

**Κλινικοεργαστηριακές
μελέτες****Ορμονική αντισύλληψη και καρκίνος****Π.Β. Πετρόπουλος
Β. Καραγιάννης****Περίληψη**

Η ευρεία χρήση της συνδυασμένης ορμονικής αντισύλληψης ανέδειξε την υψηλή αποτελεσματικότητα, τα πολλαπλά οφέλη της και, συγχρόνως, τους πιθανούς κινδύνους καρκινογένεσης, που εγκυμονεί η παρατεταμένη χρήση της. Έρευνες της τελευταίας 20ετίας απέδειξαν ότι τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία (COCs) είναι γενικά ασφαλή. Έχει, ήδη, επιβεβαιωθεί πλήρως η προστατευτική επίδρασή τους έναντι του καρκίνου του ενδομητρίου και των ωοθηκών. Η προστατευτική αυτή δράση είναι ανάλογη της διάρκειας χρήσης και παραμένει επί αρκετά έτη (15 και πλέον), από την τελευταία χρήση τους. Σε αρκετές μελέτες, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Τα αντισυλληπτικά δισκία ενοχοποιούνται ως αίτιο καρκινογένεσης στο τραχήλο και η δράση τους συγγέεται με την επίπτωση της HPV λοίμωξης, χωρίς να υπάρχουν τεκμηριωμένες αποδείξεις. Τα αποτελέσματα των μελετών ως προς την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού στις χρήστριες αντισυλληπτικών δισκίων εμφανίζονται αντικρουόμενα. Φαίνεται ότι υπάρχει μια μετριότατα αυξημένη επίπτωση στον καρκίνο του μαστού στις πρόσφατα χρήστριες, που δεν υφίσταται 10 έτη μετά τη διακοπή των COCs. Πρόσφατη ανάλυση των δεδομένων της μελέτης WHI καταλήγει στο συμπέρασμα ότι δεν αποδεικνύεται κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού από τη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του ήπατος από τη χρήση αντισυλληπτικών, χωρίς ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά να έχουν επιβεβαιωθεί. Η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων ίσως παρέχει μικρή προστασία έναντι του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Όροι ευρετηρίου: Συνδυασμένη ορμονική αντισύλληψη, καρκίνος του μαστού, γυναικολογικός καρκίνος, HPV, καρκίνος του ήπατος.

Εισαγωγή

Η συνδυασμένη ορμονική αντισύλληψη (combined hormonal contraception – COC) είναι μέθοδος που χρησιμοποιείται ευρύτατα στις προηγμένες χώρες. Η ευρεία χρήση της οφείλεται στην υψηλή αποτελεσματικότητα, αλλά και στις θετικές επιδράσεις της. Στη φαρμακοτεχνική μορφή της περιλαμβάνονται αντισυλληπτικά δισκία, κολπικοί δακτύλιοι, patch και εμφυτεύματα. Τα συστατικά της, προγεσταγόνα και οιστρογόνα, αναστέλλουν την έκκριση της FSH και κυρίως της LH, η αιχμή της οποίας προηγείται της ωοθηλακιορρηξίας.

Γ' Μαιευτική – Γυναικολογική
Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Αλληλογραφία:
Πέτρος Β. Πετρόπουλος
Άλσους 13, Ωραιοκάστρο
570 13 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 697567
Fax: 2310 695614
E-mail: pjpetro@otenet.gr

Τα προγεσταγόνα (progesterone only pills-POPs) αφ' ενός αυξάνουν το ιξώδες της τραχηλικής βλέννας και εμποδίζουν την είσοδο των σπερματοζωαρίων δια μέσου του τραχηλικού σωλήνα, αφ' ετέρου αποτρέπουν την εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο, το οποίο καθιστούν ακατάλληλο. Επιπλέον, τα προγεσταγόνα συνεισφέρουν στην αντισύλληψη ελαττώνοντας την εκκριτική και περισταλτική λειτουργία στο εσωτερικό των σαλίγγων¹.

Τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία (combined oral contraceptives - COCs) περιέχουν, ως γνωστόν, το συνθετικό οιστρογόνο αιθυνολοιστραδιόλη. Η αιθυνολοιστραδιόλη, ένα κατεχολοιστρογόνο, είναι ήπιος πρόγονος των ημικινόνων. Οι ημικινόνες είναι ανιόντα ριζών, προέρχονται από την προσθήκη ενός ηλεκτρονίου σε μια κινόνη και προκαλούν μεταλλάξεις νουκλεοτιδίων. Ο οργανισμός διαθέτει διάφορους μηχανισμούς εξουδετέρωσης και αποβολής των ημικινόνων, με πιθανότερο το μηχανισμό της σύνδεσής τους με γλουταθεινίνη. Πρέπει να τονισθεί ότι αφ' ενός οι χρήστριες COCs έχουν χαμηλά επίπεδα ενδογενούς οιστραδιόλης και αφ' ετέρου ότι τα κατεχολοιστρογόνα είναι ικανά να προκαλέσουν βλάβη του DNA. Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ καρκίνου και χρήσης COCs δεν έχει μέχρι σήμερα αποδειχθεί και χρήζει περαιτέρω έρευνας, σε προσεκτικά σχεδιασμένες μελέτες.

