



**Karolinska
Institutet**

Graviditetsnära bröstcancer – möjligt att studera tack vare svenska register

Anna Johansson

Inst. för medicinsk epidemiologi och biostatistik (MEB)

Karolinska Institutet

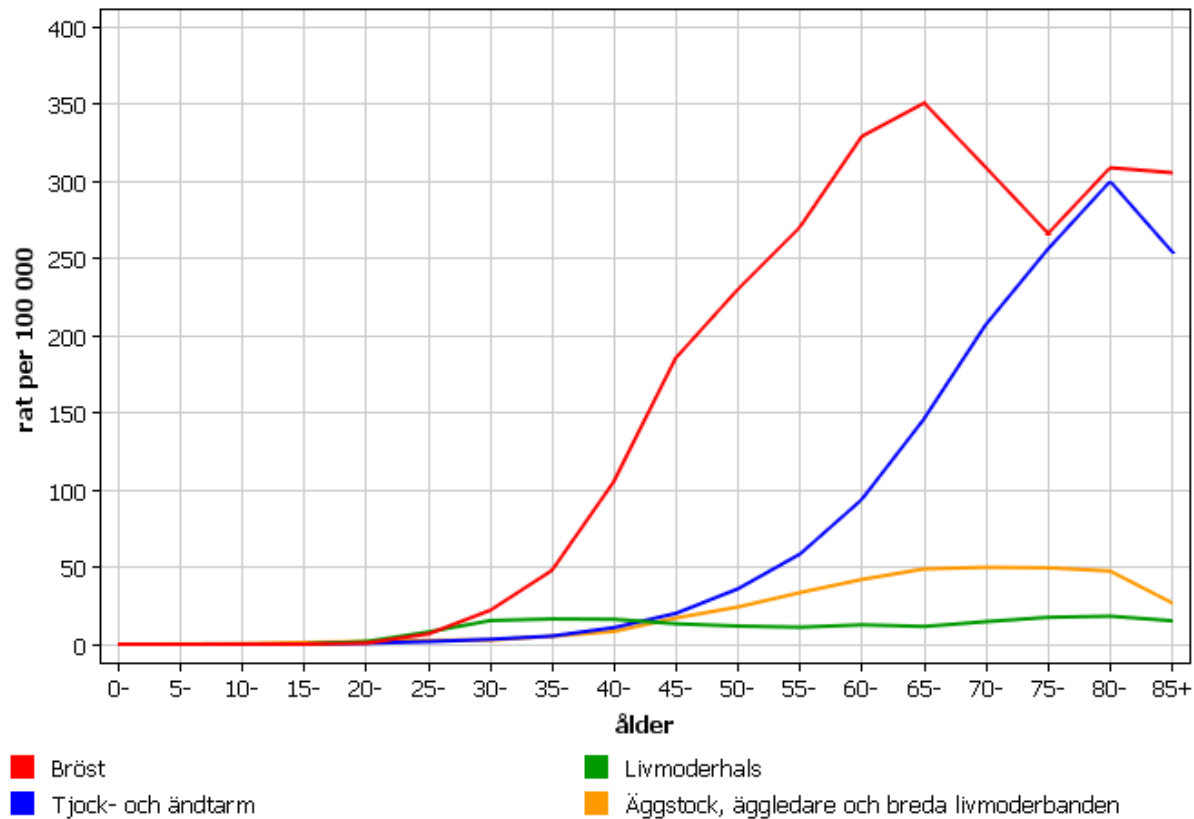
anna.johansson@ki.se

Möte för FMS och Surveysektionen

AstraZeneca Södertälje, 22 Nov 2011

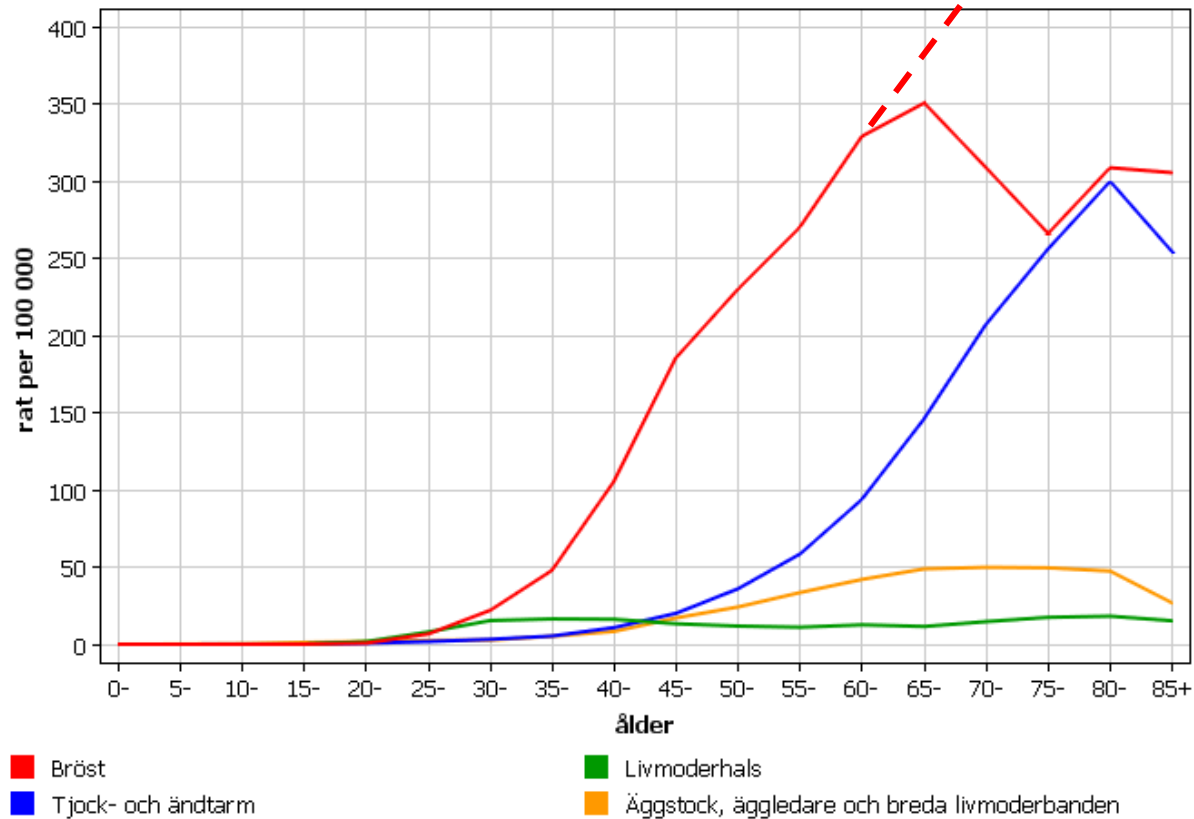
Bröstcancer (BC) i unga år – en ovanlig sjukdom

Sverige-Incidens (2000-2009)
Kvinnor



Bröstcancer (BC) i unga år – en ovanlig sjukdom

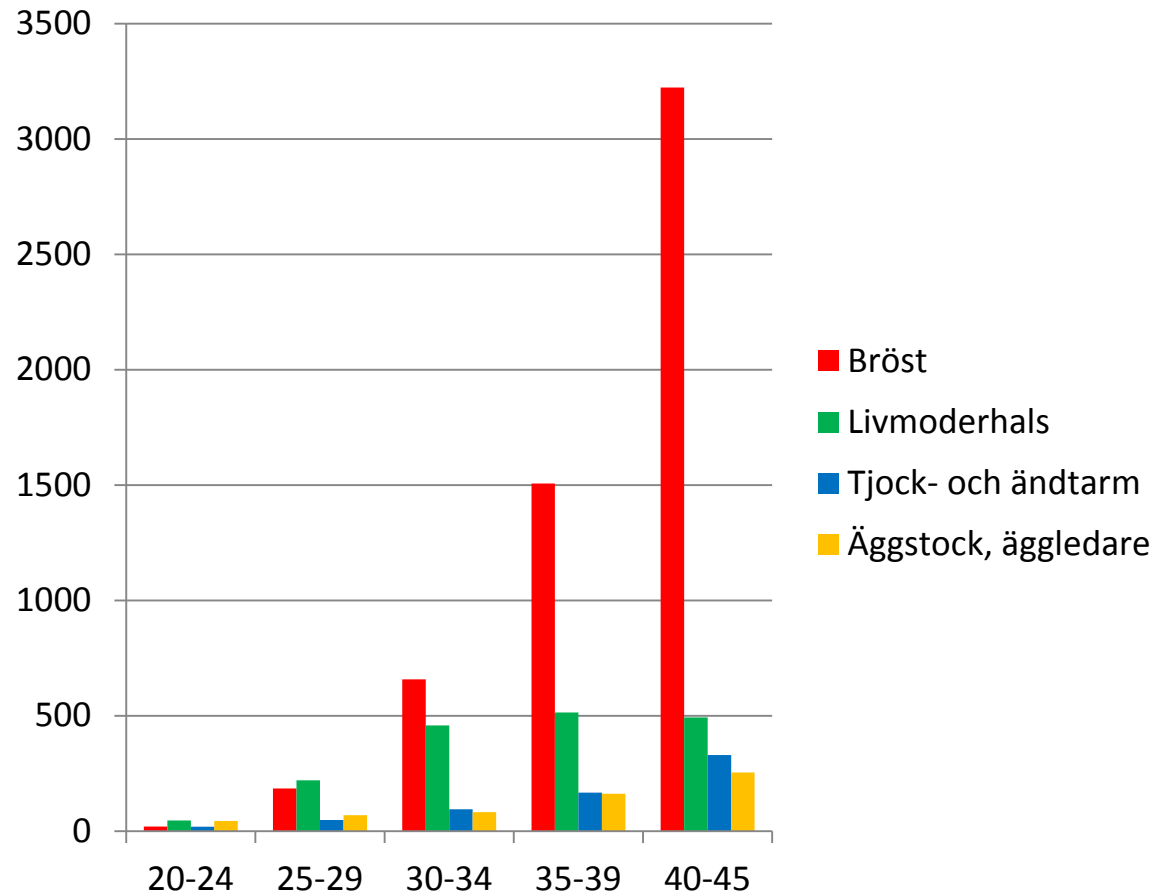
Sverige-Incidens (2000-2009)
Kvinnor



Bröstcancer (BC) i unga år – en ovanlig sjukdom

- Få cancerfall bland unga kvinnor
- Ca 550 BC-fall per år hos kvinnor 20-45 år
- Ca 7% är graviditetsnära, dvs 30-40 fall/år

Kvinnor, antal nya cancerfall
Sverige 2000-2009

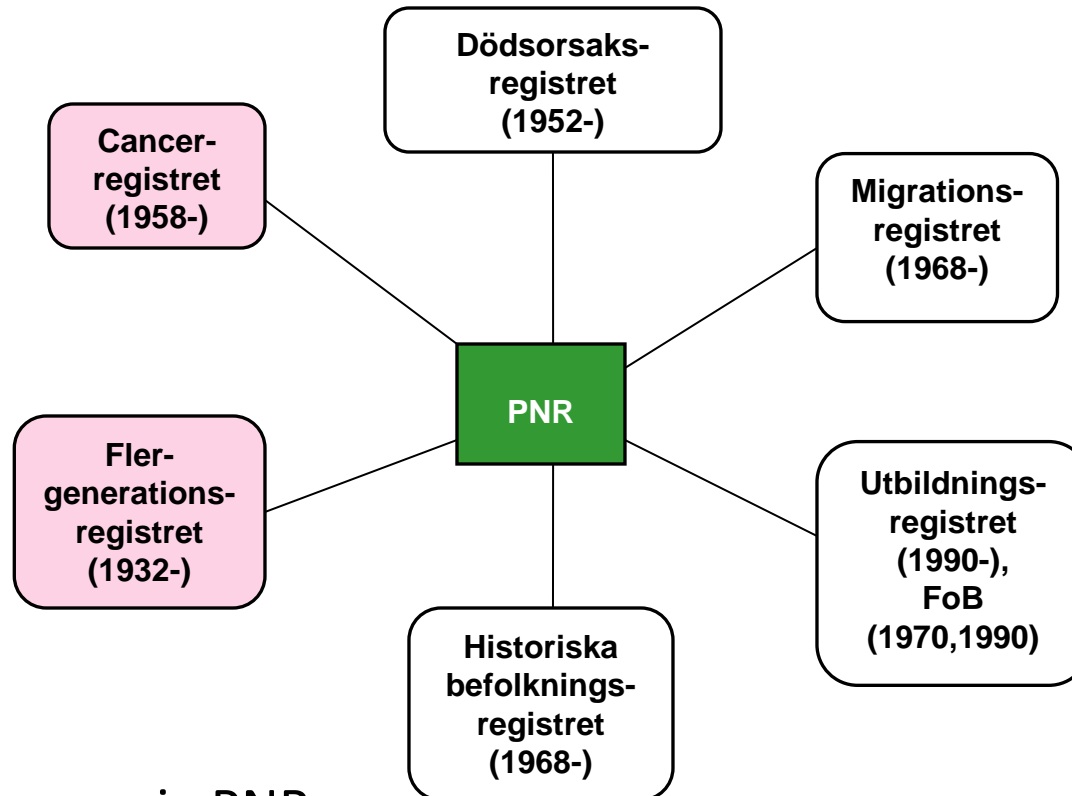


Source: NORDCAN

Graviditet och bröstcancer (BC)

