



LUND UNIVERSITY

Body constitution, statin use, and tumor characteristics. Implications for prognosis.

Tryggvadottir, Helga

2021

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Tryggvadottir, H. (2021). *Body constitution, statin use, and tumor characteristics. Implications for prognosis*. [Doctoral Thesis (compilation), Department of Clinical Sciences, Lund]. Lund University, Faculty of Medicine.

Total number of authors:

1

General rights

Unless other specific re-use rights are stated the following general rights apply:

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Read more about Creative commons licenses: <https://creativecommons.org/licenses/>

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

LUND UNIVERSITY

PO Box 117
221 00 Lund
+46 46-222 00 00

Body constitution, statin use, and tumor characteristics in breast cancer patients

Implications for prognosis

HELGA TRYGGVADOTTIR

ONCOLOGY | FACULTY OF MEDICINE | LUND UNIVERSITY



Body constitution, statin use, and tumor characteristics
in breast cancer patients — Implications for prognosis

Body constitution, statin use, and tumor characteristics in breast cancer patients

Implications for prognosis

Helga Tryggvadottir



LUND
UNIVERSITY

DOCTORAL DISSERTATION

by due permission of the Faculty of Medicine, Lund University, Sweden.
To be defended at the lecture hall, Strålbehandlingshuset, Klinikgatan 5, Lund.
Friday March 5, 2021, at 9.00 am.

Faculty opponent
Professor Jan Frisell,
Department of Molecular Medicine and Surgery
Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Organization LUND UNIVERSITY Faculty of Medicine Department of Clinical Sciences, Lund Division of Oncology Author: Helga Tryggvadottir, MD	Document name DOCTORAL DISSERTATION	
	Date of issue March 5, 2021	
	Sponsoring organization	
Title and subtitle Body constitution, statin use, and tumor characteristics in breast cancer patients — Implications for prognosis		
Abstract Breast cancer is an important cause of disease-burden and death in women. To prevent over- and undertreatment of breast cancer patients, new prognostic and predictive factors are needed. We aimed to study associations between prognosis and body constitution, genetic factors, and tumor-specific protein levels related to metabolic pathways, and to examine the prognostic impact of statin use and body size changes in breast cancer patients. In paper I, we studied the prognostic impact of tumor-specific HMG-CoA reductase (HMGCR), the rate-limiting enzyme of the mevalonate pathway and the target of statin treatment, in breast cancer. Moderate/strong HMGCR levels were associated with older age and favorable tumor characteristics but not with breast cancer-free interval. In paper II, we studied the interplay between tumor-specific HMGCR levels, preoperative statin use, and the multi-drug resistance gene (<i>MDR1/ABCB1</i>) in breast cancer. Significant interactions were found between <i>ABCB1</i> C3435T genotype and statin use on clinical outcomes. Preoperative statin use was not associated with prognosis. In paper III, we studied cytoplasmic and nuclear levels of the master regulator aryl-hydrocarbon receptor (AhR) and their associations with intratumoral aromatase, patients' characteristics, clinicopathological factors, and prognosis in adjuvant-treated breast cancer patients. High cytoplasmic levels of AhR conferred good prognosis, particularly if tamoxifen was used as the only endocrine therapy. Intratumoral aromatase had little prognostic impact. In paper IV, we studied the prognostic impact of body size changes during the first postoperative year. Landmark survival analyses revealed that weight gain conferred poor prognosis in patients <50 years while weight loss was associated with poor prognosis in patients ≥70 years. Changes between WHR categories were associated with differential recurrence risk depending on tumor ER status. In conclusion, our results suggest that patient factors could, when taken into account, yield additional prognostic information when combined with clinically established tumor characteristics for personalized breast cancer treatment.		
Key words: breast cancer, prognosis, tumor-specific markers, HMG-CoA reductase, aryl hydrocarbon receptor, aromatase, statins, anthropometric factors		
Classification system and/or index terms (if any)		
Supplementary bibliographical information		Language English
ISSN and key title 1652-8220		ISBN 978-91-8021-021-8
Recipient's notes	Number of pages 112	Price
	Security classification	

I, the undersigned, being the copyright owner of the abstract of the above-mentioned dissertation, hereby grant to all reference sources permission to publish and disseminate the abstract of the above-mentioned dissertation.

