22.6.2015

HORMONEL KONTRACEPTION OG CANCER

Hovedansvarlig: Øjvind Lidegaard.

Referenter: Kresten Rubeck Petersen, Sven O. Skouby, Cecilia Nilsson.

Arbejdsgruppens medlemmer

Lars Franch Andersen *(tovholder)*, Line Borregaard, Eva Dreisler, Camilla Flarup Gosvig, Lene Hee Christensen, Peter Helm, Ida Baadsgaard Jepsen, Maja Dahl Langhoff, Øjvind Lidegaard, Viktoriya Lukyanenko, Vibeke Kramer Lysdal, Simon Uhl Nielsen, Cecilia Nilsson, Kresten Rubeck Petersen, Malene Skorstengaard, Sven O. Skouby, Sandra Teiblum, Johan Tolstrup, Marianne Vestgaard.

Korrespondance

Øjvind Lidegaard, Gynækologisk klinik, RH, e-mail: Oejvind.lidegaard@regionh.dk

Status

Første udkast: 2003

Endelig guideline: 2004

Opdateret 2009 og nu 2015

Næste revision: Tentativt 2018

Indhold

Introduktion	1
Resumé af kliniske redommandationer	1-3
Resumé af konklusiv viden	1-3
Dokumentation	4
P-piller og ovariecancer	4
P-piller og endometriecancer	4
P-piller og cervixcancer	4
P-piller og mammacancer	5
Referencer	6

Indledning

P-pillers eventuelle indvirkning på risikoen for udvikling af forskellige cancerformer spiller en væsentlig rolle i en samlet vurdering af fordele og ulemper ved brug af p-piller. Vurderingen kompliceres af, at en eventuel indflydelse kan vise sig mange år efter endt brug af p-piller og ved at mange forskellige generationer af p-piller har været anvendt gennem seneste 40 år.

De cancerformer, som i det følgende vil blive vurderet i forhold til brug af p-piller, er: ovariecancer, endometriecancer, cervixcancer samt mammacancer.

Resume af evidens - gynækologisk cancer generelt (incl mammacancer)

- Nettoeffekten af p-pillebrug på den samlede cancerrisiko (ovarie- + endometrie- + mamma- + cervixcancer) er neutral eller let nedsat (evidens III).

Kliniske rekommandationer - gynækologisk cancer generelt (incl mammacancer)	
	Styrke af evidens
Kvinder bør generelt ikke undlade at anvende kombinations p-piller som følge af disses indvirkning på risikoen for at udvikle kvindelige cancerformer.	C
Ved ordination af p-piller bør kvinder informeres om, at deres samlede risiko for udvikling af kræft er uændret i forhold til, hvis de ikke anvendte p-piller.	C

Resume af evidens - Ovariecancer

- Talrige epidemiologiske undersøgelser har vist en konsistent reduktion i risikoen for udvikling af ovariecancer blandt kvinder, som benytter eller har benyttet p-piller (III).
- Reduktionen er på 40-50 procent blandt current users efter 5 års brug (III).
- Beskyttelsesgraden øges med varigheden af brugen af p-piller (III).
- Beskyttelsen indtræder efter 1 års brug (III).
- Reduktionen er af samme størrelsesorden for brugere før 1972 (højdosis østrogen/gestagen), mellem 1972 og 1980 og efter 1980, hvor nye lavdoserede p-piller kom på markedet (III).
- Alle kendte kombinations-p-piller beskytter imod ovariecancer (III).
- Beskyttelsen varer mindst 10 år efter ophør med p-piller (III).

Kliniske rekommandationer – Ovariecancer	
	Styrke af evidens
Kvinder kan oplyses om, at de har en væsentlig nedsat risiko for at udvikle ovariecancer, hvis de bruger, eller har brugt p-piller.	C

Resume af evidens - Endometriecancer

- Data fra talrige studier viser en konsistent reduktion i risikoen for endometriecancer blandt kvinder, som benytter eller har benyttet p-piller (III).
- Reduktionen er på omkring 50 procent efter fem års brug (III).
- Brug af p-piller i 10 år yder op til 80 procent reduktion af risikoen (III).
- Reduktionen er uafhængig af p-pillens sammensætning med forbehold for, at kun få postmenopausale kvinder (hvor risikoen for udvikling af endometriecancer er størst) har anvendt de nyere p-piller (III-IV).
- Beskyttelsen varer efter mindst fem års brug i mindst 10 år (III).

