

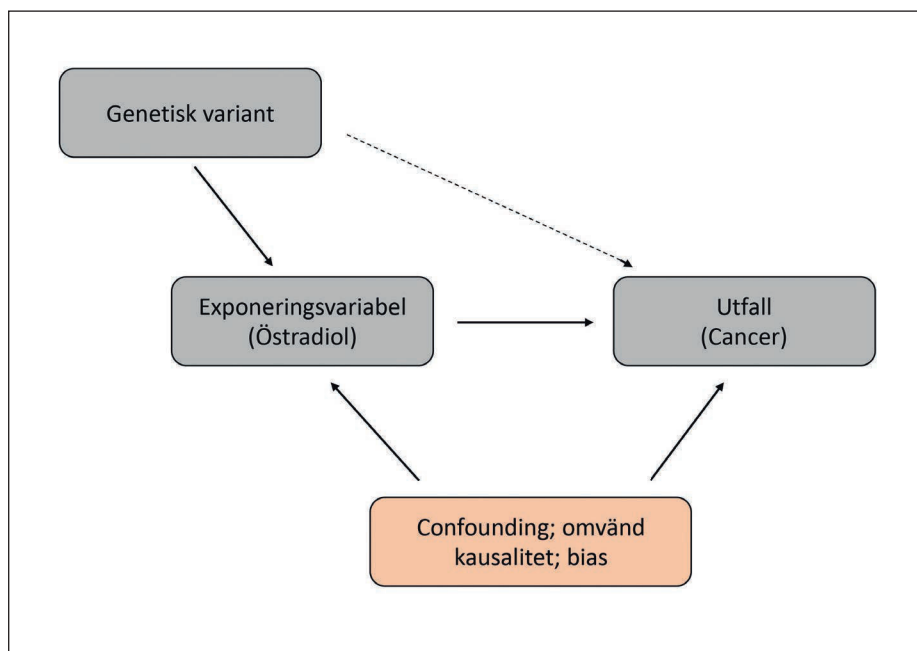
Östradiol

*kan öka
risken för både
äggstockscancer
och bröstcancer*



En ny studie från Uppsala universitet visar att naturligt höga nivåer av östradiol, ett av de viktigaste östrogen-hormonerna, bidrar till utvecklingen av äggstockscancer och en viss typ av bröstcancer. Den nya kunskapen ger en ökad förståelse för hur kvinnors hormonmetabolism påverkar cancerrisk, vilket kan vara viktigt för utvecklandet av nya cancerbehandlingar samt för att förhindra att cancer uppstår. Tidigare studier har främst studerat hur hormoner som tillförs kroppen utifrån, till exempel p-piller, påverkar risken för cancer, men likvärdig kunskap saknas för de hormoner som kroppen producerar själv. Här beskriver **Weronica Ek**, docent vid institutionen för immunologi, genetik och patologi vid Uppsala universitet, och en av de ledande forskarna bakom studien, den nya kunskapen.

Man vet sedan tidigare att östrogen är en viktig faktor för utvecklandet av bröstcancer, och såväl p-piller som hormonbehandling vid klimakteriet har tidigare visats kunna öka risken något för denna cancertyp. Tidigare studier har även visat att kvinnor som använt p-piller har en minskad risk för endometriecancer samt äggstockscancer, medan hormonpreparat vid klimakteriet som endast innehåller östrogen ökar risken för endometriecancer. Tidigare studier har dock främst studerat hur exogena hormoner (hormoner som tillförs kroppen) påverkar risken för cancer, men likvärdig kunskap saknas för de endogena hormoner som kroppen producerar själv.



Figur 1. Kriterier som måste vara uppfyllda för att kunna identifiera ett kausalt samband. 1) Den genetiska varianten måste vara direkt relaterad till exponeringsvariabeln (östradiol), 2) Den genetiska varianten påverkar utfallet (cancer) endast via exponeringsvariabeln (östradiol), 3) Den genetiska varianten delar en studiepopulation i dels de individer som har varianten (bärare), dels de som inte har varianten (icke-bärare) utan inflytande av andra faktorer².