Signature 

Date 2021-02-11

Body constitution, statin use, and tumor characteristics in breast cancer patients

Implications for prognosis

Helga Tryggvadottir



LUND
UNIVERSITY

Supervisor

Professor Helena Jernström, PhD

Co-supervisors

Professor Signe Borgquist, MD, PhD

Doctor Karolin Isaksson, MD, PhD

Coverphoto by Tryggvi Þórhallsson

Copyright pp 1–112 Helga Tryggvadottir

Paper 1 © by the Authors (Open Access BioMed Central)

Paper 2 © by the Authors (Open Access Frontiers Media)

Paper 3 © by the Authors (Manuscript unpublished)

Paper 4 © by the Authors 2019

Faculty of Medicine

Department of Clinical Sciences, Division of Oncology

ISBN 978-91-8021-021-8

ISSN 1652-8220

Printed in Sweden by Media-Tryck, Lund University
Lund 2021



Media-Tryck is a Nordic Swan Ecolabel
certified provider of printed material.
Read more about our environmental
work at www.mediatryck.lu.se

MADE IN SWEDEN 

To my grandmother, Helga

Table of Contents

List of original papers	10
Abbreviations	11
Populärvetenskaplig sammanfattning (in Swedish)	13
Ágrip á íslensku (in Icelandic)	16
Thesis at a glance	19
Preface	20
Context	21
Background	22
Breast cancer	22
Risk factors	23
Breast carcinogenesis	24
Hallmarks of cancer	25
Prognostic host factors	26
Obesity and metabolic pathways	30
HMG-CoA reductase	32
Aryl hydrocarbon receptor	33
Intratumoral aromatase	35
Clinical aspects	35
Tumor prognostic and predictive factors	35
Diagnostics	38
Established treatments	38
Development of treatment recommendations	44
Potential new treatment options	45
Rationale	47
Hypotheses	48
Specific hypotheses	48
Aims	49
Overall aim	49
Specific aims	49

Patients and methods	50
The Breast Cancer and Blood cohort	50
Tissue microarrays and immunohistochemistry	56
Genetic analyses.....	57
Statistical analyses	59
Methodological considerations.....	61
Study design	61
Random errors	61
Systematic errors or bias	62
Causality	64
Validity and reliability.....	66
Generalizability	66
Survival analyses.....	67
Kaplan-Meier and log-rank test.....	67
Cox proportional hazards models	67
End points.....	67
Tissue microarrays and immunohistochemistry	68
Tumor tissue microarrays	68
Immunohistochemistry	69
Antibodies	69
Strengths and limitations.....	70
Ethical considerations	71
Results and discussion	72
Results and discussion according to the specific aims	72
Aim I.....	72
Aim II	74
Aim III.....	76
Aim IV	78
Aim V	79
Aim VI.....	81
General discussion	83
Conclusions	86
Overall conclusion	86
Specific conclusions.....	86
Future perspectives	88
Acknowledgements.....	89
References	91

List of original papers

The thesis is based on the following papers:

- I. Gustbée E, Tryggvadottir H, Markkula A, Simonsson M, Nodin B, Jirström K, Rose C, Ingvar C, Borgquist S and Jernström H
Tumor-specific expression of HMG-CoA reductase in a population-based cohort of breast cancer patients
BMC Clinical Pathology (2015) **15**: p. 8
- II. Tryggvadottir H, Huzell L, Gustbée E, Simonsson M, Markkula A, Jirström K, Rose C, Ingvar C, Borgquist S and Jernström H
Interactions between *ABCB1* genotype and preoperative statin use impact clinical outcomes among breast cancer patients
Frontiers in Oncology (2018) 2018. **8**: p. 428.
- III. Tryggvadottir H, Sandén E, Björner S, Bressan A, Ygland Rödström M, Khazaei S, Edwards DP, Nodin B, Jirström K, Isaksson K, Borgquist S, Jernström H
The prognostic impact of intratumoral aryl hydrocarbon receptor in primary breast cancer depends on the type of endocrine therapy: A population-based cohort study
Manuscript submitted December 2020
- IV. Tryggvadottir H, Ygland Rödström M, Markkula A, Kenéz X, Isaksson K, Borgquist S, Jernström H
The impact of body size changes on recurrence risk depends on age and estrogen receptor status in primary breast cancer
Cancer Causes & Control (2019) **30**(11): p. 1157-1170

All papers are reprinted with permission according to Creative Commons Attribution License (Open access).

