


Lägre risk för blodcancer efter **fetmakirurgi** – största effekten hos kvinnor **med obesitas**

Kirurgi mot obesitas är förknippat med en 40-procentigt lägre risk för blodcancer. Det visar en studie vid Göteborgs universitet. Den tydliga kopplingen väntas påverka forskningen i fältet framöver.

Att övervikt och fetma, obesitas, är riskfaktor för flera typer av cancer är visat i tidigare studier. Det är också känt att kvinnor löper en högre risk att drabbas av cancer vid obesitas än män, samt att risknivån sjunker vid en avsiktlig viktminskning. Bevisen för en koppling mellan obesitas, viktminskning och blodcancer har dock varit begränsade.

Här beskriver **Magdalena Taube**, docent vid Sahlgrenska akademien, den senaste kunskapen på detta högintressanta område.



Obesitas bidrar exempelvis till kronisk inflammation och hormonrubbingar som leder till cancerutveckling. Fettceller frigör i sin tur ämnen som främjar tumörtillväxt, kärlbildning och spridning.

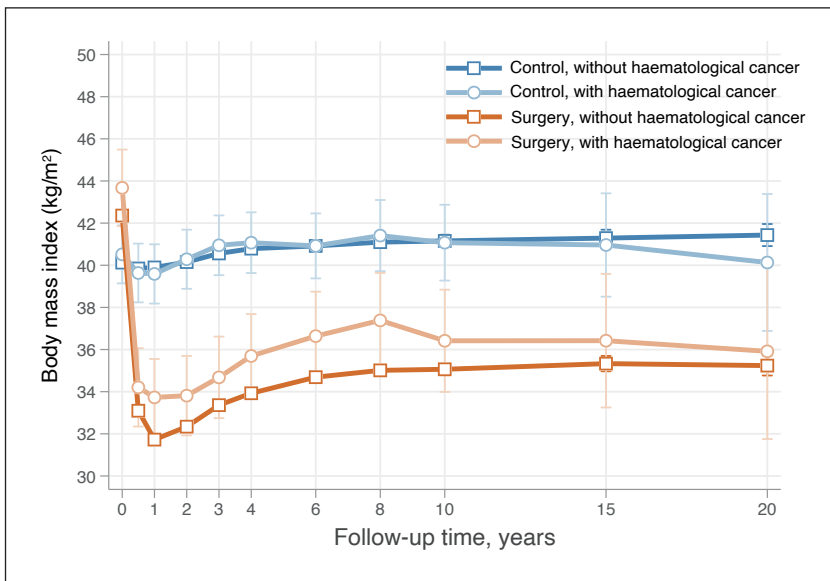
Obesitas ökar i en oroande hastighet i många delar av världen. Detta är bekymmersamt, då obesitas leder till försämrad livskvalitet, allvarlig sjukdom och förkortad livslängd. Obesitas leder även till ökade samhällskostnader, och enligt folkhälsomyndigheten uppskattas den årliga kostnaden för obesitas i Sverige vara 70 miljarder kronor per år.

