

Bruk av p-piller og risiko for kreft

Sammendrag

Bakgrunn. Bruk av p-piller og risiko for kreft er fremdeles et aktuelt tema.

Materiale og metode. Kohortstudien Kvinner og kreft ble startet for å studere bruk av p-piller og kreftrisiko hos norske kvinner. Inklusjonen av i alt 102 443 kvinner i alderen 30–70 år foregikk via postale spørreskjemaer i perioden 1991–97. Våre analyser med oppfølgingsdata ut 1999 inkluderte 96 355 kvinner, hvorav 851 fikk brystkreft, 171 fikk ovarialcancer, 118 fikk cervixcancer, 110 fikk endometrie-cancer og 219 fikk kolorektalcancer.

Resultater. Risikoen for brystkreft økte med økende varighet av p-pillebruken (p for trend $p < 0,01$), mens risikoen for ovarialcancer og endometrie-cancer sank med økende varighet (p for trend $p < 0,001$ for ovarialcancer og $p = 0,03$ for endometrie-cancer). For de tre kreftypene samlet fant vi ingen forskjell mellom kvinner som noen gang hadde brukt, var brukere på daværende tidspunkt eller hadde brukt p-piller tidligere og kvinner som aldri hadde brukt p-piller.

Fortolkning. Bruk av p-piller endrer sannsynligvis ikke risikoen for de nevnte kreftformene samlet. Den forhøyede risikoen for brystkreft som følger av bruk av p-piller, veies opp ved at p-piller beskytter mot kreft i ovarier og endometrium.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Merethe Kumle

merethe.kumle@ism.uit.no

Elin Alsaker

Eiliv Lund

Institutt for samfunnsmedisin

Universitetet i Tromsø

9037 Tromsø

P-pillen kom på markedet i 1960-årene og gav kvinner en unik kontroll over egen fertilitet. I dag er det ca. 90 millioner p-pillebrukere (1). Brukerne er potensielt friske, og dette setter store krav til sikkerheten. Det er skrevet oversiktsartikler der enten de totale konsekvensene av p-pillebruk (2) eller risikoen for grupper av lidelser som hjerte- og karsykdommer (3, 4) eller kreft (1, 5) har vært vurdert. I 2002 publiserte Bjørge & Engeland en artikkel i Tidsskriftet hvor bruk av p-piller og risiko for noen krefttyper ble gjennomgått (6). Konklusjonen deres var at samlet kreftrisiko trolig er redusert som følge av p-pillebruk.

Formålet med vår analyse var å studere bruk av p-piller og risiko for noen kreftformer blant norske kvinner i alderen 30–70 år.

Materiale og metode

Statistisk sentralbyrå trakk i perioden 1991–97 ut i alt 179 388 norske kvinner i alderen 30–70 år (født 1927–65), tilfeldig blant alle kvinner i de respektive aldersgruppene, og inviterte dem til å delta i undersøkelsen Kvinner og kreft. Datatilsynet og etisk komité godkjente studien, og Datatilsynet gav tillatelse til kobling mot Kreftregisteret og Dødsårsaksregisteret.

Sammen med invitasjonsbrevet fulgte et spørreskjema og en brosjyre med bilder av nesten alle p-pillemerkene som hadde vært solgt på det norske markedet. De fleste kvinnene fikk tilsendt et fire siders spørreskjema. I alt returnerte 102 443 (57%) et utfylt skjema. Skjemaene inneholdt spørsmål omkring fertilitet og reproduksjon – det gjaldt alder ved første menstruasjon, alder ved første fødsel, antall barn, barnas fødselsår, amming, bruk av prevensjon med spesiell vekt på bruksmønster for p-piller, alder ved menopause etc. Det ble også stilt spørsmål om livsstilsfaktorer som fysisk aktivitet i fritiden, røyking, alkoholkonsum og kosthold. I tillegg ble det spurt om sosioøkonomisk situasjon, dvs. utdanning, arbeidssituasjon og familieinntekt.

