

# RÖÖK



*”Om resultaten skulle bekräftas kan rökstatus bli en viktig faktor att ta hänsyn till vid val av endokrin behandling.”*

# NING

kopplas till ökad risk för återfall  
hos endokrint  
behandlade  
för bröstcancer



Rökare som fått behandling med aromatashämmare hade tre gånger högre risk att få tillbaka bröstcancer jämfört med icke-rökare som fått samma behandling. Det skriver AT-läkare **Mia Persson**, professor **Christian Ingvar** och docent **Helena Jernström** i en sammanfattning av en studie som gjorts i samarbete mellan forskare, onkologer och kirurger vid Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus i Lund. Studien har uppmärksamats för att den visar att rökning kan hämma vanlig behandling mot bröstcancer.

**B**röstcancer är den vanligaste cancer bland kvinnor världen över. Varje år diagnostiseras omkring 8 000 kvinnor med bröstcancer bara i Sverige. Under de senaste 30 åren har bröstcancer mortaliteten sjunkit, sannolikt mycket tack vare att man oftare upptäcker sjukdomen i ett tidigt stadium och att behandlingsmöjligheterna har förbättrats. Trots detta är det fortsatt runt 1 400 kvinnor som årligen avlider till följd av sjukdomen i Sverige. Det är av stort intresse för de insjuknade kvinnorna att man undersöker de livsstilsfaktorer som kan påverkas och som eventuellt kan ge en bättre prognos. En sådan potentiellt påverkbar livsstilsfaktor är rökning. Cirka 11 procent av kvinnorna i Sverige röker dagligen och ytterligare 9 procent röker ibland<sup>1</sup>. Cigarettrök innehåller mer än 7 000 kemikalier där 69 är kända carcinogener<sup>2</sup>.

Flera studier har undersökt sambandet mellan rökning och bröstcancerprognos<sup>3,5</sup>. Rökning är associerat med en ökad generell mortalitet. Sambandet mellan rökning och bröstcancerspecifik överlevnad eller sjukdomsfri överlevnad är dock mera oklart.

Operation tillsammans med strålning, kemoterapi och endokrin terapi är alla vanliga behandlingsformer vid bröstcancer. I dagsläget är kunskaperna om hur rökning påverkar svaret på olika typer av behandling vid bröstcancer begränsade. Rökning påverkar responsen negativt vid strålning och kemoterapi vid andra cancerformer. Vid Skånes universitetssjukhus i Lund rekommenderas

numera alla patienter att sluta röka i samband med strålbehandling.

Endokrin terapi i form av tamoxifen (TAM) eller aromatashämmare (AI) är en av de mest effektiva behandlingarna vid östrogenreceptorpositiv bröstcancer, som utgör majoriteten av alla bröstcancerfall. TAM fungerar som en komparativ antagonist till östrogenreceptorn i bröstvävnad och blockerar därmed östrogenets proliferativa effekt. AI hämmar bildningen av endogent östrogen hos postmenopausala kvinnor genom att inhibera eller inaktivera aromatas, enzymet som omvandlar androgener till östrogen i fettväv.

Rökning har anti-östrogena effekter och ger en minskning av de endogena östrogennivåerna<sup>6</sup>. Cigaretter innehåller dock även nikotin och tobaksalkaloider som visat sig inhibera östrogensyntesen via aromatasenzymet vid in vitro-testning<sup>7</sup>. Rökning är även associerat med ökade nivåer av Prostaglandin E<sub>2</sub>-metaboliter i urinen vilket är associerat med inflammation och har visat sig mediera aromatasaktivering<sup>8</sup>. Nettoeffekten av

rökning på aromatasaktiviteten skulle således kunna variera mellan olika kvinnor.