Obesitas ökar även risken att drabbas av cancer, och kopplingen mellan fetma

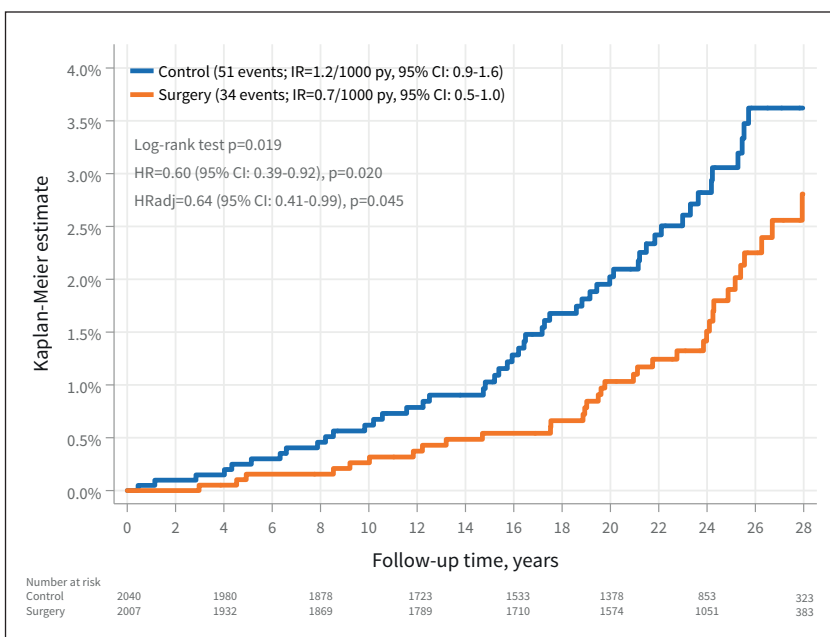
och 13 specifika cancertyper är vetenskapligt styrkt.¹ Faktum är att cancerfall kopplade till övervikt och obesitas ökar mest av alla påverkbara cancerfall både i Sverige och i resten av världen.² De biologiska processer som leder till denna ökade cancerrisk är inte helt kända, men de antas vara multifaktoriella.

Obesitas bidrar exempelvis till kronisk inflammation och hormonrubbingar som leder till cancerutveckling. Fettceller frigör i sin tur ämnen som

••• obesitas och cancerrisk



Figur 1. Body-mass index (BMI) under 20 år hos patienter med eller utan hematologisk cancer i kontroll- och kirurggruppen.



Figur 2. Kumulativ incidens av hematologisk cancer efter bariatrisk kirurgi eller konventionell fetmabehandling i SOS-studien.

främjar tumörtillväxt, kärlbildning och spridning. Insulinresistens kopplat till obesitas gynnar cancerprogression ytterligare.

Forskning behövs för att bättre förstå kopplingen mellan obesitas och cancerrisk. Obesitas är mycket svårt att behandla, men bariatrisk kirurgi är en väl etablerad metod som resulterar i stor och långsiktig viktnedgång hos de flesta patienter.³ Genom att studera cancerincidens och associerade riskfaktorer hos

patienter som genomgått bariatrisk kirurgi, kan vi lära oss mer om hur viktnedgång påverkar cancerrisk. Dessa studier kan även leda till nya förebyggande strategier och behandlingar för att förhindra cancer hos patienter med obesitas.

NYA LÄKEMEDEL VÄCKER HOPP

Stor viktnedgång uppnås även med de nyligen utvecklade läkemedlen mot obesitas, och det finns ett stort hopp om att dessa läkemedel dramatiskt kommer att