Kvinnene ble spurt inngående om bruk av p-piller. Dette var generelle spørsmål av typen «Har du noen gang brukt p-piller, mini-piller inkludert?», «Hvor lenge har du brukt

p-piller i alt?» og «Hvor gammel var du første gang du brukte p-piller?». I tillegg inneholdt spørreskjemaene en tabell der kvinnene for hver periode med sammenhengende p-pillebruk fylte inn alder ved start, antall år og måneder med sammenhengende bruk, samt navnet på merket de brukte i den aktuelle perioden. Det var mulig å oppgi i alt åtte ulike perioder med bruk.

Med utgangspunkt i de generelle spørsmålene og informasjon fra tabellen ble ulike bruksmønstre av p-piller bestemt som: noen-sinnebrukere, nåværende brukere, tidligere brukere og aldribrukere. I tillegg ble det konstruert kategorier for total varighet av p-pillebruk. Kvinnene ble regnet som nåværende brukere av p-piller hvis de oppgav å bruke p-piller eller det fremgikk av tabellen at de var p-pillebrukere ett år tidligere eller i løpet av siste år. Det ble korrigert for overlappende perioder og ulogiske kombinasjoner av bruk. Mange skjemaer er blitt sjekket manuelt for å klarlegge punchfeil eller ulogiske kombinasjoner. Skjemaene til kvinner over 50 år som oppgav at de var p-pillebrukere ble kontrollert.

Av de 102 443 kvinnene som svarte på spørreskjemaet, bad sju senere om å bli slettet fra oppfølgingen, derfor inneholdt analysesfilen i utgangspunktet 102 436 kvinner. Vi ekskluderte én kvinne med ukjent kreftopplysning, ti kvinner som hadde emigrert og 12 kvinner som var døde før oppfølgingen startet. I tillegg ble 3 128 kvinner som var registrert med en kreftdiagnose før oppfølgingen startet, fjernet (prevalente krefttilfeller). Ovarialcancer ble begrenset til histologisk verifisert epitelial ovarialcancer, og sju kvinner med ikke-epitelial ovarialcancer ble ekskludert. For 2 923 kvinner manglet det informasjon om p-pillebruk, og disse ble ekskludert. Til analysene gjenstod da 96 355 kvinner i alderen 30–70 år, av disse var 73 % under 50 år.

I analysene av ovarialcancer er det ekskludert 439 kvinner som hadde fjernet



Hovedbudskap

- Kvinners samlede kreftrisiko er trolig ikke endret som følge av p-pillebruk
- Lang tids bruk av p-piller beskytter mot kreft i endometriet og ovarier
- Under pågående p-pillebruk er det en liten økt risiko for brystkreft

Tabell 3 Fordelingen av p-pillebruk i utvalget fra Kvinner og kreft-studien angitt i forhold til alder ved starten av oppfølgingen

Alder ved start (år)	Har aldri brukt p-piller		Har brukt p-piller noen gang ¹ (noensinne-gruppen)		Nåværende brukere av p-piller		Varighet av p-pillebruk					
	Antall	(%)	Antall	(%)	Antall	(%)	< 5 år		5–9 år		≥ 10 år	
30–39	6 699	(25,8)	19 223	(74,2)	2 596	(13,6)	9 579	(53,3)	5 153	(28,7)	3 233	(18,0)
40–49	18 467	(41,1)	26 432	(58,9)	927	(3,5)	14 568	(60,0)	5 626	(23,2)	4 072	(16,8)
50–59	9 170	(59,2)	6 317	(40,8)	29	(0,5)	3 314	(57,9)	1 176	(20,5)	1 235	(21,6)
60–70	8 691	(86,5)	1 356	(13,5)	1	(0,08)	654	(56,5)	204	(17,6)	300	(25,9)
Alle	43 027	(44,7)	53 328	(55,3)	3 553	(6,7)	28 115	(57,2)	12 159	(24,8)	8 840	(18,0)

¹ Noensinnegruppen inneholdt en kombinasjon av nåværende brukere og tidligere brukere. Kvinnene ble regnet som nåværende brukere av p-piller hvis de oppgav at de brukte p-piller eller det fremgikk av tabellen at de var p-pillebrukere ett år tidligere eller etter det. Som tidligere brukere inkluderte vi de kvinnene som sa de hadde brukt p-piller, men hadde sluttet mer enn ett år før de ble med i studien

eggstokkene, og i analysene av endometrie-cancer 3 316 kvinner som hadde operert bort livmoren.

