

Contraceptius orals i risc de càncer

A Espanya més d'un milió de dones usen contraceptius orals (CO).¹ De tant en tant es publiquen notícies d'estudis que impliquen aquests fàrmacs en la producció d'algun efecte indesitjable greu, i de vegades de càncer. L'any 1990 un número del *Butlletí* va tractar sobre el risc de càncer associat a l'ús de contraceptius.² Actualment es disposa de noves dades que permeten conèixer millor la magnitud d'aquests riscos i identificar les usuàries amb més risc.

Càncer de pit

El càncer de pit constitueix la principal causa de càncer en les dones, amb una mortalitat a Espanya de prop de 18 per 100.000 persones-any.³ Atesa la seva elevada incidència i letalitat, qualsevol augment del risc de patir càncer de pit –per modest que fos– associat a l'ús de CO tindria una repercussió important en termes de salut pública. Les dades disponibles l'any 1990 suggerien que les usuàries de CO abans dels 35 anys i durant un període prolongat presentaven un risc més elevat de càncer de pit que les no usuàries. Això no obstant, aquest excés de risc semblava desaparèixer a partir dels 45 anys.^{2,4}

Actualment aquesta percepció ha estat modificada. Els estudis publicats a partir de 1990 suggereixen que el risc de càncer de pit és moderadament elevat només en les usuàries actuals, o bé en les dones que n'han abandonat recentment l'ús, i disminueix després de cinc anys d'haver deixat el contraceptiu.⁵

Recentment s'ha publicat una metaanàlisi d'una cinquantena d'estudis de casos i controls que avaluen la relació entre el càncer de pit i l'ús passat de CO.⁶ Aquesta revisió, que recull informació sobre més de 50.000 dones amb aquesta neoplà-

sia, conclou que les utilitzadores actuals de CO tenen un 24% més de risc de patir càncer de pit que les no usuàries. Aquest risc disminueix al 16% després d'un a quatre anys d'haver deixat d'usar el contraceptiu, i 10 anys després ha desaparegut totalment. D'altra banda, si es comparen amb les dones que no han utilitzat mai CO, s'observa que les neoplàsies diagnosticades en les dones que n'han usat són menys avançades i acostumen a ser localitzades al pit. Atès que la incidència del càncer de pit augmenta amb l'edat, el nombre de nous casos de càncer de pit diagnosticats entre el moment de l'inici de l'ús dels CO i els 10 anys després d'haver-ne interromput l'ús, augmenta amb l'edat del final de l'ús (vegeu la taula 1).

Segons aquest estudi, l'edat d'inici de la contracepció hormonal també està relacionada amb el risc de càncer de pit. Així, les dones que van començar abans dels 20 anys d'edat tenen més risc que se'ls diagnostiqui un càncer de pit mentre prenen el contraceptiu i durant els cinc anys posteriors a la interrupció del seu ús, en comparació de les que van començar més tard. Pel que fa als diferents tipus de preparats, els primers estudis suggerien un risc menor de càncer de pit associat als CO amb menys de 50 µg d'estrogen. Les dades disponibles indiquen que no sembla que hi hagi diferències en el risc de càncer de pit segons el contingut hormonal de cada CO combinat. Tampoc no s'han observat riscos diferents entre l'ús continu i l'intermitent. L'ús de CO no s'associa amb els factors de risc coneguts de càncer de pit, com la història familiar, l'edat de la menarquia, la raça o la nul·liparitat.

La causa de l'increment de risc no es coneix del cert. S'ha apuntat la hipòtesi que els CO actuarien com a promotors de la neoplàsia més que com a carcinògens per ells mateixos. Pel que fa a la troballa que indica que les neoplàsies en les utilitza-

Taula 1. Incidència de càncer de pit en els 10 anys després de deixar de prendre contraceptius orals, segons l'edat en què es van utilitzar.

Edat en què es van prendre els contraceptius (per a les usuàries)	casos de càncer de pit (n/10.000 dones)		
	usuàries	no usuàries	excés de risc
Dels 16 als 19 anys	4.5	4	0.5
Dels 20 als 24 anys	17.5	16	1.5
Dels 25 als 29 anys	48.7	44	4.7
Dels 30 als 34 anys	110	100	11.1
Dels 35 als 39 anys	180	160	21
Dels 40 als 44 anys	260	230	32

^a És evident que hi ha altres durades d'exposició. Les d'aquesta taula s'esmenten com a exemple per fer veure la influència de l'edat sobre el risc i el seu increment.

dores són més localitzades, no se sap si això es deu a què els contraceptius produeixen de fet neoplàsies amb menys tendència a produir metàstasis, a què les usuàries de contraceptius reben un diagnòstic més precoç perquè fan més ús dels serveis mèdics, o bé a la combinació d'ambdós factors.