Kliniske rekommandationer – Endometriecancer	
	Styrke af evidens
Kvinder kan oplyses om, at de har en væsentlig nedsat risiko for at udvikle endometriecancer, hvis de bruger eller har brugt p-piller.	C

Resume af evidens – Cervixcancer

- Invasiv cervixcancer er på verdensplan den tredjehyppigste cancerform blandt alverdens kvinder (I).
- De præinvasive forandringer – dysplasi og carcinoma in situ – betragtes som forstadier mod udviklingen af cervixcancer (I).
- Årsagen til udvikling af cervixcancer er kun delvis kortlagt, men vigtigste kendte risikofaktor er infektion med human papillomavirus (HPV)(III).
- Flere case-control og kohortestudier har vist en øget risiko for udvikling af cervixcancer blandt current users af p-piller med RR på fra 1,3 til 6, afhængigt af varigheden af brugen (III).

Kliniske rekommandationer – Cervixcancer	
	Styrke af evidens
Kvinder kan oplyses om, at de har en øget risiko for at udvikle cervixcancer, hvis de bruger p-piller, og at regelmæssig cervixcytologisk screening derfor er særligt vigtig.	C

Resume af evidens - Mammacancer

- Risikoen for mammacancer er *ikke* generelt øget blandt kvinder, som aktuelt benytter p-piller eller tidligere har benyttet p-piller (II).
- Blandt kvinder med genetisk disposition for mammacancer kan p-piller indebære en øget risiko for at udvikle sygdommen, men kan samtidig mindske samme kvinders øgede risiko for udvikling af ovariecancer (IV). Der er derfor ikke kontraindikation for anvendelse af p-piller blandt kvinder med genetisk disposition for udvikling af ovariecancer.

Kliniske rekommandationer – Mammacancer	
	Styrke af evidens
Genetisk eller familiær disposition for mammacancer udgør ikke en kontraindikation for brug af p-piller.	C

Dokumentation

Ovariecancer

Franceschi *et al.* har samlet resultaterne fra 20 case-contro-l og 4 kohortestudier fra perioden 1977 til 1995. Den relative risiko for ovariecancer for ever- versus nerver-users var <1 i 22 undersøgelser (RR: 0,4 - 0,8). I de fleste studier viste langvarig brug af p-piller særlig lav risiko (RR: 0,4). I fire af undersøgelserne blev der fundet vedvarende beskyttelse i op til 19 år – dog med nogen dæmpning efter 5-10 år (1).

Roberta B Ness *et al.* fandt samme reduktion af risikoen ved brug af "høj-dosis p-piller" (før 1972) og "lav-dosis p-piller", som har domineret markedet efter 1980. Reduktionen viste sig allerede efter brug af p-piller i ét år og blev stadig mere markant over tid. (2)

Collaborative Group on epidemiological Studies of Ovarian Cancer publicerede I 2008 en stor metaanalyse baseret på 7308 kvinder med ovariecancer, og 32.717 kontroller (3). Konklusionen var, at risikoen for ovariecancer falder med varigheden af brugen af p-piller, og at beskyttelsen ved 5-9 års brug er på 36%, samt at beskyttelsen vedvarer i op til xx år efter ophør. For hver 5000 brugerår hindres to tilfælde af ovariecancer og et dødsfald som følge af sygdommen.

Konklusion: For kvinder, der bruger og har brugt p-piller, er risikoen for ovariecancer væsentligt nedsat.

Endometriecancer

Franceschi *et al.* har samlet resultaterne fra 14 case-control og 4 kohortestudier fra perioden 1980 til 1995. Den relative risiko for endometriecancer for ever- versus never-users var <1 i 17 undersøgelser (RR: 0,1 – 0,6). Brug af p-piller formodes at nedsætte risikoen med ca. 50 procent. Langvarig brug nedsætter muligvis risikoen med ca. 80 procent. Der er taget forbehold for disse estimater, da kun relativt få postmenopausale kvinder havde haft mulighed for at bruge p-piller i deres reproduktive år. De fleste studier tyder på en lavere cancerrisiko i op til 20 år efter ophør med brug af p-piller (4).

Det antages, at p-pillers gestagenkomponent har betydning for reduktionen i cancerrisiko. Da der ikke er fundet væsentlige forskelle i den beskyttende virkning for forskellige gestagen-komponenter, antages det, at gestagenindholdet i alle tilfælde er tilstrækkeligt til at reducere cancerrisikoen. Forbehold må dog tages ved brug af de nyere p-piller.

Konklusion: For kvinder, som anvender eller tidligere har brugt p-piller, er risikoen for endometriecancer væsentligt nedsat.

