

Orális fogamzásgátlás és emlőrákkockázat. Irodalmi áttekintés

NAGYKÁLNAI TAMÁS¹, LANDHERR LÁSZLÓ²

¹Budapest, XV. kerület, Dr. Vass László Egészségügyi Intézmény, Onkológiai Szakrendelés, ²Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Uzsoki Utcai Kórház, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Nagykálnai Tamás, 1064 Budapest, Vörösmarty u. 31.
Tel.: 06-20-517-1586, e-mail: nagykalnai.tamas@t-online.hu

Közlésre érkezett:

2018. július 10.

Elfogadva:

2018. szeptember 10.

Szerte a világban jelenleg is a nők százmillói használják az orális fogamzásgátlókat, de nem teljesen ismerjük azok emlődaganatok karcinogenezisére gyakorolt hatását. Az előzetes vizsgálatok ellentmondó eredményekre jutottak: a kockázat a nullától a 30%-40%-ig is emelkedhet. Nyilvánvaló viszont a petefészekrákra és az endometriumrákra gyakorolt kedvező hatás. Ebben az irodalmi áttekintésben megkíséreljük meghatározni az orális fogamzásgátlásnak az emlőrák kockázatára gyakorolt hatását. A kockázat a használat hosszával valószínűleg kissé növekszik, de az abszolút kockázat igen kicsi. „Az orális fogamzásgátlásnak a nőgyógyászati daganatokra gyakorolt előnyös hatásai meghaladják a hátrányait.” (Vessey). *Magy Onkol* 62:258–263, 2018

Kulcsszavak: orális fogamzásgátlás, emlőrák, relatív kockázat

At present an estimated hundred millions of women world-wide use oral contraception, but the influence of hormonal contraception on carcinogenesis of breast is not fully understood. Previous studies of breast cancer risk show inconsistent findings – from zero elevation to approximately 30%-40% increase in risk. The beneficial effect on ovarian and endometrial cancer risk is apparent. In this literature review we attempt to determine effects of oral contraception in relation to the risk of breast cancer. The risk increased with longer duration of use, but absolute increase is very small. „Beneficial effects of OCs on the gynecological cancers thus outweighed adverse effects.” (Vessey)

*Nagykálnai T, Landherr L. Oral contraception and the risk of breast cancer. Review of the literature. *Magy Onkol* 62:258–263, 2018*

Keywords: oral contraception, breast cancer, relative risk

BEVEZETÉS

Az emlőrák a nők rosszindulatú daganatainak vezető helyét foglalja el. Kialakulásában számos faktor szerepel (örökölt tényezők, ciklusok száma, elveszülések száma, szoptatás hossza, alkohol, dohányzás stb.), de az endogén és exogén ösztrogén hatása teljesen egyértelmű. Az endogén ösztrogén szerepet játszik az emlők kifejlődésében, szabályozza a menstruációs ciklust, az endometrium megvastagodását idézi elő, az emlőket előkészíti a tejtermelésre stb. Elsősorban a petefészekben termelődik, de az emlőkben, a májban, a mellékvesékben és a zsírszövetekben is képződik kisebb mennyiségben. Az endogén ösztrogén három alapvető vegyülete az öszttron (E1), az öszttradiol (E2) és az öszttriol (E3), melyek közül a legaktívabb az öszttradiol (E2). Az összes szteroidhormonhoz hasonlóan könnyen átjut a sejtmembránon, ott aktiválja a neki megfelelő receptorokat, ilyen módon befolyásolja az egyes gének expresszióját, ezért többször „prokarcinogénként” említik. Az ösztrogén magas szérumszintje drámaian emeli az emlőrák kialakulásának kockázatát. Kívülről viszont két jellemző módon kerülhet ösztrogén a szervezetbe: a fogamzásgátlókkal, mivel ezek jelentős része ösztrogént (is) tartalmaz, de a menopauzális hormonpótlás is lényegében az ösztrogénekre épül. Ritkább eset, ha ösztrogén aktivitású szintetikus vagy természetes eredetű anyagok (xenoösztrogének, fitoösztrogének) jutnak a szervezetbe pl. kozmetikumokkal, gyógyteákkal.