- Hur studera effekt av graviditet på BC-risk och prognos?
 - Går ej att randomisera till exponeringen graviditet
 - Observationell studie
- Som epidemiolog vill man göra en **populationsbaserad** studie
 - Man vill säga något om en större population – inte bara om fallen
 - Kan skatta fördelningar, incidenser, prevalenser i populationen
 - Jämförelser i befolkningen mellan de som fått och inte fått sjukdomen
 - Ibland ser vi populationen som ett sample – om man vill undersöka en underliggande process
- Populationsbaserade data krävs
 - Täcker en väl avgränsad befolkning (ex. Sverige, regioner, eller viss kohort)
 - Tid, plats
 - Registerdata är ofta populationsbaserade

Svenska register användbara för cancerepidemiologi



- Länka samman via PNR
 - Fördel jämfört med andra länder
- Lång uppföljningstid – ovanliga sjukdomar kan studeras
- Komplettera med uppgifter från andra register

Om vi inte var i Sverige (med alla fina register) – hur göra då?

- Klassisk epidemiologi:
 - Exponering vanlig, utfall ovanligt → Fall-kontroll-studie
 - Exponering ovanlig, utfall vanligt → Kohort-studie
- Gravitetet **vanlig exponering, BC ovanlig sjukdom**
 - Fall-kontroll-studie
- Men 30-40 fall/år, tar lång tid att generera tillräckligt många fall för att få ihop en tillräckligt stor studie.
- Det är svårt att genomföra dessa studier utan registerdata med lång uppföljning.

80% av världens befolkning täcks INTE av cancerregister

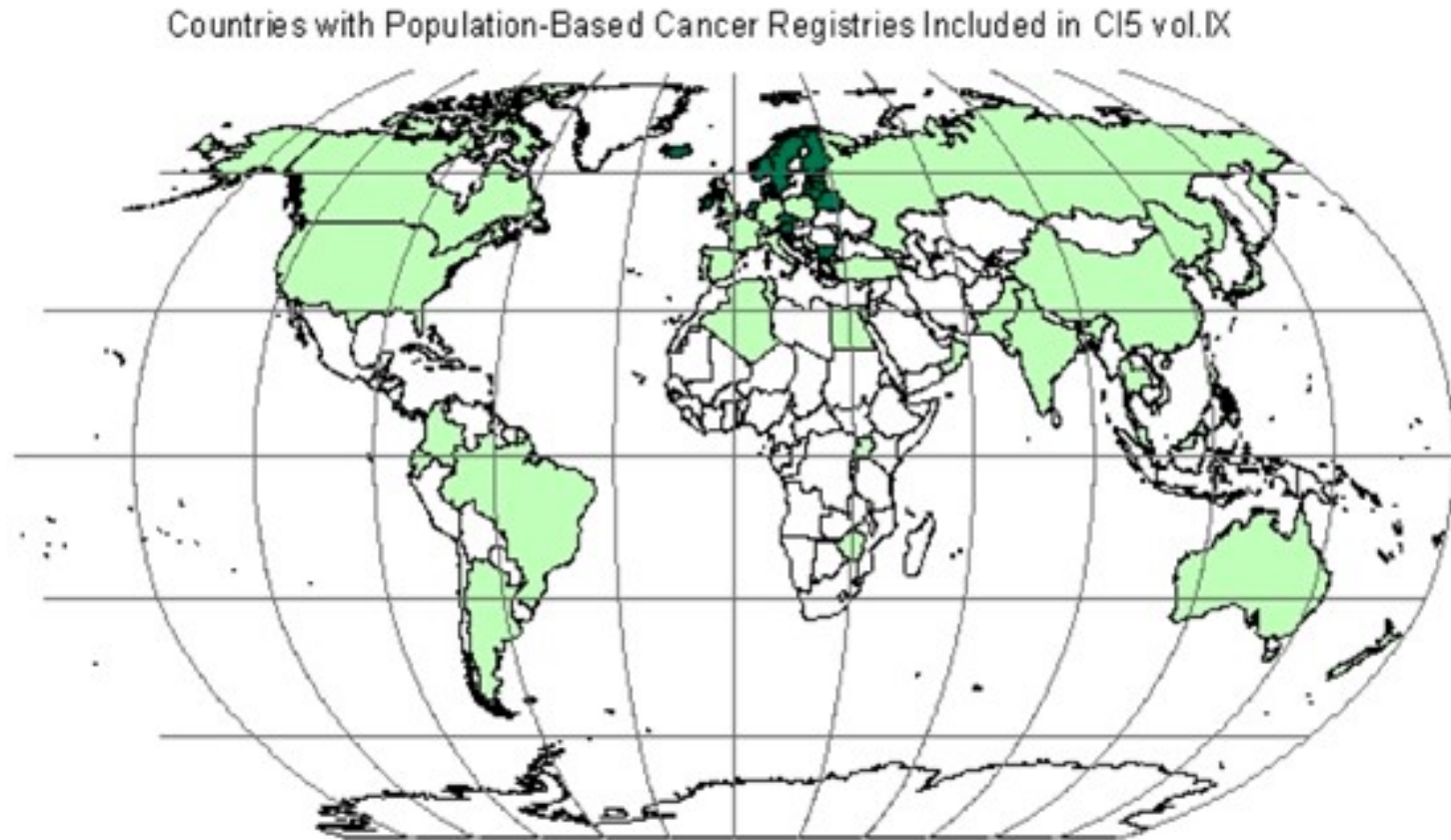


Figure 1: countries with a national (dark green), or at least one regional (light green), population-based cancer registry with data of sufficient quality for inclusion in Cancer Incidence in Five Continents, volume IX.

Minoritet av Europas länder har nationella cancerregister



Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX

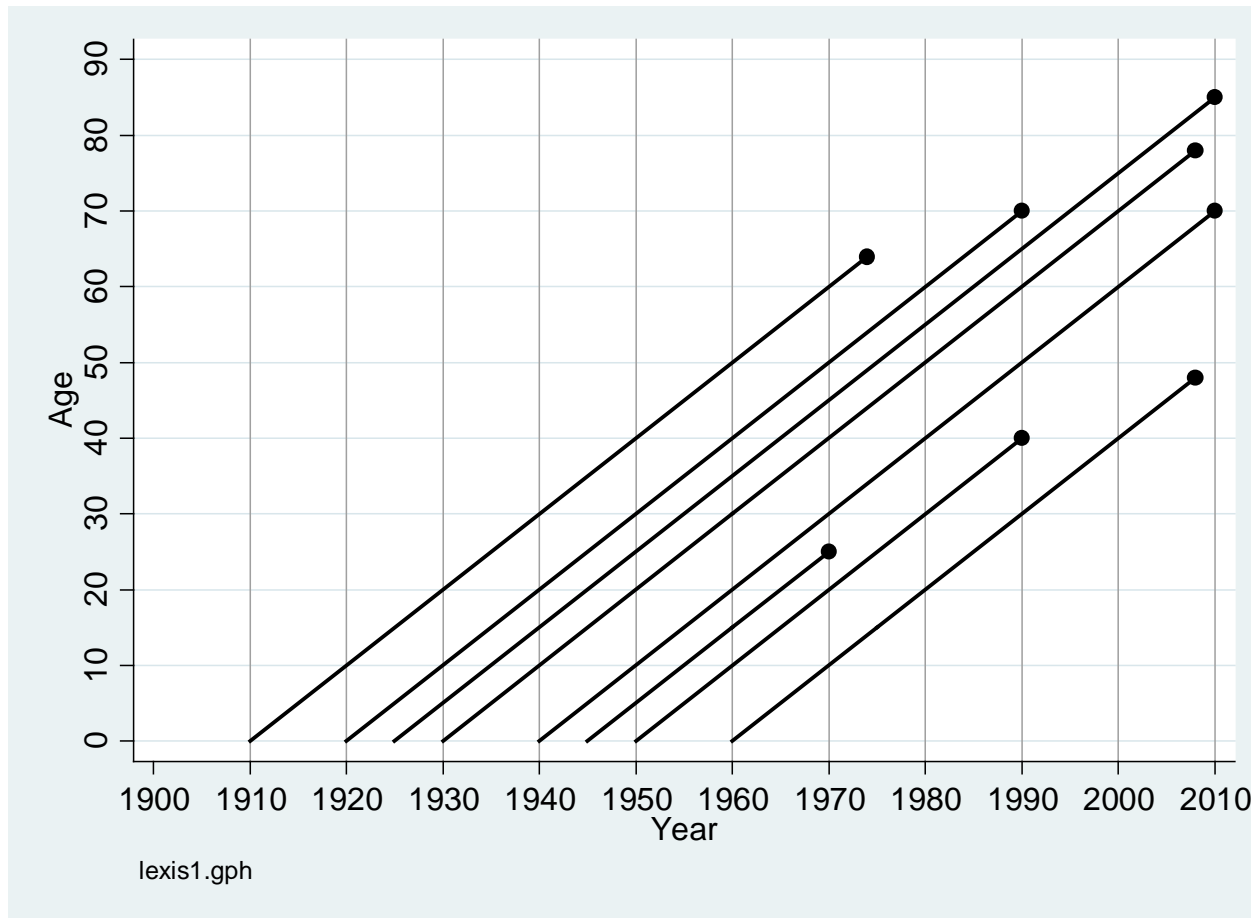
Svenska register användbara för cancerrpidemiologi

- Hela svenska populationen är uppräknelig ("enumerated")
 - Antal individer per ålder, kalenderperiod, födelseår, dödsår
 - Migrationsinformation och annan uppföljningsinformation (censurering)
 - Identifierbara individer (PNR) möjliggör länkningar
 - Tillgängligt för forskning genom stöd i lagen (OSL)
- Vi kan
 - Räkna fram hela studiebasen och identifiera studiepopulationer
 - Sampla från studiebasen för att få effektivare studiesamples och skattningar
 - Fall-kontroll-studier användbara om ytterligare info ska samlas in
 - Kohortstudie möjlig om det räcker med registerinformation
- Unikt för Sverige och övriga nordiska länder med PNR **och** register
 - Och några länder och regioner till

Att designa en registerbaserad studie

- Vilka register ska inkluderas
 - Var finns utfallet
 - Var finns exponeringar
 - Övriga viktiga variabler vi måste justera för
- Vilka regioner ska inkluderas
- Vilka kalenderår ska inkluderas
- Vilka åldrar ska inkluderas
- Definiera populationen som är "**vid risk**" för att få utfallet