Abbreviations

27HC	27-hydroxy-cholesterol
ABCB1	ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1
ABSI	A body shape index
AI	Aromatase inhibitor
AhR	Aryl hydrocarbon receptor
AhR ^{cyt}	Cytoplasmic aryl hydrocarbon receptor
AhR ^{nuc}	Nuclear aryl hydrocarbon receptor
ARNT	Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator
ATC	Anatomic Therapeutic Chemical
AUDIT	Alcohol Use Disorder Identification Test
BMI	Body mass index
CDK4/6	Cyclin-dependent kinase 4 and 6
CMF	Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil
CYP	Cytochrome P450
CYP27A1	Sterol 27-hydroxylase
DNA	Deoxyribonucleic acid
E1	Estrone
E2	Estradiol
E3	Estriol
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EC	Epirubicin and cyclophosphamide
ER	Estrogen receptor
FEC	Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide
FFA	Free fatty acid
GWAS	Genome-wide association study
HER2	Human epidermal growth factor 2
HIF-1	Hypoxia-inducible factor-1
HMGCR	HMG-CoA reductase

IGF	Insulin-like growth factor
IHC	Immunohistochemistry
IL	Interleukin
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone
MDR1	Multi-drug resistance gene 1
mRNA	Messenger RNA
MHT	Menopausal hormone therapy
NF- κ B	Nuclear factor kappa B
NHG	Nottingham histologic grade
P-gp	Permeability glycoprotein
RNA	Ribonucleic acid
SAhRMs	Selective AhR modulators
SERM	Selective ER modulator
SNP	Single nucleotide polymorphism
TMA	Tissue microarray
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHR	Waist-to-hip ratio

Populärvetenskaplig sammanfattning (in Swedish)

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor. Varje år insjuknar nästan 8 000 kvinnor i Sverige och en av tio kvinnor får bröstcancer innan de fyller 75 år. Oftast hittas bröstcancer i ett tidigt skede och kan opereras bort. Kirurgi är oftast, men inte alltid, första steget i behandling av bröstcancer. Cellgifter, strålbehandling och antihormonell behandling är andra viktiga behandlingar de flesta patienter får som ett tillägg efter kirurgi för att minska risken för att cancer kommer tillbaka, så kallade återfall. Trots att de allra flesta blir botade av behandlingen får vissa patienter ändå återfall, ibland i form av spridd sjukdom som inte kan botas. Över 1 400 kvinnor dör årligen i Sverige på grund av bröstcancer. För att ytterligare minska risken för återfall och död på grund av bröstcancer behövs nya behandlingar. Vi behöver också lära oss mer om hur olika egenskaper hos både patienten och i tumören kan hjälpa oss att välja vilka patienter har störst nytta av en viss behandling.

Denna avhandling bygger på en studie med bröstcancerpatienter som har pågått i Lund sedan 2002. Patienterna gick med i studien när de skulle opereras på grund av sin bröstcancer och följs upp utan att deras behandling ändrats på grund av deras deltagande i studien. Vid varje uppföljning så kontrolleras om patienten fortfarande är i livet och är frisk från sin bröstcancer eller har fått återfall. På så sätt kan vi studera patienternas risk att återinsjukna eller dö, d.v.s. prognos. Syftet med avhandlingen var att undersöka nya egenskaper i tumören som i kombination med egenskaper hos bröstcancerpatienten, såsom deras kroppsform men även olika livsstilsfaktorer, skulle kunna användas för att varje patient ska få så bra behandling som möjligt.

Många bröstcancerpatienter är överviktiga vilket medför en ökad risk för återfall. Fetma är ett växande problem i hela världen och påverkar allt fler bröstcancerpatienter men hittills har man inte använt informationen om kroppsvikt för att välja behandling. Framför allt är fettsamling runt buken (magen) kopplad till en rad olika sjukdomar samt ökad risk för återfall av bröstcancer. Kroppsformen kan uppskattas med midje-höft måttet som brukar vara högt hos kvinnor med mycket bukfett (äppelformad kropp) men lågt hos kvinnor som samlar fett runt höfter och lår (päronformad kropp). Tidigare forskning har visat att framför allt bukfetma ökar tillväxten av bröstcancerceller.

