njurcancer, bukspottkörtelcancer och magsäckscancer – ökar med stigande Body Mass Index (BMI).¹ Kopplingen mellan fetma och 13 specifika cancertyper är i dagsläget vetenskapligt styrkt.² Andelen av dessa fetma-relaterade cancerformer har i sin tur visat sig vara högre hos kvinnor än hos män. Som ett exempel har Centers for Disease and Control och National Institutes of Health rapporterat att – i USA – utgörs 55 procent av alla cancerformer som

diagnostiserats hos kvinnor och 24 procent av de som diagnostiserats hos män av cancer som är associerade med övervikt och fetma.

Den globala fetmaepidemin medför därmed en ökning av antalet fetma-relaterade cancerfall, framförallt hos kvinnor. Fetma leder också till ökad risk för förtida död, och de vanligaste dödsorsakerna hos patienter med fetma utgörs av hjärt-kärlsjukdom och cancer.³ Allvaret kring fetma som en cancerriskfaktor illustreras ytterligare av cancerresearchuk.org som beräknar att fetma, under de närmaste 10–15 åren, kan komma att passera rökning som den största påverkbara riskfaktorn för cancer i Storbritannien.

ökar inte efter fetmakirurgi

/// Allvaret kring fetma som en cancerriskfaktor illustreras ytterligare av cancer-researchuk.org som beräknar att fetma, under de närmaste 10–15 åren, kan komma att passera rökning som den största påverkbara riskfaktorn för cancer i Storbritannien.

FÖRLÄNGER LIVET MED TRE ÅR

Det är angeläget att fler cancerförebyggande strategier utvecklas för att bromsa denna utveckling. Ett flertal studier har tidigare visat att bariatrisk kirurgi leder till en substantiell och långvarig viktneigång, samt minskar cancerrisk och dödlighet hos patienter med fetma.⁴⁻⁶ Vi har nyligen kunnat visa att bariatrisk kirurgi förlänger den genomsnittliga livslängden hos patienter med fetma med tre år.⁷

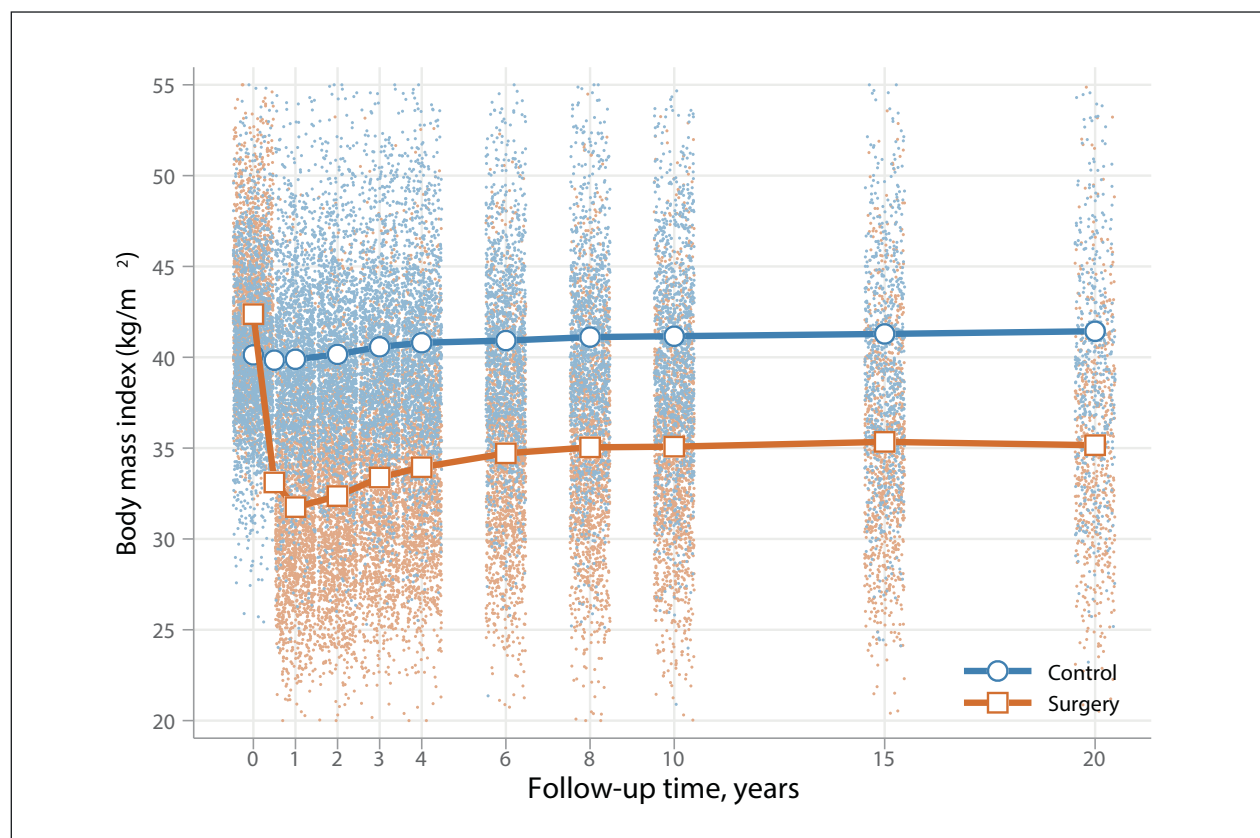
Trots de många studier som fastställer att bariatrisk kirurgi leder till minskad cancerrisk, finns en ovisshet kring effekten på kolorektalcancerrisk.⁸ Ett antal retrospektiva studier med patienter från flera europeiska länder har rapporterat en ökad risk för kolorektalcancer efter bariatrisk kirurgi.^{9,10} Samtidigt har andra retrospektiva studier visat att bariatrisk kirurgi är förknippad med en minskad risk för kolorektalcancer.^{5,11,12} Detta har skapat en oro kring kirurgisk behandling av fetma, hos såväl patienter som fetmakirurger vilket visar på det stora behovet av fler studier. En utmaning i sådana studier utgörs av att latensperioden vid