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor. Mortaliteten har dock minskat under de senaste årtiondena tack vare att fler fall upptäckts tidigare samt på grund av bättre behandlingsmetoder. För endometrie-cancer, den vanligaste gynekologiska cancersjukdomen i Sverige, är prognosen relativt god då cancer oftast diagnostiseras i ett tidigt skede. Cancer i äggstockarna är den sjunde vanligaste cancerformen bland kvinnor och den gynekologiska cancer med högst mortalitet i världen, främst på grund av sen diagnosering.

Mendelsk Randomisering är en epidemiologisk teknik där man använder genetisk information för att undersöka ett eventuellt kausalt samband mellan en modifierbar exponeringsvariabel (östradiol) och ett utfall (cancer).

Även då höga östrogena nivåer tidigare har associerats till en ökad risk för alla tre tumörsjukdomar, så har man inte tydligt kunnat visa att sambandet är kausalt, det vill säga att det faktiskt är östradiol-nivåerna som leder till en ökad risk och inte någon annan samverkande variabel. För att kunna utreda om det finns ett möjligt kausalt samband mellan det kroppsegna östradiolet, ett steroidhormon som anses vara det viktigaste av östrogenerna, och cancer har vi använt en teknik som kallas för Mendelsk Randomisering.

MENDELSK RANDOMISERING

Mendelsk Randomisering är en epidemiologisk teknik där man använder genetisk information för att undersöka ett eventuellt kausalt samband mellan en modifierbar exponeringsvariabel (östradiol) och ett utfall (cancer). Om man följer några definierade kriterier kan man med denna metod undvika omvänd kausalitet samt confounding som annars kan vara ett stort problem vid epidemiologiska studier¹ (Figur 1). För att förstå Mendelsk Randomisering kan man tänka på metoden som en "naturlig" randomiserad klinisk prövning där individer randomiseras till olika grupper baserat på vilka genetiska varianter (alleler) de nedärver från sina föräldrar. Man identifierar genetiska varianter som är starkt associerade med exponeringsvariabeln, men ej direkt med utfallet. För att identifiera ett kausalt samband ska de genetiska varianterna vara associerade med utfallet endast genom exponeringsvariabeln. Omvänd kausalitet förhindras eftersom varken exponeringsvariabeln eller utfallet påverkar våra medfödda genetiska varianter.

I denna studie användes genetiska data samt uppmätta östradiolnivåer från 136,487 kvinnliga deltagare från den brittiska kohorten UK Biobank³. De flesta kvinnorna hade redan passerat klimakteriet och medelåldern i studiepopulationen var 55 år. För att identifiera genetiska varianter som påverkar östradiol-nivåerna utförde vi först en genomvid associationsanalys, GWAS. I denna typ av analys testar man flera miljoner olika positioner i kvinnornas DNA för att finna platser (genetiska varianter) som skiljer sig mellan kvinnor med höga nivåer och låga nivåer av östradiol. Innan analysen utfördes exkluderades kvinnor som haft en cancerdiagnos samt kvinnor som använde p-piller eller hormonella läkemedel som ges vid klimakteriebesvär.

Effekten av östradiol på cancerrisk testades sedan i tre olika cancerkohorter, där inga deltagare överlappade mellan UK Biobank och cancerkohorten. För bröstcancer inkluderades

122,977 kvinnor med cancer och 105,974 friska kontroller. Bröstcancer analyserades även separat för östrogenreceptor (ER)-positiv samt ER-negativ bröstcancer. För äggstockscancer inkluderades 25,509 cancerpatienter och 40,941 friska kontroller, och för endometrieccancer inkluderades 12,270 cancerpatienter och 46,126 friska kontroller.

Cancer tar ofta lång tid att utvecklas, och äggstockscancer kan initieras redan under den reproduktiva tiden i en kvinnas liv. Att använda p-piller kan därmed skydda från cancer även senare i livet.

SÅ BLEV RESULTATEN

Tre genetiska varianter valdes ut som instrument. Dessa var alla starkt associerade med östradiol-nivåer, men inte direkt associerade till cancerrisk. Denna studie inkluderade både kvinnor som passerat klimakteriet och de som ej genomgått klimakteriet. Eftersom östrogen-metabolismen ändras efter klimakteriet kontrollerade vi även att det inte fanns någon signifikant skillnad i effekten för de genetiska varianterna hos kvinnor före och efter klimakteriet.