Den norske betegnelsen p-piller inkluderer kombinasjonspiller og rene gestagenpreparater. Vi har valgt å behandle disse under ett og har heller ikke delt preparatene etter hormoninnhold.

Starten på oppfølgingen ble definert som tre måneder etter at spørreskjemaene ble sendt ut (e-tab 1). Oppfølgingen for analysene som presenteres her endte 31.12. 1999, eller ved emigrasjon, død eller primærdiagnose av kreft, enten i form av alle krefttyper eller spesifiserte kreftformer som brystkreft, cervixcancer, ovarialcancer, endometrie-cancer og kolorektalcancer.

Statistiske analyser

Cox' regresjonsmodell ble brukt for å kalkulere relative hazardrater (7), med krefttype som avhengig variabel og p-pillebruk som uavhengig variabel. Vi tolket relative ha-

zardrater som estimator for relativ risiko (RR). Relativ risiko er oppgitt med 95 % konfidensintervall (KI). Hvis ikke annet er spesifisert, ble kvinner som aldri hadde brukt p-piller betraktet som referansegruppe. I den multivariate modellen inngikk følgende kovariater: Alder (år) ved start av oppfølging (31–34, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–70), hormonsubstitusjonsbehandling i overgangsalder (ja/nei), antall barn (0, 1, 2, 3+), alder ved første fødsel (≤ 20, 21–24, 25+), brystkreft hos mor (ja/nei), kroppsmasseindeks (BMI; kg/m²), menopausestatus ved start oppfølging (pre-/postmenopausal), alder ved menarke (≤ 12, 13–14, 15+) og alkoholkonsum (kontinuerlig variabel). Menopausen endrer betydningen av kroppsmasseindeks for brystkreft (8). Før menopause gir høy kroppsmasseindeks redusert risiko for brystkreft, mens etter menopause gir høy kroppsmasseindeks økt risiko. Det ble laget en variabel som ivaretok dette fenomenet (et

interaksjonsledd for kroppsmasseindeks og menopausestatus). Menopausealder ble satt til 50 år hvis ikke kvinnen oppgav å være postmenopausal ved start. Kvinner som fylte 50 år i løpet av oppfølgingstiden, ble regnet som premenopausal til fylte 50 år og deretter som postmenopausal.

I 1995 ble det igangsatt et prøveprosjekt med mammografi for kvinner i alderen 50–69 år i Akershus, Oslo, Rogaland og Hordaland. I 1999/2000 ble dette utvidet til med Troms og Finnmark, Agder og Telemark. Oppstart av mammografiscreening fører til økt insidens av brystkreft i de berørte områdene (9). For å løse dette problemet ble det laget en dikotom variabel (mammografiscreening ja/nei) som tok hensyn til hvor og når mammografi ble innført for de aktuelle aldersgruppene.

Resultater

Kvinnene i studiepopulasjonen var i gjennomsnitt 45,9 år ved starten av studien og

Tabell 5 Relativ risiko for ulike kreftformer hos kvinner som noen gang hadde brukt, brukte eller hadde brukt p-piller. Relativ risiko for de samme kreftformene etter total varighet av p-pillebruk er også vist. Kvinner som aldri hadde brukt p-piller, ble betraktet som referansegruppe. Kvinner og kreft-studien