kolorektal carcinogenes, vilket innebär att effekterna av bariatrisk kirurgi på efterföljande risk kan ta decennier att uppenbaras. För att bättre förstå effekten av bariatrisk kirurgi på kolorektalcancerrisk är det därför viktigt att använda välkontrollerade studiepopulationer med lång uppföljningstid. För detta ändamål har vi undersökt den långvariga förekomsten av kolorektalcancer efter bariatrisk kirurgi och konventionell fetmabehandling i SOS-studien, vilket är en pågående, matchad, prospektiv, kontrollerad interventionsstudie som undersöker långtidseffekterna av bariatrisk kirurgi.

VÄRLDENS MEST OMFATTANDE STUDIE

SOS-studien startades 1987 av professor Lars Sjöström. Studiens huvudsakliga syfte var att studera dödlighet, men även att studera effekterna av fetmaoperationer 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 vårdcentral.

Grupperna matchades för 18 variabler inklusive kön, ålder, antropometriska mätningar, kardiovaskulära riskfaktorer, psykosociala variabler och personlighetsdrag. Patienter i såväl kirurgi- som kontrollgrupp genomgick en grundläggande undersökning ungefär 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



Figur 1. Body mass index (BMI) i kontroll- och kirurggruppen i SOS-studien. Prickarna representerar observerade värden från enskilda deltagare.

kvar i studien har genomgått 15-årsundersökning och 20-årsundersökningar planeras vara slutförda under 2021. Uppföljningsundersökningarna har genomförts på 25 kirurgkliniker och 480 vårdcentraler i Sverige. Uppföljning av patienterna sker även via ett antal svenska register. SOS-studien är världens mest omfattande studie vad gäller långtidseffekter av bariatrisk kirurgi jämfört med konventionell fetmabehandling.

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 viktnedgången 2 år efter kirurgi 28.7 kg. Efter 10 och 15 år var viktnedgången 21.1 kg respektive 21.6 kg i denna grupp. (Figur 1, viktcurvor).