Η πιθανότητα αύξησης του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου από τη χρήση COCs είναι ένα από τα πιο κρίσιμα ερωτήματα, τόσο για τους ερευνητές, όσο και για το κοινό. Η σχέση μεταξύ αντισυλληπτικών δισκίων και καρκίνου αποτελεί αντικείμενο μελετών από τη δεκαετία του '70, ενώ το ερευνητικό ενδιαφέρον συνεχίζεται αμείωτο μέχρι σήμερα. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν στη διερεύνηση της επίπτωσης των COCs στον καρκίνο του μαστού, του τραχήλου της μήτρας, των ωοθηκών, του ενδομητρίου και του ήπατος^{2,3}.

Ορμονική αντισύλληψη και καρκίνος μαστού

Πολλές μελέτες της τελευταίας 20ετίας επικέντρωσαν το ερευνητικό ενδιαφέρον τους στην πιθανή επίδραση των αντισυλληπτικών δισκίων στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Εντούτοις, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών εμφανίζονται αντιφατικά.

Μεγάλη προοπτική μελέτη, που περιλάμβανε 118.000 νοσηλεύτριες, έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του μαστού στις χρήστριες αντισυλληπτικών δισκίων ήταν 1,07 σε σχέση με τις μη χρήστριες. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι τα COCs δε συνδέονται με ουσιαστική αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού⁴.

Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν τόσο η Oral Contraceptive Study που διενεργήθηκε από το Royal College of General Practitioners και δημοσιεύτηκε στο British Journal of Cancer το 1988, όσο και η Oxford Family Planning Association Study^{5,6}.

Η UK National Case-Control Study Group έδειξε, σε αντίθεση με τις παραπάνω μελέτες, ότι υφίσταται αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού μετά από χρήση COCs, ειδικά σε γυναίκες στις οποίες η διάγνωση τέθηκε σε ηλικία μικρότερη των 36 ετών⁷.

Σε μετα-ανάλυση 54 επιδημιολογικών μελετών του Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, που δημοσιεύτηκε στο Lancet το 1996, συγκρίθηκαν τα δεδομένα 53.297 ασθενών με καρκίνο μαστού και 100.239 γυναικών της ομάδας ελέγχου. Ο σχετικός κίνδυνος για τις χρήστριες COCs ήταν 1,24. Μετά διακοπή 1-4 ετών ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,16, ενώ μετά διακοπή 5-9 ετών ο κίνδυνος μειώνεται στο 1,07. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι δεν υφίσταται κίνδυνος καρκίνου του μαστού 10 έτη μετά τη διακοπή των COCs. Ένα σημαντικό, επίσης, συμπέρασμα ήταν ότι ο καρκίνος του μαστού στις χρήστριες COCs βρέθηκε «αυστηρά εντοπισμένος» και λιγότερο επιθετικός σε σχέση με τις μη χρήστριες⁸.

Σε συγκριτική μελέτη του κινδύνου καρκίνου του μαστού σε χρήστριες COCs, σε σχέση με το οικογενειακό ιστορικό, των Grubick και συν., που δημοσιεύτηκε στο Journal of the American Medical Association το 2000, η ομάδα γυναικών με αυξημένο κίνδυνο, λόγω οικογενειακού ιστορικού, είχε περαιτέρω αυξημένο κίνδυνο από τη χρήση COCs. Ωστόσο, ο προστιθέμενος κίνδυνος διαπιστώθηκε μόνο στις χρήστριες σκευασμάτων που κυκλοφόρησαν προ του 1975 (παιλαιότερες μορφές COCs) τα οποία περιείχαν μεγαλύτερη δοσολογία αιθυνολοιστραδιόλης και προγεσταγόνου σε σχέση με τα νεότερα COCs⁹.

Η Oral Contraception Study, που διενεργήθηκε στη Μεγάλη Βρετανία από το Royal College of General Practitioners και δημοσιεύτηκε στο British Medical Journal το 1999, ήταν μια συγκριτική μελέτη της θνησιμότητας 23.000 χρηστριών COCs έναντι 23.000 μη χρηστριών (ομάδα ελέγχου) με follow up 25 ετών. Σημειώθηκαν 87 θάνατοι σε χρήστριες, λόγω Ca μαστού και 81 θάνατοι σε μη χρήστριες COCs. Ο σχετικός κίνδυνος θανάτων από Ca μαστού στην ομάδα των χρηστριών ήταν 1,1 (95% CI 0.8-1.4), ενώ ο σχετικός κίνδυνος θανάτων από άλλα αίτια ήταν 1,0, ταυτόσημος σε χρήστριες και μη χρήστριες COCs. Πρέπει να τονισθεί ότι και σ' αυτή τη μελέτη έγινε χρήση σκευασμάτων που κυκλοφόρησαν προ του 1975¹⁰.