	Kreftdiagnose (kode for kreftdiagnose med ICD-7-nummer)				
	Brystkreft (ICD-7-170)	Cervixcancer (ICD-7-171)	Endometrie-cancer (ICD-7-172)	Ovarialcancer (ICD-7-175)	Kolorektalcancer (ICD-7-153/154)
	RR ¹ (95 % KI) ²	RR ¹ (95 % KI) ²	RR ¹ (95 % KI) ²	RR ¹ (95 % KI) ²	RR ¹ (95 % KI) ²
P-pillebruk					
Aldri	Referanse	Referanse	Referanse	Referanse	Referanse
Noensinne ³	1,29 (1,10–1,50)	0,84 (0,57–1,25)	0,59 (0,38–0,92)	0,59 (0,42–0,82)	1,27 (0,93–1,75)
Nåværende	1,50 (1,01–2,21)	1,17 (0,49–2,83)	1,27 (0,38–4,21)	0,77 (0,30–1,96)	0,57 (0,14–2,36)
Tidligere	1,27 (1,09–1,48)	0,82 (0,55–1,23)	0,57 (0,36–0,90)	0,57 (0,41–0,80)	1,29 (0,94–1,77)
Total varighet av p-pillebruk					
< 5 år	1,29 (1,08–1,53)	0,80 (0,50–1,27)	0,66 (0,39–1,10)	0,63 (0,43–0,94)	1,16 (0,80–1,70)
5–10 år	1,24 (0,98–1,56)	1,07 (0,61–1,88)	0,65 (0,31–1,39)	0,44 (0,23–0,83)	1,39 (0,86–2,26)
> 10	1,46 (1,14–1,86)	0,75 (0,36–1,55)	0,41 (0,15–1,13)	0,27 (0,11–0,66)	1,36 (0,79–2,33)
Trendtest ⁴	p = 0,002	p = 0,6	p = 0,03	p < 0,0001	p = 0,1

¹ RR = Relativ risiko, KI = Konfidensintervall

² Det ble justert for kjente forstyrrende variabler som: Alder ved start av oppfølging (31–35, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–70), bruk av hormoner i overgangsalder (ja/nei), mammografiscreening (ikke tilbud om/tilbud om mammografiscreening og årstall for innføring av mammografiscreening), antall barn (0, 1, 2, 3+), alder ved første fødsel (≤ 20 år, 21–24 år, 25+ år), brystkreft hos mor (ja/nei), BMI (kg/m²), menopausestatus ved start av oppfølging (pre-/postmenopausal), interaksjonsledd for effekten av BMI før og etter menopause, alkoholkonsum (kontinuerlig variabel), alder ved menarke (≤ 12, 13–14, 15+).

³ Noensinnegruppen inneholdt en kombinasjon av kvinner som var nåværende brukere og kvinner som hadde sluttet å bruke p-piller

⁴ Vi testet for lineær trend ved å tilordne ordenstall til hver kategori for total varighet av p-pillebruk, der aldribrukere var laveste kategori

ble gjennomsnittlig fulgt i 6,2 år etter at de ble inkludert i studien (spredning 0,04–8,6 år) (e-tab 1, e-tab 2). I gjennomsnitt hadde de 2,2 barn. Nesten 10 % var barnløse. Gjennomsnittsalder ved første fødsel var 23,8 år. Knappt en tredel av kvinnene regnet seg som postmenopausale, og 14 % av alle i analysefilen hadde fått hormonsubstitusjonsbehandling. Gjennomsnittlig BMI var 23,7. Kvinnene som fikk kreft, tenderte til å være eldre, ha lavere paritet og ha litt høyere alder ved første fødsel enn studiepopulasjonen som helhet.

Bruksmønsteret av p-piller (tab 3) avspeiler at de eldste kvinnene i kohorten var 40 år i 1967, da p-pillene kom på markedet som prevensjonsmiddel i Norge. Totalt hadde 55 % av kvinnene brukt p-piller noen gang, andelen sank med økende alder. Knappt 7 % av kvinnene var nåværende brukere av p-piller ved studiestart. Andelen som hadde vært korttidsbrukere (brukt p-piller totalt i mindre enn fem år) var relativ lik i de ulike aldersgruppene. Andelen som hadde brukt p-piller i 5–9 år, sank med økende alder, mens andelen langtidsbrukere (total bruk av p-piller i ti år eller mer) synes å være litt høyere blant de eldre enn blant de yngre kvinnene.