Bröstcancer kan delas upp i två grupper beroende på om cancercellerna är känsliga för det kvinnliga hormonet östrogen eller inte. Patienter vars cancerceller bär på östrogenreceptorn kan behandlas med antihormonell behandling för att förhindra att östrogenet gör så att dessa cancerceller delar sig och att cancer växer. Antihormonell behandling kan därmed förebygga eventuella återfall. Före övergångsåldern bildas kvinnors östrogen framför allt i äggstockarna, men den produktionen upphör efter att menstruationerna upphört i övergångsåldern. Därefter

sker östrogenbildningen i fettväven. Då bildas östrogen från det manliga könshormonet androgen, med hjälp av ett ämne som kallas aromatas och androgener i sin tur bildas från kolesterol. Ökad mängd fettvävnad vid viktökning ökar därmed östrogenproduktion hos kvinnor som inte längre menstruerar. Aromatas kan blockeras med ett läkemedel som kallas aromatashämmare som hindrar att östrogen bildas i fettväven. Aromatashämmare är bara verksamma hos kvinnor som inte kan bilda östrogen i äggstockarna. För yngre patienter så fungerar en annan typ av antihormonell behandling som kallas tamoxifen bättre eftersom tamoxifen blockerar östrogenreceptorn på cancercellerna oavsett varifrån östrogenet kommer och därmed förhindras cancercellerna från att dela sig.

Övervikt och fetma kan leda till höga blodfetter, såsom kolesterol. På grund av det behandlas vissa bröstcancerpatienter med kolesterolsänkande läkemedel, vanligtvis så kallade statiner. Statiner blockerar ett protein som kallas HMG-CoA reduktas som styr hastigheten i kolesterolproduktionen. Vid statinanvändning sänks kolesterolhalten i kroppen. Tidigare forskning har visat att statiner också har egenskaper som förhindrar att cancerceller delar sig. Vissa studier har rapporterat att statinanvändning leder till minskad risk för återfall i bröstcancer. Eftersom statiner är välkända läkemedel som har använts sedan 1990-talet av många människor under många år, är säkra och ger sällan besvärliga biverkningar, så skulle de vara attraktiva som ett nytt läkemedel mot bröstcancer om de även minskar risken för återfall. Ett problem är dock att vi inte i förväg vet vilka patienter kan ha nytta av en sådan behandling mot bröstcancer. Patienter svarar ofta olika på samma behandling, vilket delvis kan förklaras av varianter i våra gener.

I arbete I studerade vi förekomsten av proteinet HMG-CoA reduktas i tumörer som färgats med antikropp och bedömts i ett mikroskop. *I arbete II* studerade vi huruvida statinanvändning var kopplad till risken att få återfall i bröstcancer. Vi fann att tumörer som hade HMG-CoA reduktas även hade snälla tumöregenskaper men vi hittade inget samband för återfallsrisk i bröstcancer. Statinanvändning var varken kopplad till hur mycket HMG-CoA reduktas som fanns i tumören eller till återfallsrisken. En vanligt förekommande variant i en gen som kallas "multi-drog resistans-genen" kan leda till att vissa läkemedel inte fungerar som de ska. Vi såg att varianten var kopplad till ökad risk för återfall hos statinanvändare men inte övriga patienter. Mer forskning behövs för att förstå vilken roll statiner kan ha i behandlingen av bröstcancerpatienter och om saker som HMG-CoA reduktas eller hur olika genvarianter kan användas för att förutspå behandlingssvar.

I arbete III färgades tumörmaterial för att studera om ett annat protein som kallas aryl hydrocarbon receptorn (AhR) samt proteinet aromatas som är viktigt för att bilda östrogen i fettväven. Båda dessa påverkas av övervikt och fetma. Mängden AhR i cellerna beror på bl.a. på om personen fått i sig gifter, läkemedel, tobaksrök och viss typ av mat. AhR kan påverka tumörtillväxt och är även kopplad till östrogenreceptorn som gör bröstcancern hormonkänslig, d.v.s. att tumörcellerna växer om det finns östrogen i kroppen. Eftersom en annan studie visat att AhR

uttrycket påverkade mängden aromatas i bröstcancerceller ville vi undersöka om vi också kunde se ett samband, men vi fann inget sådant samband i vår studie. Vi hittade nämligen mycket få tumörer med aromatas. Hos de patienter som hade mycket AhR i tumörcellerna såg vi minskad risk för återfall, särskilt hos patienter med hormonkänslig bröstcancer som enbart fick antihormonell behandling med läkemedlet tamoxifen. Det skulle vara intressant att vidare undersöka om AhR uttryck kan användas för att välja den bästa antihormonella bröstcancerbehandlingen för patienten.