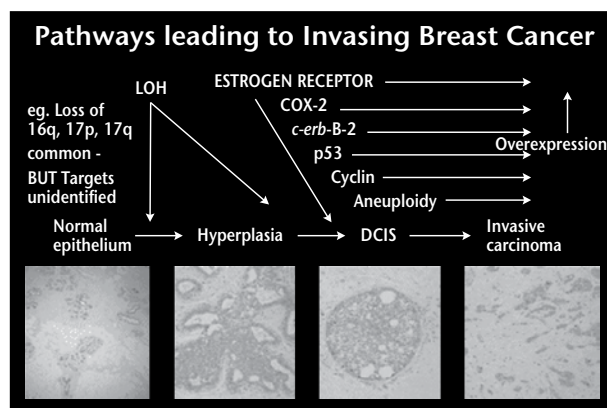
Ένα ιδιαίτερο πρόβλημα είναι οι φορείς των γονιδίων του κληρονομικού καρκίνου του μαστού, καθότι είναι γνωστό ότι μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 προδιαθέτουν στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Γυναίκες που φέρουν τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 είναι αντικείμενο έρευνας, κατά τη διάρκεια της κύησης και ιδιαίτερα μετά από χρήση COCs. Στη μελέτη των Rujol και συν. (2004) τίθεται ευθέως το ερώτημα εάν τα συγκεκριμένα γονίδια είναι ευαίσθητα στα οιστρογόνα. Δυστυχώς, τα αποτελέσματα της έρευνας δεν είναι σαφή¹¹.

Τα οιστρογόνα παίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη

και εξέλιξη του καρκίνου του μαστού. Οι τρεις υπό μελέτη μηχανισμοί που θεωρούνται υπεύθυνοι για την καρκινογενετική δράση των οιστρογόνων απεικονίζονται στο σχήμα 1. Ο βιολογικός ρόλος των οιστρογόνων, των αυξητικών παραγόντων και οι ενδοκυττάριοι οδοί μεταγωγής μηνύματος στον καρκίνο του μαστού περιγράφονται αναλυτικά στο σχήμα 2. Μικρός αριθμός γονιδίων φαίνεται να είναι απ' ευθείας στόχοι των οιστρογονικών υποδοχέων (ERs). Σε ό,τι αφορά στον καρκίνο του μαστού, σ' αυτά συμπεριλαμβάνονται ο υποδοχέας της προγεστερόνης (PR) και το γονίδιο pS2, με άγνωστη δράση. Υπάρχουν αποδείξεις ότι μετά τη χορήγηση οιστραδιόλης, ο TGF- α , ο IGF- I, ο υποδοχέας του EGF και το γονίδιο *erbB2* είναι δυνατόν να αυξηθούν στη μεμβράνη καρκινικών κυττάρων μαστού.

Τα οιστρογόνα αυξάνουν την έκφραση της καθεΐνης D, της Hsp27, των γονιδίων *c-Myc*, *c-fos*, *c-jun* και του υποδοχέα α του ρετινοϊκού οξέως (RAR α). Τα οιστρογόνα φαίνεται ότι ρυθμίζουν και την έκφραση της prothymosin- α σε καρκινικά κύτταρα μαστού με θετικούς ER. Η prothymosin- α αλληλεπιδρά με ρυθμιστική πρωτεΐνη που αναστέλλει τη, μέσω του ER α , διαδικασία της μεταγραφής γονιδίων στόχων. Η οιστραδιόλη επάγει την έκφραση των κυκλινών A, B1, D1 και E, στον καρκίνο του μαστού. Η αύξηση των επιπέδων της κυκλίνης D1, μετά θεραπεία με οιστραδιόλη, έχει ως αποτέλεσμα την αποδέσμευση και στρατολόγηση του αναστολέα της p21 κυκλινοεξααρτώμενης κινάσης (p21cdk) από το σύμπλεγμα κυκλίνη E / κυκλινοεξααρτώμενη κινάση 2 (E/cdk2). Αυτό συνεπάγεται τη διέγερση του μηχανισμού των κυκλινοεξααρτώμενων G1 κινασών, οι οποίες ρυθμίζονται από την οιστραδιόλη, με τελικό αποτέλεσμα την κυτταρική αύξηση. Η κυκλίνη D, ρυθμιστική πρωτεΐνη του κυτταρικού κύκλου, δρα πιθανόν ως ενισχυτής (potentiator) του σήματος των ERs. Αυτή η ενισχυτική ιδιότητα εξαρτάται από τη δράση κυκλινοεξααρτώμενης κινάσης και μπορεί να εξηγήσει εν μέρει την εκλεκτική ιδιότητα της κυκλίνης D να ενισχύεται και να υπερεκφράζεται σε μερικούς καρκίνους του μαστού¹².

Η βιολογική δράση των προγεσταγόνων και των υποδοχέων τους (PRA, PRB) στα κύτταρα του μαστού διερευνάται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Η διαταραχή της λειτουργίας της κυκλίνης D-1 είναι ένας πιθανός παθογενετικός μηχανισμός, με τον οποίο οι προγεστερονικοί υποδοχείς συμβάλλουν στην ογκογένεση του μαζικού αδένα. Υπερέκφραση των προγεστερονικών υποδοχέων, σε όγκους θετικούς για τους συγκεκριμένους υποδοχείς, συνδέεται με αυξημένη επιθετικότητα του όγκου. Υπερέκφραση του προγεστερονικού υποδοχέα A, μετά από χορήγηση προγεστερόνης, σε μονοστρωματικές καλλιέργειες καρκινικών κυττάρων μαστού, προάγει την απόσπαση και τη συγκέντρωση των κυττάρων της καλλιέργειας. Ωστόσο, η ακριβής εκλεκτική δράση των προγεστερονικών υποδοχέων στην καρκινογένεση παραμένει άγνωστη¹³.