Det ble diagnostisert 2 240 nye tilfeller av kreft (ICD-7-kode 140–204) i oppfølgingsperioden, fordelt på 851 brystkrefttilfeller, 118 tilfeller av cervixcancer, 110 tilfeller av endometriecancer, 171 tilfeller av epitelial ovarialcancer, 219 tilfeller av kolorektalcancer og 771 med andre kreftformer (e-tab 4).

Kvinnene som noen gang hadde brukt p-piller, hadde økt risiko for brystkreft (RR = 1,29; KI 1,10–1,50), redusert risiko for endometriecancer (RR = 0,59; KI 0,38–0,92) og redusert risiko for ovarialcancer (RR =

0,59; KI 0,42–0,82) i forhold til kvinnene som aldri hadde brukt p-piller (tab 5). Kvinnene som brukte p-piller på undersøkelsestidspunktet hadde høyere risiko for brystkreft enn kvinnene som aldri hadde brukt p-piller (RR = 1,50; KI 1,01–2,21). Men disse brukerne hadde ikke endret risiko for de andre kreftformene. Det å ha brukt p-piller tidligere var assosiert med forhøyet risiko for brystkreft (RR = 1,27; KI 1,09–1,48) og redusert risiko for endometrie- og ovarialcancer (RR = 0,57; KI 0,36–0,90 og RR = 0,57; KI 0,41–0,80). Økende varighet av p-pillebruk gav økende risiko for brystkreft og minkende risiko for kreft i endometrium og ovarier, (trendtest $p < 0,01$ for brystkreft, $p = 0,03$ for endometriecancer og $p < 0,001$ for ovarialcancer).

Verken det å ha brukt p-piller noen gang (noensinnebrukerne) eller varigheten av p-pillebruken synes å påvirke risikoen for cervixcancer eller kolorektalcancer.

Den samlede risiko for kreft hos kvinnene som noen gang hadde brukt p-piller, var nåværende brukere eller hadde brukt p-piller tidligere var ikke forskjellig fra aldribrukernes (tab 6). Varigheten av p-pillebruken påvirket ikke risikoen for kreft hos brukerne i forhold til aldribrukerne.

Diskusjon

På bakgrunn av våre funn er det ikke grunn til å tro at bruk av p-piller endrer den samlede risikoen for bryst-, endometrie- og ovarialcancer i befolkningen.

Kvinner og kreft-studien er en populasjonsbasert prospektiv kohortstudie, designet for blant annet å studere bruk av eksogene hormoner og risiko for kreft. Studien har litt lav svarprosent, dette øker risikoen for

seleksjonsskjevhet. Dette oppstår hvis relasjonen mellom eksposisjon og sykdom er forskjellig i den gruppen som deltar og den gruppen som er teoretisk valgbar for studien (alle inviterte), inkludert dem som ikke svarer. For å vurdere seleksjonsskjevhet ble det foretatt analyser i et delutvalg av 1991/92-utsendingen (ikke publisert). Kvinnene som svarte, hadde i gjennomsnitt litt høyere utdanning. Det var flere kvinner uten barn og med bare ett barn blant dem som svarte enn i utgangspopulasjonen, men det forelå ikke alvorlige skjevheter som vil kunne påvirke den eksterne validiteten. For året 1999 ble aldersspesifikke insidensrater for kreft fra Kreftregisteret sammenliknet med aldersspesifikke insidensrater for kreft i Kvinner og kreft-studien. Insidensratene for kreft i studien samsvarte med landsdekkende statistikk. Dette indikerer at den eksterne validiteten er tilfredstillende, dvs. at vårt materiale er representativt for bakgrunnspopulasjonen.