Les implicacions pràctiques d'aquest augment modest del risc relatiu són molt diferents en les dones més joves, en les quals la incidència de càncer de pit és molt baixa, que en les de més de 35 o 40 anys (vegeu la taula 1). Això no obstant, persisteixen algunes incerteses, com els efectes a llarg termini de l'ús prolongat de CO abans del primer embaràs, o les conseqüències dels patrons d'ús actuals (se'n comença l'ús en edats més joves, el contingut estrogènic és menor, s'empren nous progestàgens), que només es podran aclarir en el transcurs dels anys. En aquest sentit, s'ha afirmat que «els resultats d'aquesta revisió han col·locat una peça més al seu lloc, però el trencaclosques de la planificació familiar continua incomplet».⁷

Càncer de coll uterí

Diversos estudis de casos i controls publicats fins a l'any 1990 suggerien que l'ús de CO incrementava el risc de càncer de cèrvix.^{2,4} El risc augmentava en relació amb el temps d'exposició, de manera que les dones que havien utilitzat els CO durant més de 10 anys presentaven una incidència quatre vegades més alta que la de les no usuàries. Recentment s'ha observat que l'ús de CO durant 6 a 9 anys o més s'acompanya d'un increment de fins a tres vegades més del risc de neoplàsia cervical intraepitelial de grau III, i que

les dones que els han utilitzat durant 2 a 10 anys o més tenen una incidència del doble de carcinoma invasiu (neoplàsia que infiltra a més de 5 mm de profunditat) per comparació a la de les no usuàries.⁵

A principis dels anys noranta se sabia que el càncer de coll uterí estava relacionat amb la infecció per papil·lomavirus, i que aquesta estava en relació amb el grau de promiscuïtat sexual. Els estudis més recents sobre aquesta qüestió, en els quals s'ha avaluat de manera fiable la presència d'infecció per papil·lomavirus, suggereixen que el risc de càncer de coll uterí és especialment elevat (fins a 6 vegades) entre les utilitzadores de CO que a més tenen una infecció per papil·lomavirus; el risc entre les usuàries sense infecció per papil·lomavirus seria de 2 a 2,5 vegades. S'ha suggerit que els estrògens augmentarien l'expressió del virus, a la vegada que aquest prolongaria l'efecte dels estrògens en afavorir la hidroxilació de l'estradiol. A més, l'ús de CO pot augmentar el risc d'infecció pel seu compte, perquè alteraria la resposta immunològica i també augmentaria l'activitat del virus.⁵

Càncers d'endometri i d'ovari

Era conegut l'efecte protector dels contraceptius orals sobre el **càncer d'endometri**. Els resultats dels estudis de casos i controls publicats recentment confirmen que l'ús de CO s'associa a una disminució del risc de càncer d'endometri d'un 50% i que aquesta protecció persisteix més enllà de 15 anys després de la interrupció de l'ús de CO. Tot i que aquest efecte protector s'ha atribuït a un increment relatiu de les concentracions de

Contraceptius orals i càncer de pit: resultats de la metaanàlisi

- Les usuàries actuals de CO tenen un 24% més de risc de patir càncer de pit que les no usuàries. Aquest risc disminueix al 16% després d'un a quatre anys d'haver deixat el CO i desapareix als 10 anys d'haver-ne interromput l'ús.
- Els càncers que es diagnostiquen en les usuàries de CO són menys avançats, en comparació dels diagnosticats en les dones que mai n'havien pres.
- El risc relatiu de patir càncer de pit és més alt si els contraceptius es van usar abans dels 20 anys, bé que en dones joves el risc absolut és més baix.
- No sembla que hi hagi diferències en el risc de càncer de pit entre l'ús continu i l'ús intermitent dels CO, ni entre els diferents contraceptius combinats.
- No s'observa associació entre l'ús de CO i els factors de risc coneguts de càncer de pit, com la història familiar, l'edat de la menarquia, la raça i la nul·liparitat.

progestàgens, els resultats dels estudis són contradictoris. S'ha suggerit que la magnitud de la protecció pot ser menor en dones nul·líparas i en les que reben tractament estrogènic de substitució, però no s'ha observat relació amb altres factors de risc de càncer d'endometri.⁵

El **càncer d'ovari** és poc freqüent però té una elevada mortalitat, perquè la majoria dels casos es detecten en fases avançades. Les dades recents confirmen que les usuàries de CO tenen un risc de càncer d'ovari d'un 40% menys que les no usuàries i que aquesta disminució es manté al cap de 15 anys d'haver abandonat els CO, i que és independent del tipus de preparat.⁵ Tot i que s'havia suggerit que els preparats amb baix contingut estrogènic protegien menys del càncer d'ovari, les dades disponibles no permeten treure conclusions definitives sobre aquesta qüestió.