Σχήμα 1. Τα οιστρογόνα παίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, δεν είναι ακόμη πλήρως τεκμηριωμένη η καρκινογενετική δράση τους. Τρεις (3) υπό μελέτη μηχανισμοί θεωρούνται υπεύθυνοι για την καρκινογενετική δράση των οιστρογόνων:

1. Η δράση μέσω των οιστρογονικών υποδοχέων (ER α , ER β).
2. Η μεταβολική δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450, που οδηγεί σε βλάβες του DNA, μέσω της αύξησης του ρυθμού των μεταλλάξεων.
3. Ο μηχανισμός επαγωγής ανευπλοειδίας.

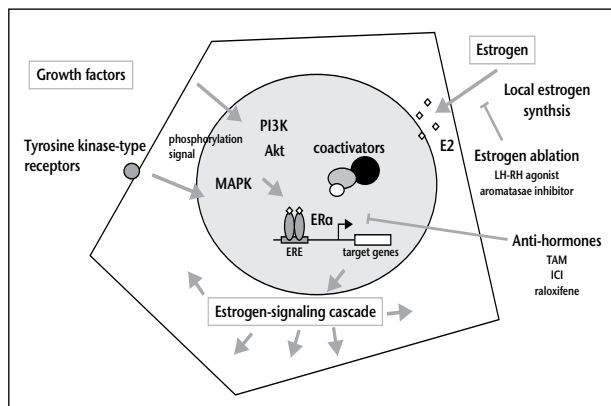
J Steroid Bioch Molec Biol, 2003; 87(1).

Η πιθανή αιτιολογική σχέση μεταξύ χρήσης οιστρογόνων ή συνδυασμού οιστρογόνων και προγεσταγόνων και καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ήταν ο ερευνητικός στόχος της Women's Health Initiative (WHI) (estrogen and progestagen hazard ratio: 1,26 (1,00-1,59), 290 περιπτώσεις Ca μαστού +8 /10000/y) και της Million Women Study (estrogen only (991/115383) RR: 1,30 (1,22-1,38), estrogen and progestagen (1934/142870) RR: 2,00 (1,91-2,09)). Το θέμα έχει συζητηθεί και αναλυθεί κατά κόρον τα 3 τελευταία χρόνια, χωρίς ωστόσο να έχει εξαχθεί ένα τελικό συμπέρασμα¹⁴. Είναι σημαντικό ότι στο 60ο Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine παρουσιάστηκαν τα συμπεράσματα της μελέτης των Victory και συν., που προέκυψαν από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της WHI. Το σπουδαιότερο από τα συμπεράσματα αυτά ήταν ότι δεν αποδεικνύεται κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες με ιστορικό λήψης αντισυλληπτικών δισκίων¹⁵.

Με βάση τα ανωτέρω, ο φόβος καρκίνου του μαστού μεταξύ των χρηστριών ή αυτών που επιθυμούν να κάνουν χρήση αντισυλληπτικών δισκίων είναι δυσανάλογα υψηλός έναντι του πραγματικού κινδύνου.

Ορμονική αντισύλληψη και καρκίνος του τραχήλου

Διάφορες μελέτες αναφέρουν αυξημένη επίπτωση



Σχήμα 2. Οιστρογόνα και αυξητικοί παράγοντες: ενδοκυττάριοι οδοί μεταγωγής μηνύματος στον καρκίνο του μαστού.

Τοπική παραγωγή οιστρογόνων με τη δράση της αρωματάσης και είσοδος οιστραδιόλης (E2) στο κύτταρο στόχος. Αυξητικοί παράγοντες όπως ο EGF, ο IGF-1 και ο TGFα συνδέονται μέσω μεμβρανικών υποδοχέων και αναπτύσσουν διασταυρούμενη επικοινωνία (cross-talk) με τους οιστρογονικούς υποδοχείς (ERs). Ο EGF και ο IGF-1 επάγουν τη φωσφορυλίωση των ERα μέσω της Mitogen-associated protein kinase - MAPK. Η κινάση της φωσφατιδιλινοσιτόλης-3 + Akt επάγουν τη φωσφορυλίωση των ERα, χωρίς την παρουσία E2. Οι διμερισμένοι υποδοχείς προσδένονται σε στοιχεία απόκρισης στα οιστρογόνα (ERE) πλησίον γονιδίων στόχων και αλληλεπιδρούν με παράγοντες ενεργοποίησης της μεταγραφής.

J Steroid Biochem Molec Biol 86, 2003; 3-5, 433-442.

Cancer Res, 1; 64(9):3171-8, May 2004.

ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας *in situ* στις χρήστριες αντισυλληπτικών δισκίων. Ωστόσο, επικρατεί σύγχυση για την πραγματική σχέση μεταξύ COCs και καρκίνου του τραχήλου, αφού η ακριβής συσχέτιση είναι δύσκολο να προσδιοριστεί. Οι γυναίκες που δε χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά προτιμούν άλλες μεθόδους αντισύλληψης και κυρίως το ανδρικό προφυλακτικό, το οποίο εμποδίζει τη μετάδοση του HPV. Ο αυξημένος, επομένως, κίνδυνος, που σε πολλές μελέτες αποδίδεται στα COCs, πιθανόν να είναι το αποτέλεσμα μιας μη διαγνωσμένης HPV λοίμωξης. Οι χρήστριες COCs, εξάλλου, είναι γυναίκες με αυξημένη σεξουαλική δραστηριότητα αλλά και με μεγαλύτερη ευαισθησία σε προληπτικούς ελέγχους, μεταξύ των οποίων και ο έλεγχος των κολποτραχηλικών επιχρισμάτων.

Στη μελέτη των Edelman και van Os (1997) διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας χρήσης COCs και του καρκίνου του τραχήλου. Ο σχετικός κίνδυνος μετά από χρήση COCs διάρκειας 4 ετών βρέθηκε στο 1,37.

Μετά από χρήση 8 και 12 ετών υπολογίστηκε αντίστοιχα στο 1,60 και 1,77, δηλονότι αυξημένος σε συνάρτηση με το χρόνο χρήσης. Μετά τη διακοπή των αντισυλληπτικών, η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν και πάλι ανάλογη του χρόνου που μεσολαβεί από τη διακοπή τους¹⁶.

Στη μελέτη των Salazar και συνεργατών (2001), από 112 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου, οι 56 ήταν χρήστριες επί 2 έτη τουλάχιστον, ενώ οι άλλες 56 δεν ήταν ποτέ χρήστριες COCs. Καταδείχθηκε ότι οι χρήστριες είχαν αυξημένο κίνδυνο για νεοπλασία του τραχήλου¹⁷. Σε ανασκόπηση σειράς ερευνητικών εργασιών, μελετήθηκε από τους Smith και συνεργάτες (*The Lancet*, 2003) η σχέση μεταξύ Ca τραχήλου και χρήσης COCs. Διαπιστώθηκε μικρή θετική συσχέτιση μεταξύ Ca τραχήλου και χρήσης COCs, ειδικά μετά από μακροχρόνια λήψη¹⁸. Ένα χρόνο αργότερα, οι Miller και συν. δημοσίευσαν στο *Contraception* εντονότερη κριτική σχετική με τη μελέτη των Smith και συν. Οι συγγραφείς, να μεν παραδέχονται θετική συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου του τραχήλου και της χρήσης COCs, δε διαπίστωσαν, όμως, αποδείξεις ότι ο καρκίνος οφείλεται στην ορμονική δράση λόγω της χρήσης COCs¹⁹.

Είναι πλήρως αποδεδειγμένος ο ρόλος του HPV και γενικά της HPV λοίμωξης στην αιτιολογία του καρκίνου του τραχήλου. Η έρευνα έχει δείξει ότι οι χρήστριες COCs είναι περισσότερο δραστήριες σεξουαλικά από μικρότερη ηλικία, έχουν περισσότερους σεξουαλικούς συντρόφους και χρησιμοποιούν σπανιότερα μεθόδους φραγμού κατά την επαφή σε σχέση με τις μη χρήστριες. Στις διάφορες μελέτες δεν είναι δυνατό να συνυπολογισθεί η επίπτωση της HPV λοίμωξης και, γενικά, τα αποτελέσματα των ερευνών είναι δύσκολο να ερμηνευθούν λόγω της πολυπλοκότητας των μεθόδων που χρησιμοποιούνται. Τελικά, εάν υπάρχει κίνδυνος καρκίνου του τραχήλου λόγω χρήσης COCs, αυτός είναι πολύ μικρός.

Ορμονική αντισύλληψη και καρκίνος των ωοθηκών

Η προστασία που παρέχουν τα αντισυλληπτικά δισκία στην ανάπτυξη του καρκίνου των ωοθηκών είναι πλέον καλά τεκμηριωμένη. Έχουν διατυπωθεί πολλές υποθέσεις για να εξηγήσουν την προστατευτική επίδραση των COCs έναντι του καρκίνου των ωοθηκών, ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός παραμένει ακόμη άγνωστος. Σε μελέτη της πενταετίας 1994-1999, που δημοσιεύτηκε στο *American Journal of Epidemiology* το 2000, εξετάστηκαν 767 περιπτώσεις με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών και 1.367 γυναίκες της ομάδας ελέγχου. Οι χρήστριες αντισυλληπτικών είχαν προστασία έναντι του καρκίνου των ωοθηκών κατά 40%. Οι χρήστριες μεγάλου χρονικού διαστήματος είχαν μεγαλύτερο ποσοστό προστασίας, ενώ τα νεότερα COCs παρείχαν την ίδια προστασία με τα παλαιότερα²⁰. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασαν οι Sanderson και συν. (2000) και οι Royak και συν. (2001)^{21,22}. Σε μελέτη 840 ασθενών με καρκίνο ωοθηκών και 751 γυναικών της ομά-

Πίνακας 1. Σχετικός κίνδυνος διθητικού καρκίνου σε χρήστριες αντισυλληπτικών δισκίων επί 4 και 8 έτη. Υπολογιζόμενος από μετα-ανάλυση σχετικός κίνδυνος.