Spørreskjemaopplysningene var fra det første skjemaet kvinnene fikk i perioden 1991–97, og er ikke oppdatert senere. Antakelig har de fleste av kvinnene over 40 år som var brukere av p-piller da de svarte, sluttet i løpet av oppfølgingstiden. Dette kan gi en ikke differensiell misklassifikasjon av p-pillevariabelen. Denne feilklassifikasjonen er uavhengig av sykdomsstatus hos kvinnene og vil derfor kunne svekke en ekte assosiasjon (10, 11), men ikke overestimere den. Vi antar at denne feilregistreringen ikke kan være betydningsfull, fordi kun 7 % av kvinnene var p-pillebrukere da studien startet.

For å ta hensyn til eventuelle forstyrrende variabler justerte vi for kjente risikofaktorer i regresjonsanalysene. Estimaten for relativ

Tabell 6 Relativ risiko for summen av ulike kreftformer hos kvinner som noen gang hadde brukt, brukte eller hadde brukt p-piller. Relativ risiko for summen av de samme kreftformene etter total varighet av p-pillebruk er også vist. Kvinner som aldri hadde brukt p-piller, ble betraktet som referansegruppe. Kvinner og kreft-studien

	Kreftdiagnose og ICD-7-kode for kreftdiagnose		
	Bryst-, ovarial- eller endometriecancer (ICD-7-kode 170, 172, 175)	Bryst-, ovarial-, cervix-, endometrie- eller kolorektalcancer (ICD-7-kode 170, 171, 172, 175, 153/154)	En av alle kreftdiagnoser (ICD-7-kode 140–204)
	RR ¹ (95 % KI) ²	RR ¹ (95 % KI) ²	RR ¹ (95 % KI) ²
P-pillebruk			
Aldri	Referanse	Referanse	Referanse
Noensinne ³	1,06 (0,93–1,20)	1,06 (0,95–1,19)	1,07 (0,98–1,18)
Nåværende	1,30 (0,92–1,84)	1,23 (0,90–1,68)	1,13 (0,87–1,47)
Tidligere	1,04 (0,91–1,19)	1,05 (0,94–1,18)	1,07 (0,97–1,18)
Varighet av p-pillebruk			
< 5 år	1,08 (0,93–1,25)	1,06 (0,93–1,21)	1,09 (0,97–1,21)
5–10 år	1,00 (0,82–1,23)	1,06 (0,88–1,26)	1,05 (0,90–1,22)
≥ 10 år	1,08 (0,86–1,35)	1,08 (0,88–1,32)	1,09 (0,93–1,29)
Trendtest ⁴	$p = 0,6$	$p = 0,4$	$p = 0,2$

¹ RR = Relativ risiko, KI = Konfidensintervall

² Det ble justert for kjente forstyrrende variabler som: Alder ved start av oppfølging (31–35, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–70), bruk av hormoner i overgangsalder (ja/nei), mammografiscreening (ikke tilbud om/tilbud om mammografiscreening og årstall for innføring av mammografiscreening), antall barn (0, 1, 2, 3+), alder ved første fødsel (≤ 20 år, 21–24 år, 25+ år), brystkreft hos mor (ja/nei), BMI (kg/m²), menopausestatus ved start oppfølging (pre-/postmenopausal), interaksjonsledd for effekten av BMI før og etter menopause, alkoholkonsum (kontinuerlig variabel), alder ved menarke (≤ 12, 13–14, 15+)

³ Brukt p-piller noensinne inneholdt en kombinasjon av kvinner som var nåværende brukere og kvinner som hadde sluttet å bruke p-piller

⁴ Vi testet for lineær trend ved å tilordne ordenstall til hver kategori for total varighet av p-pillebruk, der aldribrukere var laveste kategori

risiko i den aldersjusterte modellen var nesten identisk med estimatene i den multivariate modellen. Dette tyder på at de andre forklaringsvariablene ikke fungerte som forstyrrende variabler i assosiasjonen mellom p-piller og kreft.

