

Η καισαρική τομή ως επιβαρυντικός παράγοντας στην πρόγνωση γυναικών με καρκίνο μαστού: πρόδρομες επιδημιολογικές παρατηρήσεις και πιθανοί μηχανισμοί

Δημήτριος Παπουτσής*
Αγγελική Αντωνάκου**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ολοένα και περισσότερες αναφορές υπάρχουν στη βιβλιογραφία για τους δυνητικούς κινδύνους, που επιφέρει η καισαρική τομή στη γυναίκα. Ειδικότερα, για τις γυναίκες εκείνες που γέννησαν με καισαρική τομή και στη συνέχεια προσβάλλονται από καρκίνο του μαστού, υπάρχουν αναφορές πως η νόσος τους παρουσιάζει μια επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά, γεγονός που ενδεχομένως να οδηγήσει σε πτωχότερη έκβαση. Η νέα αυτή κατεύθυνση σκέψης στηρίζεται σε επιδημιολογικά αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης με συνέπεια η ισχύς των ευρημάτων να είναι, δυστυχώς, ακόμη χαμηλή. Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός πιθανολογείται πως αφορά την ωκυτοκίνη, που εκκρίνεται κατά τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού και η οποία έχει αντιμυτωτική δράση στα καρκινικά κύτταρα. Σε αυτόματο κολπικό τοκετό τα επίπεδα ωκυτοκίνης στον ορό της μητέρας και στον ομφάλιο λώρο είναι υψηλότερα από αυτά των περιπτώσεων εκλεκτικής καισαρικής τομής. Με το μηχανισμό αυτό πιθανολογείται πως ο αυτόματος κολπικός τοκετός δρα προστατευτικά σε σχέση με την καισαρική τομή στο διαγνωσμένο καρκίνο του μαστού.

Σκοπός της παρουσίασης των βιβλιογραφικών δεδομένων είναι να τονιστεί πως η καισαρική τομή θα πρέπει να γίνεται επί τη βάσει ενδείξεων, αναγνωρίζοντας πως υπάρχουν πολλά ακόμη άγνωστα πεδία γνώσης, που δεν έχουμε κατακτήσει ακόμη και θα δούμε σύντομα να αποτελούν σημείο αντιπαράθεσης στο μέλλον. Αυτό που χρειάζεται είναι περαιτέρω προοπτικές μελέτες για να ξεκαθαριστεί ο ρόλος της καισαρικής τομής στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού.

Λέξεις-κλειδιά: καισαρική τομή, ωκυτοκίνη, καρκίνος μαστού, πρόγνωση.

Πάντοτε παρουσιάζει ενδιαφέρον το θέμα αντιπαράθεσης φυσιολογικού κολπικού τοκετού και καισαρικής τομής. Η επιχειρηματο-

* Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, ΜΠΣ-Εξειδίκευση: Διοίκηση Μονάδων Υγείας, Τμήμα Κοινωνικών Επισημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο (ΕΑΠ) Πάτρας.

** Μαία, MSc-PhDc, Καθηγήτρια Εφαρμογών, Τμήμα Μαιευτικής Α.Τ.Ε.Ι. Θεσσαλονίκης.

λογία υπέρ του ενός ή του άλλου τρόπου τοκετού εστιάζεται όλες τις φορές στα οφέλη ή τους κινδύνους (νοσηρότητα/θνησιμότητα) για τη μητέρα και το νεογνό. Αυτή τη στιγμή, νεότερα δεδομένα στη βιβλιογραφία έρχονται να δείξουν νέες κατευθύνσεις στην έρευνα για τους δυνητικούς κινδύνους, που μεταφέρει η καισαρική τομή στη γυναίκα. Τα δεδομένα είναι πρόδρομα. Μέχρι στιγμής στηρίζονται σε θεωρητικούς μηχανισμούς και σε επιδημιολογικά αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης με συνέπεια η ισχύς των ευρημάτων (Level of evidence II) να είναι ακόμη χαμηλή.

Υπάρχουν αναφορές πως η ωκυτοκίνη, που εκκρίνεται κατά τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού, έχει αντιμυτωτική δράση στα καρκινικά κύτταρα σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού (Cassoni P. et al., 1997, Cassoni P. et al., 1994). Μάλιστα, έχει αποδειχθεί πως στη διάρκεια αυτόματου κολπικού τοκετού τα επίπεδα ωκυτοκίνης στον ορό της μητέρας και στον ομφάλιο λώρο είναι υψηλότερα αυτών που συναντάμε σε περιπτώσεις εκλεκτικής καισαρικής τομής (Dawood M.Y. et al., 1978, Kuwabara Y. et al., 1987).

