

# Cholécystectomie et cancers recto-coliques: résultats préliminaires d'une étude longitudinale

Luc Raymond<sup>1, 2</sup>, Rudolph Egeli<sup>3</sup>, Mirjana Obradovic<sup>1</sup>, Albert Tuyns<sup>4</sup>, François Chatelana<sup>5</sup>, Adrien Rohner<sup>3</sup>, Albert Loewenfels<sup>4</sup>

1) Registre genevois des tumeurs 2) Institut de médecine sociale et préventive, Genève 3) Clinique de chirurgie digestive, Genève 4) Centre international de recherche sur le cancer, Lyon 5) Département de pathologie, Genève

## INTRODUCTION

Il est admis depuis longtemps que les facteurs alimentaires pouvaient intervenir, par une interaction entre flore intestinale et acides biliaires, dans la pathogénèse du cancer du colon (1). Après dégradation bactérienne, certains acides biliaires secondaires agiraient comme carcinogènes ou co-carcinogènes (2). Hill, notamment, a montré que le degré de concentration de ceux-ci était plus élevé chez les sujets atteints de cancer colique que chez des témoins sains (3). Par ailleurs, des études de laboratoire ont révélé l'action des acides biliaires secondaires comme co-carcinogènes dans la promotion des cancers induits expérimentalement (4). En modifiant le métabolisme des acides biliaires et notamment en augmentant la dégradation bactérienne des acides primaires, la cholécystectomie pourrait ainsi contribuer au mécanisme carcinogène (5). Certaines études in vivo ont pu d'ailleurs établir une relation directe entre la cholécystectomie et cancer du colon (6). D'autres auteurs ont suggéré que la cholélithiase était, par l'intermédiaire de l'alimentation, une cause commune de la cholécystectomie et du cancer colique (7).

Les résultats épidémiologiques sont contradictoires. Des études descriptives ont montré que le degré de concentration des acides secondaires étaient beaucoup plus élevé chez les occidentaux que chez les africains et les asiatiques (voir notamment (3)). Toutefois, la fréquence très supérieure de la cholécystectomie chez les femmes ne s'accorde guère avec l'incidence en général accrue des cancers coliques chez les hommes, dans le cadre de l'hypothèse retenue.

En passant en revue, en 1983, 11 études épidémiologiques récentes portent sur les cancers du colon droit, Blanco note l'inconsistance de leurs résultats (8). L'existence d'une association avec la cholécystectomie n'est révélée que par moins de la moitié d'entre elles, les autres apportant des conclusions inverses ou contraires selon le sexe. D'autres études récentes (8, 9, 10, 11) ne confirment pas l'hypothèse, ou pas de façon convaincante.

Les études récentes font appel tantôt à l'approche rétrospective, tantôt à l'approche longitudinale. Les premières s'efforcent de déterminer dans quelle mesure la cholécystectomie (ou éventuellement la cholélithiase) est observée plus fréquemment dans le passé des patients atteints de cancer du colon que chez des témoins. Les secondes reconstituent une cohorte de patients souffrants de cholélithiase et/ou opérés de la vésicule et observent le nombre de cas qui s'y produisent, pour le comparer au nombre de cas attendus, dans l'hypothèse d'un risque égal à celui qu'on observe dans la population générale. C'est cette dernière approche que nous avons adoptée.

## MATERIEL ET METHODE

L'Institut de pathologie disposait de la liste des patients cholécystectomisés, dont la vésicule lui avait été transmise pour examen, durant la période 1973-1980. On a estimé que ce collectif représentait au moins 95% des cas de cholécystectomie se rapportant à la popula-

tion genevoise. Tous ces patients ont été "suivis" jusqu'à fin 1982, sur la base des fichiers du Bureau de l'habitant. Il a été ainsi possible de déterminer la durée individuelle d'observation, à compter de la date de la cholécystectomie jusqu'à fin 1982 ou antérieurement, en cas de décès ou de départ du canton. Pour les analyses, la durée d'observation a été supposée débiter 1 an après la cholécystectomie, de manière à exclure les cas pour lesquels celle-ci n'aurait pu être pratiquée que dans le cadre de la thérapeutique anti-cancer. Les effectifs initiaux de la cohorte ainsi constituée et le total des périodes d'observation figurent au tableau 1.

