

Áhrif meðgöngu á lifun kvenna er greinst hafa áður með brjóstakrabbamein

Helgi Birgisson **Ágrip**

Laufey Tryggvadóttir
Hrafn Tulinius

Tilgangur: Að leita svara við þeirri spurningu hvort horfur kvenna með brjóstakrabbamein versni við að eignast börn eftir greiningu.

Efniviður og aðferðir: Notaðar voru upplýsingar frá Krabbameinsskrá, Fæðingaskráningu og Erfðafræðinefnd. Í rannsóknarhópnum voru konur sem greindust yngri en 50 ára með brjóstakrabbamein á árunum 1927-1992 og eignuðust síðar börn. Fundin voru viðmið sem einnig höfðu greinst með brjóstakrabbamein en höfðu ekki eignast börn eftir greiningu. Þessi viðmið voru sambærileg við sjúklingana varðandi stærð æxlis og eitlaiferð auk greiningar- og fæðingarára með fjögurra ára fráviki.

Niðurstöður: Á árunum 1927-1992 greindust 838 konur yngri en 50 ára með brjóstakrabbamein, þar af eignuðust 29 konur börn í kjölfarið. Fjórtert þessara kvenna uppfylltu aðgangsskilyrði rannsóknarinnar. Fyrir þær fundust 33 viðmið. Lífshorfur reyndust vera betri í hópi þeirra kvenna sem áttu börn eftir greiningu brjóstakrabbameinsins, en munurinn var ekki tölfræðilega marktækur ($P=0,06$).

Umræður: Niðurstöður okkar gefa ekki til kynna að barnsfæðing í kjölfar greiningar brjóstakrabbameins hafi slæm áhrif á horfur. Hópurinn er of lítill til þess að draga megi almennar ályktanir á grundvelli hans, en niðurstöðurnar eru í samræmi við erlendar rannsóknir.

Inngangur

Samhengi brjóstakrabbameins og meðgöngu er margslungið og þó nokkuð rannsakað.

Vitað er að nýgengi brjóstakrabbameina er lægra hjá konum sem eignast sitt fyrsta barn ungar og hjá þeim konum sem eignast mörg börn og þá sérstaklega á yngri árum (1,2). Þessi verndandi áhrif meðgöngunnar tengjast einungis eðlilegri meðgöngulengd og ef kona eignast sitt fyrsta barn 28-32 ára virðast hin verndandi áhrif hverfa. Konur sem eignast sitt fyrsta barn eldri en 32 ára hafa meiri líkur á að greinast með brjóstakrabbamein en barnlausar konur (3-5).

Í mótsögn við ofanefnd verndandi áhrif meðgöngu er þekkt skammtíma aukin áhætta á brjóstakrabbameini í kjölfar meðgöngu. Þetta getur tengst því að á frjósemisárunum eru meiri líkur til þess að konur sem eignast börn fái brjóstakrabbamein en þær sem engin börn eignast (6).

ENGLISH SUMMARY

Birgisson H, Tryggvadóttir L, Tulinius H

The effect of pregnancy on the survival of women diagnosed with breast cancer

Læknaðlaðið 2000; 86: 495-8

Objective: To answer the question whether the prognosis of women with breast cancer is affected by pregnancy after diagnosis.

Material and methods: We used information from the Icelandic Cancer Registry, the Birth Registry and the Genetic Committee. We identified all women who were diagnosed with breast cancer in the years 1927-1992 and who later became pregnant. Controls were women without a history of childbirth after diagnosis of breast cancer. They were matched on tumour size, axillary lymph node status and years of birth and diagnosis, with four year deviation.

Results: In the years 1927-1992, 838 women at ages below 50 were diagnosed with breast cancer in Iceland. Of those, 29 gave birth to a child after the diagnosis. Fourteen cases and 33 matched controls fulfilled the inclusion criteria of the study. Survival was better in the group of women who became pregnant after diagnosis, but the difference was not statistically significant ($P=0.06$).

