

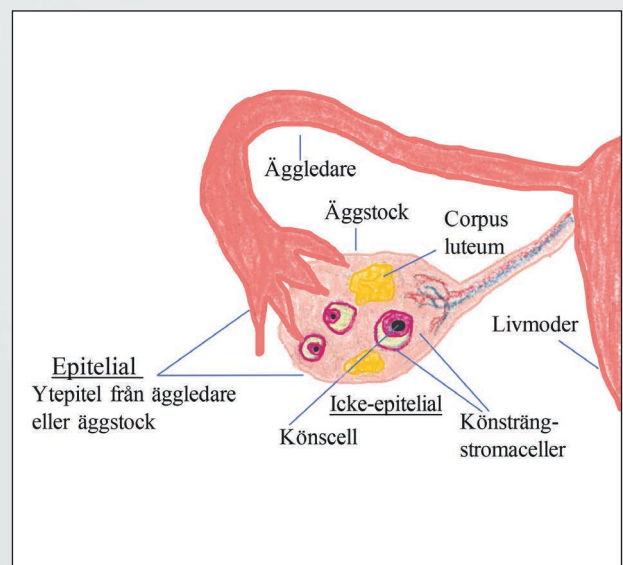


# Nu kommer **ny kunskap** om **graviditetens påverkan** på utveckling av **ovarialcancer**

Högre ålder vid barnafödande och fullgången graviditet minskar risken att utveckla äggstockscancer – utöver att föda många barn. Vidare har kvinnor som fött barn en bättre prognos i den ovanliga undergruppen könscellstumörer jämfört med kvinnor som aldrig fött barn. Det framgår av ny forskning som här refereras av **Camilla Sköld**, som nyligen disputerat vid Uppsala universitet.

**B**etydelsen av graviditet och graviditetskomplikationer för kvinnors framtida hälsa är av stort intresse idag. Mer specifikt är detta av betydelse för sjukdomar som drabbar de reproduktiva organen, som äggstockscancer. Kvinnor idag lever allt längre, genomgår färre graviditeter och är äldre då de börjar sitt barnafödande jämfört med tidigare generationer. Detta kommer att inverka på panorama av maligniteter som påverkas av graviditeter, liksom risken för cancer under graviditeten.

Äggstockscancer är den dödligaste gynekologiska cancersjukdomen, främst då den oftast upptäcks i ett sent stadium. De bakomliggande orsakerna är inte fullt klarlagda, delvis på grund av att äggstockscancer inte är en distinkt sjukdom utan snarare utgörs av flera olika undergrupper. De två huvudgrupperna är epitelial äggstockscancer, som representerar 90 procent av alla fall, och icke-epitelial äggstockscancer, tio procent. De epiteliala tumörerna delas vidare upp i fem undergrupper (höggradig serös, endometrioid, klarcellig, mucinos och låggradig serös), alla med olika underliggande bakgrund och sjukdomsförlopp.



Figur 1. Ursprungscell för de olika undergrupperna av äggstockscancer (egen bild).

**” För att på djupet förstå sambandet mellan ovanliga graviditetsrelaterade faktorer och risken att utveckla äggstockscancer senare i livet krävdes en större studie än vad man tidigare gjort.**

**”VILL BIDRA TILL NYA STRATEGIER”**

Kvinnor som fött barn har mindre risk att utveckla epitelial äggstockscancer, och risken minskar ytterligare med varje barnafödelse. Huruvida även andra graviditetsrelaterade faktorer, som havandeskapsförgiftning, graviditetens längd, moderns ålder vid barnafödande och barnets storlek, påverkar risken för äggstockscancer har inte varit känt. Vidare har det inte varit klarlagt om de olika undergrupperna av epitelial äggstockscancer påverkas i samma utsträckning av graviditeter, och inte heller om risken för icke-epitelial äggstockscancer påverkas. Man har heller inte klargjort mekanismen bakom barnafödandets skydd mot äggstockscancer, och graviditeters betydelse för överlevnaden i äggstockscancer har hittills varit oklar. Dessa frågor har varit fokus för min avhandling ”Impact of pregnancies on ovarian cancer: Risk, prognosis and tumor biology” som jag nyligen försvarade vid Uppsala universitet. Målet med min forskning är att öka kunskapen kring graviditetens betydelse vid äggstockscancer och därmed bidra till utveckling av nya strategier för att både förebygga och behandla denna dödliga sjukdom.