Tableau 1 : Effectifs initiaux de la cohorte et durée totale d'observation (en personnes-années)

	Nombre de patients	Personnes-années
Hommes	1148	5768
Femmes	2764	15236
	3912	21004

Les cancers affectants les patients cholécystectomisés ont été dénombrés par confrontation nominative avec le Registre genevois des tumeurs (Nombres observés). L'exhaustivité des enregistrements de ce dernier a été discutée ailleurs (12). Le nombre de cancers dans l'hypothèse d'une incidence normale (Nombres attendus) a été déterminé par application des taux d'incidence observés dans la population genevoise de 1973 à 1980 à la durée totale d'observation, compte tenu de la classe d'âges quinquennale.

## RESULTATS

Le tableau 2 présente les résultats pour les cancers du colon (toutes sous-localisations réunies), du rectum et pour l'ensemble des cancers. Les nombres observés (O) sont mis en regard des cas attendus (A) et les limites de confiance de leur rapport (O/A) sont calculés selon Rothman-Boice (13).

Tableau 2 : Nombres observés (O) et attendus (A) et limites de confiance de O/A

		O/A	Lim O/A (90%)
COLON	H	4/ 4.19	0.3 - 2.2
	F	8/ 7.04	0.6 - 2.1
dont COLON DROIT	H	-/ 0.53	-
	F	1/ 1.09	0.0 - 4.3
RECTUM	H	3/ 2.89	0.3 - 2.7
	F	4/ 4.17	0.3 - 2.2
TOUS CANCERS	H	60/61.05	0.8 - 1.2
	F	112*/92.42	1.0 - 1.4

\*p < .05

Adresse des auteurs : Registre genevois des tumeurs 55, Bld de la Cluse, 1205 Genève.

CONCLUSIONS

A l'exception du total des cancers chez les femmes, aucune augmentation significative d'incidence n'est observée.

La précision des résultats peut difficilement être contestée, vu les nombreux contrôles dont les données ont été l'objet et compte tenu du fait que les cas observés et les cas attendus ont été déterminés à partir de la même source.

Les résultats sont basés sur une période d'observation insuffisante (5 1/2 années en moyenne depuis la cholécystectomie) pour permettre une véritable conclusion, quant à l'hypothèse d'une augmentation du risque des cancers colo-rectaux par suite de cholécystectomie. L'hypothèse d'une association de ces cancers avec la cholélithiase (dans la mesure où celle-ci précède la cholécystectomie) n'est pas confirmée.

L'augmentation du total des cancers chez les femmes ne peut être attribuée à aucune localisation spécifique. Elle résulte probablement d'une meilleure surveillance des patients.

Ces résultats sont provisoires. Les analyses seront reprises dans quelques années, sur la base d'une période de latence prolongée.

SUMMARY

The incidence of cancer was studied in a cohort of patients, comprising 1148 males and 2764 females, who had undergone a cholecystectomy in Geneva during the period 1973 to 1980. They were observed up to the end of 1982 or as long as they resided in Geneva, and the material totalled 21,004 person/years of observation. It is estimated that more than 95% of the eligible individuals, operated upon during this period, were included in the study.

Cases were followed up through the official population records, and incident cases of cancer were obtained by record linkage with the files of the Geneva Cancer Registry. Relative risks were estimated in relation to the incidence observed in the overall population during the period considered, adjusted for age; they were expressed in SMR's.

The first year of observation was excluded in order to eliminate those cases in which cholecystectomy was performed within the scope of cancer treatment surgery.

There was no increase in colorectal cancer nor in other sites. A slight increase was observed in the total number of cancers for females.

These results are similar to those obtained in most studies of the same kind. The absence of an increased risk after a longer period of observation cannot be excluded, since the average observation time does not exceed six years, and the analysis must be repeated after a few more years. The excess in total of cancer is probably due to better surveillance of cholecystectomized female patients.

ZUSAMMENFASSUNG

Diese Studie untersucht die Krebsinzidenz einer Kohorte von 1148 Patienten und 2764 Patientinnen, die zwischen 1973 und 1980 in Genf cholezystektomiert worden waren. Die Patienten standen bis Ende 1982 (oder bis sie Genf verliessen) unter Beobachtung, was Beobachtungsmaterial von total 21'004 Personenjahren erbrachte. Eine Schätzung ergab, dass die Studie mehr als 95% aller den Auswahlkriterien entsprechenden Patienten erfasste.