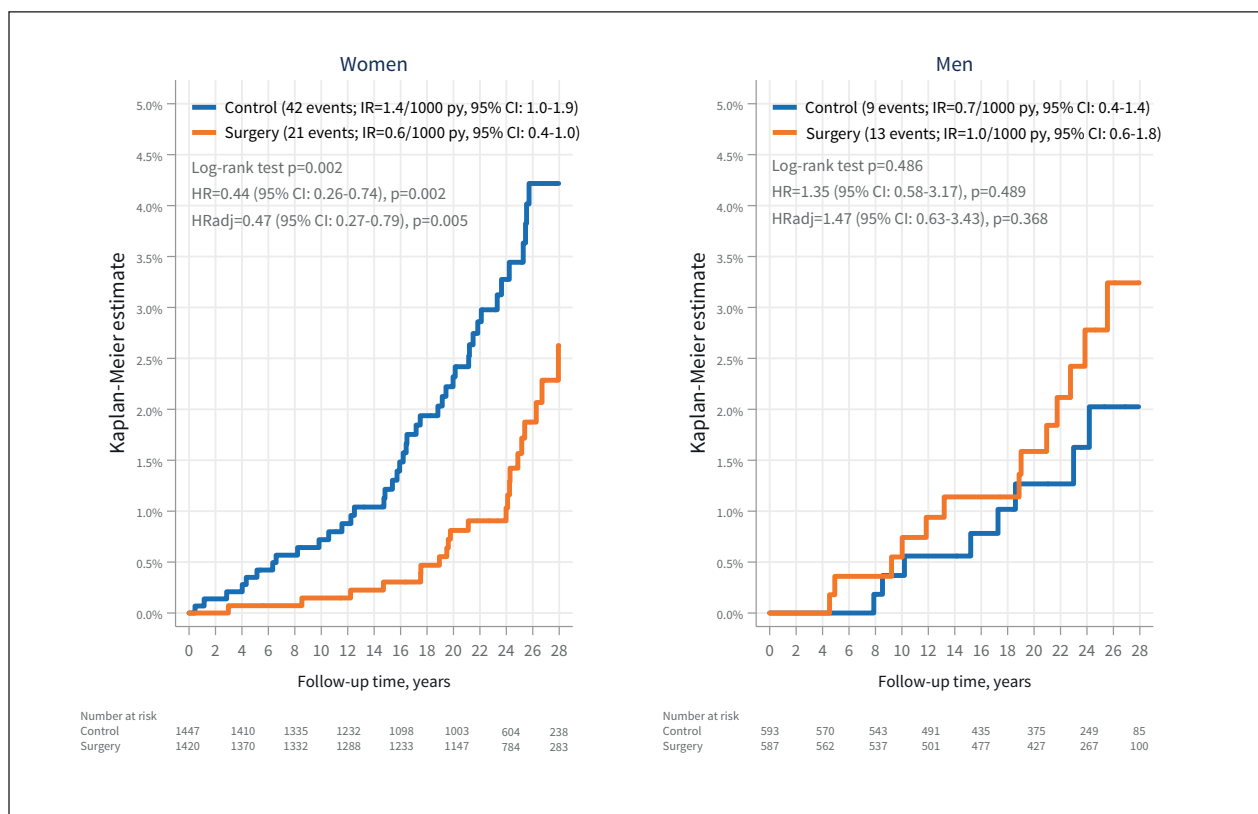
förbättra situationen för många patienter. Uppföljningstiden i pågående läkemedelsprövningar är dock för närvarande för kort för att kunna utvärdera effekter på cancerrisk. Data från Swedish Obese Subjects-studien (SOS) och andra högkvalitativa studier visar att viktnedgång efter bariatrisk kirurgi är associerad med en drastiskt minskad total cancerrisk och cancerdödlighet.⁴⁻⁷

När det gäller hematologisk cancer är det enbart multipelt myelom som anses vara relaterat till obesitas för närvarande, även om data från två retrospektiva studier tyder på att risken för non-Hodgkins lymfom och multipelt myelom tycks minska efter bariatrisk kirurgi.^{8,9} Vår studie är den första prospektiva kontrollerade studien som specifikt analyserat associationen mellan bariatrisk kirurgi och hematologisk cancerincidens och mortalitet.¹⁰

SOS-studien initierades 1987 med huvudsyftet att undersöka dödlighet och effekterna av bariatrisk kirurgi på hjärt-kärlsjukdom, typ 2-diabetes, gallsjukdom, livsqualität och kostnadseffektivitet. Studien inkluderar 4 047 patienter, varav 2 007 genomgick bariatrisk kirurgi och 2 040 ingick i en kontrollgrupp som fick konventionell obesitasbehandling. För att säkerställa jämförbara grupper matchades de på 18 variabler, inklusive kön, ålder, olika kroppsmått, kardiovaskulära riskfaktorer, psykosociala faktorer och personlighetsdrag. Både kirurgi- och kontrollgruppen genomgick en undersökning cirka fyra veckor före behandlingsstart. Under studiens gång har sedan varje patient deltagit i tio kliniska undersökningar och fyllt i frågeformulär. Biokemiska analyser har utförts vid flera tillfällen: vid matchning, den initiala undersökningen samt efter 2, 10, 15 och 20 år. Uppföljningsundersökningarna har genomförts vid 25 kirurgkliniker och 480 vårdcentraler i Sverige. Dessutom följs patienterna upp via flera svenska register. SOS-studien är den mest omfattande i världen när det gäller att undersöka långtidseffekterna av bariatrisk kirurgi jämfört med konventionell obesitasbehandling.