#### STUDERA RÖKNING OCH ÅTERFALL

Vår forskargrupp ville undersöka hur rökning påverkar frekvensen av återfall i bröstcancer vid olika typer av bröstcancerbehandlingar. Arbetet resulterade i en artikel nyligen publicerad i tidskriften *British Journal of Cancer*<sup>9</sup>. Resultaten visar att rökare som fick behandling med AIs hade sämre prognos än icke-rökare som fick samma behandling. Hos patienter som behandlades med TAM sågs däremot inte samma association mellan rökning och prognos.

Resultaten bygger på data från den så kallade BC-blodstudien som är en pågående prospektiv kohortstudie designad för att utforska genetiska och icke-genetiska faktorer samband med prognos och behandlingsrespons hos bröstcancerpatienter. Artikeln grundar sig på data från 1 065 kvinnor i alla åldrar diagnostiserade med en första bröstcancer mellan åren 2002 och 2012 vid Skånes uni-

***”Vår forskargrupp ville undersöka hur rökning påverkar frekvensen av återfall i bröstcancer vid olika typer av bröstcancerbehandlingar.”***



versitetssjukhus i Lund. Medianåldern var 61 år. Patienter som fick neoadjuvant behandling exkluderades. De inkluderade patienterna fick fylla i ett frågeformulär vid ett preoperativt besök. Därefter följde man upp med ytterligare frågeformulär vid 3-6 månader, 1, 2, 3, 5, 7, 9 samt 11 år postoperativt. I frågeformuläret fanns frågor om bland annat medicinering, reproduktionsanamnes, rök- och alkoholvanor. I uppföljningsformulären/enkäterna fanns även frågor om adjuvant behandling. Anthropometriska uppgifter såsom längd, vikt, midje- och höftmått samt bröstvolym mättes av en forskningssjuksköterska.

De patienter som antingen hade uppgett att de var rökare eller feströkare alternativt hade rapporterat att de rök mer än 0 cigaretter under den senaste veckan klassades som rökare. Av de 1 065 patienterna var 223 (21 %) definitionsmässigt rökare preoperativt.

## ***”Vad vi vet har denna association mellan rökning och en sämre prognos hos AI-behandlade patienter ej rapporterats tidigare.”***

### **INSAMLING AV INFORMATION**

Information om tumörkaraktistika såsom tumörstorlek, lymfengagemang, histologisk grad samt tumörreceptorstatus samlades in från PAD-svar. Information om bröstcancerhändelser – definierade som antingen ett lokalt eller regionalt återfall, ny bröstcancer eller fjärrmetastaser och död oavsett orsak – hämtades från journaler, PAD-svar, regionala tumörregistret och befolkningsregister. Information om givna behandlingar fram till en eventuell bröstcancerhändelse hämtades från frågeformulären samt från journaler.

Studien var en observationsstudie och patienterna fick behandling enligt gällande vårdprogram.

Patient- och tumörkaraktistika analyserades i relation till rökstatus preoperativt. Rökarna var generellt yngre, väg-

de mindre, hade lägre BMI och mindre total bröstvolym. De hade även färre barn, var yngre då de fick sitt första barn och hade oftare tagit p-piller. Tumörkaraktistika var lika mellan rökare och icke-rökare förutom att rökarna oftare hade hormonreceptornegativa tumörer.

Respons till given behandling, mätt i risk för bröstcancerhändelser, analyserades även i förhållande till preoperativ rökstatus hos sammanlagt 1 016 patienter med invasiv bröstcancer. Uppföljningstiden räknades från tiden för inkludering i studien till en första bröstcancerhändelse, död oavsett orsak eller sista uppföljning för patienter som levde och ej hade drabbats av recidiv per 1 juli 2014.

Patienterna följdes upp till 11 år och medianuppföljningstiden var 5,1 år. Bland de 1 016 patienterna som inkluderades i uppföljningen konstaterades 122 bröstcancerhändelser varav 76 pa-

tienter fick fjärrmetastaser. Totalt dog 97 patienter under uppföljningstiden och 39 av dessa hade då ingen rapporterad bröstcancerhändelse.

