

Els contraceptius orals augmenten el risc de càncer de pit?

Uns 60 milions de dones, majoritàriament joves i en bon estat de salut, són usuàries de contraceptius. La relació entre els beneficis i els riscos que es deriven de l'ús d'aquests fàrmacs, donats a persones sanes, s'ha de considerar de manera diferent que la dels medicaments que es prescriuen a una persona malalta.

Utilitzats en tractaments curts, els contraceptius orals (CO) no s'associen a un risc elevat d'efectes indesitjables greus. El que preocupa són més aviat els efectes indesitjables, derivats de l'ús prolongat, com per exemple els efectes cardiovasculars (hipertensió, tromboembolisme venós, cardiopatia isquèmica, ictus) i les neoplàsies.¹

Poc temps després que s'introduïssin els CO per a ús general, a començaments dels anys seixanta, se'n van fer les primeres descripcions d'efectes indesitjables. Bàsicament, les reaccions més greus inicialment descobertes eren embòlies pulmonars en dones que prenen preparats amb dosis elevades d'estrògens. Això va comportar la substitució dels preparats amb dosis elevades per altres que contenien dosis d'estrògens cada cop més baixes.

Actualment, després de gairebé 30 anys d'ampli ús, es considera que el principal efecte indesitjable d'aquests preparats és l'increment del risc de malalties cardio-vasculars, en especial malalties tromboembòliques, cardiopatia isquèmica i accidents vasculars cerebrals.² Se sap que aquest risc augmenta amb l'edat, l'hàbit tabàquic, la paritat, l'obesitat i la classe social baixa.³

Quines neoplàsies s'han associat a l'ús de contraceptius orals?

Els tipus de càncers més estudiats en relació amb l'ús dels CO han estat els hormono-dependents: càncer de coll d'úter, d'endometri, d'ovari i de pit. Amés a més es disposa d'alguna informació sobre el risc de neoplàsies de fetge i de vies biliars relacionat amb l'ús dels CO. Recentment la premsa general s'ha fet ressò sobretot del risc de càncer de pit, i a aquest dedicarem una bona part d'aquest article.

La informació disponible és molt fiable, perquè s'ha obtingut en estudis molt ben dissenyats. D'aquests, l'estudi del *Royal College of General Practitioners* (RCGP) britànic³ i el de l'*Oxford Family Planning Association*⁴ van incloure respectivament 47.000 i 17.000 dones, que han estat estudiades des de l'any 1968.

Nombrosos estudis han analitzat la relació entre l'ús de contraceptius orals i el risc de patir aquestes neoplàsies.

Segons aquests estudis, els CO augmentarien el risc d'algunes neoplàsies, mentre que protegrien de l'aparició d'altres.

Càncer de coll d'úter

Malgrat que entre els primers estudis n'hi va haver algun de negatiu, actualment es considera que l'ús de contraceptius orals s'associa a un incre-

ment del risc de càncer de coll d'úter. Un bon nombre d'estudis de casos i controls han descrit aquesta associació. En aquests estudis s'ha hagut de considerar i excloure l'efecte d'altres factors de risc o d'altres determinants que poguessin confondre'n els resultats. És ben sabut que el càncer de coll d'úter està relacionat amb la infecció per papil·lomavirus, i que aquesta està en relació amb el grau de promiscuïtat sexual. Aquests factors, així com l'edat de les dones en el moment de la primera relació sexual, el nombre d'exàmens citològics, l'ús de mètodes contraceptius de barrera o de cremes espermicides i altres, s'han pres en consideració. En aquests estudis s'han descrit associacions positives entre el càncer de coll d'úter i l'ús previ de CO. El risc augmenta en relació amb el temps d'exposició:^{5,6} les dones que havien utilitzat els CO durant més de 10 anys presenten una incidència 4 vegades més alta que la de les no usuàries.⁷ Segons aquestes dades, s'hauria de recomanar a les usuàries i ex-usuàries de CO que es sotmetin a un examen ginecològic que inclogui un estudi citològic com a mínim un cop a l'any.

Càncer d'endometri

Com a mínim s'han publicat 11 estudis de casos i controls, dels quals 9 han descrit un efecte protector dels CO: l'ús de contraceptius orals durant un any o més s'associa a una disminució d'un 40% del risc de càncer d'endometri.⁸ En els dos amplis estudis britànics de cohorts també s'hi ha observat aquest efecte protector. Aquest efecte –que és independent del tipus de preparat emprat– seria particularment manifest en dones nul·líparas o de baixa paritat, que són precisament les que tenen un risc més elevat de patir un càncer d'endometri.⁶ Els resultats obtinguts en els dos estudis britànics de cohorts confirmen aquest efecte protector.

Càncer d'ovari

S'han publicat 12 estudis de casos i controls sobre aquest càncer, i tots ells refereixen una reducció del risc entre les utilitzadores de CO, la qual, segons el darrer d'aquests estudis, se situaria al voltant del 40 %.⁹ Igual que succeeix amb el càncer d'endometri, l'efecte protector d'aquests preparats es manté al cap de 15 anys d'haver

abandonat els CO, i és independent del tipus histològic de càncer d'ovari i del tipus de CO. Els resultats dels dos estudis britànics de cohorts confirmen aquest efecte protector.

Càncer de fetge

Els tumors hepàtics són molt poc freqüents en dones joves, si més no en els països on s'ha realitzat la majoria dels estudis sobre els efectes indesitjables dels CO. D'aquí que no hagi estat fàcil reunir-ne informació. No obstant, dos treballs britànics suggereixen una possible associació entre ús prolongat de CO i carcinoma hepatocel·lular.^{10,11} Aquesta observació concorda amb les dades experimentals que indiquen que les hormones esteroïdals poden induir la formació de tumors hepàtics. A més a més, es coneix des de fa temps la relació entre ús de CO i adenoma benigne de fetge.¹² Caldrà continuar estudiant aquesta possible associació, ja que fins ara el nombre de casos inclosos en els estudis citats és molt baix.