Az emlőrák és a hormonális környezet összefüggését már évtizedekkel ezelőtt számos kísérleti modellben bizonyították. Humán viszonylatban is látható volt, hogy az ooforektómia csökkent, a korai menarche és a késői menopauza növeli a kockázatot, a kissé idősebb korban kihordott terhesség szintén növeli a kockázatot, de a leglátványosabb bizonyíték az antiösztrogének (tamoxifén, toremifén) és az aromatázgátlók (anasztrozol, letrozol, exemesztán), valamint az ER-downregulátor fulvesztrant kiemelkedő hatásossága ER-pozitív emlőrákban.

AZ IRODALMI ADATOK BEMUTATÁSA

A fogamzásgátló tablettákat 1960-ban vezették be az USA-ban, valamivel később az Egyesült Királyságban és Európában is, aztán az 1960-as évek közepétől elterjedtek szerte a világban. Először a keringésre gyakorolt rövid távú mellékhatásokat észlelték (hipertónia, trombózis), mivel a hosszú idejű hatások kialakulásához akkor még nem telt el elég idő. Az 1970-es évek számos eset-kontroll vizsgálatában alig tudtak összefüggést kimutatni a fogamzásgátlók és az emlőrák között [1], holott Fasal és Paffenbarger már 1975-ben rámutatott arra, hogy 1,1, de akár 1,9, vagy 2,5 is lehet az emlőrák kialakulásának relatív kockázata (relative risk, RR) a fogamzásgátló-szedés hosszától függően [2]. 1981-ben a kaliforniai Pike viszont már az első kihordott terhesség előtti orális fogamzásgátlás és az emlőrák egyértelmű kapcsolatát írta le [3]. Ugyanebben az évben a brit háziorvosok királyi kollégiumának (RCGP) vizsgálata összességében az

emlőrák relatív kockázatának 1,19-es növekedését találta orális fogamzásgátlók használata esetén, bár a különbség a soha nem szedőkhöz képest nem volt szignifikáns [4].

Vessey és munkatársai 17 032 asszonyt követtek Angliában és Skóciában az Oxford-Family Planning Association „családtervezési” vizsgálata során, melyben az emlőrák kialakulásának relatív kockázata a tablettát soha nem szedőkhöz képest 0,96-nak adódott (95% CI 0,59–1,63). A szerzők azt a (a szerzőknek „megnyugtató”, de alapvetően téves) következtetést vonták le, hogy semmilyen életkorban nincs összefüggés a fogamzásgátlás hossza vagy az első fogamzásgátlás óta eltelt idő és az emlőrák kockázata között [5].

Pike és munkatársai viszont 1983-ban egész ijesztő számokat írtak le: akár 4,9-szeres is lehet az emlőrák kockázatának emelkedése, ha a nők 25 éves kor alatt kezdik a fogamzásgátlást, és legalább 6 éven keresztül „magas” progeszterontartalmú kombinációt használnak [6]. A vizsgálat viszont mindössze 314 emlőrákos nőbeteg és 314 egészséges nő összehasonlításán alapult, ezért statisztikailag nem elfogadható.

Az amerikai CASH-vizsgálat (Cancer and Steroid Hormon Study) viszont 1986-ban nem talált összefüggést az orális fogamzásgátlás és az emlőrák között, bár a felmérést valószínűleg túl korán végezték, azaz nem telt el elég idő a fogamzásgátlók szedése és az emlőrák kialakulása között [7].