Discussion: Our results do not indicate that the prognosis of women who become pregnant after the diagnosis of breast cancer is worse than of those who do not become pregnant. The group was too small to make definite conclusions. However, the results are in concordance with results from other studies.

Key words: breast cancer, pregnancy, prognosis, survival.

Correspondance: Helgi Birgisson. E-mail: helgi.birgisson

Sambandi brjóstakrabbameins við meðgöngu er oft skipt í þrennt. Brjóstakrabbamein greint á meðgöngu, brjóstakrabbamein greint hjá konum meðan þær hafa barn á brjósti og meðganga eftir greiningu brjóstakrabbameins (7).

Konur sem greinast með brjóstakrabbamein á meðgöngu eða hafa barn á brjósti við greiningu virðast hafa verri horfur en samanburðarhópur (3,8,9). En þær konur sem eignast börn í kjölfar brjóstakrabbameinsgreiningar hafa ekki verri og jafnvel betri horfur en þær sem engin börn eignast (9-12).

Í frumulíffræðilegu samhengi hafa verið settar fram kenningar um bæði letjandi og hvetjandi áhrif

Frá Krabbameinsskrá
Krabbameinsfélags Íslands.
Fyrirspurnir, bréfaskipti:
Helgi Birgisson, Krabbameinsskrá
Krabbameinsfélags Íslands, Skógarhlíð 8,
Pósthólf 5420, 125 Reykjavík.
Netfang:
helgi.birgisson@telia.com

Lykilorð: brjóstakrabbamein, meðganga, horfur, lifun.

meðgöngu á þróun brjóstakrabbameins. Letjandi áhrif geta komið fram vegna fækkunar ósérhæfðra kirtilfrumna í brjóstavef og þar með fækkunar á þeim frumum sem eru líklegar til þess að verða krabbameinsfrumur. Mikil hækkun á sykursturum á meðgöngu og hækkun á estríól sem keppir við estrógen um viðtaka getur einnig hamlað vexti krabbameinsfrumna (13,14). Á seinni stigum þróunar krabbameinsins geta hin háu estrógenildi á meðgöngu verið hvetjandi með því að örva þær frumur til illkynja vaxtar sem þegar hafa tilhneigingu til þess (15).

Með vaxandi nýgengi brjóstakrabbameins og hækkandi barneignaaldris kvenna eykst þörfin á vitneskju um tengsl brjóstakrabbameins við meðgöngu og barneignir eftir greiningu brjóstakrabbameins.

Í þessari rannsókn var lifun íslenskra kvenna sem eignuðust börn eftir greiningu brjóstakrabbameins borin saman við lifun kvenna sem ekki eignuðust börn eftir greiningu. Slík rannsókn getur hjálpað til við að gefa svar við þeirri spurningu hvort ráða eigi konum frá því að eignast börn eftir greiningu brjóstakrabbameins.

Efniviður og aðferðir

Í úrtakshópinn voru valdar konur yngri en 50 ára, sem greinst höfðu með brjóstakrabbamein á árunum 1927-1992 og eignast börn eftir greiningu.

Fyrir hvert tilfalli var til viðmiðunar reynt að finna þrjár konur sem greinst höfðu með brjóstakrabbamein en höfðu ekki eignast börn eftir greiningu. Voru þær paraðar við tilfallin eftir stærð æxlis og eitlaiferð auk greiningarárs og fæðingarárs með fjögurra ára frávik. Einnig urðu viðmiðin að hafa verið á lífi þegar viðkomandi tilfalli eignaðist barn eftir greiningu. Þegar um fleiri en þrjú viðmið var að ræða fyrir hvert tilfalli voru þau viðmið valin sem stóðu næst tilfallinu í greiningar- og fæðingarári.

Upplýsingar um sjúklinga komu frá Krabbameinskrá Krabbameinsfélags Íslands og upplýsingar um barneignir voru fengnar úr Fæðingarskráningu á Íslandi, Ættaskrá Krabbameinsskrárinnar og frá Erfðafræðinefnd Háskóla Íslands.