Genom att använda dessa tre genetiska varianter som kopplades till förhöjda nivåer av östradiol, kunde vi visa att kvinnor med genetiskt höga nivåer av östradiol även har ökad risk för äggstockscancer (odds ratio=3.18 [95% konfidensintervall 1.47-6.87], P-värde=0.003) och ER-positiv bröstcancer (odds ratio=2.16 [95% konfidensintervall 1.09-4.26], P-värde=0.027), vilken utgör cirka 80 procent av alla bröstcancerfall. Vi kunde dock inte identifiera något samband mellan östradiolnivåer och endometrieccancer. Det är välkänt att hormonpreparat mot klimakteriebesvär som endast innehåller östradiol ökar risken för endometrieccancer, vilket är varför kvinnor som ej har opererat bort livmodern endast ges hormonpreparat som även innehåller en typ av progesteron. Det kan dock finnas ett kausalt samband även mellan endogent östradiol och endometrieccancer, men som vi ej hade möjlighet att identifiera i denna studie.

Denna nya kunskap ger en ökad förståelse för hur kvinnors hormonmetabolism påverkar cancerrisk, vilket kan vara viktigt för utvecklandet av nya cancerbehandlingar samt för att förhindra att cancer uppstår.

Vi har tidigare visat att p-piller minskar risken för äggstockscancer⁴. Detta beror främst på att antalet ägglossningar minskar när man använder p-piller och att de hormon-topparna som är en naturlig del i kvinnans menstruationscykel dämpas.

Sammantaget betyder detta att det östradiol som naturligt produceras i kroppen under menstruationscykeln ökar risken för äggstockscancer, medan p-piller som innehåller samma typ av hormon i stället minskar risken genom att den kroppsegna hormonproduktionen dämpas. I denna studie har vi endast studerat effekten av östradiol, men även progesteroner i p-piller påverkar kvinnans naturliga östrogennivåer. De flesta fall av äggstockscancer sker dock bland äldre kvinnor som redan genomgått klimakteriet och slutat med p-piller för flera år sedan.

Cancer tar ofta lång tid att utvecklas, och äggstockscancer kan initieras redan under den reproduktiva tiden i en kvinnas liv. Att använda p-piller kan därmed skydda från cancer även senare i livet.

Man vet sedan tidigare att östrogen är en viktig faktor för utvecklandet av ER-positiv bröstcancer och såväl p-piller som hormonbehandling vid klimakteriet har tidigare visats kunna öka risken något för denna cancertyp.

Eftersom östrogen är starkt kopplat till utvecklandet av ER-positiv bröstcancer, är det inte förvånande att vi även såg att det kroppsegna östradiolet ökade risken. Dock är det viktigt att beakta att bröstcancer är en sjukdom med mycket bättre prognos än äggstockscancer som är en av de dödligaste av alla cancersjukdomar.

Resultaten från denna studie bidrar till att öka förståelsen för hur östrogen påverkar risken för bröst- och gynekologisk cancer vilket är avgörande för framtida interventioner som avser att bäst förebygga cancer hos kvinnor.

Aktuell artikel:

Investigating the effect of estradiol levels on the risk of breast, endometrial and ovarian cancer. Åsa Johansson, Daniel Schmitz, Julia Höglund, Fatemeh Hadizadeh, Torgny Karlsson and Weronica E Ek. 2022. *Journal of the Endocrine Society Vol.6, no 8.*

REFERENSER

1. Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, Timpson N, Smith GD. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med.* 2008. doi:10.1002/sim.3034
2. Nilsson PM. Kausalitet kan påvisas med mendelsk randomisering. *Lakartidningen.* 2013;16.
3. Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature.* 2018;562:203-209.
4. Karlsson T, Johansson T, Höglund J, Ek WE, Johansson Å. Time-dependent effects of oral contraceptive use on breast, ovarian, and endometrial cancers. *Cancer Res.* 2021;81(4):1153-1162. doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-2476

WERONICA EK, DOCENT VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI VID UPPSALA UNIVERSITET, WERONICA.EK@IGP.UU.SE