Cervixcancer

Shiffmann *et al.* Anfører, at baggrunden for udvikling af cervixcancer stadig er ukendt. Visse former for human papilloma virus (HPV) er nødvendige for udviklingen af dysplasi og cervixcancer. (5)

Franceschi anfører, at det stadig er uklart, hvorvidt brug af p-piller (alene) øger risikoen for cervixcancer. Forskningsresultater har været vanskelige at fortolke, og sammenligninger har været inkonsistente på grund af undersøgelsernes varierende design, hvilket fremgår af data fra 20 case-control og kohortestudier fra perioden 1990-1996. Adskillige af dissse studier viser dog en moderat øget risik (RR: 1,3 – 2,2) (1).

Brosch *et al.* og ***Eluf-Neto*** *et al.* påpeger i deres undersøgelser af kvinder med dokumenteret HPV-infektion, at risikoen for invasiv cancer er 6 gange højere blandt p-pillebrugere end blandt ikke-brugere (6, 7).

Moreno *et al.* har i en undersøgelse med data fra 8 case-control-studier med kvinder med histologisk verificeret cervixcancer og 2 studier med kvinder med carcinoma in situ vurderet effekten og risikoen ved brug af p-piller. Kvinderne blev efterfølgende interviewet med hensyn til brug af p-piller. 94 procent af 1561 kvinder med cervixcancer, 72 procent af 292 kvinder carcinoma in situ og 13 procent af 1916 kontrolpatienter var positive for HPV. Kvinder som havde anvendt p-

piller i mindre end 5 år havde ingen øget risiko for cervixcancer. Ved brug af p-piller i 5-9 år var odds ratio 2.8, og ved brug i mere end 10 år var odds ratio 4.0 (8).

Endelig påviste Vessey et al. i et engelsk follow-up studie, at risikoen for cervixcancer øgedes med varigheden af brugen af p-piller (4). Efter 10 års brug var risikoen for cervixcancer 6,7 (2,5-17,9) gange øget.

I 2007 publiceredes en ny metaanalyse, som omfattede 16.573 kvinder med cervixcancer og 35.509 kontrolkvinder (9). Studiet dokumenterede en 1.9 (1.7-2.1) gange øget risiko ved brug af p-piller i mere end fem år. Endvidere påvistes det, at risikoen først forsvandt helt efter 10 års ophør med brug af p-piller. Studiet dokumenterede videre, at et antal seksualpartnere på 6 eller flere øgede risikoen i nogenlunde samme størrelsesorden som p-piller sammenlignet med kvinder med 1 partner.

Konklusion: P-piller øger risikoen for cervixcancer; antallet af seksualpartnere er en anden risikofaktor, som øger risikoen for cervixcancer. Dette understreger, at brugere af p-piller bør have foretaget regelmæssig cervixcytologisk screening.

Mammacancer

I 1996 blev publiceret en **metaanalyse** over risikoen for at udvikle brystkræft under brug af p-piller (10). Arbejdet omrattede 53.297 kvinder med brystkræft og 100.239 kontroller. Studiet dokumenterede en 7% øget risiko for brystkræft blandt kvinder, som nogensinde havde anvendt p-piller sammenlignet med kvinder, som aldrig havde benyttet p-piller. Samtidig kunne man påvise, at brystkræft opstået under p-pillebrug var mindre fremskreden (sjældnere havde spredt sig) end brystkræft opstået blandt ikke-brugere af p-piller, således at ever-users havde en risiko for at få diagnosticeret en dissemineret brystkræftsygdom, som var 30% mindre end kvinder, som aldrig havde benyttet p-piller.

Siden metaanalysen er der publiceret flere væsentlige studier:

Ursin *et al.* undersøgte brugen af p-piller blandt 14 BRCA1 eller BRCA2 positive kvinder med brystkræft diagnosticeret før 40 år og sammenlignede denne med brugen blandt 36 kvinder med brystkræft i samme alder, men uden positiv BRCA status (11).

Studiet fandt en positiv korrelation mellem længden af p-pillebrug og risikoen for at være BRCA positiv og konkluderede, at p-piller kan indebære en særlig risiko for kvinder, som er genetisk disponerede for brystkræft (BRCA positive)

Beral *et al.* publicerede i 1999 follow-up data efter 25 år fra den store Royal College of General Practitioners' oral contraception study, hvor 46.000 kvinder, halvdelen brugere af p-piller ved inklusionstidspunktet, er fulgt op. Man opgjorde risikoen for død af specifikke sygdomme i follow-up perioden (12). Risikoen for at dø af brystkræft var ikke øget blandt brugere af p-piller, ligesom den samlede risiko for død af cancer ikke var øget.