Die Studien-Teilnehmer wurden mittels der offiziellen Unterlagen des Einwohnermeldeamts verfolgt; die Krebsfälle fand man durch Verknüpfung mit den Daten des Genfer Krebsregisters. Das relative Risiko konnte durch einen Vergleich mit der Bevölkerungs-Inzidenz geschätzt werden. Dabei wurde für Alter korrigiert,

indem standardisierte Sterblichkeitsraten berechnet wurden.

Das erste Beobachtungsjahr wurde weggelassen, um Fälle zu eliminieren, die sich als Teil einer Krebsbehandlung einer Cholezystektomie unterziehen mussten.

Kein Anwachsen von Kolorektal- und anderen Krebsarten konnte beobachtet werden. Für Frauen ergab sich jedoch eine leichte Erhöhung für alle Arten von Karzinomen insgesamt.

Diese Resultate sind vergleichbar mit den Ergebnissen der meisten anderen Studien. Allerdings kann ein erhöhtes Risiko nach einer langen Beobachtungszeit nicht ausgeschlossen werden, da die mittlere Beobachtungsdauer nur 6 Jahre beträgt. Die Analyse muss deshalb in ein paar Jahren erneut durchgeführt werden. Die Erhöhung der Gesamtzahl der Karzinome ist wahrscheinlich auf eine bessere Überwachung der cholezystektomierten Frauen zurückzuführen.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wynder EL et al. Environmental factors of cancer of colon and rectum II. Japanese epidemiological data. *Cancer* 1969; 23:1210-20.
2. Hill MJ. The role of colon anaerobes in the metabolism of bile acids and steroids, and its relation to colon cancer. *Cancer* 1975; 36:2387-400.
3. Hill MJ, Drasar BS, Williams REO et al. Faecal bile acids and clostridia in patients with cancer of the large bowel. *Lancet* 1975; i:535-9.
4. Reddy BS, Narisawa T, Maronpot R, Weisburger J, Wynder EL. Animal models for the study of dietary factors and cancer of the large bowel. *Cancer Res* 1975; 35:3121-6.
5. Hepner GW, Hofmann AF, Malagelada JR, Swczepanik PA, Klein PD. Increased bacterial degradation of bile acids in cholecystectomized patients. *Gastroenterology* 1974; 66:556-64.
6. Werner B, Deheer K, Mitschke H. Cholecystectomy and carcinoma of the colon: an experimental study. *Z Krebsforsch* 1977; 88:223-30.
7. Lowenfels AB, Domellöf L, Lindström CG, Bergman F, Monk MA, Sternby NH. Cholelithiasis, cholecystectomy, and cancer: A case control study in Sweden. *Gastroenterology* 1982; 83:672-6.
8. Blanco D, Ross RK, Paganini-Hill A, Henderson BE. Cholecystectomy and colonic cancer. *Dis Colon Rectum* 1984; 27:290-2.
9. Alley PG, Lee SP. The increased risk of proximal colonic cancer after cholecystectomy. *Dis Colon Rectum* 1983; 26:522-4.
10. Adami HO, Meirik O, Gustavsson S, Nyrén O, Krusemo UB. Colorectal cancer after cholecystectomy: Absence of risk increase within 11-14 years. *Gastroenterology* 1983; 85:859-65.
11. Gafa M, Sarli L, Sgobba G, Sansebastiano G, Lupi M, Peracchia A. Cholelithiasis and colorectal cancer. *The Italian Journal of Surgical Sciences* 1984; 14 (1): 43-7.
12. Registre genevois des tumeurs. *Cancer à Genève. Incidence et mortalité. 1970/1973.*
13. Rothman KJ, Boice JD Jr. *Epidemiologic analysis with a programmable calculator.* NIH Publ. No 79-1649. Washington DC 1979.

\* \* \*

La réalisation de ce travail a été rendue possible grâce à un subside du New York Medical College, Dept. of Surgery, et du Centre international de recherche sur le cancer, Lyon.