Kjønns hormoner og hormonrelatert kreft

Man antar at nivået av og samspillet mellom de kvinnelige kjønns hormonene er av betydning for utviklingen av bryst-, ovarial- og endometrie cancer (12). I motsetning til for eksempel kolorektal cancer viser insidensstigningen for bryst-, endometrie- og ovarial cancer en avflatning etter menopause. Dette kan illustreres ved å plote de aldersjusterte insidensratene i et logaritmisk diagram med logaritmen (log) til insidensraten på y-aksen og logaritmen til alderen på x-aksen (13).

Hos kvinner som avgir positiv test for humant papillomavirus (HPV) er det sannsynlig at de kvinnelige kjønns hormonene fungerer som medvirkende faktorer i utvikling av cervix cancer (14).

I 1999 evaluerte WHO's kreftforsknings senter, International Agency for Research on Cancer (IARC), bruk av eksogene kjønns hormoner og kreft risiko, basert på all tilgjengelig informasjon (1). Deres konklusjon var: «There is sufficient evidence in humans for the carcinogenicity of combined oral contraceptives». Dette er grunnlagt i funn av hepatocellulært karsinom hos hepatitt negative brukere av høydose p-piller. Videre konkluderte de med at det er gode holdepunkter for at bruk av kombinasjons-p-piller beskytter mot endometrie- og ovarial cancer. The National Toxicology Program i USA har nylig inkludert østrogen i listen over humane karsinogener (15). I tillegg er det sannsynlig at østrogen og progesteron kan virke som promotorer i utviklingen av bryst kreft, dvs. at p-piller medvirker til å fremskynde utviklingen av denne kreftformen (16).

Bryst kreft

Vi fant en liten økning i risiko for bryst kreft både hos kvinner som noen gang hadde brukt p-piller og hos kvinner som brukte p-piller på undersøkelsestidspunktet. Våre risikoestimater er høyere enn, men antakelig forenlige med funnene som ble publiserte av The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer i 1996 (17, 18). Deres arbeid var en reanalyse av eksisterende data om p-piller og bryst kreft og inkluderte i alt 54 studier, hvorav 11 kohortstudier. Hovedkonklusjonen i reanalysen var at p-piller gav en liten økning i bryst kreft risiko under bruk, men at effekten forsvant i løpet av ca. ti år etter seponering. Samme konklusjon kom også IARC frem til tre år senere, etter å ha vurdert tilgjengelig litteratur på området. Det kan være vanskelig å sammenlikne disse studiene med våre resultater, bl.a. fordi tidligere studier ofte inneholdt færre bryst kreft

tilfeller og færre kvinner som noen gang hadde brukt p-piller. I Nurses' Health Study fant man i en analyse av p-piller og bryst kreft, publisert i 1989 (19), økt risiko for bryst kreft blant p-pillebrukere (nåværende bruk) i samme størrelsesorden som den vi fant. En senere analyse av det samme materialet med lengre oppfølgingstid, publisert i 1997, viste derimot ingen sammenheng mellom bruk av p-piller og bryst kreft (20).

I sine analyser av p-piller og bryst kreft fant The Collaborative Group at p-pillebrukere oftere hadde en klinisk mer begrenset sykdom enn kvinnene som aldri hadde brukt p-piller (18). Om dette skyldtes tidligere diagnose setting hos p-pillebrukere, kunne ikke avgjøres ut fra deres studie (diagnostisk skjevhet). Vi kan heller ikke utelukke at våre p-pillebrukere fikk stilt bryst kreft diagnosen tidligere enn ikke-brukerne. Med noe lengre oppfølgingstid kan vi analysere bruk av p-piller og mortalitet i kohorten, både i form av total mortalitet og årsaksspesifikk mortalitet. Vi vil da kunne unngå diagnostisk skjevhet som feilkilde.

Ovarial cancer

Våre funn av en beskyttende effekt av p-piller er i overensstemmelse med tidligere epidemiologiske undersøkelser (1, 21). Funnene er konsistente både i studier med pasient-kontroll-design og i kohortstudier. Ovarial cancer er en sykdom som ofte diagnostiseres i et sent stadium (22), og total femårsoverlevelse har endret seg lite de siste 20 årene (23). Den synkende insidensen av ovarial cancer i de nordiske landene har vært satt i sammenheng med økende bruk av p-piller (24).

