



Bruk av p-piller og risiko for kreft

Det er en lett økt risiko for brystkreft under pågående p-pillebruk og i de ti første årene etter avsluttet bruk. Langtidsbruk av p-piller er assosiert med en økt risiko for cervixcancer blant kvinner som er positive med henblikk på humant papillomavirus. Den reduserte risikoen for ovarial- og endometrie cancer er ca. 40–50 %, og vedvarer ca. 15 år etter avsluttet bruk. Det er også en redusert risiko for kolorektalcancer ved p-pillebruk. Kvinnens samlede kreftrisiko er trolig redusert som følge av p-pillebruk.

Siden p-pillen ble introdusert omkring 1960 har et svært stort antall kvinner brukt slike preparater, og ca. 100 millioner bruker dem nå daglig på verdensbasis (1). P-pillen er et prevensjonsmiddel med en høy sikkerhet, og har en Pearl-indeks (antall svangerskap per 100 kvinneår) på ca. 0,2–0,3.

P-pillen inneholder et østrogen i kombinasjon med et gestagen. I Norge i dag inneholder kombinasjonspillen et høypotent østrogen (etinyløstradiol) og et gestagen, enten med konstant eller varierende hormoninnhold (sekvenspreparater). Salget av p-piller i Norge har økt sterkt siden 1967 da den første p-pillen ble tillatt markedsført (fig 1) (2).

P-pillen har revolusjonert mange kvinners reproduktive liv. Den har imidlertid også en rekke andre effekter. De utilsiktede negative effektene, som har fått mest oppmerksomhet, er de kardiovaskulære bivirkningene og de eventuelle karsinogene effektene.

Vi skal her ta for oss bruk av p-piller (kombinasjonspiller) som risikofaktor for flere kreftformer.

Brystkreft

I 1996 ble individuelle data fra 53 000 kvinner med brystkreft og 100 000 kvinner uten brystkreft fra 54 epidemiologiske studier fra 25 land sammenstilt (3). Studien omfattet ca. 90 % av den tilgjengelige epidemiologiske informasjonen på det tidspunktet, og viste at nåværende brukere av p-piller og de som avsluttet bruken for inntil ti år siden, hadde en lett økt relativ risiko for brystkreft. Den relative risikoen for nåværende brukere var 1,24 (95 % konfidensintervall (KI) 1,15–1,33), og den var 1,16 (95 % KI 1,08–1,23) 1–4 år etter avsluttet bruk og 1,07 (95 % KI 1,02–1,13) 5–9 år etter avsluttet bruk. Ti år etter avsluttet bruk var det ingen økt risiko. Kreftilfellene som ble dia-

Tone Bjørge

tone.bjorge@oslo.online.no

Fagområde patologi

Det Norske Radiumhospital

0310 Oslo

Anders Engeland

anders.engeland@fhi.no

Avdeling for sykdomsårsaker

Divisjon for epidemiologi

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Postboks 4404 Nydalen

0403 Oslo

agnostisert blant p-pillebrukerne, var klinisk mindre avansert enn dem som ble diagnostisert blant ikke-brukerne. Kvinner som begynte å bruke p-piller før de var 20 år, hadde en høyere relativ risiko for brystkreft enn kvinner som begynte å bruke p-piller ved en høyere alder. Også senere studier har vist at risikoen for brystkreft ved bruk av p-piller ikke er økt i vesentlig grad (4, 5).

I en amerikansk studie fra 2000 ble det vist at p-pillebruk var assosiert med en økt risiko for brystkreft blant kvinner som hadde en førstegradsslektning med brystkreft (relativ risiko 3,3; 95 % KI 1,5–7,2). Denne økte risikoen gjaldt for dem som hadde brukt p-piller før 1975, med høye østrogen- og gestagendoser (6). Denne studien står imidlertid i kontrast til studien fra 1996 (3), som ikke viste noen økt risiko blant kvinner med en familiær belastning med hensyn til brystkreft.

Økningen i brystkreftrisikoen under pågående p-pillebruk og i de første ti årene deretter har relativt liten praktisk betydning i befolkningssammenheng fordi insidensen av sykdommen blant de unge kvinnene er lav. En økning i risikoen for å få brystkreft på 20 % de neste ti årene betyr for 25 år gamle kvinner en økning fra 0,11 % til 0,14 %.