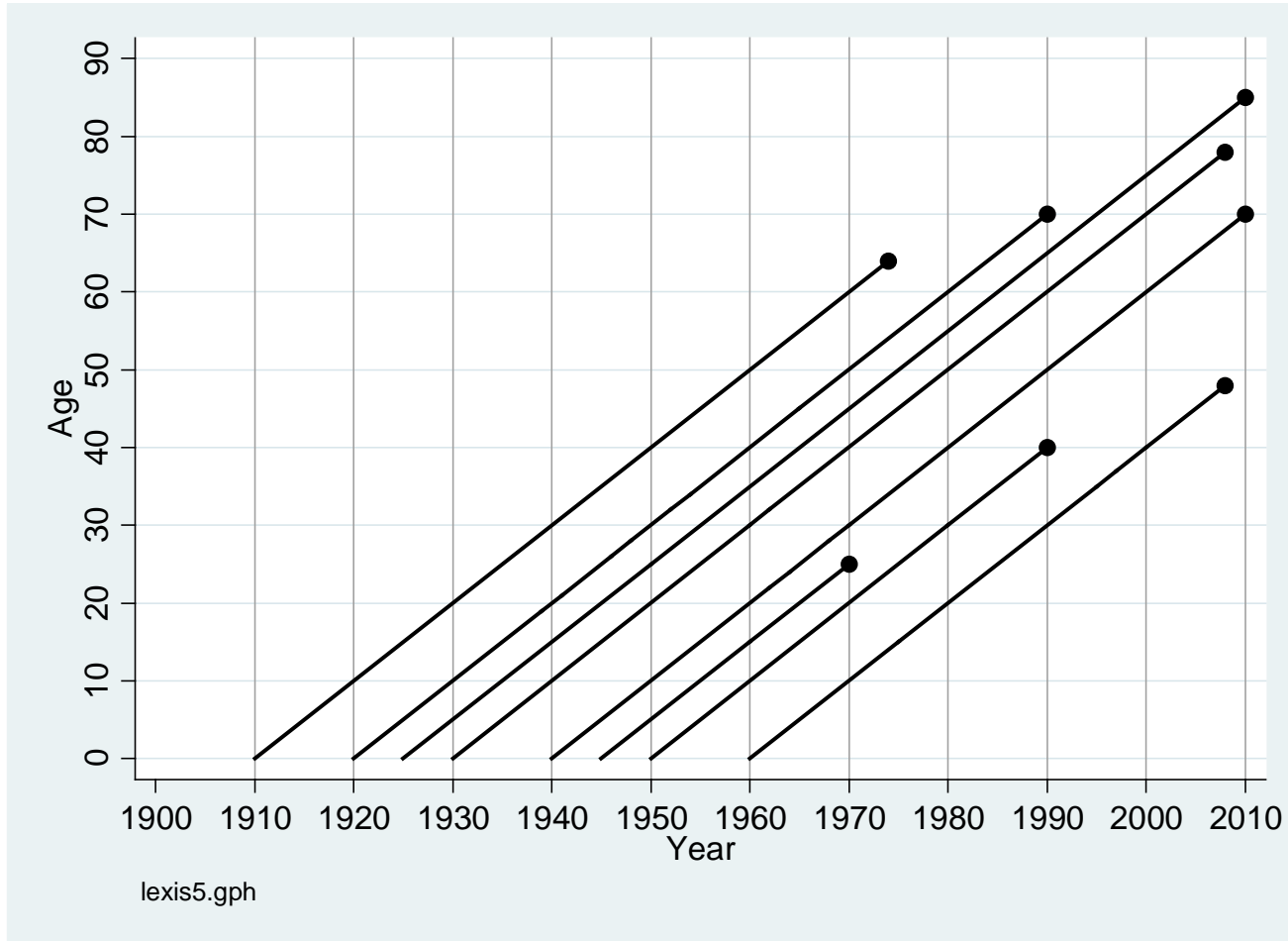
Lexisdiagram över studiebasen



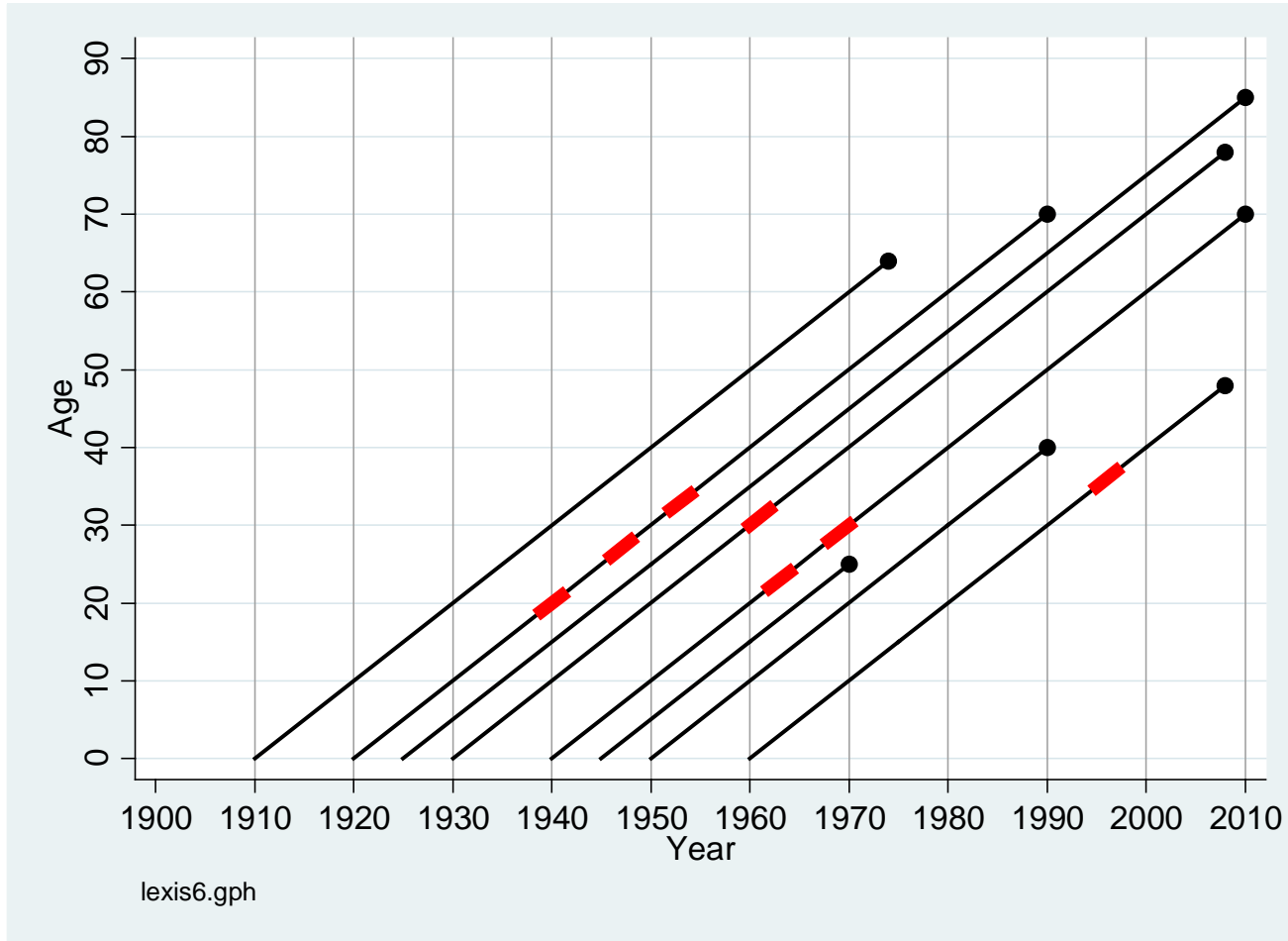
Vår studie om PABC: Definiera studiepopulationen

- Hypotes: **Har gravida kvinnor mer bröstcancer och sämre prognos (jämfört med kvinnor i samma ålder, kalenderperiod)?**
- Vi vill studera svenska kvinnor i åldern 15-45 år
 - När är de gravida
 - När får de bröstcancer
 - Uppföljningstid (bortfall pga död, migration)