Càncer de fetge i de vies biliars

Els estudis epidemiològics publicats a la darrera dels anys vuitanta suggerien una possible associació entre l'ús prolongat de CO i el carcinoma hepatocel·lular. En els països menys desenvolupats, el virus de l'hepatitis B és el factor etiològic

més important del **càncer de fetge**. En canvi, en els països desenvolupats, on la prevalença d'hepatitis B i de càncer de fetge en dones joves és molt baixa, l'ús de CO pot ser un factor de risc. Això no obstant, l'impacte en salut pública és gairebé nul, ja que durant les darreres dècades des que es començaren a utilitzar els CO no s'ha observat un increment de la mortalitat per càncer de fetge en dones joves⁵.

Pel que fa al **càncer de vies biliars**, alguns estudis han suggerit una associació positiva amb l'ús de CO i altres no. Aquests resultats contradictoris no permeten treure cap conclusió definitiva sobre la seguretat dels CO en relació amb aquest tipus de neoplàsia.

Melanoma maligne

Durant els anys setanta s'havia suggerit que l'ús de CO s'associava a un increment del risc de melanoma maligne. En els estudis epidemiològics posteriors sobre aquesta qüestió no s'hi observà relació entre ambdós ni que el risc augmentés amb la durada de l'ús. Recentment, les dades de nous estudis de cohorts i de casos i controls confirmen la manca d'associació entre l'ús de CO i el melanoma cutani maligne.⁵

Contraceptius orals i altres càncers

- L'ús prolongat de contraceptius s'associa a un increment dels risc de **càncer invasiu de coll d'úter**, sobretot en dones amb infecció per papil·lomavirus.
- Les usuàries de CO tenen un risc de **càncers d'ovari i d'endometri** de prop d'un 40% menys que les no usuàries, i aquesta disminució es manté 15 anys després d'haver-ne interromput l'ús.
- A països com el nostre, on la prevalença de l'hepatitis B és baixa, l'ús de CO pot ser un factor de risc de **càncer de fetge**, però el seu impacte en salut pública és escàs.
- Els estudis més recents han confirmat la manca d'associació entre l'ús de CO i el risc de **melanoma maligne**.

Conclusió

Els estudis publicats en els darrers sis anys han modificat algunes de les percepcions inicials sobre la relació entre l'ús de contraceptius orals i el risc de càncer. L'ús de CO s'associa a una disminució persistent del risc de càncer d'ovari i d'endometri i a un increment del risc de càncer de coll d'úter –sobretot en dones amb infecció per papil·loma-virus–. També s'associa a un increment modest del risc de càncer de pit en usuàries actuals o recents, però aquest risc desapareix al cap de deu anys d'haver interromput el seu ús. Atès que en dones joves la incidència del càncer de pit és baixa, aquest fet no planteja preocupacions greus. No obstant això, l'ús de CO a partir dels 30 o 35 anys dóna lloc a un increment no despreciable del risc de càncer de pit.

Bibliografia

1. Anònim. *Butlletí Groc* 1995;8:13-6.
2. Anònim. *Butlletí Groc* 1990;3:13-6.
3. García Arcal MD, Pollán Santamaría M, López-Abente Ortega G. *Med Clín (Barc)* 1994; 102:125-8.
4. La Vecchia C, Franceschi S, Bruzzi P, et al. *Drug Saf* 1990;5:436-46.
5. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Parazzini F. *Drug Saf* 1996;4:260-72.
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347:1713-27.
7. Hemminki E. *Br Med J* 1996;313:63-4.

Si no teniu targetes a mà

Si no teniu temps per a omplir-les

Si no teniu una bústia a prop...

Ara també podeu notificar per telèfon

També podeu notificar les sospites de reaccions adverses que diagnostiqueu trucant al telèfon (93) 427.46.46. També podeu adreçar-vos-hi si voleu fer qualsevol consulta relacionada amb qüestions de terapèutica.

ISSN 0214-1922

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron 119-129, 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, 2.000 ptes; estranger 16 \$.

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



Servei Català
de la Salut



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.