MINSKNING MED 40 PROCENT

Vid studiestart var medelåldern 47.2 år och BMI var 42.4 i kirurggruppen och motsvarades av 48.7 år, och ett BMI på



Figur 3. Kumulativ incidens av hematologisk cancer hos kvinnor och män i kontroll- och kirurgigruppen.

Resultaten ger ytterligare stöd för att man bör betrakta obesitas som en riskfaktor för hematologisk cancer, och att bariatrisk kirurgi kan minska risken för blodcancer hos kvinnor med obesitas.

40.1 i kontrollgruppen. Av de 2 007 patienterna i kirurggruppen genomgick 266 gastric bypass, 376 gastric banding och 1 365 vertical banded gastroplasty. I kirurggruppen var den genomsnittliga viktminskningen 2 år efter kirurgi 28.5 kg. Efter 10 och 15 år var viktminskningen 20.8 kg respektive 21.2 kg i denna grupp. (Fig 1). Viktminskningen i kontrollgruppen var försumbar under hela tidsperioden. Registerdata kring cancerincidens, dödsfall och utvandring inhämtades från Cancerregistret, Dödsorsaksregistret, och Patientregistret hos Socialstyrelsen och befolkningsregistret hos Statistiska centralbyrån.

Under uppföljningstiden på upp till 33 år, utvecklade 34 individer i kirurggruppen blodcancer, motsvarande siffra

i kontrollgruppen var 51 blodcancerfall (Fig 2). Detta motsvarade en signifikant minskning av blodcancer med 40 procent ($p=0.020$) hos patienterna som genomgått bariatrisk kirurgi jämfört med kontrollgruppen. De flesta blodcancerfallen utgjordes av lymfom och när vi studerade dessa separat observerade vi en 55-procentig riskminskning för lymfom i gruppen som genomgått obesitaskirurgi ($p=0.020$). Vi observerade också en minskad risk för död i hematologisk cancer med bariatrisk kirurgi (HR=0.22; 0.06-0.76; $p=0.017$). Vi fann även en signifikant skillnad i behandlingseffekt mellan män och kvinnor, dvs bariatrisk kirurgi var associerad med minskad förekomst av hematologisk cancer hos kvinnor (HR=0,44; 0,26–0,74;

$p=0,002$), men inte hos män (HR=1,35; 0,58-3,17, $p=0,489$ (interaktion $p=0,031$)) Fig 3. Hos kvinnor var nyttan med kirurgin kopplad till blodsockernivåer vid studiestart (interaktion $p=0.025$).

I vår studie fann vi att bariatrisk kirurgi var associerad med en minskad risk för hematologisk cancer och död i hematologisk cancer. Dessa fynd överensstämmer med tidigare forskning som visat att bariatrisk kirurgi minskar total cancer risk och cancerdödlighet.^{4,5,11} Resultaten ger ytterligare stöd för att man bör betrakta obesitas som en riskfaktor för hematologisk cancer, och att bariatrisk kirurgi kan minska risken för blodcancer hos kvinnor med obesitas.

BLODSOCKER VIKTIG RISKFAKTOR

Flera mekanismer, inklusive kronisk inflammation och glukosintolerans, är inblandade i obesitas-relaterad cancerutveckling. Obesitas kan även främja utvecklingen av hematologiska cancer genom klonal hematopoies, vilket är en typ av genetiskt relaterad riskfaktor för blodcancer. Tidigare studier har visat att högre BMI är associerat med ökad död-

••• obesitas och cancerrisk



lighet hos patienter med non-Hodgkins lymfom, multipelt myelom och leukemi.¹² I vår studie kunde vi visa en sänkt risk för död i hematologisk cancer efter bariatrisk kirurgi. Denna minskning kan bero på förbättringar i metaboliska processer, såsom minskad inflammation, men även att underdosering av kemoterapi för patienter med obesitas kan bidra till mindre gynnsamma behandlingsresultat.