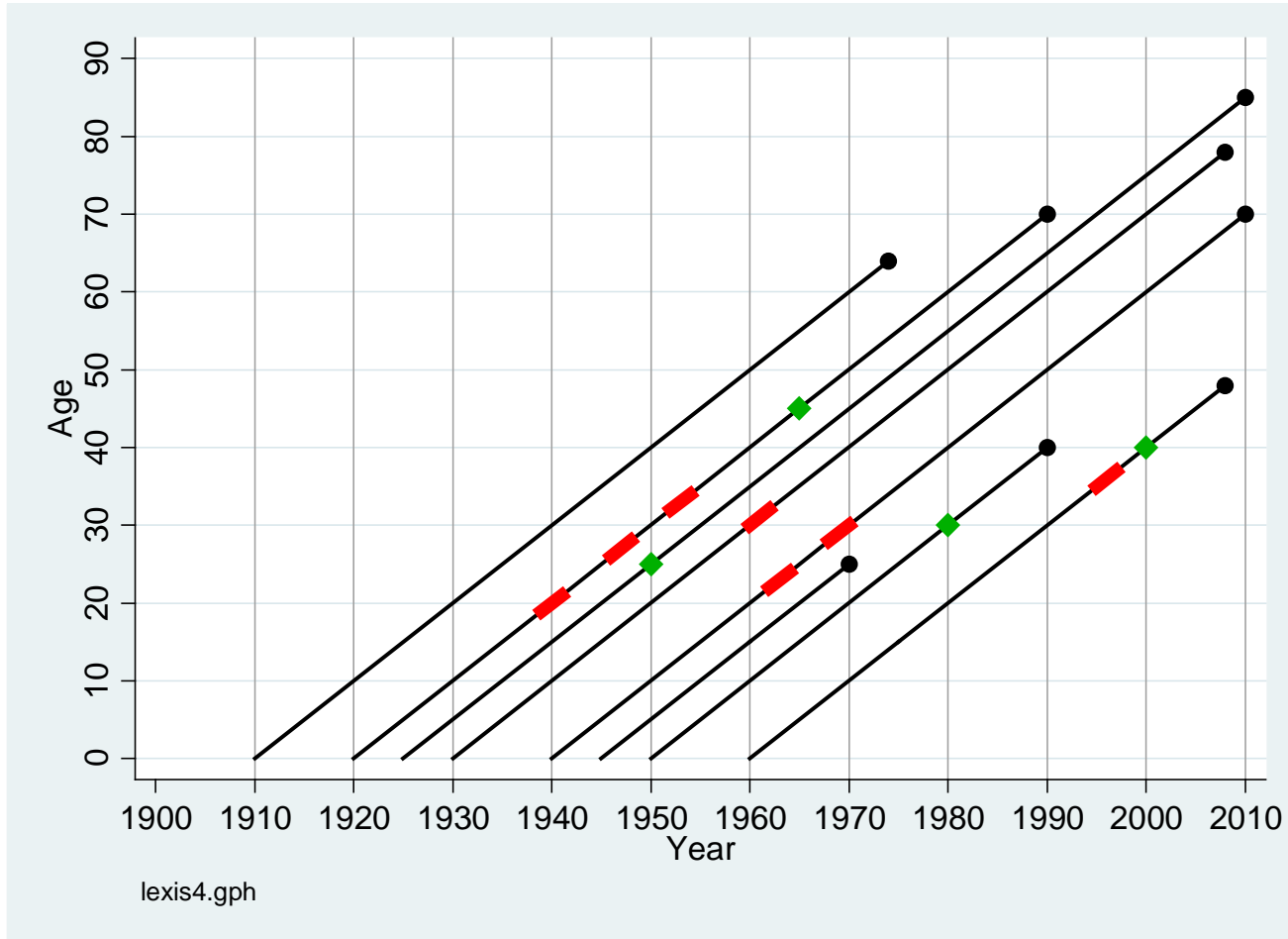
Studiebassen



Studiebasen



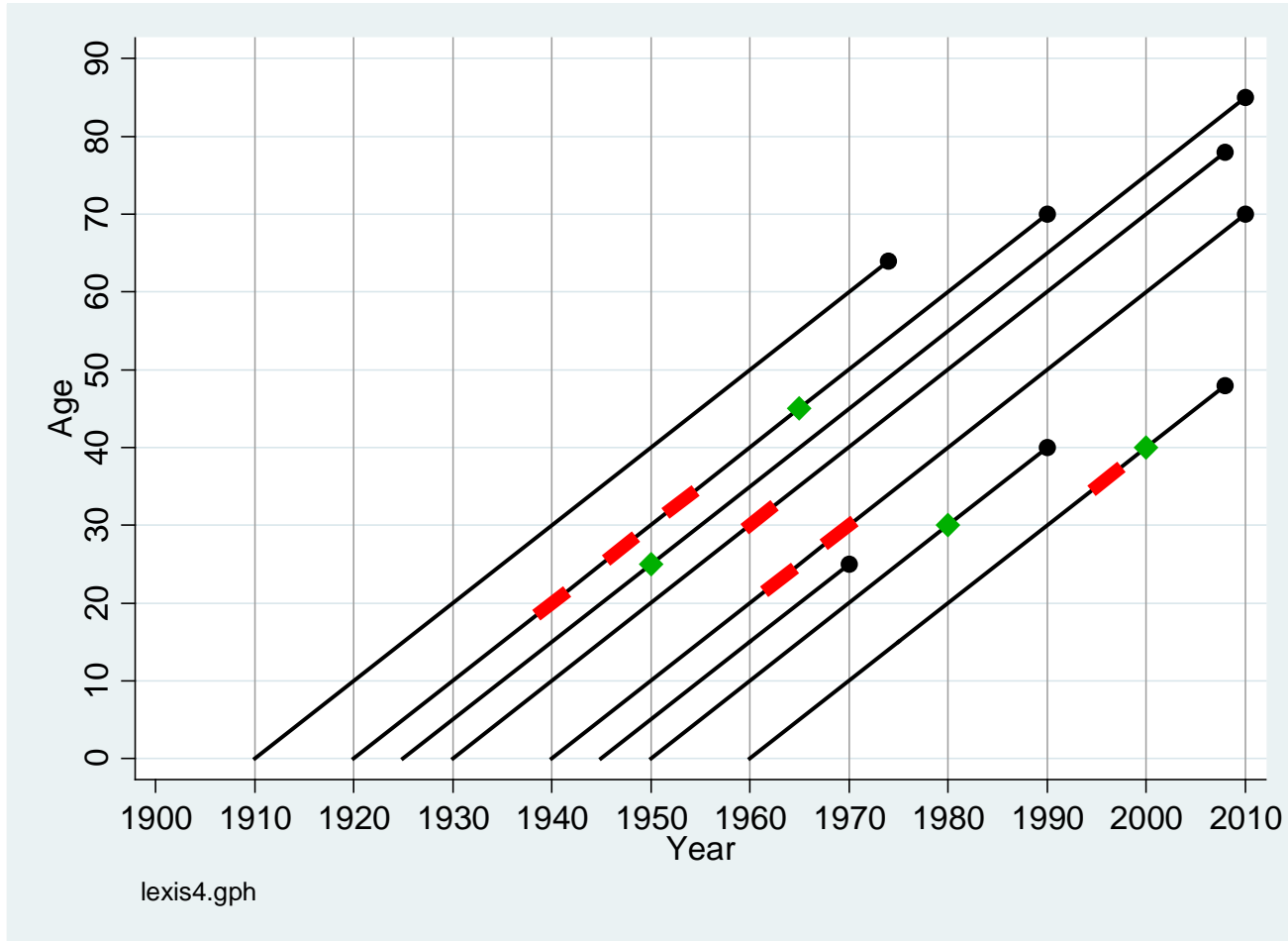
Studiebasen



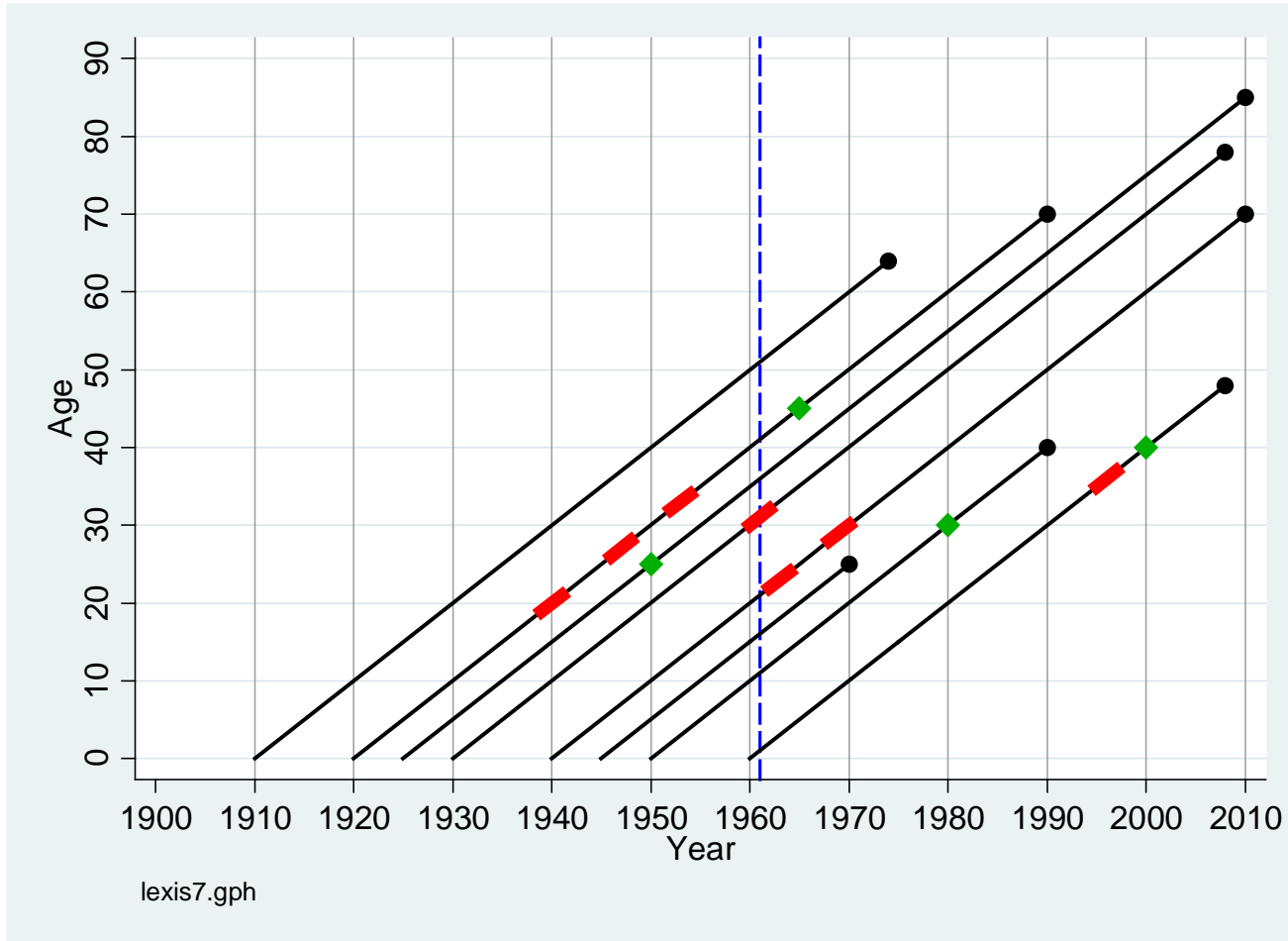
Definiera studiepopulationen

- Flergenerationsregistret (SCB) – exponering graviditet
 - Svenska befolkningen, född 1932-, vid liv 1961-
 - Länk mellan föräldrar och barn (indexpersoner)
 - Identifiera mödrar och deras barn (födelsedatum barn och mor)
 - Med denna information kan vi avgöra approximativt när en kvinna blev gravid (barnets födelsedatum – 9 mån) och därmed avgöra när mamman är exponerad för graviditet
- Begränsningar:
 - Endast kvinnor vid liv 1961 är inkluderade
 - Endast ålder 15-44 år