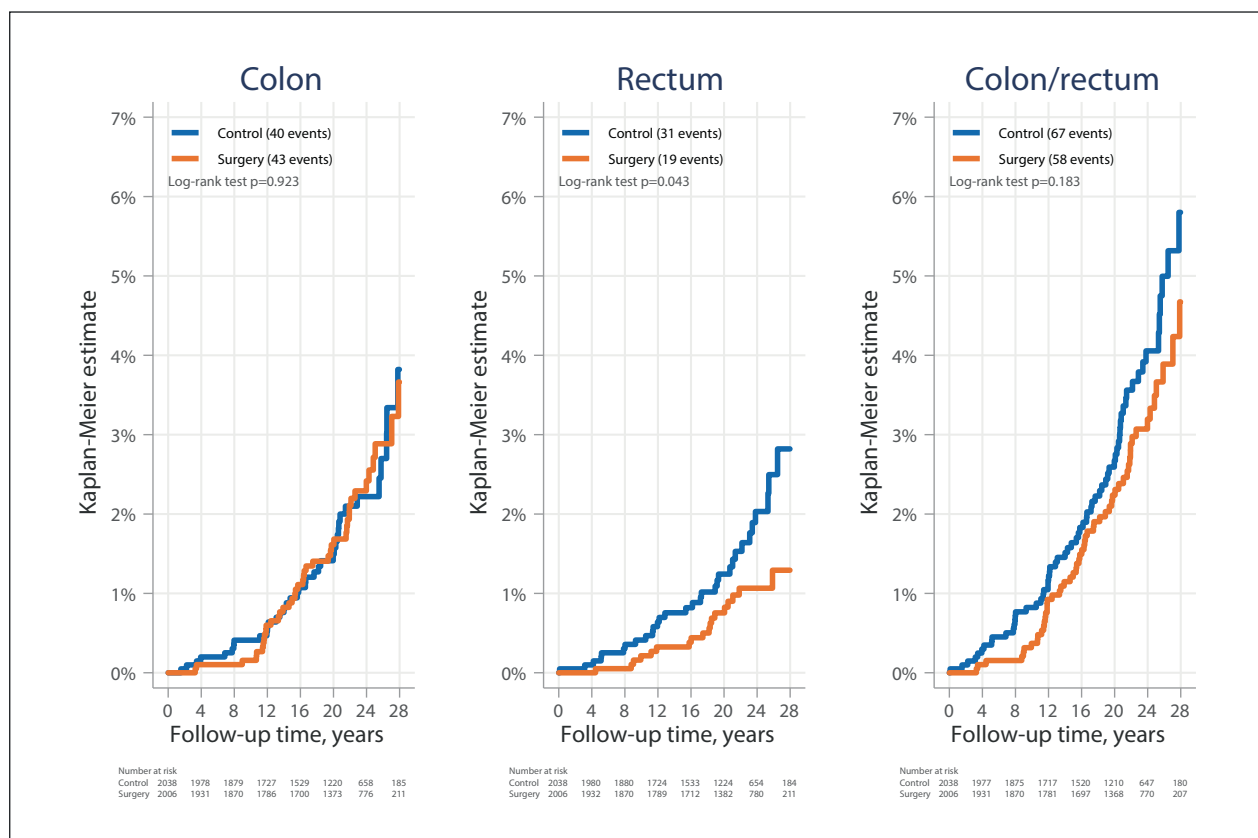
Viktnedgången i kontrollgruppen var försumbar under hela tidsperioden. Registerdata om cancerincidens, dödsfall och utvandring inhämtades från Cancerregistret, Dödsorsaksregistret, och Patientregistret hos Socialstyrelsen och befolkningsregistret hos Statistiska centralbyrån. Under uppföljningsperioden utvecklade 58 individer i kirurggruppen kolorektalcancer, och i kontrollgruppen utvecklades 67 fall (Figur 2). Uppdelat på kön i kirurgi och kontrollgrupp observerade vi 40 respektive 45 fall hos kvinnor, och 18 respektive 22 fall hos män. Skillnaden i kolorektalcancerincidens var inte statistiskt signifikant mellan kirurg- och kontrollgrupp. När vi analyserade koloncancer och rektalcancer

separat kunde vi se en minskad risk för rektalcancer i kirurggruppen (HR=0.56 (95% CI:0.32-0.99; p=0.045)), men efter justering för ålder, BMI, alkoholkonsumtion, rökning och diabetes förlorades den statistiska signifikansen.

NYA OPERATIONSTEKNIKER KAN SPELA ROLL

Data från vår SOS-studie, kunde inte bekräfta att bariatrisk kirurgi är associerad med en förändrad risk för kolorektalcancer. I en ojusterad analys observerade vi dock en minskad risk för rektalcancer med kirurgi. Framtida studier med

Den långa latensperioden vid kolorektal carcinogenes medför att effekterna av bariatrisk kirurgi på efterföljande risk kan ta decennier att bli uppenbara, och tillräckliga uppföljningsperioder är därför också betydelsefulla.



Figur 2. Kumulativ incidens av coloncancer (A), rektalcancer (B) och kolorektalcancer (C) efter bariatrisk kirurgi eller konventionell fetmabehandling hos patienter i SOS-studien.

Vill du hålla dig uppdaterad med Cancernyheter från OIS?

Varje vecka lägger vi samman de nyheter vi snappat upp i cancerområdet och sammanställer detta i ett enkelt nyhetsbrev. Detta för att du snabbt ska kunna hålla dig uppdaterad på vad som sker inom ditt eller angränsande områden. Du får på ett överskådligt sätt information om nya forskningsrön, avhandlingar, rapporter och läkemedelsnyheter mm. Vi har tillhandahållit denna tjänst i drygt tre år.