I *arbete IV* undersökte vi hur förändringar i vikt och kroppsform, mätt med midjehöft måttet, påverkade patienternas återfallsrisk. Det visade sig att viktökning under det första året efter bröstcanceroperationen var kopplad till ökad återfallsrisk enbart hos kvinnor yngre än 50 år. I motsats var viktnedgång kopplad till fler återfall och dödsfall hos kvinnor 70 år eller äldre. Vi tror att viktnedgången kan ha berott på att de redan hade en annan sjukdom, snarare än att viktnedgången orsakade återfall eller död. Viktnedgång var inte kopplad till en bättre chans att vara botad i någon åldersgrupp. Patienter som ändrade kroppsform, från ”äppelformade” till ”päronformade” eller omvänt, hade sämre prognos men bara hos patienter med hormonkänslig bröstcancer, medan det omvända visade sig hos patienter med icke-hormonkänslig bröstcancer. Fler studier där viktnedgång studeras på ett kontrollerat sätt, t.ex. i samband med träning, behövs för att kunna utveckla rekommendationer om viktkontroll hos bröstcancerpatienter.

I avhandlingen har vi lagt ihop egenskaper hos patienten och i tumören med syfte att bättre kunna förstå hur just dessa egenskaper kan påverka utfallet vid behandling av bröstcancer och på så sätt förhoppningsvis på sikt bidra till förbättring av behandlingen för den individuella bröstcancerpatienten. Våra forskningsresultat tyder på att egenskaper hos patienten, som ännu inte används när man väljer vilken behandling patienten ska få, skulle kunna ge värdefull information för mer precis behandling för att undvika bröstcanceråterfall. Våra fynd behöver dock bekräftas i framtida studier, till exempel i så kallade randomiserade studier, där patienter lottas till olika behandlingar och följs upp under en längre tid.

Ágrip á íslensku (in Icelandic)

Brjóstakrabbamein er algengasta krabbamein kvenna um allan heim. Á hverju ári greinast nær 8000 konur í Svíþjóð þar sem ein af hverjum tíu konum fá brjóstakrabbamein áður en þær ná 75 ára aldri. Brjóstakrabbamein greinist oftast svo snemma að hægt er að fjarlægja meinið með skurðaðgerð. Skurðaðgerð er oft, en þó ekki alltaf, fyrsta skrefið í margþátta meðferð sem getur m.a. falið í sér krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð og andhormónameðferð. Þrátt fyrir að flestir brjóstakrabbameinssjúklingar séu læknaðir eftir skurðaðgerð og viðbótarmeðferð þá tekur meinið sig upp hjá sumum sjúklingum. Í slíkum tilvikum hefur meinið stundum dreift sér sem gerir að verkum að sjúkdómurinn er ólækanlegur. Árlega látast 1400 konur af völdum brjóstakrabbameins í Svíþjóð, flestar af völdum fjarmeinvarpa. Til þess að draga enn frekar úr líkum á endurkomu og dauðsföllum vegna brjóstakrabbameins þarf nýja meðferðarmöguleika. Einnig vantar meiri þekkingu á því hvernig eiginleikar krabbameinsins og ýmsir heilsufarsþættir og lífstíll sjúklingsins spila saman til þess að velja hvers konar meðferð hentar hverjum sjúklingi fyrir sig.

Þessi doktorsritgerð byggir á rannsókn á brjóstakrabbameinssjúklingum sem hefur staðið yfir í Lundi í Svíþjóð frá árinu 2002. Sjúklingarnir samþykktu að vera með í rannsókninni áður en þeir gengust undir skurðaðgerð og hefur síðan reglulega verið fylgt eftir án þess að það hafi áhrif á meðferð þeirra að öðru leyti. Við hverja eftirfylgd er kannað hvort að krabbameinið hafi tekið sig upp aftur eða sjúklingurinn látist. Þessi tegund af rannsókn kallast áhorfsrannsókn (e. observational study) og nýtist til þess að rannsaka horfur sjúklingsins, þ.e. áhættu á endurkomu meins eða andláti. Tilgangur rannsóknarinnar var að rannsaka eiginleika í krabbameininu sem hingað til hafa ekki verið nýttir til meðferðarvals og samþætta við einstaklingsbundna þætti hjá sjúklingunum, t.d. líkamsbyggingu og lífsstíl, og kanna hvort þessi samþætting gæti nýst til markvissari krabbameinsmeðferðar.