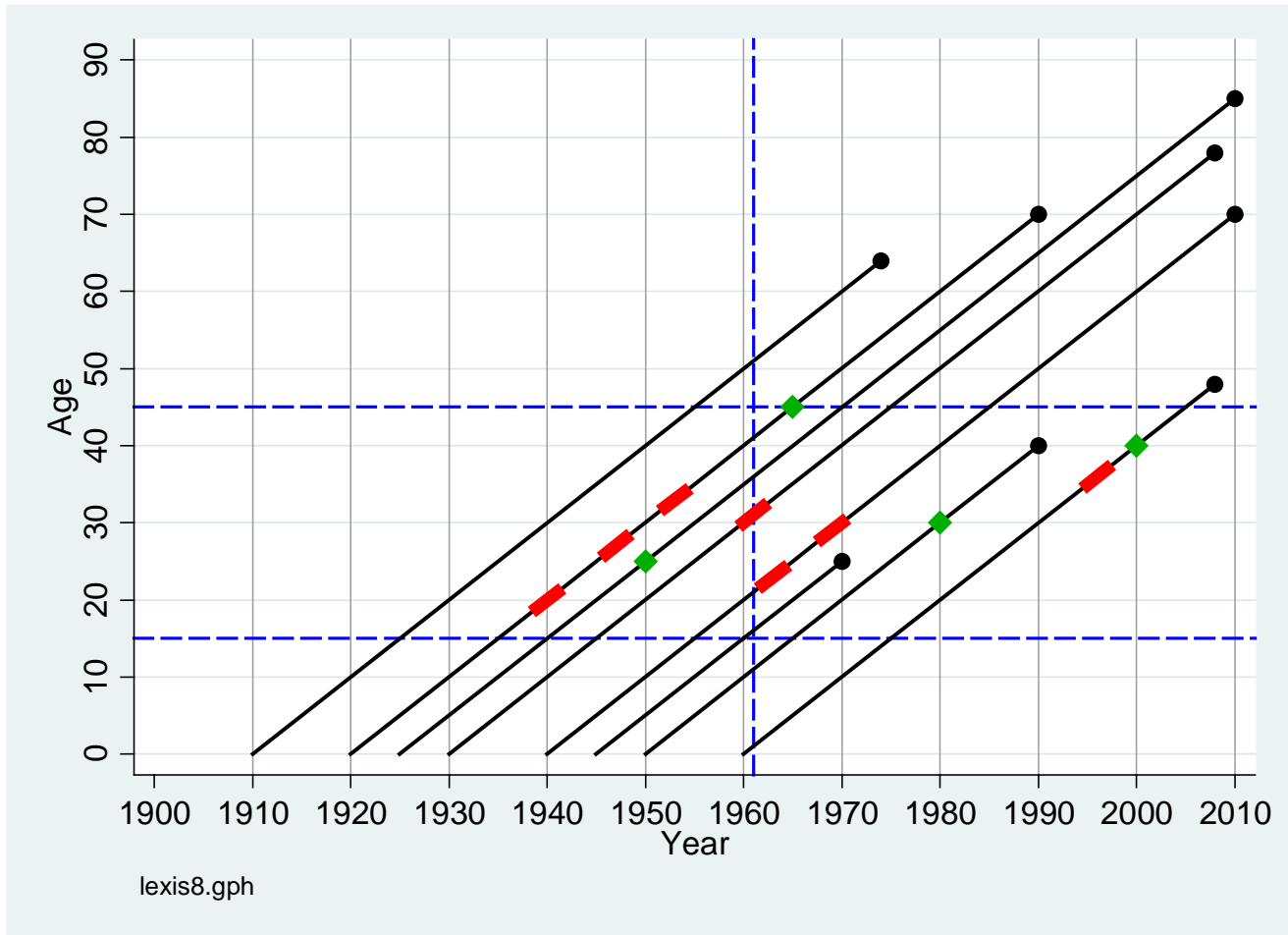
Studiebasen



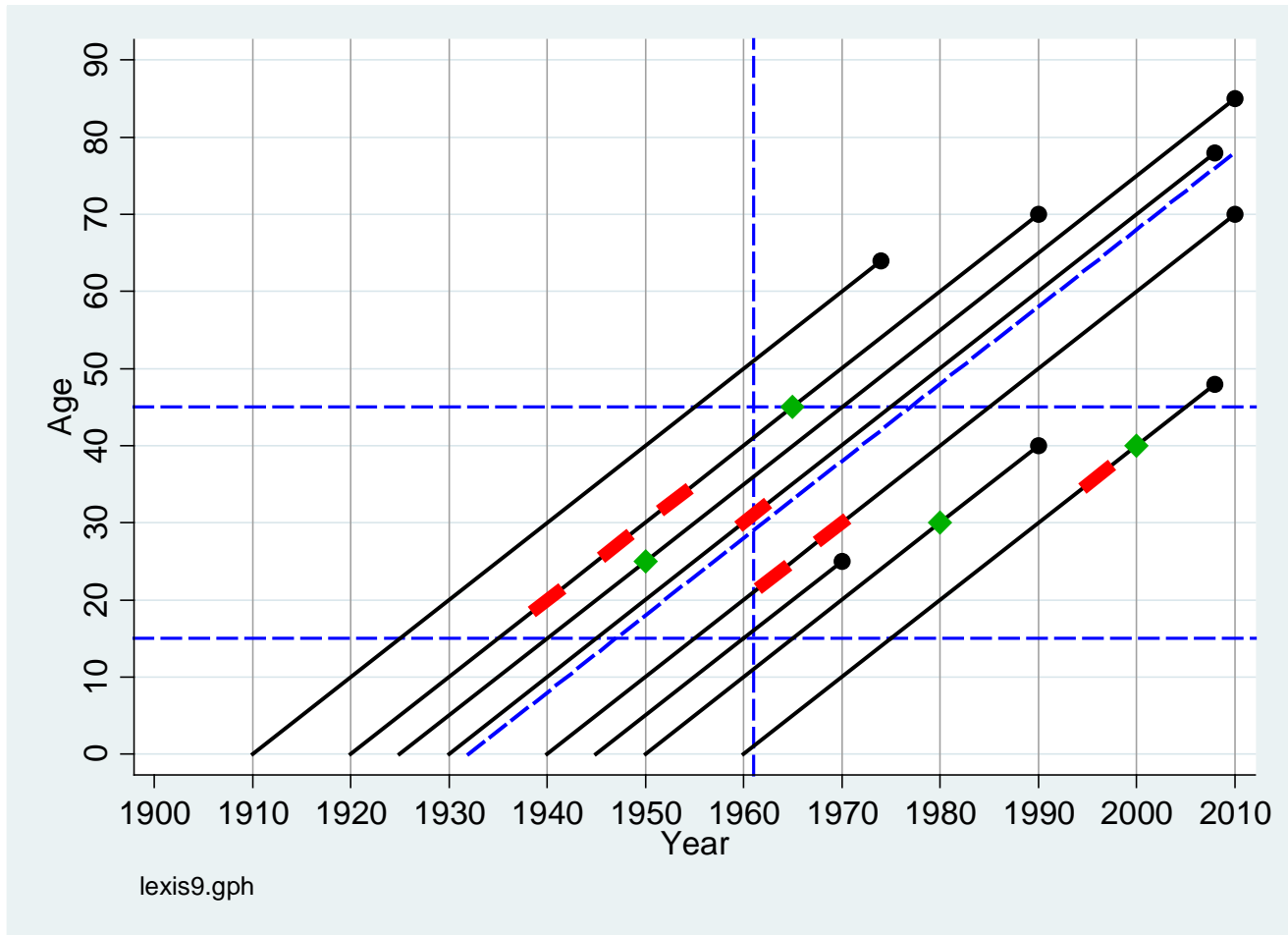
Studiebasen



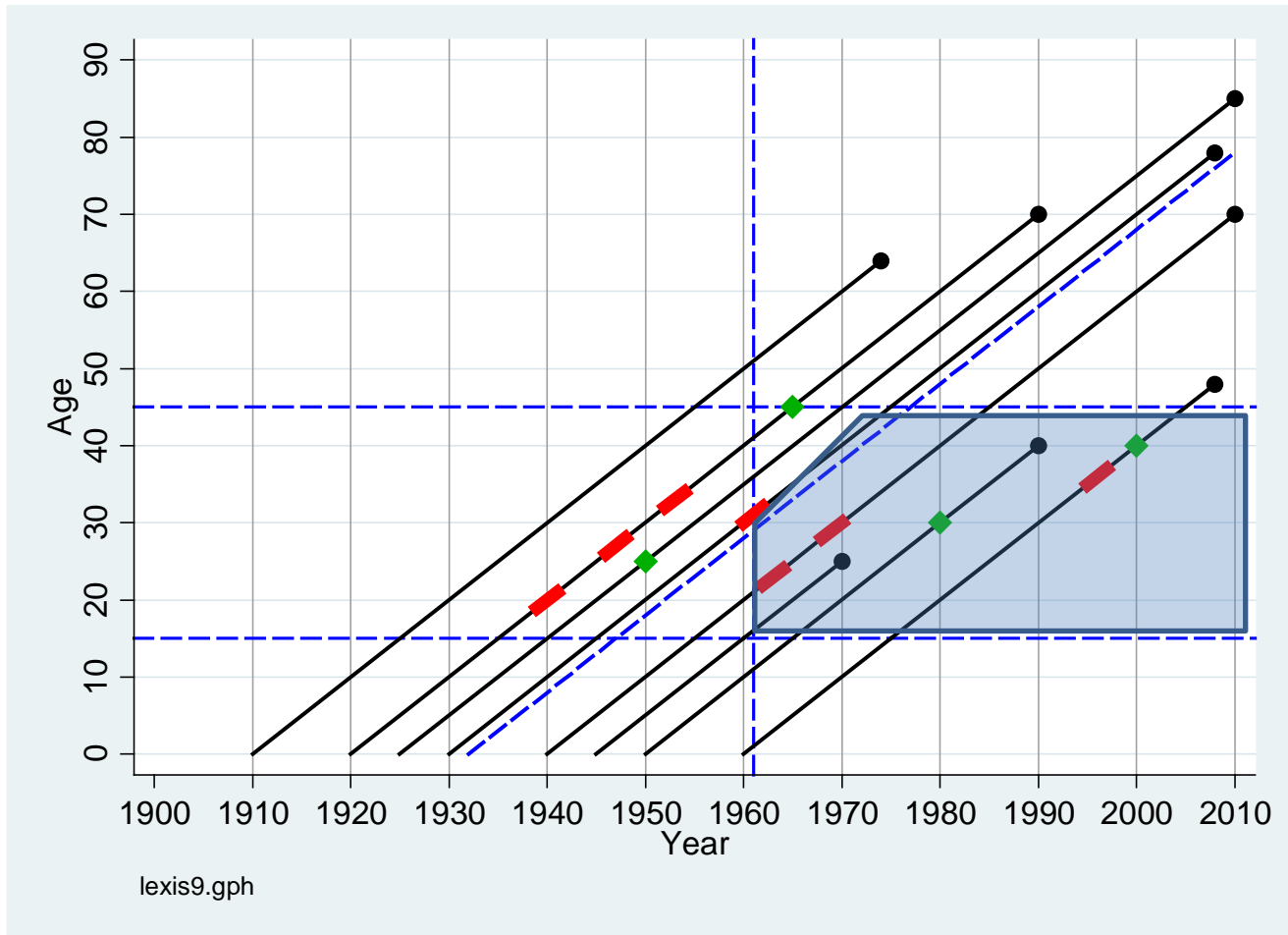
Studiebasen



Studiebasen



Studiebasen



Definiera studiepopulationen

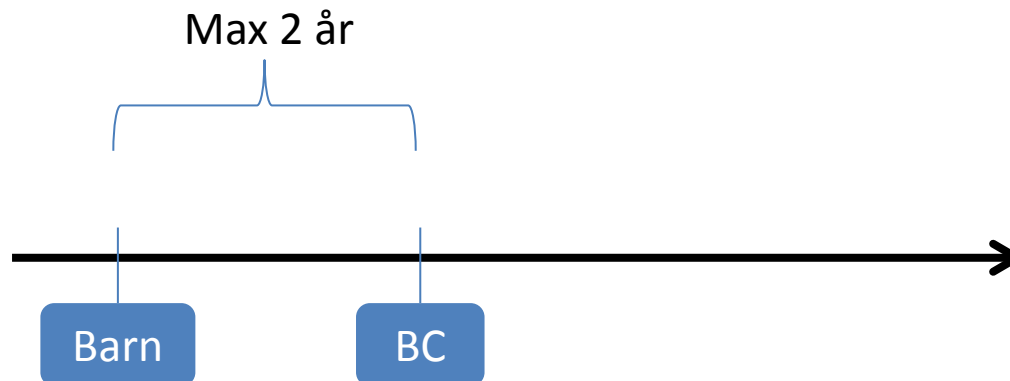
- Svenska cancerregistret – utfall bröstcancer
 - Bröstcancerfall från 1958-
 - Data samlas in vid 6 Regionala CancerCentra (f.d. Onkologiska centra)
 - Hög täckningsgrad – i princip all cancer finns registrerad (primärtumörer)
- Begränsningar:
 - Ingen cancer före 1958 finns registrerad
 - Ingen cancer som inträffat utomlands före immigration finns registrerad

Definiera studiepopulationen

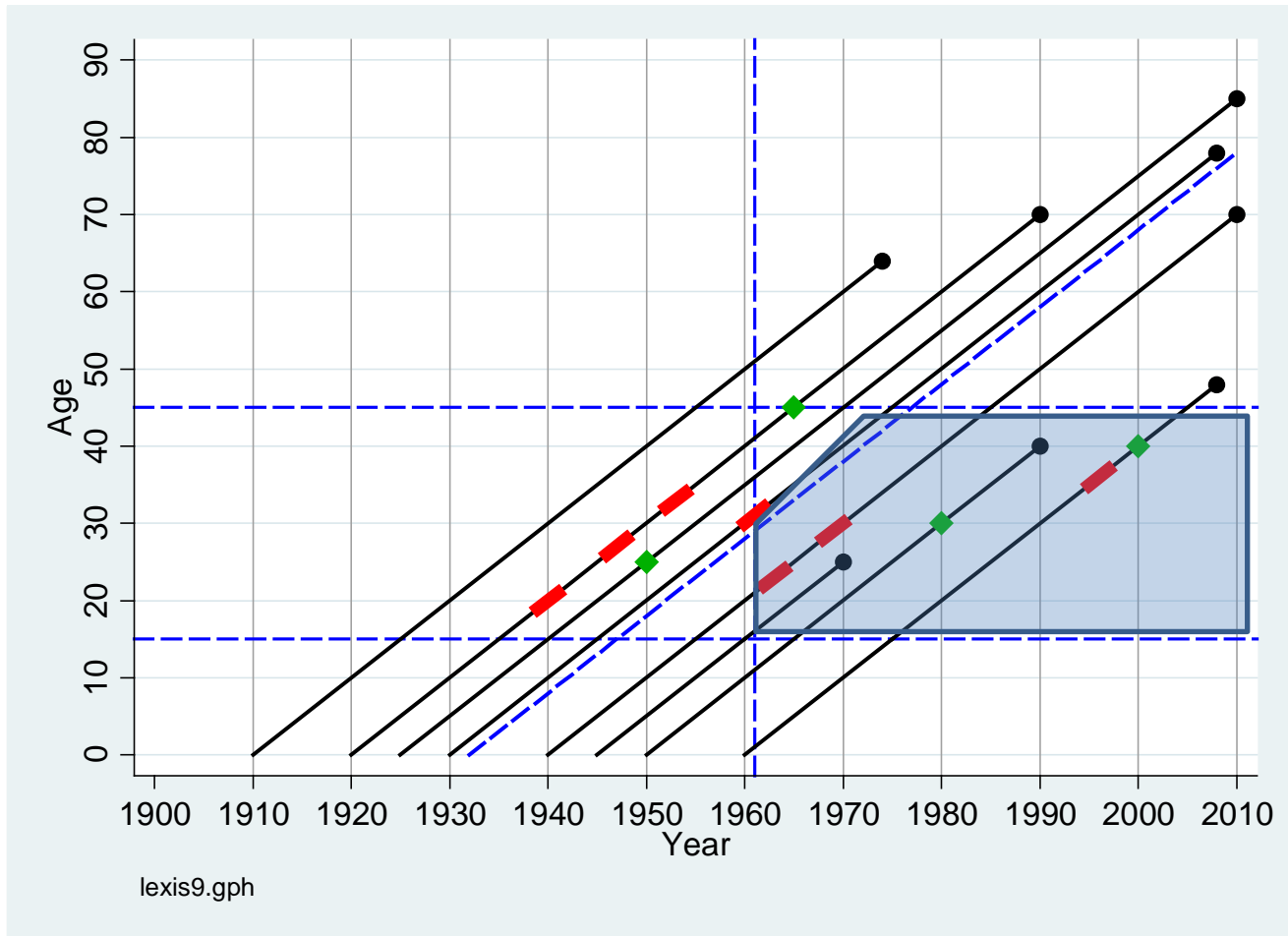
- Uppföljningsinformation:
 - Dödsfall och orsak (dödsorsaksregistret, Socialstyrelsen) från 1952-
 - Migration (befolkningsregister, SCB) från 1968-
- Övrig information:
 - Utbildningsregistret (1990-) och FoB 1970, FoB 1990