För att på djupet förstå sambandet mellan ovanliga graviditetsrelaterade faktorer och risken att utveckla äggstockscancer senare i livet krävdes en större studie än vad man tidigare gjort. Detta möjliggjordes genom ett nordiskt samarbete, där vi genomförde en länkning av data från de populationsbaserade medicinska födelseregistren och cancerregistren i Danmark, Finland, Norge och Sverige. Upp till tio kontroller per fall från födelseregistret matchades till fallen utifrån land och födelseår. I den första studien undersöktes associationer mellan olika graviditetsrelaterade faktorer och risken att drabbas av epitelial äggstockscancer och dess undertyper och i den andra studien icke-epitelial äggstockscancer och dess undertyper.

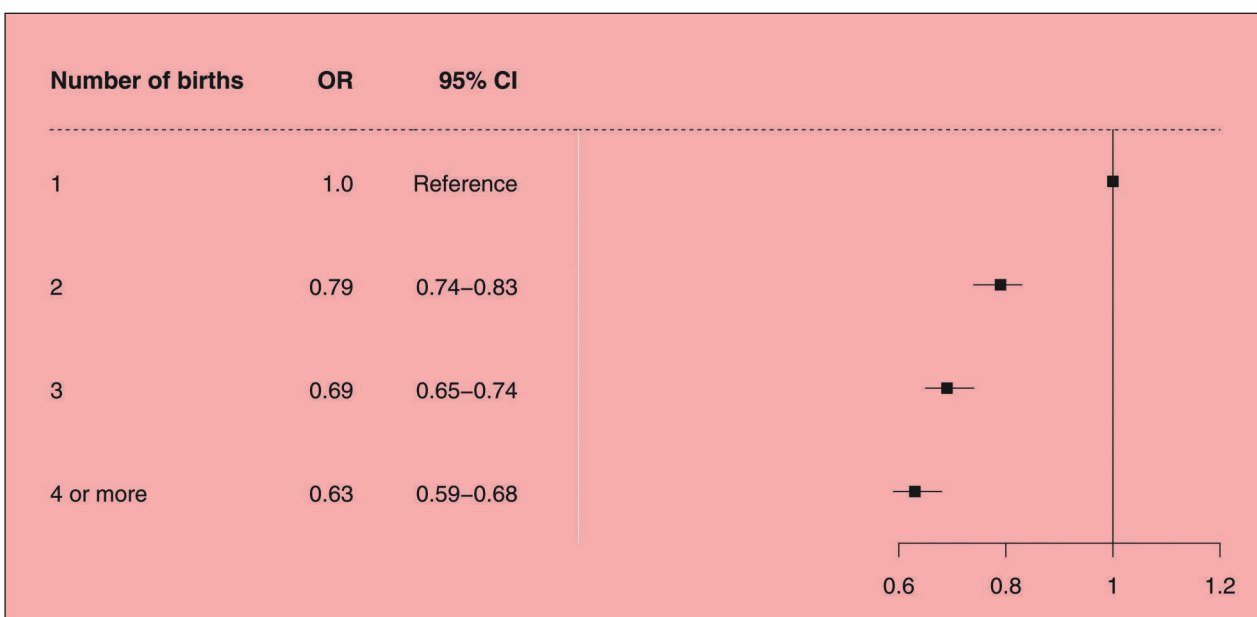
Vi identifierade 10 957 fall av epitelial äggstockscancer, vilket gör detta till den största studien som gjorts i ämnet. Ökat antal barn skyddade från alla undergrupper av epitelial äggstockscancer (mest uttalat för klarcellig äggstockscancer), med ytterligare riskminskning ju fler barn kvinnan fått, figur 2.

För tidig födsel var associerat med en ökad risk för epitelial äggstockscancer bland kvinnor som fött barn, och ju kortare graviditeten var, desto starkare var associationen, figur 3. Resultatet påverkades inte av kvinnans ålder vid första eller sista graviditeten eller rökning, och samma samband sågs oavsett hur många barn kvinnan fått.