Hovedbudskap

- Kvinnens samlede kreftrisiko er trolig redusert som følge av p-pillebruk
- Det er en lett økt risiko for brystkreft under pågående bruk av p-piller og de første ti årene etter avsluttet bruk
- Den reduserte risikoen for ovarial- og endometrie cancer er ca. 40–50 % ved bruk av p-piller, og vedvarer ca. 15 år etter avsluttet bruk

For kvinner som er 30 år blir det på tilsvarende måte en økning fra 0,33 % til 0,41 %.

Cervixcancer

Humant papillomavirus (HPV) er den viktigste risikofaktoren for utvikling av cervixcancer. Viruset er en nødvendig, men ikke tilstrekkelig faktor i karsinogenesen. En slik klar sammenheng vanskeliggjør vurderingen av betydningen til eventuelle andre faktorer.

Selv om det ble rapportert om en økende forekomst av adenokarsinom i cervix i flere land i 1970-årene, er det lite som tyder på at p-piller øker risikoen for adenokarsinom mer enn for plateepitelkarsinom (7).

De tilgjengelige studiene i slutten av 1990-årene om p-piller og humant papillomavirus skaffet ikke direkte beviser for at p-piller i vekselvirkning med dette viruset forårsaker cervixcancer (7). Nyere data har imidlertid vist at langtidsbruk av p-piller (over fem år) øker risikoen for cervixcancer opptil fire ganger for kvinner som er positive med henblikk på HPV-DNA (8).

Ovarialcancer

Forekomst og dødelighet av ovarialcancer har avtatt i de fleste vestlige land for kvinner født etter 1920, og denne nedgangen har vært mest uttalt i de landene hvor p-pillebruken har vært utbredt (9). Nesten alle som har undersøkt sammenhengen mellom p-pillebruk og epitelial ovarialcancer har funnet en redusert risiko, og den beskyttende effekten har økt med varigheten av bruken (7). Risikoreduksjonen er ca. 40 % for kvinner som noen gang har brukt p-piller, og er 50 % eller større for kvinner som har brukt p-piller i fem år eller mer (9). Den reduserte risikoen vedvarer minst 10–15 år etter avsluttet bruk. Den beskyttende effekten er også vist for kvinner med borderlinetumorer (epiteliale svulster med et lavt malignitetspotensial) (10), og for kvinner med arvelig ovarialcancer (BRCA-mutasjoner) (11). En ny israelsk studie viste imidlertid ingen redusert risiko for ovarialcancer blant kvinner med BRCA1- og BRCA2-mutasjoner (12).

En reduksjon i risikoen for å få ovarialcancer på 40 % de neste 20 årene betyr for 25 år gamle kvinner en reduksjon fra 0,15 % til 0,09 %. For kvinner som er 30 år, blir det på tilsvarende måte en reduksjon fra 0,26 % til 0,16 %.

Endometrie cancer

Risikoen for endometrie cancer er om lag halvert ved bruk av p-piller (7). Risikore-

duksjonen oppstår først etter 2–5 års bruk. Den reduserte risikoen er direkte relatert til varigheten av bruken, og vedvarer minst 15–20 år etter avsluttet bruk.

En dansk befolkningsbasert pasientkontrollstudie fra 2000 viste at bruk av p-piller i 1–5 år reduserte risikoen for endometrie-cancer blant kvinner under 50 år (oddsratio 0,2; 95 % KI 0,1–0,3) (13). En svensk studie fra 1999 viste en avtakende trend for risikoen for endometrie-cancer med økende varighet av p-pillebruken. Det var ingen sammenheng med p-pillebruk under tre år. Tre eller flere års forbruk medførte en oddsratio på 0,5 (95 % KI 0,3–0,7), og for ti år eller mer var oddsratioen 0,2 (95 % KI 0,1–0,4). I gjennomsnitt ble risikoen redusert med ca. 10 % for hvert år med bruk av p-piller. Etterfølgende bruk av hormonell substitusjonsbehandling endret ikke den beskyttende effekten (14).

En halvering av risikoen for å få endometrie-cancer de neste 20 årene betyr for 25 år gamle kvinner en reduksjon fra 0,05 % til 0,03 %. For kvinner som er 30 år, blir det på tilsvarende måte en reduksjon fra 0,16 % til 0,08 %.

Kolorektalcancer

Mange studier har sett på sammenhengen mellom p-piller og kolorektalcancer. International Agency for Research on Cancer (7) vurderte i 1999 fire kohort- og ti pasientkontrollstudier, og ingen av disse studiene viste en økt risiko for kolorektalcancer ved p-pillebruk.