Vår studie

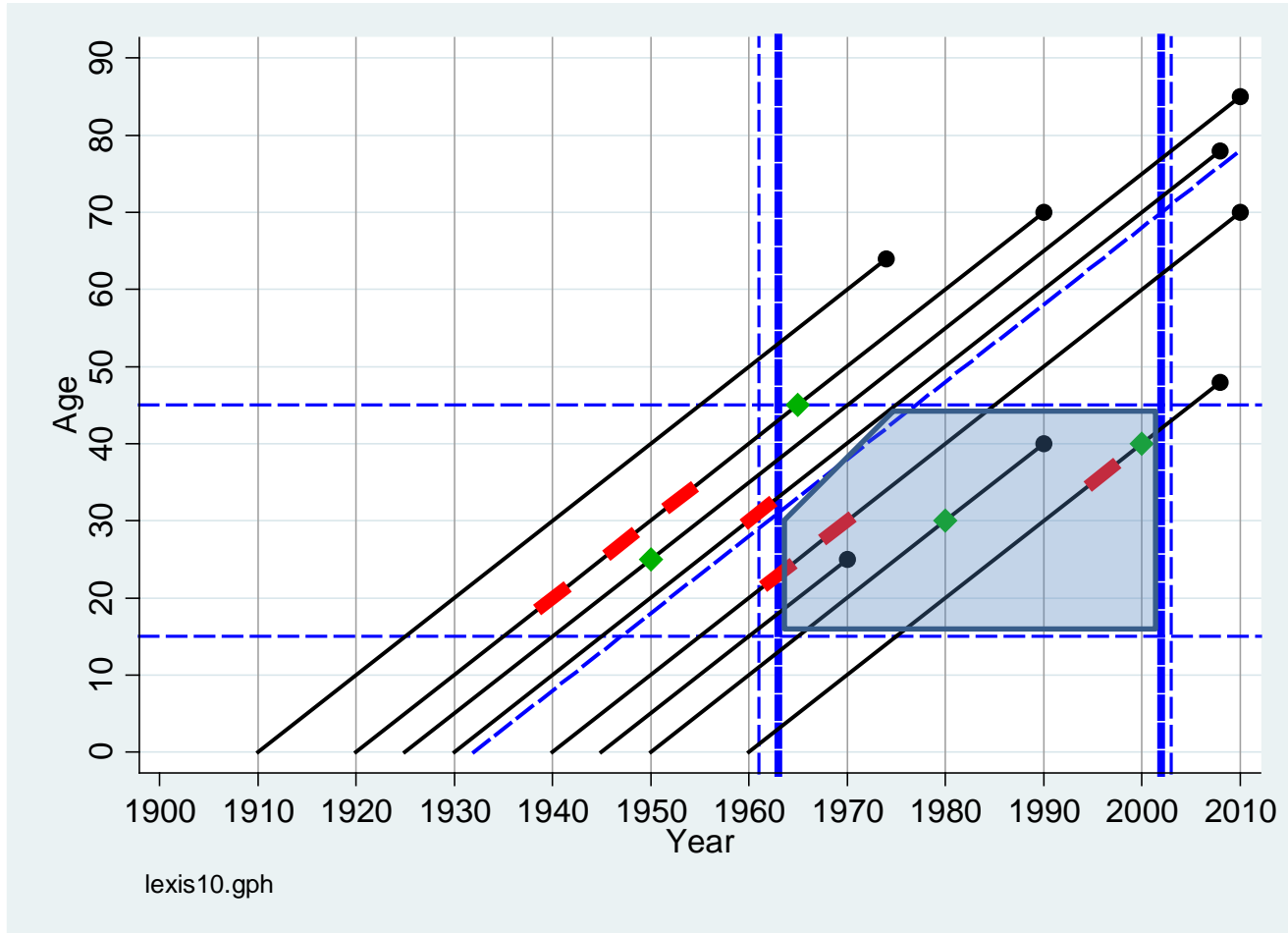
- Tidstrender i PABC – hur vanligt är det? (Andersson et al, 2009)
 - PABC = Pregnancy-Associated Breast Cancer
- PABC = Graviditetsnära definierat som 9 mån före förlossning till 2 år efter förlossning
- Data mellan 1963-2002
 - Definitionen fick oss att begränsa oss till 1963-2002, trots att vi hade data mellan 1961-2003
 - BC kan klassas som PABC om en förlossning skett inom ”fönstret”



Studiebasen



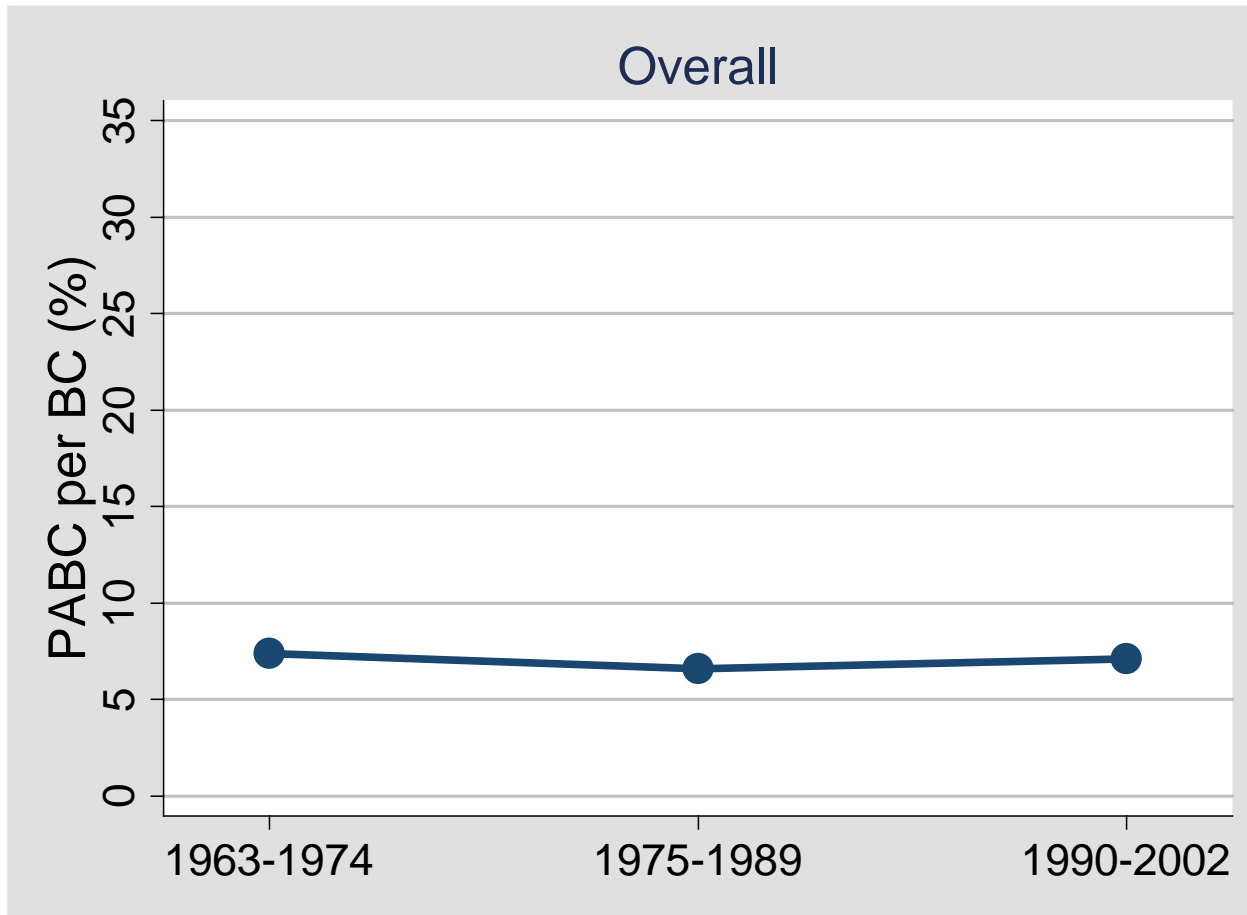
Studiebasen



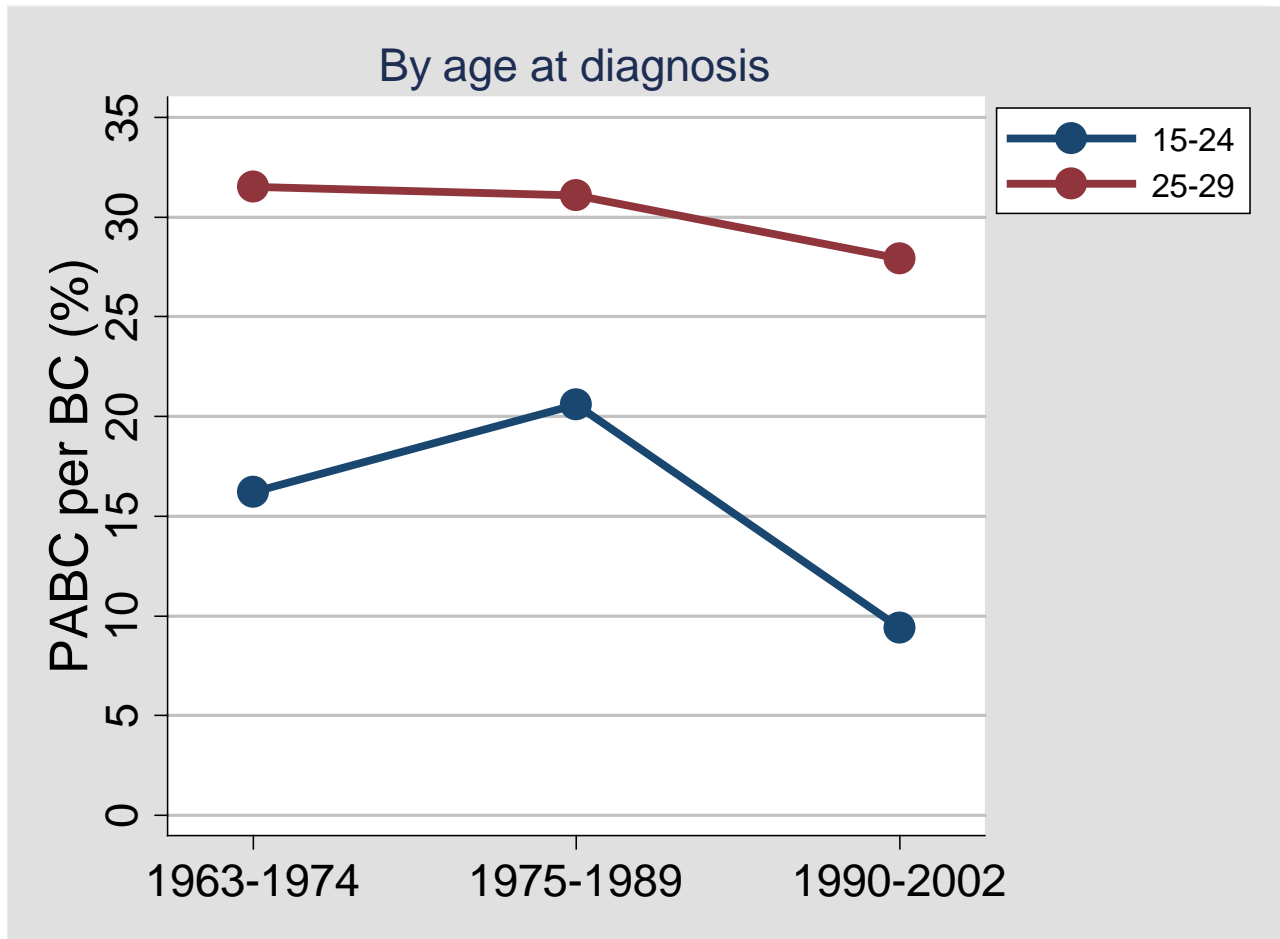
Hur vanligt är PABC?