Endometrie cancer

I overensstemmelse med litteraturen (1, 25) fant vi at bruk av p-piller reduserer risiko for endometrie cancer og at gevinsten øker med økende varighet av bruk. Insidensen av endometrie cancer ser ut til å ha stabilisert seg med rundt 13 tilfeller per 100 000 kvinner per år i Norge (9). En tilsvarende tendens er sett i en del andre land, og bruk av p-piller antas å ha medvirket til denne utviklingen (26).

Cervix cancer

Infeksjon med humant papillomavirus (HPV) ansees for å være en nødvendig, men ikke tilstrekkelig faktor for utvikling av cervix cancer (27). Da vi ikke har informasjon om smitte status, er vår studie uegnet til å si noe om p-piller og risiko for kreft i livmorbalsen. I en nylig publisert studie med data fra åtte pasient-kontroll-studier av HPV-positive kvinner fant Moreno og medarbeidere en økende risiko for cervix cancer hos langtidsbrukere av p-piller ved bruk i seks år eller mer (14).

Kolorektal cancer

Den aldersjusterte insidensen av kolorektal cancer er noe høyere for menn enn for kvin

ner (28, 29). Noen studier av risikofaktorer for kolorektal cancer har vist at bruk av hormonsubstitusjonsbehandling og i mindre grad p-piller virker beskyttende (1, 8, 30), men resultatene er ikke entydige. Det er mulig at inkonsistensen skyldes at østrogen beskytter mot en undergruppe av svulster (31). Vi fant ingen sammenheng mellom bruk av p-piller og risiko for kolorektal kreft.

Konklusjon

Kvinnene i vår studie har i overveiende grad brukt p-pillemerker av en noe eldre dato. Førstegenerasjons-p-piller med 50 mikrogram eller mer østrogen utgjorde drøyt 45 % av den totale brukstiden. Yngre kvinner bruker nyere merker, og disse kan ha en noe annen risikoprofil. Om bruk av p-piller vil påvirke den fremtidige kreft risikoen og eventuelt i hvilken retning, kan vi ikke uttale oss om på bakgrunn av de analysene vi har gjort til nå.

I det foreliggende materialet endres ikke den totale kreft risikoen, dvs. summen av bryst-, ovarie- og endometrie cancer som følge av p-pillebruk.

e-tab 1, e-tab 2 og e-tab 4 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. IARC Working Group. Volume 72 Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy. Lyon: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1999.
2. Hannaford P. Health consequences of combined oral contraceptives. Br Med Bull 2000; 56: 749–60.
3. Chasan-Taber L, Stampfer MJ. Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease. Ann Intern Med 1998; 128: 467–77.
4. Hannaford PC, Owen-Smith V. Using epidemiological data to guide clinical practice: review of studies on cardiovascular disease and use of combined oral contraceptives. BMJ 1998; 316: 984–87.
5. La Vecchia C, Altieri A, Franceschi S, Tavani A. Oral contraceptives and cancer: an update. Drug Saf 2001; 24: 741–54.
6. Borge T, Engeland A. Bruk av p-piller og risiko for kreft. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1788–90.
7. Cox DR. Regression models and life-tables. J Roy Statist Soc Series B 1972; 34: 187–220.
8. Textbook of Cancer Epidemiology. New York: Oxford University Press, 2002.
9. Cancer in Norway 1999. Oslo: Kreftregisteret, 2002.
10. Rothman K. Epidemiology: an introduction. Oxford: Oxford University Press, 2002.
11. Gerstman BB. Epidemiology kept simple, an introduction to classic and modern epidemiology. New York: Wiley-Liss, 1998.
12. Miller K. Estrogen and DNA damage: the silent source of breast cancer? J Natl Cancer Inst 2003; 95: 100–2.
13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Contraception 1996; 54: 1S–106S.
14. 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.