Itt kell megemlíteni, hogy az 1970-es évek második felétől kezdve megjelentek az egyre alacsonyabb gesztagéntartalmú, egykomponensű (etinil-öszttradiol, EE-mentes) „minipill”-ek, majd az injekciós depó-medroxiprogesteron-acetát (DMPA), a noretindronkapszulák stb., tehát a fogamzásgátlás és az emlőrákkockázat viszonyának a megítélése egyre bonyolultabbá vált. A kombinált fogamzásgátlók ösztrogéntartalma jelentősen csökkent, a régebbi 35 µg-os EE-tartalmú készítmények helyett 20–30 µg-os, majd 15 µg-os készítmények jelentek meg. Az évtizedek során a gesztagén komponensek molekulái, adagjai is lényegesen változtak. Az viszont az 1980-as évek végére egyértelművé vált, hogy a különféle orális fogamzásgátlók mellett az iszkémiás szívbetegség, a szívinfarktus szaporodik, növekszik a vérzéses és iszkémiás stroke-ok száma, és akár ötszörösére is emelkedhet a vénás tromboembóliák gyakorisága a hajlamosító tényezőktől, dohányzástól, hipertóniától, koleszterinszinttől, a fogamzásgátló gyógyszer szedésének hosszától, valamint annak ösztrogéntartalmától függően [8].

Az 1987 előtti éveket átfogó, csaknem 120 oldalas munka három nagy tanulmány összegzése során megállapította, hogy az orális fogamzásgátlást használóknál növekszik a tromboembóliás és egyéb kardiovaszkuláris események száma, de csökken az endometriumrákok száma, jelentősen csökken a petefészekrákok száma, kissé emelkedik a méhnyakrákok száma, de „nem látszik az emlőrák gyakoriságának növekedése (do not seem to increase breast cancer incidence)”.

Egyébként már a 80-as években megállapították, hogy az egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényezőket (családi anamnézis, dohányzás, emelkedett vérnyomás, obesitás,

lipideltérések) fontos lenne figyelembe venni a hormonális fogamzásgátlás orvosi vényre történő felírásakor [9].

Tehát az orális fogamzásgátlás (OF) és az emlőrák viszonyának megítélése sok éven keresztül bizonytalan volt, de egy 1990-ben megjelent brit metaanalízisben szereplő 14 előzetes vizsgálat (közel 6000 beteg) eredményei alapján ki lehetett mondani, hogy az OF kisebb-nagyobb mértékben, de egyértelműen emeli az emlőrák relatív kockázatát [10].

Ugyanerre a következtetésre jutott a szintén brit Knowlden is (Royal Marsden Hospital, London) [11]. Knowlden úgy látta, hogy a 4-8 évig kombinált OF-et használó asszonyoknál 1,43 lehet az emlőrák kialakulásának relatív kockázata, míg a 8 évnél hosszabban szedőknél ez akár 1,74-re is emelkedhet. A terhelő családi anamnézis emeli a kockázatot, a szoptatás viszont csökkenti. Már ő is látta, hogy az 50 µg-nál alacsonyabb ösztrogéntartalom kevésbé kockázatos. A legalább 12 hónapig adott egyedüli gesztagéntartalmú fogamzásgátlás viszont láthatóan csökkenti az emlőrák kockázatát. Knowlden 1990-es tanulmányában kifejtette, hogy az OF hosszú távú hatásait valószínűleg csak a 21. században lehet majd felmérni.

Az orális fogamzásgátlás és az emlőrák közötti kapcsolat megfigyeléseit foglalta össze egy 198 oldalas amerikai monográfia 1991-ben, mely szerint az összefüggés zavaros, több megválaszolatlan kérdés is maradt [12]. A tanulmány külön tárgyalta az OF-et használók és soha nem használók közötti különbségeket, egy külön táblázatban foglalta össze az első kiviselt terhesség előtt OF-et használók kockázatát, megint más táblázatban mutatta be a 25 éves kor előtti OF-szedők kockázatát, és megkülönböztette a eset-kontroll és a kohorszvizsgálatok jellemzőit is.

54 epidemiológiai vizsgálat óriási anyagát dolgozta fel 1996-os közleményében a CGHFBC társaság, mely szerint kissé (RR: 1,24) emelkedik a különféle OF-et jelenleg is használó nők körében az emlőrák gyakorisága, ami gyakorlatilag a relatív kockázat 7%-os emelkedését jelenti, de a növekmény 10 év után szinte teljesen eltűnik [13]. A kockázat mértéke függ a használt gyógyszeről, a szedés hosszától, és sok más mellett az egyéni tényezőktől.