Upplýsingar um stærð æxlis og eitlaiferð fengust frá Rannsóknastofu Háskóla Íslands í meinafræði.

Í þeim tilfellum þar sem upplýsingar um æxlisstærð, holhandareitla- og fjarmeinvörp voru ónógar var þeirra upplýsinga leitað í sjúkraskrá og enn fremur skoðuð sýnisgler ef æxlisstærð var áfram óviss.

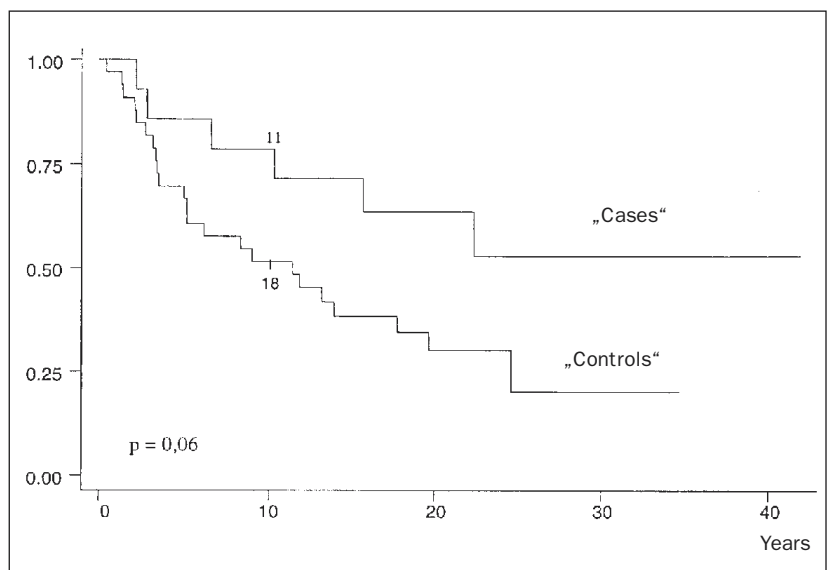
Endapunktur rannsóknarinnar var dauði af völdum sjúkdómsins eða 31. desember 1998, eftir því hvor dagsetningin kom á undan. Upplýsingar um dánarorsök fengust hjá Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands og Hagstofu Íslands.

Lifun var reiknuð samkvæmt Kaplan Meier aðferð og samanburður á lifun var gerður með Log rank-prófi.

Leyfi til rannsóknarinnar var fengið hjá tölvu-

Table 1. Distribution of cases and controls according to matching variables, given in percentages of the total number of cases and controls.

	Cases % (n=14)	Controls % (n=33)
Tumour size (cm)		
≤ 2	57	61
> 2 ≤ 5	29	33
> 5	14	6
Positive lymph nodes		
No	64	61
Yes	29	30
Unknown	7	9
Year of diagnosis		
1957-1970	57	52
1971-1987	43	48
Age at diagnosis		
≤ 37	50	48
38-45	50	52



nefnd.

Niðurstöður

Á árunum 1927-1992 greindust 838 konur yngri en 50 ára með brjóstakrabbamein, þar af eignuðust 29 (3,5%) konur börn í kjölfarið.

Fyrir níu konur sem greindust fyrir 1950 voru ónógar upplýsingar um stigun krabbameinsins. Fyrir fjórar konur fundust engin viðmið og tvær voru barnshafandi þegar þær greindust. Fyrir þau 14 tilfalli sem eftir voru fundust uppfylltu 33 viðmið þörunarskilyrðin.

Miðgildi greiningaraldurs tilfallanna var 37 (27-41) ár og miðgildi tímans sem leið milli greiningar og fæðingar 43 (10-62) mánuðir.