Càncer de vies biliars

Sobre aquests tumors hi ha dos estudis amb resultats contradictoris. Un d'ells suggereix una associació positiva, mentre que en l'altre no s'hi observa.¹ La manca de més estudis no permet treure cap conclusió definitiva sobre la seguretat dels CO en relació amb aquests tumors.

El càncer de pit i els CO

El càncer de pit és la primera causa de mortalitat per càncer entre les dones, seguit molt de prop pel de pulmó. Això es deu a la seva incidència relativament elevada i també a la seva letalitat elevada. Per tant, si els contraceptius produïssin una elevació, encara que fos modesta, del risc de patir aquest càncer, això tindria una repercussió important en termes de salut pública.

Els estudis que suggereixen una possible relació entre l'ús de CO i el risc de càncer de pit són més recents i tot just s'està començant a assolir un consens sobre aquesta qüestió.¹

Les primeres dades, procedents de quatre estudis publicats entre 1979 i 1983, no van poder arribar a una conclusió definitiva. Només en un d'ells s'hi va trobar una associació significativa entre el risc de càncer de pit abans dels 32 anys i l'ús de CO abans del primer embaràs a terme, risc que s'incrementava amb la durada de l'ús. No obstant, aquests estudis incloïen pocs casos.¹

A finals de 1983 es van publicar dos estudis més de casos i controls. En un d'ells es va observar que l'ús prolongat de CO abans dels 25 anys s'associava a un increment del risc d'aquesta neoplàsia després de 5 anys o més d'ús.¹³ L'altre estudi confirmava aquests resultats i donava un risc 4 vegades superior entre les usuàries de CO durant 4 anys o més abans del primer embaràs.¹⁴

Els estudis més recents suggereixen que aquests medicaments augmenten el risc de càncer de pit. Efectivament, l'any 1989 es van publicar més estudis de casos i controls en els quals es describia un augment del risc en dones que havien utilitzat CO abans del primer embaràs i quan eren molt joves.¹⁵ En un d'aquests estudis fins i tot s'hi va trobar un increment del risc en funció de la durada de l'ús, independentment del fet que aquest es produís abans o després del primer embaràs.¹⁶ Els resultats també suggerien un risc menor associat als CO que contenen menys de 50 µg d'estrogen i amb els que només contenen progestagen.

Amb tots aquests resultats, què es pot dir sobre el risc de càncer de pit en les utilitzadores de CO? Malgrat que han hagut de transcórrer gairebé 30 anys per a què es detectés aquesta associació, actualment hi ha un consens en què aquest risc existeix. Es pot dir que les usuàries de contraceptius orals abans dels 35 anys i durant un període prolongat presenten un risc més elevat de càncer de pit que les no usuàries. No obstant, aquest risc sembla desaparèixer a partir dels 45 anys.

A finals de 1989 les autoritats sanitàries de molts països afirmaven que les dades disponibles no permetien recomanar cap canvi en la prescripció d'aquests fàrmacs. No obstant, si més no al Regne Unit, el *Committee on Safety of Medicines* ha reconegut l'existència d'aquest risc i ha acordat amb els fabricants esmentar-lo al prospecte de CO.

Conclusions

El risc de càncer associat a l'ús de qualsevol medicament només es pot conèixer unes desenes d'anys després de la seva introducció en terapèutica. Les dades disponibles en l'actualitat suggereixen que l'ús de CO s'associa a una disminució del risc de càncers d'endometri i d'ovari, a un increment del risc de càncer de coll d'úter i a un increment -bé que menys pronunciat- del risc de càncer de pit abans dels 35 anys (però no després). Aquests efectes tindrien relació amb la durada de l'ús dels CO. Ja que aquests medicaments es donen a dones sanes i no per al tractament d'alguna malaltia, i atès que es disposa d'una àmplia varietat de mètodes contraceptius alternatius, cal tenir en compte aquests riscos a l'hora de decidir quin mètode es recomana, sobretot si ha de ser emprat per un període prolongat.

Bibliografia

1. Anònim. *Butll Ter CS Vall d'Hebron* 1990; 6: 49-64.
2. Shapiro S. *N Engl J Med* 1986; 315: 450-1.
3. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1981; 7: 541-6.
4. Vessey M, Lawless M. A: *Avances en Terapéutica*, vol 13, dir per J Laporte i JR Laporte. Barcelona: Salvat, 1985: 39-51.
5. Mishell DR. *N Engl J Med* 1989; 320: 777-87.
6. Anònim. *Lancet* 1989; 1: 21-2.
7. Beral V, Hannaford P, Kay C. *Lancet* 1988; 2: 1331-5.
8. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and The National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987; 257: 796-800.
9. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and The National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med* 1987; 316: 650-5.
10. Neuberger J, Forman D, Doll R, Williams R. *Br Med J* 1986; 292: 1355-7.

11. Forman D, Vincent TJ, Doll R. *Br Med J* 1986; 292: 1357-61.
12. Edmonson HA, Henderson B, Benton B. *N Engl J Med* 1976; 294: 470-2.
13. Pike MC, Henderson BE, Kralio MD, et al. *Lancet* 1983; 2: 926-30.
14. McPherson K, Neil A, Vessey MP, Doll R. *Lancet* 1983; 2: 1414-5.
15. Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, et al. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 269-80.
16. UK National Case-Control Study Group. *Lancet* 1989; 1: 973-82.

ISSN 0214-1922.

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altre promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 1.000 ptes; estranger 10 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.