Lymfom var den vanligast förekommande hematologiska cancerarten i vår studie, och vi observerade en avsevärd minskning av risken för lymfom i gruppen som genomgick kirurgi jämfört med kontrollgruppen. Detta resultat stärker kopplingen mellan obesitas och lymfom, och indikerar att lymfom är ännu en cancerform som är kopplad till obesitas.

Majoriteten av de obesitas-relaterade cancerarterna nämnda i inledningen är vanligare hos kvinnor, vilket möjligen kan bero på östrogenets påverkan på insulinnivåer och inflammatoriska processer. Kvinnor har också störst behandlingsnytta av bariatrisk kirurgi med avseende på total cancerrisk. Den inflammatoriska processen som är förknippad med obesitas kan leda till insulinresistens, glukosintolerans och diabetes, vilket ytterligare ökar risken för cancer. Det är därför intressant att vi fann en substantiell minskning av risken för hematologisk cancer hos kvinnor efter bariatrisk kirurgi, och att det framförallt

var kvinnor med högt blodsocker vid studiestart som verkade dra fördel av obesitaskirurgi. Det visar att blodsocker är en viktig riskfaktor för hematologisk cancer hos kvinnor.

Sammanfattningsvis är bariatrisk kirurgi förknippad med en minskad risk för hematologisk cancer hos patienter med obesitas. Våra resultat stärker ytterligare idén att obesitas är en påverkbar riskfaktor för hematologisk cancer, framförallt hos kvinnor med höga blodsockernivåer. Framtida forskning kan visa om även cancerprevention uppnås med de nyligen utvecklade läkemedlen mot obesitas.

1. Lauby-Secretan, B., et al., Body fatness and cancer—Viewpoint of the IARC working group. *New England journal of medicine*, 2016. 375(8): p. 794-798.

2. Collaborators, G.B.D.C.R.F., The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 2022. 400(10352): p. 563-591.

3. Castagneto-Gissey, L., et al., Obesity Surgery and Cancer: What Are the Unanswered Questions? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020. 11: p. 213.

4. Aminian, A. and S.E. Nissen, Association of Bariatric Surgery With Cancer Risk and Mortality-Reply. *JAMA*, 2022. 328(16): p. 1646.

5. Schauer, D.P., et al., Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Ann Surg*, 2019. 269(1): p. 95-101.

6. Sjöström, L., 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): p. 653-662.

7. Zhang, K., et al., Effects of Bariatric Surgery on Cancer Risk: Evidence from Meta-analysis. *Obes Surg*, 2020. 30(4): p. 1265-1272.

8. Rustgi, V.K., et al., Bariatric Surgery Reduces Cancer Risk in Adults With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Severe Obesity. *Gastroenterology*, 2021. 161(1): p. 171-184 e10.

9. Tao, W., et al., Cancer Risk After Bariatric Surgery in a Cohort Study from the Five Nordic Countries. *Obes Surg*, 2020. 30(10): p. 3761-3767.

10. Sjöholm, K., et al., Long-term incidence of haematological cancer after bariatric surgery or usual care in the Swedish Obese Subjects study: a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longevity*, 2023.

11. Carlsson, L.M.S., et al., Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med*, 2020. 383(16): p. 1535-1543.

12. Abar, L., et al., Body size and obesity during adulthood, and risk of lympho-haematopoietic cancers: an update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies. *Ann Oncol*, 2019. 30(4): p. 528-541.

MAGDALENA TAUBE, DOCENT I MOLEKYLÄR OCH KLINISK MEDICIN VID SAHLGRENSKA AKADEMIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET, MAGDALENA.TAUBE@WLAB.GU.SE