För att utvärdera om preoperativ rökstatus var representativ för rökstatus även senare under behandlingen studerades den rapporterade rökstatusen vid 3-6 månader samt 1 år postoperativt. Mindre än 1 procent av de preoperativa icke-rökarna rapporterade rökning vid 3-6-månaders- alternativt 1-årsvisiten, medan cirka 10 procent av de preoperativa rökarna rapporterade att de ej rökte vid uppföljningsvisiterna. En majoritet av patienterna bytte sålunda inte rökstatus under första året efter bröstcanceroperation.

Generellt fann vi ingen signifikant association mellan preoperativ rökning och risk för bröstcancerhändelser. Rök-

ning var associerat med en 2 gånger ökad risk för död oavsett orsak. Ingen association kunde observeras mellan rökning och risk för bröstcancerhändelser bland de 257 cellgiftsbehandlade patienterna. Bland de 639 strålbehandlade patienterna såg vi en tendens ( $P=0.08$ ) mot en ökad risk för bröstcancerhändelser hos rökarna.

### **SÄMRE PROGNOSE MED AI**

Analyserna av överlevnad i relation till endokrin behandling begränsades till de 891 patienterna med östrogenreceptorpositiva tumörer. Bland yngre patienter (<50 år) fann vi ingen signifikant association mellan rökning och prognos varken hos de patienter som fått TAM eller de som fått AI.

Bland de 309 AI-behandlade patienterna ( $\geq 50$  år) var rökning däremot signifikant associerat med en trefaldigt ökad risk för bröstcancerhändelser ( $P=0.005$ ) fyrfaldigt ökad risk för fjärrmetastaser ( $P=0.002$ ) och trefaldigt ökad risk för död ( $P=0.003$ ). Detta sågs inte i motsvarande äldre grupp som behandlats med TAM (408 patienter,  $\geq 50$  år), se figur 1 och 2. Tendensen till ökad risk för bröstcancerhändelse hos kvinnor som fått strålbehandling var begränsad till den grupp som även fått AI där rökarna hade en fyrfaldigt ökad risk för bröstcancerhändelse, medan ingen ökning sågs i gruppen som fått strålbehandling men inte AI-behandling ( $t=0.94$ ).

Vad vi vet har denna association mellan rökning och en sämre prognos hos AI-behandlade patienter ej rapporterats tidigare. Vi kan i nuläget bara spekulera kring vilka de bakomliggande mekanismerna skulle kunna vara. Rökarna skiljde sig signifikant från icke-rökarna vad gällde flera olika patientkaraktistika, bland annat antropometriska faktorer. Det är möjligt att dessa, och även andra faktorer som inte undersöktes i den aktuella studien men som är associerade med rökning, skulle kunna förklara våra resultat. Rökning var även associerat med högre frekvens av hormonreceptornegativa tumörer vilket kan ha påverkat resultatet.

Nikotin och tobakalkaloider har visats kunna inhibera östrogensyntesen via aromatasenzymet in vitro. Tumörer som uppkommit/utvecklats hos rökare kanske redan har en större resistens mot AI.

## *”Eftersom få patienter slutade röka visar studien att bröstcancerpatienter som röker behöver mer stöd och uppmuntran för rökavvänjning, då det alltid lönar sig.”*

Studiedata omfattar tyvärr inga data om tidigare rökvanor åren före operation och därför gick det inte att bedöma om det var rökstatus under behandlingen eller under utvecklingen av tumören som var avgörande. Om tumörerna hos rökarna redan är AI-resistenta skulle dessa patienter kunna rekommenderas ta TAM istället då rökning ej var associerat med sämre prognos för TAM-behandlade patienter.