Att vara äldre vid barnafödande var också associerat med lägre risk: ju äldre kvinnan var, desto lägre blev risken att utveckla epitelial äggstockscancer, figur 4.

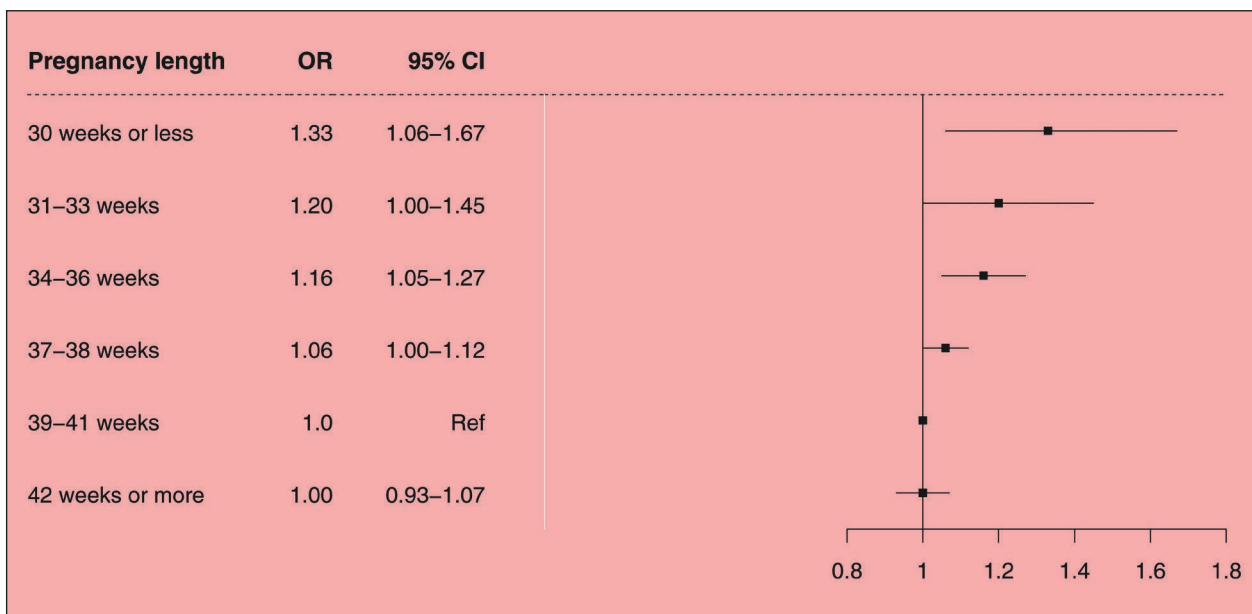
Vi fann ingen association mellan tvillinggraviditet, havandeskapsförgiftning eller fosterstorlek och senare risk för äggstockscancer. Sammantaget kunde vi således visa att i tillägg till att ha fött flera barn var även fullgången graviditet och graviditet vid högre ålder associerat med en lägre risk för epitelial äggstockscancer<sup>1</sup>.

I min andra studie inkluderades 345 fall av könscellstumörer och 420 fall av könsträngs-stromacellstumörer<sup>2</sup>. Hö-