Margir brjóstakrabbameinssjúklingar eru of þungir og er það tengt verri horfum og aukinni hættu á endurkomu krabbameinsins. Offita er vaxandi vandamál um allan heim og hefur áhrif á sífellt fleiri brjóstakrabbameinssjúklinga. Hingað til hefur líkamsþyngd þó ekki haft áhrif á meðferðarvalið. Einkum er söfnun kviðfitu tengd fjölda mismunandi sjúkdóma og aukinni hættu á endurkomu brjóstkrabbameins. Hægt er að áætla dreifingu líkamsfitu með því að mæla hlutfallið milli ummáls mittis og mjaðma, svokölluð mittis-mjaðma mæling (e. waist-hip ratio). Þetta hlutfall er yfirleitt hátt meðal kvenna með kviðfitusöfnun (eplalöguð líkamsbygging) en lágt meðal kvenna sem safna frekar líkamsfitunni kringum mjaðmirnar og lærin (perulöguð líkamsbygging). Rannsóknir benda til þess að einkum kviðfita ýti undir vöxt brjóstakrabbameinsfrumna.

Brjóstakrabbameini má skipta í tvo flokka eftir því hvort krabbameinsfrumurnar eru næmar fyrir kvenhormóninu estrógeni eða ekki. Hormónanæm krabbamein bera

sérstakan viðtaka sem kallast estrógenviðtakinn og bindur estrógen sem eykur vöxt krabbameinsfrumna. Sjúklingar með hormónanæm krabbamein fá því nær alltaf andhormónameðferð til að hindra vöxt krabbameinsfrumna og draga úr líkum á endurkomu meinsins. Fyrir tíðahvörf myndast estrógen kvenna fyrst og fremst í eggjastokkunum, en sú framleiðsla hættir eftir tíðahvörf. Eftir það myndast estrógen fyrst og fremst í fituvefnum, úr karlhormóninu andrógeni, sem einnig myndast í nýrnahettum kvenna og verður upprunalega til úr kólesteróli. Þyngdaraukning sem felur í sér fitusöfnun eykur þar af leiðandi estrógenframleiðslu líkamans. Efnið arómatasi stýrir þessu ferli en hægt er að hindra það með lyfjum sem kallast arómatasahemlar og koma í veg fyrir að estrógen geti myndast í fituvefnum. Þessi lyf virka þó eingöngu hjá konum sem ekki hafa virka estrógenframleiðslu í eggjastokkunum. Yngri sjúklingar fá betri meðferð með öðru andhormónalyfi, tamoxífeni, sem blokkar estrógenviðtakann á krabbameinsfrumunum og hindrar þannig frumufjölgun þeirra, óháð uppruna estrógens.

Offita getur leitt til hækkunar á blóðfitum sem getur valdið ýmsum sjúkdómum. Sumir brjóstakrabbameinssjúklingar fá meðferð með kólesteróllækkandi lyfjum, yfirleitt af lyfjaflokknum statínunum. Statín hamla virkni próteinsins HMG-CoA redúktasa sem stjórnar því hversu hratt fruman getur búið til kólesteról og leiðir til lækkunar kólesteróls hjá þeim sjúklingum sem taka lyfið. Fyrri rannsóknir hafa leitt í ljós að statín hafa einnig eiginleika sem draga úr fjölgun krabbameinsfrumna og að mögulegt samband sé milli statínnotkunar og færri endurkomutilfella brjóstakrabbameins. Statín hafa verið notuð lengi og eru því fremur ódýr, teljast örugg og aukaverkanir eru sjaldnast miklar. Þessi lyf eru því áhugaverður kostur sem lyf gegn brjóstakrabbameini ef tekst að sýna fram á virkni þeirra á þessu sviði. Vandinn er þó að ekki er hægt að vita fyrirfram hvaða sjúklingar gætu haft gagn að meðferðinni. Sjúklingar svara lyfjameðferð misvel, sem virðist að hluta til skýrast af mismunandi arfgerðum í genasamsetningu hvers og eins.