### **BÖR FÅ STÖD FÖR RÖKSTOPP**

Rökning skulle även kunna interagera med behandling via uppreglering av cytochrome P450 enzymer såsom CYP1A2 som är involverad både i metaboliseringen av östrogen och AIs<sup>10</sup>. Rökarna hade en något kortare duration av endokrin behandling, även detta skulle delvis kunna förklara våra resultat<sup>11</sup>. Dock förklarar det inte varför inte samma association mellan rökning och prognos sågs hos patienterna behandlade med TAM.

Sammanfattningsvis kunde vi konstatera att preoperativ rökning i vårt patientmaterial var associerat med en ökad risk för bröstcancerhändelser och fjärrmetastaser bland AI-behandlade patienter. Då enbart en liten del av patienterna slutade att röka var det inte möjligt att utvärdera effekten av rökstopp. Resultaten bör bekräftas i ett större oberoende material där även effekten av rökstopp utvärderas innan fynden kan ges klinisk

relevans. Eftersom få patienter slutade röka visar studien att bröstcancerpatienter som röker behöver mer stöd och uppmuntran för rökavvänjning, då det alltid lönar sig. Om resultaten skulle bekräftas kan rökstatus bli en viktig faktor att ta hänsyn till vid val av endokrin behandling.

### **REFERENSER**

1. Public Health Agency of Sweden (Folkhälsomyndigheten). Tobaksvanor tidsserier och regionala resultat 2013-2013 [cited 2014 December 11]; Available from: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/amnesomraden/statistik-och-undersokningar/enkater-och-undersokningar/nationella-folkhalsoenkaten/levnadsvanor/tobaksvanor/>

2. United States Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA)2010.

3. Manjer J, Andersson I, Berglund G, Bondesson L, Garne JP, Janzon L, et al. Survival of women with breast cancer in relation to smoking. Eur J Surg. [Comparative Study] Research Support, Non-U.S. Gov't. 2000 Nov;166(11):852-8.

4. Holmes MD, Murin S, Chen WY, Kroenke CH, Spiegelman D, Colditz GA. Smoking and survival after breast cancer diagnosis. International journal of cancer. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Jun 15;120(12):2672-7.

5. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, et al. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016 Apr 20;34(12):1315-22.

6. Baron JA. Smoking and estrogen-related disease. Am J Epidemiol. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 1984 Jan;119(1):9-22.

7. Barbieri RL, Gochberg J, Ryan KJ. Nicotine, cotinine, and anabasine inhibit aromatase in human trophoblast in vitro. J Clin Invest. [In Vitro Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1986 Jun;77(6):1727-33.

8. Subbaramaiah K, Morris PG, Zhou XK, Morrow M, Du B, Giri D, et al. Increased levels of COX-2 and prostaglandin E2 contribute to elevated aromatase expression in inflamed breast tissue of obese women. Cancer Discov. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Apr;2(4):356-65.

9. Persson M, Simonsson M, Markkula A, Rose C, Ingvar C, Jernström H. Impacts of smoking on endocrine treatment response in a prospective breast cancer cohort. British journal of cancer. 2016 Jul 26;115(3):382-90.

10. Simonsson M, Veerla S, Markkula A, Rose C, Ingvar C, Jernström H. CYP1A2--a novel genetic marker for early aromatase inhibitor response in the treatment of breast cancer patients. BMC cancer. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2016;16:256.

11. Markkula A, Hietala M, Henningson M, Ingvar C, Rose C, Jernström H. Clinical profiles predict early nonadherence to adjuvant endocrine treatment in a prospective breast cancer cohort. Cancer Prev Res (Phila). [Evaluation Studies Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 May;5(5):735-45.

MIA PERSSON, AT-LÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND, ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, MIA.ME.PERSSON@GMAIL.COM



CHRISTIAN INGVAR, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND, KIRURGI, LUNDS UNIVERSITET OCH SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND, CHRISTIAN.INGVAR@MED.LU.SE



HELENA JERNSTRÖM, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND, ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, HELENA.JERNSTROM@MED.LU.SE



FOTO: OLLE DAHLBÄCK