Sapiro S. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 939-45.

	Σχετικός κίνδυνος		P-value
	4 έτη	8 έτη	
Μαστός			
20-34	1,50	1,73	<.001
35-44	1,08	1,10	.009
45-59	1,02	1,03	.376
Τράχηλος	1,33	1,48	<.001
Ωοθήκες	0,60	0,49	<.001
Ενδομήτριο	0,46	0,34	<.001
Παχύ έντερο	0,83	0,83	-
Ήπαρ	2,04	2,64	<.001

δας ελέγχου, βρέθηκε μετάλλαξη των BRCA1, BRCA2 στις 244 από τις 840 ασθενείς, ποσοστό 29% και στις 13 από τις 751 γυναίκες που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου, ποσοστό 1,7%.

Καταδείχθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου στις χρήστριες COCs. Ωστόσο, δεν αποδείχθηκε μείωση του κινδύνου στις φέρουσες τη μετάλλαξη BRCA1 και BRCA2. Αυτό σημαίνει ότι δεν ενδείκνυται η χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων για προστασία έναντι του καρκίνου των ωοθηκών στις φορείς των γονιδίων BRCA1 και BRCA2²³.

Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι ακόμη και σύντομη χορήγηση COCs μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών, ενώ η προστασία συνεχίζεται έως και 15 έτη μετά τη διακοπή των COCs. Έχει προταθεί ότι η προστατευτική δράση των αντισυλληπτικών δισκίων οφείλεται στην ελάττωση του αριθμού των ωοθυλακιορρηξιών ή στη μείωση της επίδρασης των υποφυσιακών γοναδοτροπινών^{2, 20, 24, 25, 26}.

Ορμονική αντισύλληψη και καρκίνος του ενδομητρίου

Έχει αποδειχθεί από τις πρώτες μελέτες ότι τα αντισυλληπτικά δισκία, αν και περιέχουν οιστρογόνα, ασκούν προστατευτική δράση στο ενδομήτριο. Το συμπέρασμα μετα-ανάλυσης 10 επιδημιολογικών μελετών, που δημοσιεύτηκε στο *Human Reproduction* το 1997, ήταν ότι τα αντισυλληπτικά δισκία μειώνουν τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου και ασκούν παρατεταμένη προστατευτική δράση ακόμη και για 20 ή περισσότερα έτη μετά τη διακοπή τους.

Στο ίδιο συμπέρασμα είχαν καταλήξει και οι Stanford και συν. το 1993, σε μια στατιστικά ελεγχόμενη μελέτη από 5 περιοχές των ΗΠΑ²⁷. Σε τυχαioποιημένη σουηδική μελέτη 709 μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών με καρκίνο

του ενδομητρίου και 3.368 γυναικών της ομάδας ελέγχου αποδείχθηκε ότι οιαδήποτε χρήση COCs μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου κατά 30% περίπου. Η προστασία ήταν μεγαλύτερη μετά από χρήση COCs επί 3 ή περισσότερα έτη²⁸. Σειρά μελετών έχουν δείξει την προστατευτική δράση των COCs έναντι του καρκίνου του ενδομητρίου, με ελάττωση του σχετικού κινδύνου κατά 56% μετά από χρήση COCs έως και 4 έτη και έως 72% μετά από χρήση 12 ετών. Η προστατευτική δράση είναι μεγαλύτερη στις άτοκες χρήστριες, που έχουν και υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου.

Η προστασία αποδίδεται στο προγεσταγόνο που περιέχουν τα COCs και μάλιστα αναφέρεται ότι μεγαλύτερη προστασία ασκείται μέσω των δισκίων με υψηλότερη δόσολογία προγεσταγόνου²⁹.

Ορμονική αντισύλληψη και καρκίνος του παχέος εντέρου

Μετα-ανάλυση σειράς μελετών έχει δείξει στοιχεία ελάττωσης της επίπτωσης του καρκίνου του ορθού και του παχέος εντέρου γενικότερα, σε χρήστριες COCs. Η πρόσφατη σχετική μελέτη των επιπτώσεων της χρήσης αντισυλληπτικών δισκίων (Oral Contraception Study -OCS), που πραγματοποιήθηκε στη Βρετανία από το Royal College of General Practitioners και δημοσιεύτηκε στο *Contraception* το 2005, δεν επιβεβαίωσε πλήρως την ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου.

Το συμπέρασμα της Oral Contraception Study ήταν ότι η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων μπορεί να παρέχει κάποια προστασία έναντι του καρκίνου του παχέος εντέρου^{30,31}.