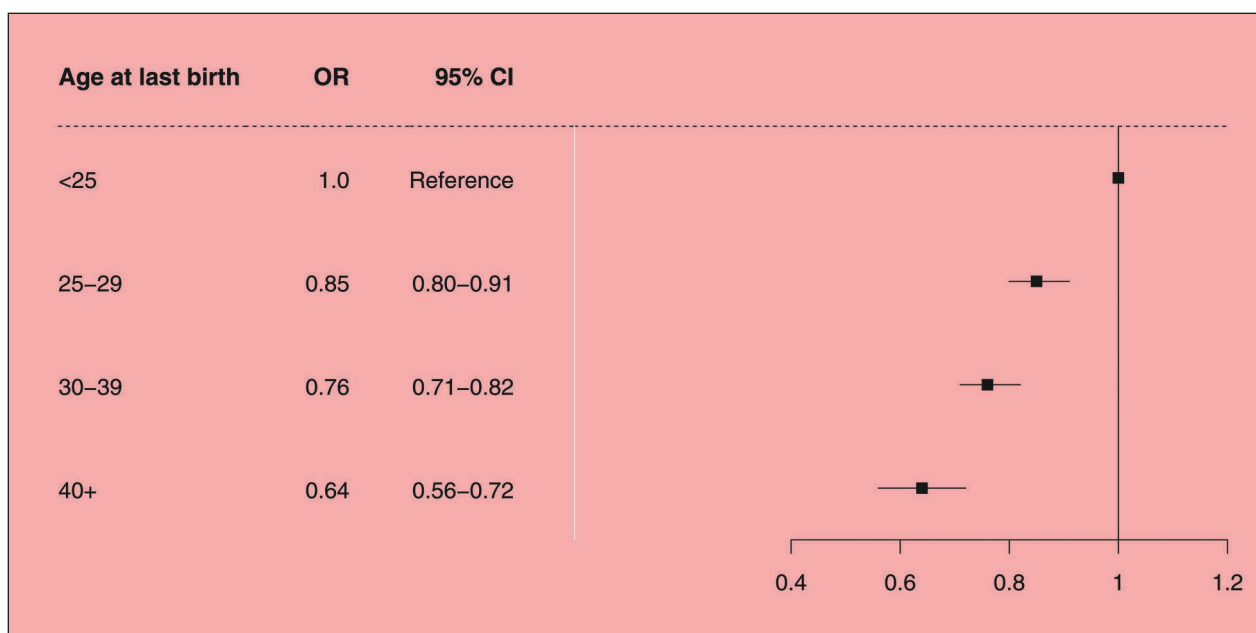


Figur 2. Risken för epitelial äggstockscancer utifrån antal födda barn. OR: odds ratio. CI: confidence interval.

## ••• äggstockscancer



Figur 3. Risken för epitelial äggstockscancer utifrån graviditetslängd (data från kvinnans sista graviditet, justerat för antal barn). OR: odds ratio. CI: confidence interval.



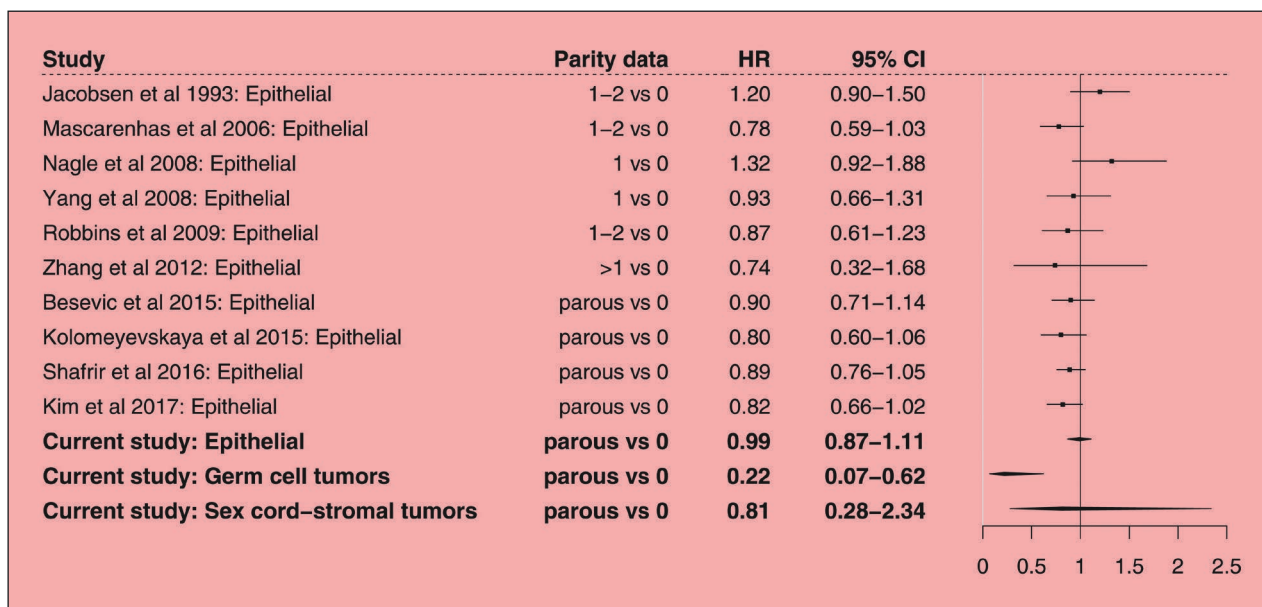
Figur 4. Risken för epitelial äggstockscancer utifrån ålder vid barnafödande (data från kvinnans sista graviditet, justerat för antal barn). OR: odds ratio. CI: confidence interval.