A profi ápolónők körében végzett nagy amerikai vizsgálat (Nurses' Health Study) szerint a hosszasan OF-et használók körében 1,11 lehet az emlőrák relatív kockázata (RR 1,11, 95% CI 0,94–1,32) [14]. Hasonló következtetésre jutott 2002-ben a kiküldött kérdőívekre válaszoló 103 027 asszony adatait feldolgozó skandináv vizsgálat is, mely szerint a valaha OF-et szedők körében kb. 30%-kal emelkedik a kockázat, amennyiben a jelenleg is szedőket kizárjuk, akkor a relatív kockázat 1,20, mely az OF-alkalmazás hosszával növekszik, az abbahagyás óta eltelt idővel pedig csökken [15].

Ezzel ellentétben egy 4575 emlőrákos asszonyt és 4682 nem emlőrákos asszonyt összehasonlító amerikai vizsgálatban nem tudtak összefüggést kimutatni az OF-szedés és az emlőrák gyakorisága között – igaz, hogy korrekt statisztikára nem volt elégséges a beteganyag és a kontroll mérete sem (RR 1,0, 95% CI 0,8–1,3) [16].

Az Oxford-Family Planning Association (FPA) vizsgálatban 17 032 asszony szerepelt, de itt sem lehetett kimutatni az emlőrákok számának növekedését (RR 1,0, 95% CI 0,8–1,1) [17]. Az adatok szerint hosszú távú OF-használattal a méhnyakrákok száma növekedett, de a méhtestrákok és a petefészekrákok száma igen jelentősen csökkent. Ez a védőhatás akár 20 éven keresztül is fennmaradhatott. Összegezve a cervix-, az endometrium- és az ováriumdaganatokra gyakorolt hatást, az életkorhoz igazított RR 0,7-nek adódott (95% CI 0,5–0,8), azaz az OF-nek a nőgyógyászati daganatokra gyakorolt előnyei lényegesen meghaladják a hátrányait. Az egyéb (nem reprodukzív szerveken létrejött) daganatokat az OF értékelhetően nem befolyásolta.

A brit háziorvosok 2007-ben ismételten összegyűjtötték az OF-et használó (744 000 asszony/év) és nem használó (339 000 asszony/év) nőbetegeik adatait, és úgy találták, hogy nem emelkedik az emlőrákok száma, sőt, kissé csökken (RR 0,98, 95% CI 0,87–1,10). Ebből egyenesen az OF népegészségügyileg „nettó előnyös hatására” következtettek [18].

Ugyanabban az évben jelent meg egy tanulmány, mely szerint 24 epidemiológiai vizsgálat 16 573 méhnyakrákos betege és 35 509 kontroll nőbeteg adatainak utólagos feldolgozása alapján kimutatható volt, hogy a több évig (legalább 5 év) OF-et szedő nőknél növekszik az invazív méhnyakrák kockázata (RR 1,90, 95% CI 1,69–2,13), bár ez a megnövekedett kockázat 10 év után eltűnik [19]. A méhnyakrák keletkezése sok-sok egyéb tényezőtől is függ, ezért egyedül az orális fogamzásgátlással összehozni kissé kérdéses.

A Mayo Klinika lapjában jelentették meg pittsburghi kutatók azt a metaanalízist, mely szerint az OF használata általában emeli a premenopauzális emlőrákok keletkezésének kockázatát, természetesen a használat hosszától, egyéb, egyénre jellemző faktoroktól (pl. szült/nem szült nők stb.) és természetesen a fogamzásgátló összetételétől függően (esélyhányados [odds ratio, OR] 1,19, 95% CI 1,09–1,29) [20].