Doktorsritgerðin byggir á fjórum sjálfstæðum rannsóknum sem tengjast innbyrðis. Í *rannsókn I* er sjónum beint að próteininu HMG-CoA redúktasa í krabbameinssýnum frá þátttakendum í rannsókninni. Sýnin höfðu verið lituð með mótefni þannig að hægt var að meta tjáningu próteinsins í smásjá. Við saum að æxli sem tjáðu HMG-CoA redúktasa sýndu einnig ýmsa hagstæða æxliseiginleika. Þrátt fyrir það fundum við ekkert samband milli tjáningar á HMG-CoA redúktasa við betri horfur. Í *rannsókn II* skoðuðum við notkun statína. Hvorki fannst samband milli statínnotkunar og tjáningar HMG-CoA redúktasa né endurkomu brjóstakrabbameins. Algeng arfgerð í geni sem kallað er fjöllyfjaónæmisgenið (e. multi-drug resistance gene) getur leitt til lélegrar virkni margra lyfja, t.d. ýmissa brjóstakrabbameinslyfja og statína. Í þessu geni fannst ákveðin arfgerð sem tengdist verri horfum hjá statínnotendum en ekki hjá öðrum sjúklingum. Fleiri rannsóknir þurfa að eiga sér stað til þess að skýra hvort og þá hvernig sé hægt að nota statín gegn brjóstakrabbameini og hvort vissir eiginleikar hjá sjúklingnum, t.d. arfgerð eða

tjáning HMG-CoA redúktasa í æxlinu, geti veitt einstaklingsbundna nálgun til að spá fyrir um hvort að lyfið muni verða til gagns.

Í *rannsókn III* voru aftur gerðar mótefnalitanir á krabbameinssýnum til að rannsaka próteinin aryl hydrocarbon viðtaka (e. aryl hydrocarbon receptor, AhR) og arómatasa sem eins og fram hefur komið gegnir mikilvægu hlutverki við að mynda estrógen í fituvefnum. Offita hefur áhrif á tjáningu beggja þessara próteina. Magn AhR í frumunum stýrist meðal annars af utanaðkomandi þáttum þar sem viðtakinn bindur t.d. sum eitrefni og lyf, ásamt ýmsum efnum í tóbaksreyk og mat. AhR getur haft áhrif á krabbameinsvöxt og hefur sterk innanfrumutengsl við estrógenviðtakann. Þar sem önnur rannsókn benti til þess að AhR tjáning hefði áhrif á magn og starfsemi arómatasa í brjóstakrabbameinsfrumum, vildum við kanna hvort við gætum einnig sýnt fram á sambærilegt samband milli magns AhR og arómatasa í krabbameinssýnum. Í ljós kom að engin slík tengsl voru til staðar í okkar rannsókn, sem getur þó skýrst af því að við fundum fá krabbameinsæxli með arómatasa. Horfur sjúklinga með æxli með sterka AhR tjáningu voru betri og færri endurkomur brjóstakrabbameins, sérstaklega þegar um var að ræða sjúklinga með hormónajákvætt krabbamein sem eingöngu fengu andhormónameðferð með tamoxífeni. Áhugavert væri að rannsaka hvort hægt sé að styðjast við AhR tjáningu við að velja andhormónameðferð fyrir brjóstakrabbameinssjúklinga.

Í *rannsókn IV* skoðuðum við áhrif breytinga á þyngd og líkamslögun (samkvæmt mittis-mjaðma mælikvarðanum) á horfur brjóstakrabbameinssjúklinganna. Í ljós kom að þyngdaraukning fyrsta árið eftir brjóstnám, frá skurðaðgerð til eftirfylgdar eftir eitt ár, tengdist verri horfum, en aðeins meðal kvenna undir 50 ára aldri. Þyngdartap tengdist hins vegar slæmum horfum meðal kvenna 70 ára og eldri. Við teljum þó að þyngdartap gæti hafa orsakast af undirliggjandi sjúkdómi frekar en að þyngdartapið sjálft leiði til endurkomu krabbameins eða andláts. Þyngdartap tengdist ekki góðum horfum í neinum aldurshópi, óháð því hvort sjúklingarnir væru þegar of þungir. Horfur sjúklinga sem breyttu um líkamslögun, frá epli til peru eða öfugt, voru slæmar ef þeir höfðu hormónajákvæð æxli, en góðar fyrir sjúklinga með hormónaneikvæð æxli. Fleiri rannsóknir á þyngdartapi sem stýrt er með inngrípi, t.d. aukinni hreyfingu, þarf til þess að geta leiðbeint brjóstakrabbameinssjúklingum um það hvort þyngdartap sé æskilegt og þá hvernig best sé að standa að slíku.