Tvær konur greindust með æxli sem var stærra en 5 cm, fjórar á bilinu 2-5 cm og átta undir 2 cm. Í þremur tilvikum þurfti að endurmeta sýnisgler til að finna út æxlisstærð og tókst þannig að meta stærð æxlisins. Þrjár konur höfðu eitlameinvörp en 10 voru án eitla-

Figure 1. Kaplan-Meier survival analysis for 14 cases of women diagnosed with breast cancer who later became pregnant and 33 breast cancer patients who did not become pregnant after diagnosis.

meinvörpa. Fyrir eitt tilfelli var ekki hægt að komast að því hvort um meinvörp í holhandareitlum væri að ræða eða ekki og því var fundið viðmið með óþekktu ástandi eitla. Engin kvennanna hafði fjarmeinvörp við greiningu.

Í töflu I sést að hlutfallsleg skipting tilfella og viðmiða eftir stærð æxlis, eitlaiferð, greiningarári og greiningaraldri er svipuð.

Miðgildi fylgitíma (follow up) var 11,9 (0,4-41,9) ár fyrir tilfelli og viðmið.

Af völdum brjóstakrabbameins dóu sex af 14 tilfellum og 23 af 33 viðmiðum.

Líflíkur reyndust vera heldur betri í hópi þeirra kvenna sem áttu börn eftir greiningu brjóstakrabbameinsins, en munurinn var ekki tölfræðilega marktækur ($P=0,06$) (mynd 1).

Umræða

Niðurstöður okkar gefa ekki til kynna að barnsfæðing í kjölfar greiningar brjóstakrabbameins hafi slæm áhrif á horfur. Þessar niðurstöður eru í samræmi við erlendar rannsóknir (3,7,9-12,16-21).

Ekki er vitað hvers vegna þeim konum sem eignast börn eftir greiningu brjóstakrabbameins farnast betur en þeim sem engin börn eignast. Nefnt hefur verið að svokölluð áhrif hinnar heilbrigðu móður (healthy mother effect) eigi þar hlut að máli, það er að ákveðið val eigi sér stað þannig að þær konur sem fara út í barneignir eftir greiningu séu fyrst og fremst þær sem greindust með krabbamein á lágu stigi og höfðu því góðar horfur frá upphafi (20). Slíkur bjagi (selection bias) getur dregið úr gildi rannsókna á horfum hópsins. Í þessari rannsókn var reynt að draga úr slíkum áhrifum með því að velja viðmið sem voru sambærileg tilfellum varðandi æxlisstærð og eitlaiferð.

Þegar lítið er á töflu I sést að lítil munur er á tilfella- og viðmiðunarhópnum og má því segja að þórunin hafi tekist vel.

Fáar erlendar rannsóknir hafa getað notað óvalið úrtak úr heilli þjóð til að finna þær konur sem hafa eignast börn í kjölfar greiningar brjóstakrabbameins. Rannsóknir sem byggja á skrá frá læknum sem hafa haft konurnar til meðferðar geta verið bjagaðar, til dæmis vegna þess að í hópinn veljist konur sem lifðu lengi og voru í eftirliti lengur. Við reyndum að komast hjá þessu með því að styðjast við gögn frá Krabbameinsskránni, Fæðingarskráningu á Íslandi, Ættaskrá Krabbameinsskrárinna og Erfðafræðinefnd Háskóla Íslands.

Hér á landi eignuðust 3,5% kvenna undir 50 ára aldri sem greinst höfðu áður með brjóstakrabbamein, börn eftir greiningu. Þegar lítið er á nágrannalöndin var hlutfallið 6,3% í Svíþjóð fyrir konur undir 50 ára, í Damörku 1,7% hjá konum undir 45 ára og í Finnlandi 3,5% hjá konum undir 40 ára (21,9,12). Hlutfallið virðist vera svipað þó rannsóknirnar séu ekki að fullu sambærilegar vegna mismunandi aldurshópa

og rannsóknartímabila.

Tilhneiging var til betri lifunar í tilfellohópnum en hún var ekki tölfræðilega marktæk, enda rannsóknarhópurinn lítil. Ef lítið er á niðurstöður annarra þá virðast þær flestar vera sambærilegar, það er að ekki er marktækur munur milli tilfella og viðmiða. Einstaka rannsakendur fá þó fram betri lifun hjá þeim sem eignast börn eftir greiningu brjóstakrabbameins miðað við þær konur sem engin börn eignast (12).