Ορμονική αντισύλληψη και καρκίνος του ήπατος

Ο πρωτοπαθής ηπατοκυτταρικός καρκίνος είναι εξαιρετικά σπάνιος στον ευρωπαϊκό πληθυσμό και εμφανίζεται με συχνότητα 10 περιπτώσεων ανά εκατομμύριο γυναικών. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες (όχι όλες) έδειξαν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου στις χρήστριες αντισυλληπτικών δισκίων. Μερικές μελέτες, μάλιστα, έδειξαν ότι η μακροχρόνια χρήση COCs αυξάνει το σχετικό κίνδυνο κατά 10-20 φορές, ειδικά στις γυναίκες των αναπτυγμένων χωρών. Τα αποτελέσματα αυτά, ωστόσο, δεν έχουν επιβεβαιωθεί από τη διεθνή πολυκεντρική μελέτη καρκίνου του ήπατος και αντισυλληπτικών δισκίων (Multicentre International Liver Tumor Study-MILTS), που δημοσιεύτηκε στο *Contraception* το 1997. Μελέτες σε περιοχές όπου ενδημούν η ηπατίτιδα Β και C έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ ηπατοκυτταρικού καρκίνου και αντισυλληπτικών δισκίων. Γενικά ο κίνδυνος καρκίνου του ήπατος από τη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων είναι πολύ μικρός³².

Στον πίνακα 1 φαίνεται συγκεντρωτικά ο υπολογιζό-

μενος από μετα-ανάλυση σχετικός κίνδυνος διηθητικού καρκίνου σε χρήστριες αντισυλληπτικών δισκίων επί 4 και 8 έτη αντίστοιχα. Είναι σαφές ότι ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του μαστού βαίνει μειούμενος στις χρήστριες ανάλογα με την ηλικία και ότι ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του τραχήλου είναι στατιστικά σημαντικός. Ακόμη, η προστασία έναντι του καρκίνου των ωοθηκών και του ενδομητρίου είναι εξαιρετικά σημαντική. Τέλος, στατιστικά σημαντικός εμφανίζεται και ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του ήπατος.

Συμπεράσματα

Εκτεταμένες έρευνες της τελευταίας 20ετίας έχουν δείξει ότι τα αντισυλληπτικά δισκία είναι γενικά ασφαλή. Πολλές πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την προστατευτική επίδρασή τους έναντι του καρκίνου του ενδομητρίου και των ωοθηκών. Η προστατευτική αυτή δράση είναι ανάλογη της διάρκειας χρήσης και παραμένει επί αρκετά έτη (15 και πλέον), μετά την τελευταία χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων. Σε αρκετές μελέτες, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Τα αντισυλληπτικά δισκία ενοχοποιούνται ως αίτιο καρκινογένεσης, χωρίς να υπάρχουν τεκμηριωμένες αποδείξεις. Τα αποτελέσματα των μελετών, ως προς την επίδραση των αντισυλληπτικών στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, εμφανίζονται αντιζουόμενα. Φαίνεται ότι υπάρχει μια μετριότατα αυξημένη επίπτωση στον καρκίνο του μαστού στις πρόσφατα χρήστριες, που δεν υφίσταται 10 έτη μετά τη διακοπή των COCs. Πρόσφατη μελέτη με βάση τα δεδομένα της μελέτης WHI καταλήγει στο συμπέρασμα ότι δεν αποδεικνύεται κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού από τη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του ήπατος από τη χρήση αντισυλληπτικών, χωρίς ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά να έχουν επιβεβαιωθεί. Η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων ίσως παρέχει μικρή προστασία έναντι του καρκίνου του παχέος εντέρου. Μεγάλες, προσεκτικά σχεδιασμένες, πολυκεντρικές μελέτες αναμένεται στο μέλλον να επιβεβαιώσουν ή να τροποποιήσουν τα παραπάνω συμπεράσματα.

Summary

P.V. Petropoulos, V. Karagiannis

Combined hormonal contraception and the risk of cancer

Helen Obstet Gynecol 19(1):57-63, 2007

Extensive research during the last twenty years has shown that oral contraceptives are safe. Recent epidemiological studies have confirmed their protective action from endometrial and ovarian cancer. This protective activity is proportional to the duration of use and continues for many years (15 or more) after cessation of use. In

several studies, the use of oral contraceptives has been connected with an occurrence of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Oral contraceptives have been suggested as the cause of carcinogenesis, without solid evidence. The results of the studies, concerning the effect of oral contraceptives on the development of breast cancer, appear to be conflicting. There appears to be a slight increase in the occurrence of breast cancer in recent oral contraceptive users but it cannot be observed ten years after cessation of oral contraceptive use. Analysis of the results of the WHI study leads to the conclusion that a risk of breast cancer development because of oral contraceptive use cannot be proven. Most epidemiological studies have shown an increased liver cancer risk from the use of oral contraceptives but these results have not been confirmed. The use of oral contraceptives may provide a slight protection against the development of colorectal cancer. These results will soon be confirmed or disproved by extensive and carefully planned studies, whose results are expected in the near future.