Í þessari doktorsritgerð höfum við unnið með að samþætta heilsufarsþætti og lífstíl sjúklings og eiginleika í æxli með það að markmiði að finna leiðir til einstaklingsbundnari nálgunar við val á krabbameinsmeðferð. Í dag stýrist meðferðin nær eingöngu af eiginleikum í æxlinu sjálfu meðan sjaldnar er horft til annarra þátta í lífi sjúklingsins. Niðurstöður benda til þess að einstaklingsbundnir þættir gætu nýst til markvissara meðferðarvals en þær þarfnast staðfestingar í fleiri rannsóknum. Í framtíðinni þyrfti að gera slembiraðaðar samanburðarrannsóknir (e. randomized controlled trials) til þess að rannsaka hvort niðurstöður okkar gætu nýst til markvissari meðferðar fyrir brjóstakrabbameinssjúklinga.

Thesis at a glance

Papers	Study questions	Methods	Results	Conclusion
I HMGR	Are tumor-specific HMGR levels associated with patient and tumor characteristics and/or BCFI?	Cohort: BC-blood. 1,116 patients were enrolled in the study. TMAs were stained with a polyclonal HMGR antibody and were evaluated in 885 patients.	Median follow-up was 5.0 years. Moderate /strong tumor-specific levels of HMGR were associated with favorable tumor characteristics but not with BCFI.	Longer follow-up may be needed to evaluate HMGR as a prognostic or predictive marker in breast cancer.
II Statins	Is statin use associated with HMGR, the <i>ABCB1</i> C3435T genotype and/or BCFI?	Cohort: BC-blood. 985 patients were included in this paper. Preoperative statin use, <i>ABCB1</i> C3435T genotype, and HMGR levels in relation to outcomes were analyzed.	Median follow-up was 7.0 years. Preoperative statin use was not associated with HMGR levels or prognosis. Statin users with <i>ABCB1</i> T3435T genotype had a higher risk of recurrences and death than did other patients.	The results need confirmation in an independent cohort. Further study of the clinical impact of <i>ABCB1</i> genotypes in breast cancer is of interest.
III Ahr and aromatase	Are tumor-specific AhR levels associated with patient and tumor characteristics and RFS? Are tumor levels of AhR correlated with intratumoral aromatase levels? Are <i>AhR</i> and <i>CYP19A1</i> genotypes correlated with their respective protein levels?	Cohort: BC-blood. 1,116 patients were included in the study. Tumor-specific AhR and aromatase levels were evaluated on TMAs using IHC. Associations between <i>AhR</i> ^{cyt} and <i>AhR</i> ^{nuc} levels, intratumoral aromatase levels, patients characteristics (including <i>AhR</i> and <i>CYP19A1</i> genotypes), tumor characteristics, and outcomes were studied.	Median follow-up was 8.7 years. Tumor levels of AhR and aromatase were not correlated. Genotypes were not associated with their respective protein levels. High <i>AhR</i> ^{cyt} levels were associated with longer 10-year RFS in patients treated with tamoxifen as the only endocrine therapy.	The findings need confirmation in an independent cohort, preferably in a randomized trial comparing different endocrine regimens. They may also guide selection of breast cancer patients for clinical trials with SAHRMs.
IV Body size changes	How do changes in weight and body shape during the first year after breast cancer surgery impact prognosis?	Cohort: BC-blood. 1,317 patients were included in the study. Body measurements were taken by research nurses at the preoperative and one-year visits. Landmark survival analyses were used to investigate how weight gain or loss (> 5%) or change in WHR categories (≤ 0.85 or > 0.85) impact prognosis.	Median follow-up was 5 years. Weight gain conferred over twofold recurrence risk only in patients < 50 years. Weight loss was only associated with poor prognosis in patients ≥ 70 years. Changes between WHR categories were associated with differential recurrence risk depending on tumor ER status.	Both changes in terms of weight and WHR yielded independent prognostic information. Further research is imperative before recommending weight loss for all overweight breast cancer patients.

Abbreviations: *ABCB1*: ATP binding cassette subfamily B member 1; AhR: aryl hydrocarbon receptor; BCFI: breast cancer-free interval; CYP: Cytochrome P450; HMGR: HMG-CoA reductase; IHC: Immunohistochemistry; RFS: recurrence-free survival; SAHRM: Selective AhR modulator; TMA: tumor tissue microarray; WHR: waist-to-hip ratio.