Αυτή η βιβλιογραφική γνώση αποτελεί τη βάση των επιχειρημάτων με την οποία τίθεται η υπόθεση εργασίας, πως ο αυτόματος κολπικός τοκετός δρα προστατευτικά σε σχέση με την καισαρική τομή, η οποία θεωρείται πως έχει δυσμενή επίδραση στον καρκίνο του μαστού.

Προκειμένου να ελεγχθεί η υπόθεση αυτή σχεδιάστηκε μια αναδρομική μελέτη $n=985$ ασθενών, που εμφάνισαν καρκίνο μαστού στη χρονική διάρκεια μιας πενταετίας, όπου το 9,1% γέννησε τουλάχιστον μια φορά με καισαρική τομή (Kalan I. et al., 2009, 2010). Το δείγμα ήταν επαρκές και η ισχύς της μελέτης καλή (*statistical power*), ώστε να αναδείξει τυχόν διαφορές μεταξύ των γυναικών που γέννησαν κολπικά (91,9%) και αυτών που γέννησαν με καισαρική τομή (9,1%).

Η μέση ηλικία εμφάνισης καρκίνου του μαστού ήταν παρόμοια στις δυο υποομάδες γυναικών και ήταν περίπου τα 50 έτη. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δυο ομάδες γυναικών όσον αφορά το grade του όγκου, το μέγεθος (T) του όγκου, τη συχνότητα των θετικών λεμφαδένων (N) και τις απομακρυσμένες μεταστάσεις (M).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση (*multivariate logistic regression analysis*) έδειξε πως το ιστο-

ρικό καισαρικής τομής αποτελούσε ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα για λεμφαγγειακή διήθηση (OR: 2.284, 95% CI: 1.089-4.790, $p = 0.029$) και εξωκαψική επέκταση του όγκου, δηλαδή επέκταση πέραν της κάψας των λεμφαδένων (OR: 1.454, 95% CI: 0.978-2.162, $p = 0.013$). Είναι γνωστό πως η λεμφαγγειακή διήθηση και η εξωκαψική επέκταση του όγκου επιβαρύνουν την πρόγνωση της ασθενούς.

Τα παραπάνω δεδομένα δείχνουν πως σ' εκείνες τις γυναίκες που γέννησαν με καισαρική τομή και στη συνέχεια προσβάλλονται από καρκίνο του μαστού, η νόσος τους φαίνεται να παρουσιάζει μια επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά, γεγονός που ενδεχομένως να οδηγήσει σε πτωχότερη έκβαση.

Υπάρχουν πολλοί περιορισμοί στη μελέτη, που δεν επιτρέπουν ακόμη τη γενίκευση των συμπερασμάτων. Πρώτον, γιατί πρόκειται για αναδρομική μελέτη με αποτέλεσμα το μικρό βαθμό τεκμηρίωσης των ευρημάτων (*level of evidence*). Σαφώς θα χρειασθούν μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες πολυκεντρικές μελέτες για να τεκμηριωθούν οι πρώτες ενδείξεις. Δεύτερον, γιατί ενδέχεται να υπάρχουν πολλοί συγχυτικοί παράγοντες (*confounding factors*), που αλλοιώνουν το αποτέλεσμα. Για παράδειγμα, η βιβλιογραφία αναφέρει πως οι γυναίκες που γεννούν συνήθως με καισαρική τομή, θηλάζουν σε μικρότερο βαθμό σε σχέση μ' αυτές που γεννούν φυσιολογικά. Δεδομένου πως ο μητρικός θηλασμός είναι αποδεδειγμένος προστατευτικός παράγοντας στον καρκίνο του μαστού, η απουσία θηλασμού μπορεί να οδηγήσει πλασματικά (*type I error*) σε αυξημένη επίπτωση καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με ιστορικό καισαρικής τομής.

Σκοπός της κριτικής παρουσίασης των παραπάνω βιβλιογραφικών δεδομένων δεν είναι να αποδείξουμε την επιβαρυντική δράση της καισαρικής τομής στο θέμα του καρκίνου του μαστού, που είναι πολύ σημαντικό καθώς σήμερα αυτός προσβάλλει 1 στις 8 γυναίκες (Feuer E.J. & Wu L.M., 1999). Ειδικότερα για την Ελλάδα τα δεδομένα είναι πως κάθε χρόνο 4.500 γυναίκες προσβάλλονται από καρκίνο του μαστού και από αυτές πεθαίνουν περίπου 1.500 λόγω προχωρημένου σταδίου κατά τη διάγνωση, μη συμμόρφωσης στο screening μαστού κ.ά.