Key words: *Combined oral contraceptives, breast cancer, gynaecological cancer, HPV, liver cancer.*

Βιβλιογραφία

1. Hatcher RA, Trussel J, Stewart F et al. Contraception technology. 16th rev ed. New York: Irvington, 1994.
2. Vecchia et al. Oral contraceptives and cancer. A review of the evidence. *Drug Safety* 1996; (14):260-272.
3. Hannaford. Health consequences of combined oral contraceptives. *Brit Med Bull* 2000; (56):749-760.
4. Romieu I, Willet WC, Colditz GA et al. Prospective study of oral contraceptives use and risk of breast cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1313-1321.
5. Kay CR and Hannaford PC. Breast cancer and the pill: A farther study report from the Royal College of General Practitioners' Oral contraceptive study. *Br J Cancer* 1988; 58:675-680.
6. Vessey MP, McPherson K, Villard-Mackintosh L et al. Oral contraceptives and breast cancer; Latest findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1989; 59:613-618.
7. UK National Case-Control Study Group. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. Subgroup analyses. *The Lancet* 1990; 335:1507-1509.
8. 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 from 54 epidemiological studies. *The Lancet* 1996; 347:1713-27.
9. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR et al. Rise of breast cancer with oral contraceptives use in women with a family history of breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 2000; 284:1791-8.
10. Beral V, Hermon C, Kay C et al. Mortality associated

- with oral contraceptive use: 25 years follow up cohort of 46.000 women from Royal College of General Practitioners British Medical J. 1999; 318:96-100.
11. Pujol P, This P, Noruzinia M et al. Are the hereditary forms of BRCA1 and BRCA2 breast cancer sensitive to estrogens? Bull Cancer 2004; 91:583-91.
 12. European Journal of Endocrinology 2004; 150:243-255.
 13. Orla M Conneely et al. J of Mammary Gland Biology and Neoplasia 2003; 8(2):205-214.
 14. Kenemans P, van der Mooren J. The breast and postmenopausal hormone therapy: the risk in perspective. Gynaecol Forum 2004; 9(3):15-17.
 15. Victory R, Sousa CD, Diamond MP et al. Reduced cancer risks in oral contraceptive users: results from the Women's Health Initiative. Fertil Steril 2004; 82 (suppl 2):S104-5.
 16. Edelman D and van Os WAA. Combined oral contraceptives and the risk of cervical cancer. Int J Gynaecol and Obstet 1997; 56:57-58.
 17. Salazar EL, Sojo-Aranta I, Lopez R et al. The evidence for an etiological relationship between oral contraceptives' use and dysplastic change in cervical tissue. Gynecol Endocrinol 2001; 15:23-28.
 18. Smith J, Green J, Berrington de Gonzalez A et al. Cervical cancer and use hormonal contraceptives. A systematic review. The Lancet 2003; 361:1159-67.
 19. Miller K, Blumenthal P, Blanchard K. Oral contraceptives and cervical cancer: critique of a recent review. Contraception 2004; 69:347-51.
 20. Ness R, Grisso JA, Klapper J et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. Am J Epidemiol 2000; 152:233-241.
 21. Sanderson M, Williams M, Weis N et al. Oral contraceptives and epithelial ovarian cancer: Does dose matter? J Report Med 2000; 45:720-726.
 22. Royar J, Becher H and Chang-Claude J. Low dose oral contraceptives: Protective effect on ovarian cancer risk. Int J Cancer 2001; 95:370-374.
 23. Modan B, Hartge P et al. Parity, oral contraceptives and the risk of ovarian cancer among carriers and non carriers of BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2001; 345:235-240.
 24. Grosgnani PG, Vegetti W, Bianchetdi D. Hormonal contraception and ovarian pathology. Eur J Contracept Report Health Care 1997; 2:207-11.
 25. Ness RB, Grisso JA, Klapper J et al. Oral contraceptives, other methods of contraception and reduced risk for ovarian cancer. Epidemiology 2001; 12:307-12.
 26. Greer JB, Modugno T, Allen GO, Ness RB. Short-term oral contraceptive use and the risk of epithelial ovarian cancer. Am J Epidemiol 2005; 162:66-72.
 27. Schlesselman J. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. 1997 Sep; 12(9):1851-63.
 28. Weiderpass E, Adami HO, Baron J et al. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). Cancer Causes and Control, 1999; 10:277-284.
 29. Schlesselman JJ, Collins JA. The influence of steroids on gynecologic cancers. In: Fraser IS, Jansen RPS, Lobo RA, Whitehead MI eds. Estrogens and progestogens in clinical practice. London: Churchill Livingstone, 1999; 831-64.
 30. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk, a meta-analysis. British J Cancer 2001; 81:722-7.
 31. Hannaford P, Elliot A. Use of exogenous hormones by women and colorectal cancer: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Contraception 2005; 71:95-8.
 32. Heineman LAJ, DoMinh T, Guggenmoos-Holzmann I et al. Oral contraceptive and liver cancer. Results of the Multicentre International Liver Tumor Study (MILTS). Contraception 1997; 56:275-84.
 33. Russo J, Larref H, Balogh G et al. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells. J Ster Bioch Molec Biol, 2003; 87(1).
 34. Hutchinson J N, Jing Jin, Cardiff R D, Woodgett J R and Muller WJ. Activation of Akt-1 (PKB-a) Can Accelerate ErbB-2-Mediated Mammary Tumorigenesis but Suppresses Tumor Invasion. Cancer Res, 2004; 64:3171-3178.
 35. Shin-ichi Hayashi, Takako Sakamoto, Akio Inoue, Nobuyuki Yoshida, Yoko Omoto and Yuri Yamaguchi. Estrogen and growth factor signaling pathway: basic approaches for clinical application. J Ster Bioch Molec Biol, 2003; 86:3-5, 433-442.