gre ålder vid sista barnafödelsen, liksom kortare tid sedan senaste födseln, var kopplat till en lägre risk för könsträngs-stromacellstumörer (till exempel kvinnor som var över 40 år vid sista barnafödelsen jämfört med kvinnor som var under 25 år, justerat för antal barn: OR 0.48, 95% CI 0.23–0.98), medan ökat antal barn, tvillinggraviditet, havandeskapsförgiftning, graviditetslängd och fosterstorlek inte var associerat med risk för könsträngs-stromacellstumörer. Risken för könscellstumörer påverkades inte av några av de undersökta faktorerna.

Trots att det länge varit känt att graviditeter och p-piller skyddar mot äggstockscancer har den underliggande meka-

nismen inte varit känd, även om många hypoteser har föreslagits<sup>3</sup>. Den mest citerade hypotesen är att graviditet ger upphov till en period av anovulation, och att ägglossningar ger upphov till skada och efterföljande reparation av äggstockens epitel med risk för mutationer. Även frisättning av follikelvätska med höga nivåer av östrogen och cytokiner i samband med ägglossning har föreslagits orsaka mutationsutveckling och senare cancerrisk. Denna hypotes kan dock inte förklara varför nio månaders graviditet, som ger en hämning av ägglossning under nio månader (längre med amning) ger ett mycket starkare skydd än flera års senare menarche eller tidigare menopaus. Vidare ger inte polycys-





Figur 5. Tidigare studiers resultat och associationerna vi fann i denna studie (delvis adapterad från Poole et al.<sup>3</sup>). HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

tiskt ovariesyndrom (PCOS) skydd mot äggstockscancer trots att PCOS ger upphov till hämning av ägglossningar.

#### SISTA VECKORNAS BETYDELSE

Resultatet från denna studie, där en riskminskning sågs för varje två–tre veckors längre graviditet samt vid högre ålder, kan inte heller förklaras genom bara färre antal ägglossningar. Möjligen skulle det kunna förklaras genom en annan, sällan citerad hypotes som föreslår att ”cell clearance”, det vill säga utrensning av premaligna celler medierat av höga progesteronnivåer (eller andra graviditetsrelaterade faktorer). Eftersom progesteronnivåerna stiger kraftigt under sista delen av graviditeten skulle det kunna förklara varför de sista veckornas graviditet har betydelse för riskutvecklingen. Ju äldre kvinnan är, desto större är risken för premaligna celler i distala äggledaren eller äggstocken, vilket också stämmer överens med fyndet att graviditet vid högre ålder ger en större riskminskning än graviditet hos yngre kvinnor.

Jag gick sedan vidare med att undersöka vilken betydelse barnafödande har för överlevnaden i både epitelial och icke-epitelial äggstockscancer och dess undertyper. Tidigare studier hade visat motstridiga resultat, men de flesta fann en trend till förbättrad överlevnad bland kvinnor som fött barn jämfört med kvinnor som aldrig fått barn. Tidigare studier hade dock inte stratifierat analyserna utifrån undergrupp av epitelial äggstockscancer, och ingen hade tidigare studerat den prognostiska effekten av graviditet på icke-epitelial äggstockscancer. Vi genomförde därför en registerbaserad kohortstudie genom länkning av Medicinska födelseregistret, Cancerregistret och Dödsorsaksregistret i Sverige. Studien inkluderade alla kvinnor som diagnostiserats med äggstockscancer i Sverige sedan 1990: 243 fall av könscellstumörer, 334 fall av könsträngs-stromacellstumörer och 3 214 fall av epitelial äggstockscancer<sup>4</sup>. Barnafödande var associe-