Ekki er unnt á grundvelli þessarar rannsóknar að gefa svar við þeirri spurningu hvort ráða eigi konum frá því að eignast börn eftir greiningu brjóstakrabbameins. En til ráðgjafar konum sem lenda í þeirri aðstöðu að þurfa að taka afstöðu til þessa getum við stuðst við niðurstöður erlendra höfunda.

Þeir mæla með því að konur með brjóstakrabbamein án eitlaiferðar eða fjarmeinvörpa bíði í minnst tvö ár frá greiningu brjóstakrabbameinsins áður en að barneignum er hugað, þar sem enduruppkoma sjúkdómsins er algengust fyrstu tvö árin eftir greiningu. Þeim konum sem hafa eitlaiferð en ekki fjarmeinvörp er ráðlagt að bíða í minnst fimm ár og þeim sem hafa fjarmeinvörp er ekki ráðlagt að eignast börn (7,11,13,17).

Þakki

Þökkum Rannsóknastofu Háskóla Íslands í meinafræði fyrir aðstoð við athugun á meinafræðisvörum, Erfðafræðinefnd Háskóla Íslands og Fæðingarskráningu á Íslandi fyrir aðgang að upplýsingum og Rannsóknar- og tækjasjóði Krabbameinsfélags Íslands fyrir styrkveitingu til rannsóknarinnar.

Heimildir

1. Tulinius H, Day NE, Johannesson G, Bjarnason O, Gonzales M. Reproductive factors and risk for breast cancer in Iceland. *Int J Cancer* 1978; 21: 724-30.
2. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvale G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990; 46: 597-603.
3. Lethaby AE, O'Neill MA, Mason BH, Holdaway IM, Harvey VJ. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis: Aukland Breast Cancer Group. *Int J Cancer* 1996; 67: 751-5.
4. Janerich DT, Hoff MB. Evidence for a cross-over in breast cancer risk factors. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 737-42.
5. Pathak DR, Speizer FE, Willet WC, Rosner B, Lipnick RJ. Parity and breast cancer risk: possible effect on age at diagnosis. *Int J Cancer* 1986; 37: 21-5.
6. Lambe M, Hsieh CC, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *NEJM* 1994; 331: 5-9.
7. Clark RM, Reid J. Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1978; 4: 693-8.
8. Guinee VF, Olsson H, Möller T, Hess KR, Taylor SH, Fahey T, et al. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 1587-9.
9. Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997; 350: 319-22.
10. Ariel IM, Kempner R. The prognosis of patients who become pregnant after mastectomy for breast cancer. *Int Surg* 1989; 74: 185-7.
11. Peters MV, Meakin JW. The influence of pregnancy in carcinoma of the breast. *Prog Clin Cancer* 1965; 1: 471-93.
12. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy

- mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 818-23.
13. Danforth DN. How subsequent pregnancy affects outcome in women with a prior breast cancer. *Oncology* 1991; 5: 23-30.
 14. Harvey JC, Rosen PP, Ashikari R, Robbins GF, Kinne DW. The effect of pregnancy on the prognosis of carcinoma of the breast following radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 723-5.
 15. Moolgavkar SH, Day NE, Stevens RG. Two-stage model for carcinogenesis: epidemiology of breast cancer in females. *JNCI* 1980; 65: 559-69.
 16. Cooper DR, Butterfield J. Pregnancy subsequent to mastectomy for cancer of the breast. *Ann Surg* 1970; 171: 429-33.
 17. Donegan WL. Breast cancer and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 244-52.
 18. Holleb AI, Farrow JH. The relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patients. *Surg Gynecol Obstet* 1962; 115: 65-71.
 19. Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 1985; 120: 1221-4.
 20. Rissanen PM. Pregnancy following treatment of mammary carcinoma. *Acta Radiol Ther Pys Biol* 1969; 8: 415-22.
 21. von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 430-4.