Marchbanks *et al.* opgjorde data fra 4.575 kvinder med brystkræft 35-64 år på diagnose-tidspunktet, og 4.682 kontroller i samme alder (13). Risikoen for at udvikle brystkræft blandt current users var 1,0 (0,8-1,3) og blandt ex-users 0,9 (0,8-1,0). Konklusionen var, at hverken aktuel brug eller tidligere brug af p-piller øger risikoen for brystkræft. Studiet fandt ingen forskel på risikoen blandt kvinder, som havde benyttet højdosis hhv lavdosis p-piller.

Grabrick *et al.* gennemførte en undersøgelse af 322 døtre, 72 søstre og 1.427 børnebørn til 426 kvinder med brystkræft, for at undersøge, om disse familiært disponerede kvinder havde en særlig risiko for at udvikle brystkræft efter eller under brug af p-piller (14).

Der fandtes blandt søstre og døtre en relativ risiko for at udvikle brystkræft på 3.3 (1,6-6,7) blandt de, som på et eller andet tidspunkt havde benyttet p-piller sammenlignet med samme gruppe kvinder, som aldrig havde benyttet p-piller. Der var ingen øget risiko ved p-pillebrug blandt børnebørnene.

Man konkluderede, at p-piller muligvis kan øge risikoen mere hos familiært disponerede end hos ikke-disponerede. Der var ingen kontrolgruppe af ikke familiært disponerede kvinder i studiet.

Hannaford et al. offentliggjorde et langtids follow-up af Royal College cohorten omfattende 339.000 never user år og 744.000 ever-user år, og dokumenterede en relativ risiko for udvikling af brystkræft på 0.98 blandt kvinder, som havde anvendt p-piller i forhold til kvinder, som aldrig havde anvendt dem (15). Endvidere en samlet cancerrisiko blandt ever-users på 0.88 (0.83-0.94), altså en signifikant beskyttelse på omkring 12%.

Endelig fandt ***Soini et al.*** I et finsk, historisk kohortestudie, at kvinder som anvendte levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) i mere end fem år havde en 40% (24-57%) øget risiko for udvikling af mammacancer sml. med den aldersjusterede generelle forekomst i befolkningen (15). Samme studie fandt en rate ratio blandt de samme LNG-IUS eksponerede kvinder for ovariecancer på –49%, for endometriecancer på -64%, for cervixcancer på -24% og for alle cancere på +20%. Studiet korrigerede ikke for samtidigt brug af andre hormontyper, eller for hysterektomi/ooforektomi i referencepopulationen og heller ikke for en række andre relevante confoundere.

Konklusion

Risikoen for brystkræft er *ikke* generelt øget blandt kvinder, som aktuelt benytter p-piller eller tidligere har benyttet p-piller. Blandt kvinder med genetisk disposition for sygdommen kan p-piller muligvis indebære en øget risiko for at udvikle sygdommen. Denne risiko skal holdes op mod den betydelige beskyttelse samme p-piller yder mod ovariecancer, som disse kvinder også ofte er disponeret for.

Referencer

1. Evidence-guided prescribing of the pill, Edited by P.C.Hannaford and A.M.C.Webb. The Parthenon Publishing Group Ltd. 1996.
2. Roberta B Ness et al. Risk of ovarian Cancer in Relation to Estrogen and Progestin Dose and Use – Caracteristics of Oral Contraceptives. Am. J Epidemiol 2000; 152,3: 233-241.
3. Collaborative group on epidemiological studies of ovarian cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives. Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet 2008; 371: 303-14.
4. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. Br J Cancer 2006; 95: 385-9.
5. Shiffman, M.H. et al. In Schottenfeld,D and Fraumeni, J. Cancer, Epidemiologi and Prevention, 2.udgave (New York: Oxford University Press) 1996.
6. Brosch. F.X. et al. Risk factors for cervical cancer in Columbia and Spain. Int, J, Cancer, 1992, 52: 750-758.
7. Eluf-Neto, J. et al. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil Br. J. Cancer. 1994, 69: 114-19.
8. Moreno, V et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet 2002; 359: 1085-1092 (med kommentar p.1080-1081).
9. International Collaboration of epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35.509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet 2007; 370: 1609-21.
10. Collaborative Group on Hormonal factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996; 347: 1713-27.
11. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, Pike MC, Zhou N, Diep A, Bernstein L. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRACA1/BRACA2 mutations more than in other women. Cancer Res 1997; 57: 3678-81.
12. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated wit oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46,000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. BMJ 1999; 318: 96-100.

13. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. JAMA 2000; 284: 1791-8.

14. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptivesl and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2002; 346: 2025-32.

15. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cencer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal college of general practitioner's oral contraception study. BMJ 2007; 335; doi: 10.1136/bmj.39289.649410.55.

16. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. Obstet Gynecol 2014; 124: 292-9.