En nylig publisert metaanalyse med alle engelskspråklige epidemiologiske studier publisert innen juni 2000 om kolorektalcancer som inneholdt kvantitativ informasjon om p-pillebruk, viste en redusert risiko for kolorektalcancer (15). Den samlede relative risikoen for alle studiene var 0,82 (95 % KI 0,74–0,92). Der var ingen sammenheng mellom varighet av p-pillebruken og risikoen for sykdom. Det var imidlertid indikasjon på en sterkere beskyttende effekt for kvinner som nylig hadde brukt p-piller.

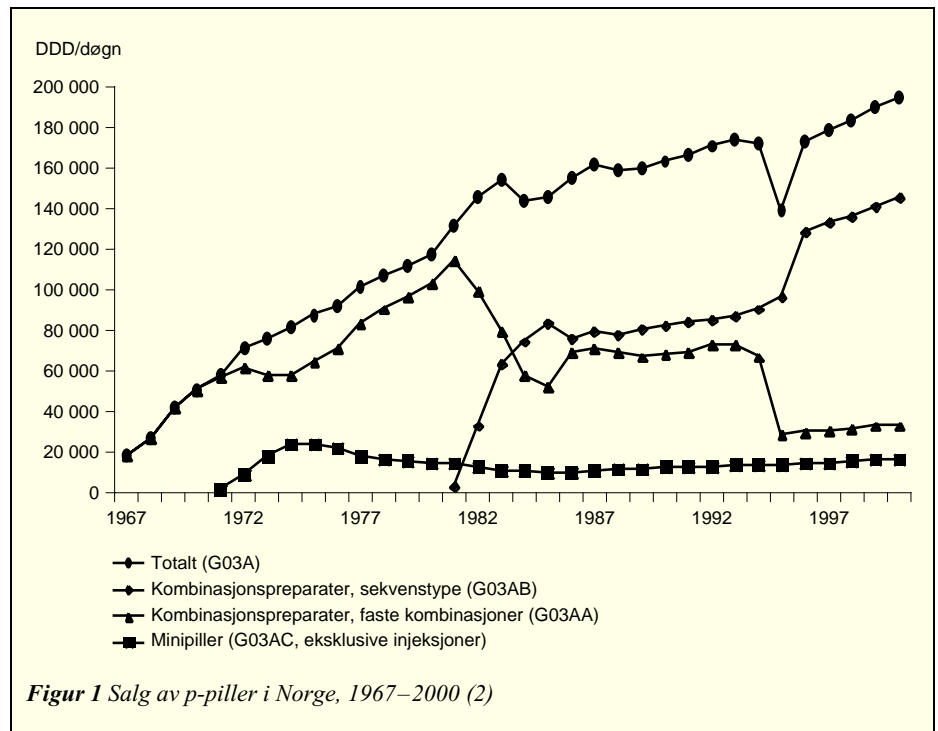
En reduksjon i risikoen for å få kolorektalcancer på 20 % de neste 20 årene betyr for 25 år gamle kvinner en reduksjon fra 0,15 % til 0,12 %. For kvinner som er 30 år, blir det på tilsvarende måte en reduksjon fra 0,28 % til 0,23 %.

Levercancer

Mange epidemiologiske studier har indikert en sammenheng mellom p-pillebruk (høydosepreparat) og primær levercancer, hovedsakelig for langtidsbrukere i befolkninger med lav forekomst av hepatitt B- og C-infeksjon og kronisk leversykdom (10). Denne sammenhengen førte til at kombinasjonspillen i 1999 ble klassifisert som et karsinogen (7).

Andre kreftformer

Både kohort- og pasientkontrollstudier har sett på sammenhengen mellom p-piller og malignt melanom. Den relative risikoen har



Figur 1 Salg av p-piller i Norge, 1967–2000 (2)

vært nær 1, og har ikke vært relatert til varigheten av bruken (7). Det er heller ikke funnet noen økt risiko for thyroideacancer i forbindelse med p-pillebruk. Heller ikke for kreftformer som lunge-, ventrikel- og nyrecancer er det funnet noen sammenheng.