- Mellan 1963-2002 bland kvinnor födda efter 1932 och i åldern 15-44 år inträffade
 - 4.1 miljoner förlossningar
 - 16,620 bröstcancrar
 - 1,161 PABC (ca 7%)

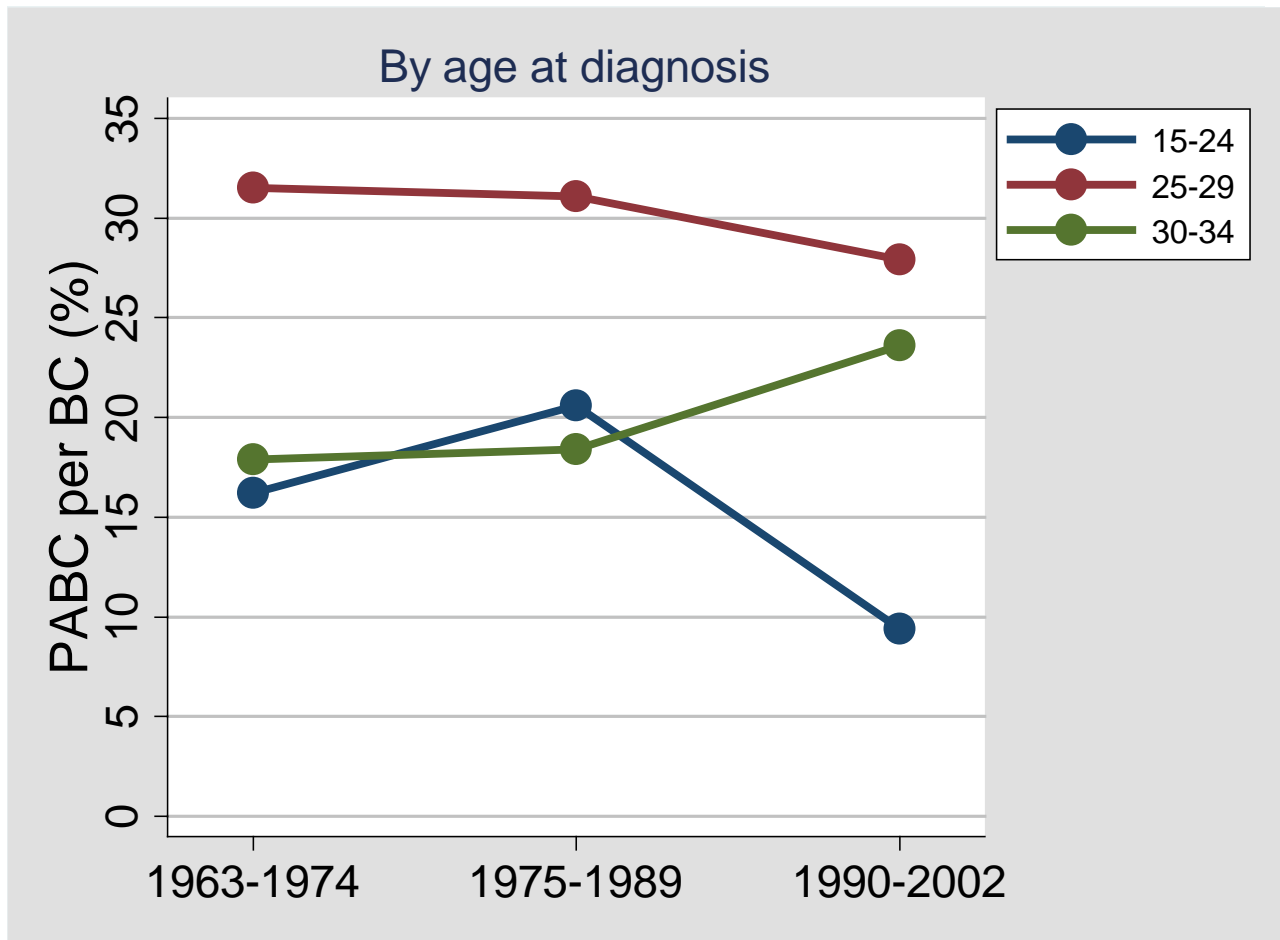
Andelen PABC per BC



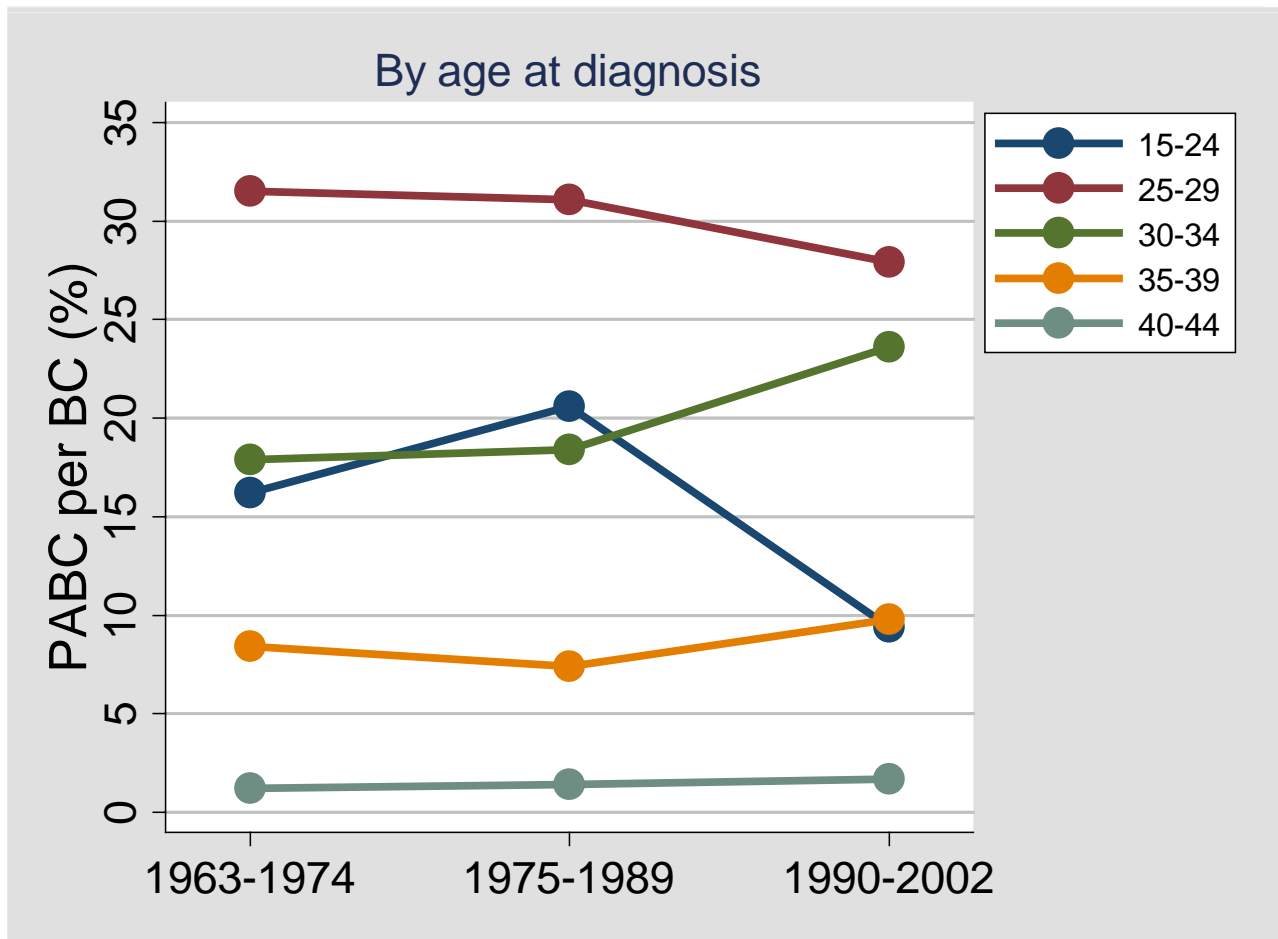
Andelen PABC per BC

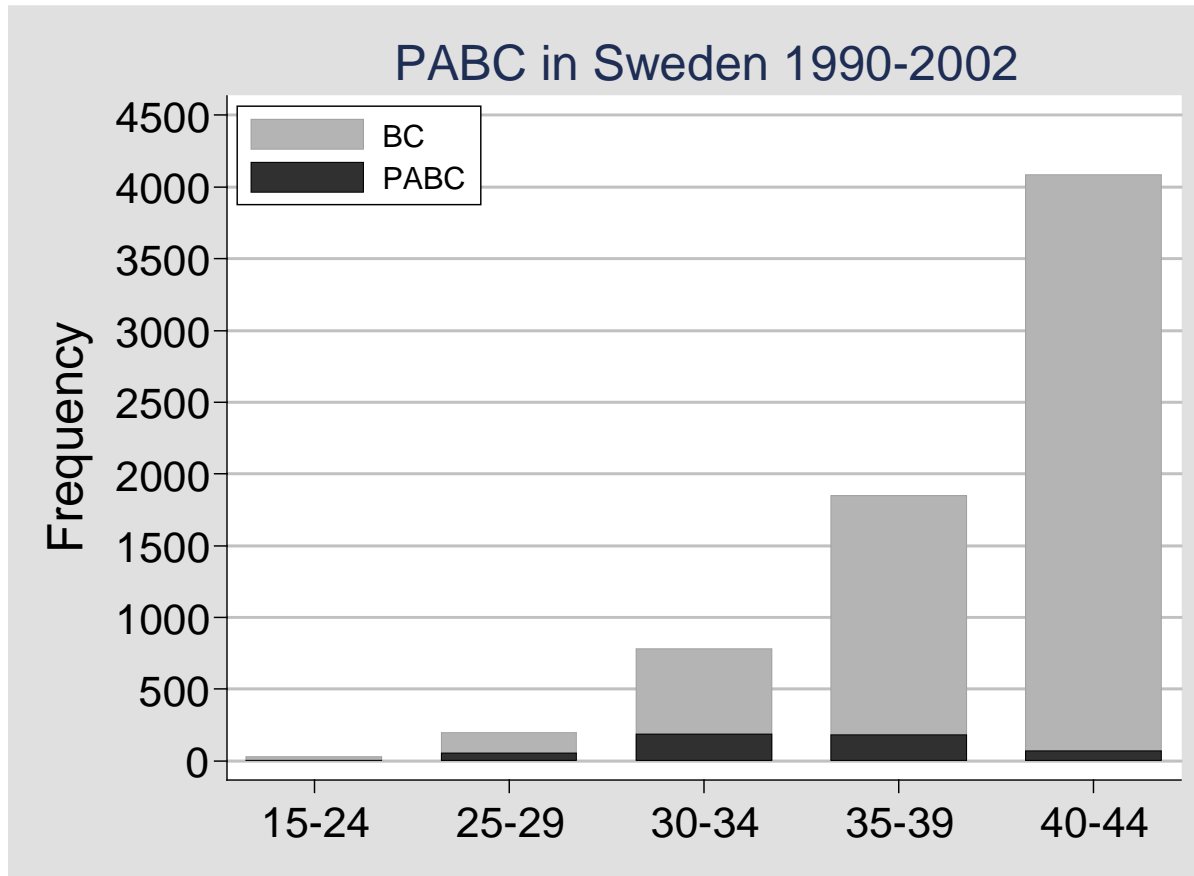


Andelen PABC per BC



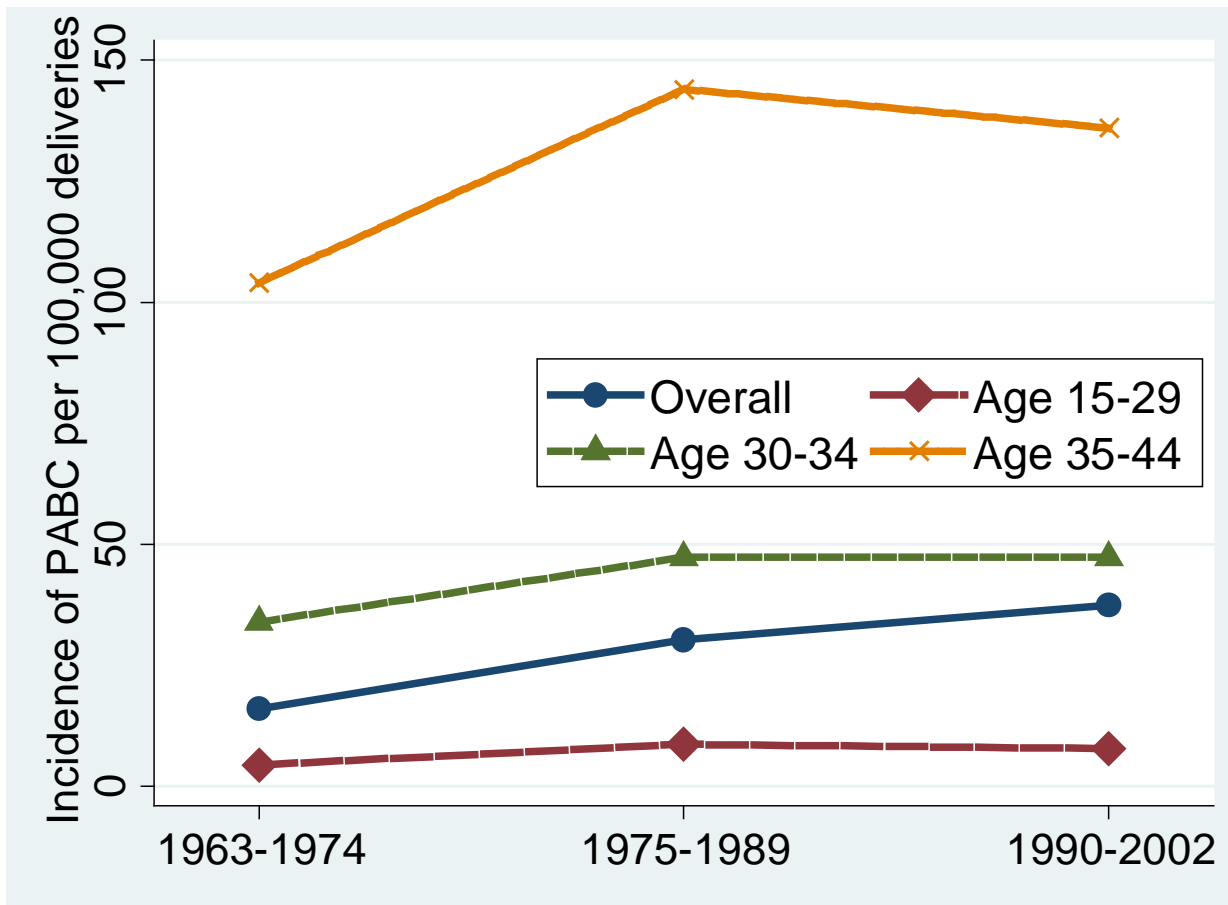
Andelen PABC per BC





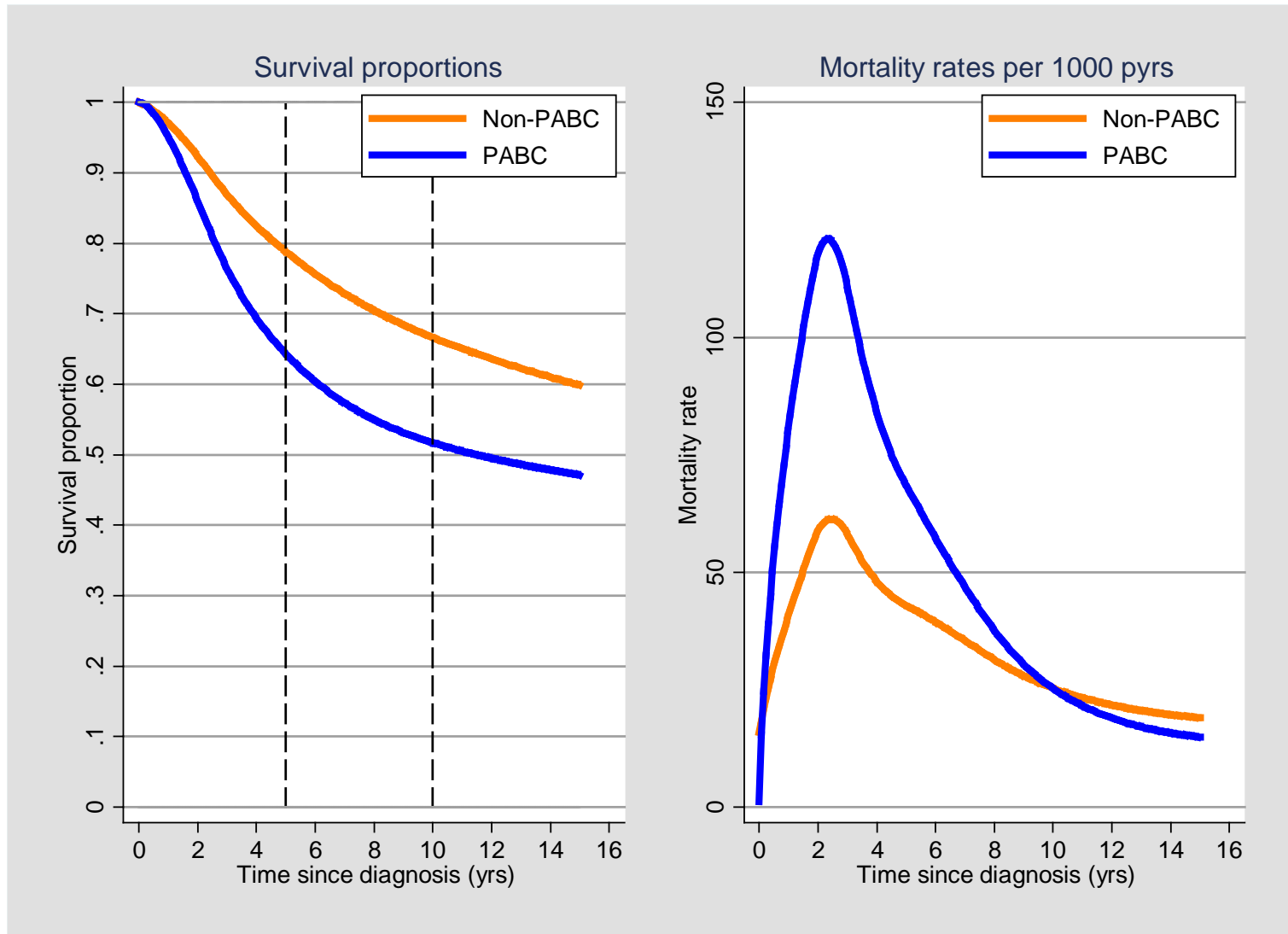
| | | | | | |
|---------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| PABC | 3 | 55 | 185 | 182 | 71 |
| All BC | 32 | 197 | 784 | 1,848 | 4,083 |
| % PABC | 9.4% | 27.9% | 23.6% | 9.8% | 1.7% |

Incidents

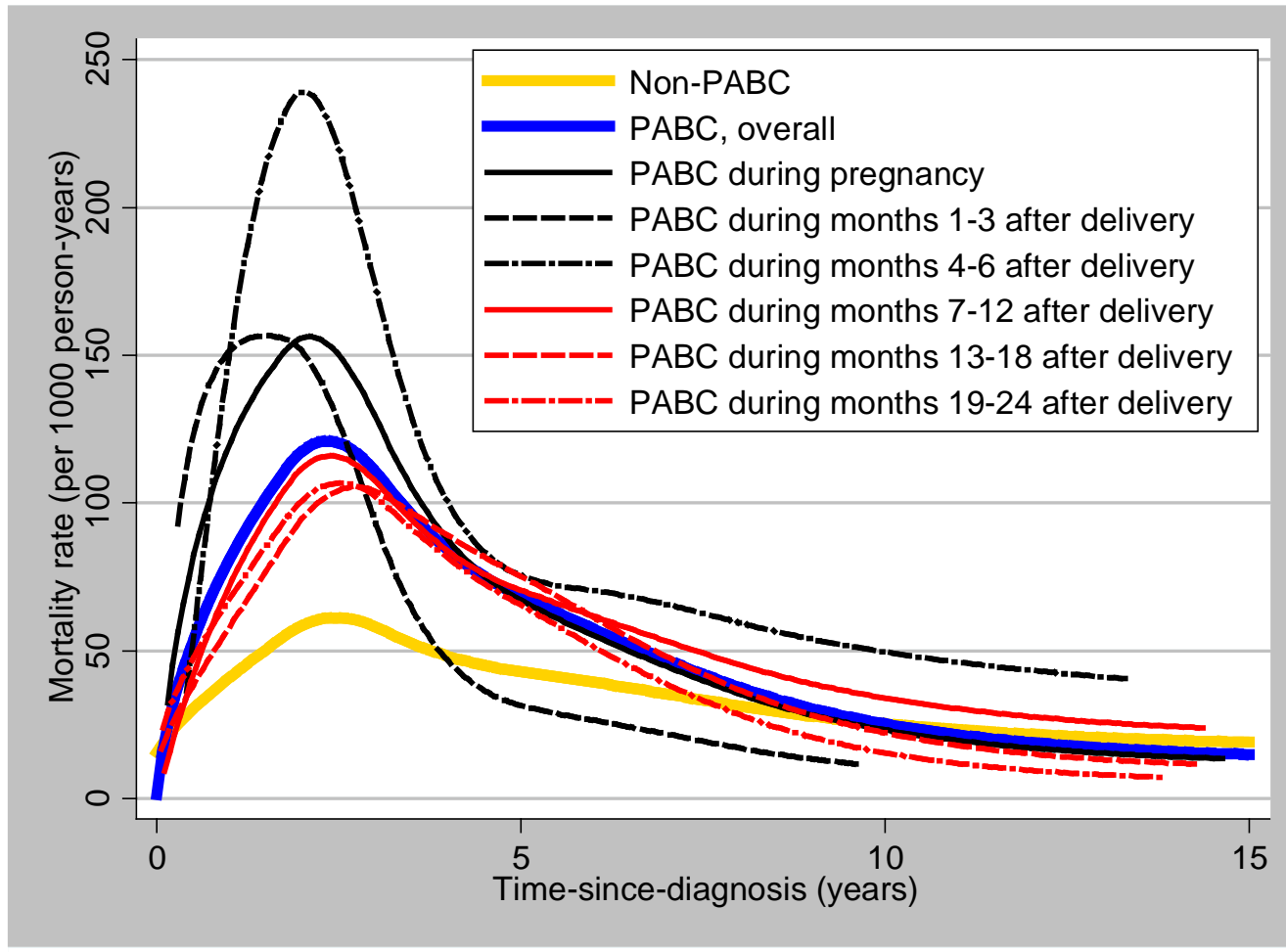


Mortalitet hos PABC – hur går det?

- Prognosstudie
 - Kvinnor med bröstcancer 1963-2002 i åldern 15-44 år
 - N=16,620 – vissa exkluderingar → n=15,721
 - Följda i 15 år sedan diagnos
 - Dödlighet
- Mortalitetsdata:
 - Dödsorsaksregistret (1952-, Socialstyrelsen)
 - Dödsdatum, dödsorsak
- Graviditetsdata:
 - Flergenerationsregistret
 - Födelsedatum barn



Prognos per tid mellan diagnos och förlossning



Kommande studier

- Vad kan förklara skillnader i prognos?
 - Vägen till diagnos
 - Tumörkaraktäristika, stadium vid diagnos
- Kvalitetsregistret för bröstcancer