Om du också vill få tillgång till nyhetsbrevet skickar du oss ett mail med dina uppgifter: Namn, befattning, arbetsställe till redaktionen@pharma-industry.se så ordnar vi detta. Ett annat alternativ är att gå in på webbplatsen onkologiisverige.se och fylla i formuläret där. (Tjänsten är såklart gratis)

Vi ser fram emot att hålla dig uppdaterad!

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg,
Tel 08 - 570 10 520, Fax 08 - 570 10 521, email redaktionen@pharma-industry.se,
www.onkologiisverige.se

fler individer och ett större antal rektalcancerfall kan möjligtvis stärka detta resultat. Vi kan bara spekulera i orsakerna till skillnaderna mellan resultaten i SOS-studien och de tidigare retrospektiva studierna som rapporterar antingen ökad eller minskad risk för kolorektalcancer efter bariatrisk kirurgi. Nya operationstekniker har utvecklats under den långa uppföljningsperioden. Det är möjligt att olika kirurgitekniker kan påverka tarmepitelet, och därigenom frisättning av olika betydelsefulla biomarkörer i tarmslemhinnan, på olika sätt. Ett exempel är cyklooxxygenas-1 (COX-1), vilket är ett enzym som deltar i inflammatoriska processer i kroppen, och vars frisättning ökar i många cancerformer. Man har i studier sett att COX-1-nivåer förändras olika beroende på vilken typ av bariatrisk kirurgi som används. Andra faktorer som kan förklara de tidigare motstridiga resultaten inkluderar skillnader i studiedesign mellan de olika studierna, exempelvis finns skillnader i ålder hos patienter vid inkludering, att olika bariatrisk kirurgiska tekniker används och val av statistisk metod.

Den långa latensperioden vid kolorektal carcinogenes medför att effekterna av bariatrisk kirurgi på efterföljande risk kan ta decennier att bli uppenbara, och tillräckliga uppföljningsperioder är därför också betydelsefulla. Eftersom många miljö- och livsstilsfaktorer påverkar kolorektalcancerrisk är en kontrollerad studiedesign förmodligen av yttersta vikt. Den samlade bilden är dock att bariatrisk kirurgi minskar cancerrisk för ett flertal cancertyper och leder till en ökad livslängd. SOS-studien har vissa begränsningar. En majoritet av patienterna i kirurgigruppen genomgick vertical banded gastroplasty eller banding, metoder som sällan används idag. Dessutom var cancerincidensen inte en fördefinierad endpoint, och studien var därför inte utformad för att utforska den aktuella forskningsfrågan. Därutöver, trots ett stort antal patienter och mycket lång uppföljning, var antalet kolorektalcancerhändelser begränsat. Styrkorna inkluderar den prospektiva designen, den väl karakteriserade matchade kontrollgruppen och data från omfattande nationella register.

Slutsatsen från studien är att vi inte kan verifiera att bariatrisk kirurgi leder till förändringar i kolorektalcancerrisk hos patienter med fetma. Bariatrisk kirurgi leder till viktnedgång och ökad hälsa hos flertalet patienter, men det är viktigt för denna patientgrupp att fortsätta med sunda levnadsvanor samt gå på regelbundna kontroller även efter kirurgi.

REFERENSER

1. 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. *The Lancet* 2008;371:569-578
2. 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;375:794-798

3. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjønneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105-2120

4. Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1223-1232

5. Schauer DP, Feigelson HS, Koebnick C, Caan B, Weinmann S, Leonard AC, Powers JD, Yenumula PR, Arterburn DE. Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Ann Surg* 2019;269:95-101

6. 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;27:4449-4456

7. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, Taube M, Carlsson B, Peltonen M. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med* 2020;383:1535-1543

8. Davidson LE, Adams TD. Does Bariatric Surgery Increase or Reduce Colorectal Cancer Risk-Is the Jury Still Out? *JAMA Surg* 2020;155:402-403

9. Mackenzie H, Markar SR, Askari A, Faiz O, Hull M, Purkayastha S, Moller H, Lagergren J. Obesity surgery and risk of cancer. *Br J Surg* 2018;105:1650-1657

10. Tao W, Santoni G, von Euler-Chelpin M, Ljung R, Lynge E, Pukkala E, Ness-Jensen E, Romundstad P, Tryggvadottir L, Lagergren J. Cancer Risk After Bariatric Surgery in a Cohort Study from the Five Nordic Countries. *Obes Surg* 2020;30:3761-3767

11. Afshar S, Kelly SB, Seymour K, Lara J, Woodcock S, Mathers JC. The effects of bariatric surgery on colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2014;24:1793-1799

12. Bailly L, Fabre R, Pradier C, Iannelli A. Colorectal Cancer Risk Following Bariatric Surgery in a Nationwide Study of French Individuals With Obesity. *JAMA Surg* 2020;

13. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273:219-234

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