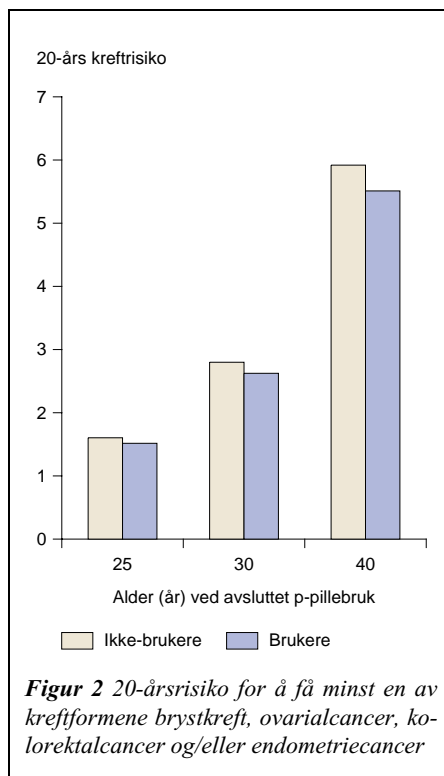
Er de tilgjengelige dataene til å stole på?

I løpet av de siste 30 årene er østrogen- og gestagenmengden i p-pillene gradvis redu-

sert, og nye gestagener er blitt innført. De fleste studiene som omhandler bruk av p-piller og kreft, er basert på p-piller med et høyere hormoninnhold enn dagens p-piller. Nyere undersøkelser inneholder imidlertid også en viss informasjon om effekten av p-piller med lavere hormoninnhold. Samtidig har også demografiske og andre forhold ved p-pillebrukerne endret seg over tid (16).

Epidemiologiske studier bruker oftest relativ risiko eller oddsratio som effektmål. Fortolkningen av den kliniske betydningen av disse effektmålene krever ytterligere informasjon om bakgrunnsforekomsten av sykdommen og om bruken av p-piller i den befolkningen som blir studert, slik at den tilskrivbare risikoen kan beregnes. En stor relativ risiko anvendt på en sjelden sykdom medfører at det likevel er få kvinner som vil bli affisert. På den annen side vil en liten relativ risiko anvendt på en vanlig sykdom kunne føre til at mange kvinner blir affisert (1).

Med de grove estimatene som er brukt her for endret risiko for brystkreft, ovarialcancer, endometrie-cancer og kolorektalcancer, vil bruk av p-piller for kvinner som slutter å bruke dem i en alder av 25 år, bety at risikoen for å få en av disse kreftformene i løpet av de neste 20 årene vil være 1,5 % (fig 2). Ikke-brukere vil ha en tilsvarende risiko på 1,6 %. For 30 år gamle kvinner vil risikoen være 2,6 % for dem som slutter med p-pillen når de er 30 år, og 2,8 % for dem som ikke bruker p-piller. Selv om risikoen for enkeltkreftformer endrer seg, er det mye som tyder på at en kvinnes samlede kreftrisiko er redusert ved bruk av p-piller.



Figur 2 20-årsrisiko for å få minst en av kreftformene brystkreft, ovarialcancer, kolorektalcancer og/eller endometrie-cancer

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge.



Se også kunnskapsprøve på
www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Hannaford P. Health consequences of combined oral contraceptives. *Br Med Bull* 2002; 56: 749–60.
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: www.legemiddelforbruk.nmd.no/dok/dok_6.htm (7.5.2002).
3. 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347: 1713–27.
4. Ursin G, Wu AH, Hoover RN, West DW, Nomura AM, Kolonel LN et al. Breast cancer and oral contraceptive use in Asian-American women. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 561–7.
5. Van Hoften C, Burger H, Peeters PH, Grobbee DE, Van Noord PA, Leufkens HG. Long-term oral contraceptive use increases breast cancer risk in women over 55 years of age: the DOM cohort. *Int J Cancer* 2000; 87: 591–4.
6. Grabrnick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000; 284: 1791–8.
7. International Agency for Research on Cancer. Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans 1999; 72: 1–660.
8. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM 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: 1085–92.
9. La Vecchia C, Franceschi S. Oral contraceptives and ovarian cancer. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8: 297–304.
10. La Vecchia C, Altieri A, Franceschi S, Tavani A. Oral contraceptives and cancer: an update. *Drug Saf* 2001; 24: 741–54.
11. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dørum A, Neuhausen S, Olsson H et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 424–8.
12. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 235–40.
13. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, Pedersen B, Jonsson L, Eriksen PS et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 23–9.
14. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999; 10: 277–84.
15. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001; 84: 722–7.
16. Lund E, Christoffersen T, Nesheim BI, Bergsjø P. P-piller og risiko for kreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991; 111: 832–4.

○