 - Finns hos sex Regionala Cancercentra i Sverige
- Vad kan förklara skillnader i risk?
 - Är graviditet en riskfaktor för bröstcancer?
 - För en subgrupp av kvinnor? Genetiska riskfaktorer? BRCA1, BRCA2

Potentiella problem i registerstudier

- Täckningsgrader
 - Geografiskt: Slutenvårdsregistret partiell täckning 1964-, nationellt 1987-
 - Åldrar: Speciellt om man studerar exponeringar från yngre år relaterat till sjukdomar i äldre åldrar – våra register är ”för unga”
- Viktiga variabler saknas
 - Vi är begränsade till de uppgifter som finns i register (eller måste göra kompletterande insamlingar)
 - Finns inget ”rökningsregister”
- Beräkningsintensivt
 - För mycket data!!!
 - Exponerade fall bär information – många icke-exponerade icke-fall
 - Mycket risktid som innehåller lite information
 - Begränsa studiesamplet – optimala designer, smarta analyser

Slutord

- Svenska register är en guldgruva för (cancer)epidemiologer
- Vi kan använda dessa data för att besvara många komplexa och innovativa forskningshypoteser
- Med genomtänkt design och implementering av nya och gamla statistiska metoder kan vi utnyttja dessa datakällor ännu mer i framtiden
- Vi behöver bli bättre på att utnyttja alla olika register
 - Kombinera nationella register med regionala