rat med en minskad risk för cancerspecifik dödlighet i könscellstumörerna, där kvinnor som fått barn hade 78 procents lägre risk att dö än kvinnor som aldrig fått barn, figur 5. Inget samband sågs mellan barnafödande och cancerspecifik dödlighet bland patienter med könsträngs-stromacellstumörer eller epitelial äggstockscancer.

#### SÅ PÅVERKAR BARNAFÖDANDE

I avhandlingens fjärde arbete undersökte jag om uttrycket av hormoner och proteiner involverade i graviditet och tumörutveckling påverkades av kvinnans tidigare barnafödande. Hypotesen var att höga nivåer av progesteron eller andra graviditetsrelaterade hormoner kunde påverka cancerprekursorceller eller tumörassocierade faktorer i enlighet med cell clearance-hypotesen beskriven tidigare. Jag genomförde en retrospektiv studie med tumörmaterial från 136 kvinnor som diagnostiserats med höggradig serös äggstockscancer (den vanligaste undergruppen) och genomförde immunohistokemiska färgningar på en tissue micro array (TMA) och utvärderade uttrycket av progesteronreceptor A/B (PR), progesteronreceptor membrankomponent 1 (PGRMC1), relaxin-2 och transforming growth factor beta (TGF-β1). Kvinnor som fött barn hade oftare tumörer som uttryckte progesteronreceptorer än kvinnor som inte fött barn (42 procent jämfört med 16 procent, p-värde 0,03), och ökat antal barn var kopplat till progesteronreceptoruttryck. Ingen skillnad sågs i uttryck av PGRMC1, relaxin-2 och TGF β1, och ingen av de studerade hormonerna och proteinerna var kopplade till överlevnad. Resultaten validerades sedan i en extern kohort med tumörmaterial från 49 patienter (manus ännu ej publicerat).

Sammanfattningsvis visade min avhandling att högre ålder vid barnafödande och fullgången graviditet minskar risken att utveckla äggstockscancer, utöver att föda många barn. Vidare har kvinnor som fött barn en bättre prognos i

” **Sammanfattningsvis visade min avhandling att högre ålder vid barnafödande och fullgången graviditet minskar risken att utveckla äggstockscancer, utöver att föda många barn. Vidare har kvinnor som fött barn en bättre prognos i den ovanliga undergruppen könscellstumörer jämfört med kvinnor som aldrig fött barn.**

den ovanliga undergruppen könscellstumörer jämfört med kvinnor som aldrig fött barn. Barnafödande inverkar således inte bara på en kvinnas risk att utveckla äggstockscan-

cer, utan verkar också ha en långvarig påverkan på tumörbiologin. I min fortsatta forskning vill jag närmare studera hur graviditet påverkar tumörbiologi och genuttryck samt fokusera på de ovanliga och sällan studerade icke-epiteliale äggstockscancererna.

#### REFERENSER:

1. Skold C, Bjorge T, Ekblom A, et al: Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women. *Int J Cancer* 143:1858-1867, 2018
2. Skold C, Bjorge T, Ekblom A, et al: Pregnancy-related risk factors for sex cord-stromal tumours and germ cell tumours in parous women: a registry-based study. *Br J Cancer* 123:161-166, 2020
3. Troisi R, Bjorge T, Gissler M, et al: The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med* 283:430-445, 2018
4. Skold C, Koliadi A, Enblad G, et al: Parity is associated with better prognosis in ovarian germ cell tumors, but not in other ovarian cancer subtypes. *Int J Cancer*, 2021
5. Poole EM, Konstantinopoulos PA, Terry KL: Prognostic implications of reproductive and lifestyle factors in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 142:574-87, 2016

CAMILLA SKÖLD, FÖRSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, EXPERIMENTELL OCH KLINISK ONKOLOGI. CAMILLA.SKOLD@IGP.UU.SE



Ingår i läkemedelsförmånen

**IF SHE RESPONDS TO CHEMOTHERAPY\***

**YOU CAN RESPOND WITH ZEJULA<sup>1</sup>**



”Bilden visar en fiktiv patient”



## ZEJULA IS NOW APPROVED IN FIRST-LINE MAINTENANCE<sup>1</sup>

\*Introducing the only once-daily oral PARP inhibitor monotherapy approved for first-line platinum responders with advanced ovarian cancer, regardless of biomarker status.<sup>1</sup>

ZeJula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epiteliell ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. ZeJula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epiteliell ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.