Στόχος είναι να τονιστεί πως η καισαρική το-

μή θα πρέπει να γίνεται επί τη βάσει ενδείξεων, αναγνωρίζοντας πως υπάρχουν πολλά άγνωστα πεδία γνώσης, που δεν έχουμε κατακτήσει ακόμη και θα δούμε σύντομα στο μέλλον σε απάντηση της νέας τάσης των ίδιων των γυναικών να ζητούν από το γιατρό τους την τέλεση καισαρικής τομής “κατ’ απαίτηση” (*cesarean on demand*) (Coleman V.H. et al., 2009, Bettes B.A. et al., 2007). Αυτό που χρειάζεται είναι περαιτέρω προοπτικές μελέτες για να ξεκαθαριστεί ο ρόλος της καισαρικής τομής στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού.

ABSTRACT

Dimitrios Papoutsis, Angeliki Antonakou: Cesarean delivery as poor prognostic factor in breast cancer patients: preliminary epidemiological data and possible underlying mechanisms.

“ΕΛΕΥΘΟ”, 2: 69-71, 2011

There are increasing literature reports for potential risks cesarean delivery inflicts upon women. More specifically, women with cesarean delivery who are later on in their life diagnosed with breast cancer have a presumably more aggressive biological behaviour of disease and therefore poor prognosis. This assumption is based on epidemiological findings of a retrospective study and thus the level of evidence for findings is still low. The underlying pathophysiological mechanism most probably concerns oxytocin secreted during gestation and labour and which has antimitotic activity on cancer cells. In spontaneous vaginal delivery oxytocin levels in maternal serum and the umbilical cord are higher in comparison to cases of elective cesarean delivery. This mechanism probably explains why spontaneous vaginal delivery has a protective effect in comparison to cesarean delivery in cases of diagnosed breast cancer.

The purpose of this literature review is to stress out the need that cesarean delivery should always be performed on the basis of strict obstetric indications, recognising thus that there are many unknown fields of knowledge we have yet to see and shall represent areas of debate in the near future. Further prospective studies are needed to determine the actual role of cesarean delivery in breast cancer prognosis.

Key-words: *cesarean section, oxytocin, breast cancer, prognosis.*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Cassoni P., Sapino A., Fortunati N., Munaron L., Chini B., Bussolati G.: Oxytocin inhibits the proliferation of MDA-MB231 human breast-cancer cells via cyclic adenosine monophosphate and protein kinase A. *IntJ Cancer*, 72: 340-4, 1997.
- Cassoni P., Sapino A., Negro F., Bussolati G.: Oxytocin inhibits proliferation of human breast cancer cell lines. *Virchows Arch*, 425: 467-72, 1994.
- Dawood M.Y., Wang C.F., Gupta R., Fuchs F.: Fetal contribution to oxytocin in human labor. *Obstet Gynecol*, 52: 205-9, 1978.
- Kuwabara Y., Takeda S., Mizuno M., Sakamoto S.: Oxytocin levels in maternal and fetal plasma, amniotic fluid and neonatal plasma and urine. *Arch Gynecol Obstet*, 241: 13-23, 1987.
- Kalan I., Turgut D., Aksoy S., Dede D.S., Dizdar O., Ozisik Y., Altundag K.: Clinical and pathological characteristics of breast cancer patients with history of cesarean delivery. *Breast*. 2010 Feb, 19(1): 67-8. Epub 2009 Nov, 12.
- Feuer E.J., Wu L.M.: DEVCAN: Probability of Developing or Dying of Cancer. Software Version 4.0. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1999.
- Coleman V.H., Lawrence H., Schulkin J.: Rising cesarean delivery rates: the impact of cesarean delivery on maternal request. *Obstet Gynecol Surv.*, 64(2): 115-9, Feb. 2009.
- Bettes B.A., Coleman V.H., Zinberg S., Spong C.Y., Portnoy B., DeVoto E., Schulkin J.: Cesarean delivery on maternal request: obstetrician-gynecologists' knowledge, perception, and practice patterns. *Obstet Gynecol*, 109(1): 57-66, Jan. 2007.