**Overall population:** median PFS of 13.8 months for ZEJULA vs 8.2 months for placebo (HR: 0.62 [95% CI: 0.50-0.76], P<0.0001).  
**HRd population:** median PFS of 21.9 months for ZEJULA vs 10.4 months for placebo (HR: 0.43 [95% CI: 0.31-0.59], P<0.0001).  
**PRIMA** was a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III trial examining the efficacy and safety of ZEJULA in patients who responded to first-line platinum-based chemotherapy.<sup>1</sup>

#### Abbreviations

CI, confidence interval; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HR, hazard ratio; HRd, homologous recombination deficient; PARP, poly(ADP-ribose) polymerase; PFS, progression-free survival.

#### References

1. ZEJULA (niraparib). Produktresumé juli 2021, fass.se.

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies. ©2021 GSK group of companies or its licensors. PM-SE-NRP-JRNA-210002, 20210914

#### ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

ZeJula (niraparib), 100 mg hårda kapslar, Rx, F (enbart enligt godkänd indikation). ATC-kod: L01XK02 Övriga antineoplastiska medel

**Indikationer:** Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epiteliell ovarial-, tubar eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epiteliell ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.

**Dosering:** Första linjens underhållsbehandling av ovarialcancer: Rekommenderad startdos av ZeJula är 200 mg (två 100 mg kapslar), en gång dagligen. För patienter som väger ≥ 77 kg och har ett trombocytantal vid baseline på ≥ 150 000/μl är dock rekommenderad startdos av ZeJula 300 mg (tre 100 mg kapslar), en gång dagligen. Underhållsbehandling av recidiverad ovarialcancer: Dosen är tre 100 mg hårda kapslar en gång dagligen, vilket motsvarar en total daglig dos på 300 mg. För patienter som väger under 58 kg kan man överväga en startdos på 200 mg.

**Varningar och försiktighet:** Behandling med ZeJula ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Hematologiska biverkningar (trombocytopeni, anemi, neutropeni). Analys av fullständig blodstatus varje vecka under den första månaden, följt av månatliga kontroller under de

nästföljande månaderna av behandlingen och regelbundet därefter rekommenderas. ZeJula ska sättas ut permanent om patienten utvecklar allvarlig ihållande hematologisk toxicitet inklusive pancytopeni, som inte upphör under 28 dagars behandlingsuppehåll. Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi, inklusive fall med dödlig utgång, posteriort, reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) samt hypertoni inklusive hypertensiv kris har rapporterats. Blodtrycket ska kontrolleras minst en gång i veckan under två månader, sedan en gång i månaden under det första året och därefter regelbundet under behandlingen. ZeJula ska inte användas under graviditet och fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen. Amning är kontraindicerat under behandling och under 1 månad efter den sista dosen. Patienter som tar ZeJula kan uppleva asteni, fatigue och yrsel eller koncentrationssvårigheter. Patienter som får sådana symtom ska iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

För fullständig forskrivarinformation och pris, se [www.fass.se](http://www.fass.se). Datum för översyn av produktresumén 2021-07-23. GSK AB, Box 516, 169 29 Solna, telefon: 08-638 93 00.

Om du vill rapportera en biverkning på något av våra läkemedel eller vacciner så kan du kontakta oss på följande sätt: Webformulär: [se.gsk.com/biverkning](http://se.gsk.com/biverkning). Telefon: 08-638 93 00 (be om att bli kopplad till Biverkningsenheten).

GSK, Box 516, 169 29 Solna. 08-638 93 00, [se.gsk.com](http://se.gsk.com)