2010-ben jelent meg egy közlemény, melyben a szerzők átböngészték az OF és általában a daganatok közötti összefüggésekkel foglalkozó, 2008-ig megjelent angol nyelvű kohorsz- és eset-kontroll vizsgálatokat, és arra az eredményre jutottak, hogy az OF-et jelenleg is használó nőknél kissé emelkedik az emlőrák relatív kockázata, ami viszont az OF abbahagyása után 5-10 évvel el is múlik [21]. Ugyanakkor egy nagyon fontos megfigyelést is tettek: szintén az OF-használat hosszával arányosan, és igen jelentősen csökken a petefészekrákok száma (minden 5 évnyi OF után kb. 20%-kal) és az endometriumrákok száma (kb. 50%-kal), illetve szintén igen jelentősen csökken a BRCA1- és BRCA2-génmutációt hordozók petefészekrákos és emlőrákos kockázata is.

2010-ben jelent meg a Harvard egyetemről egy tanulmány, melyben 116 608 (25 és 45 év közötti) ápolónőt követtek hosszú éveken át, ilyen módon a fogamzásgátlás és az emlőrák közötti összefüggésnek a 1 246 967 személy/évnnyi megfigyeléséről számoltak be [22]. A megfigyelés során 1344 emlőrák keletkezett. A régebben abbahagyott OF nem befolyásolta az

emlőrák keletkezésének kockázatát, de a jelenleg is szedők-nél marginálisan magasabb volt a kockázat (RR 1,33, 95% CI 1,03–1,73). A levonorgesztreltartalmú „trifázisos” szerek mellett viszont kiemelkedő volt a kockázat növekedése (RR 3,05, 95% CI 2,00–4,66, $p < 0,0001$).

Egy 44 emlőrákos, 12 méhnyakrákos, 11 kolorektális daganatos és 9 endometriumrákos tanulmány utólagos kiértékelése alapján amerikai kutatók úgy látták, hogy a különféle összetételű OF kis mértékben, de emeli az emlőrákkockázatot (OR 1,08, 95% CI 1,00–1,17). Az OF ugyanakkor kissé növeli a méhnyakrák kockázatát, viszont jelentősen csökkenti a kolorektális rák kockázatát (OR 0,86, 95% CI 0,79–0,95), és igen jelentősen csökkenti az endometriumrák kockázatát (OR 0,57, 95% CI 0,43–0,77) az OF-et soha nem használókhoz képest [23].

Egy Seattle-ben (Washington állam) végzett eset-kontroll vizsgálat szerint a jelenlegi OF-használat emeli az emlőrák kockázatát (OR 1,5, 95% CI 1,3–1,9) a soha nem szedőkhöz képest [24]. Az összefüggés erősebb volt az ER-pozitív tumorok esetében (OR 1,7, 95% CI 1,3–2,1), és gyengébb volt az ER-negatív daganatok esetében (OR 1,2, 95% CI 0,8–1,8), bár statisztikailag nem volt köztük különbség ($P=0,15$). A nagyobb dózisú ösztrogén, az etinodiol-diacetát vagy a trifázisos adagolásban lévő 0,75 mg noretindron még jelentősebben emelte a kockázatot. A legújabb, alacsony ösztrogéntartalmú OF nem emeli az emlőrákkockázatot.

Az amerikai Nemzeti Rákintézet (NCI) munkatársai, Dr. Wentzensen és Dr. Berrington de Gonzales 2015-ben írt rövid közleményükben egyenesen a „pill” gesztációjáról írtak: hogy jutunk el a születésszabályozástól a rákprevencióig [25]? Ugyanakkor a kutatók felhívták a figyelmet arra is, hogy az OF előnyeinek és kockázatainak felmérése nem könnyű feladat, mert a kérdés igen komplex: egyes hatások azonnal jelentkeznek, de más hatások (pl. a rák kockázatára kifejtett hatások) csak évtizedek múlva jelennek meg.

Ausztráliából olyan tanulmányt közöltek 2015-ben, melyben a különféle kombinált orális fogamzásgátlók által okozott, illetve az általuk megelőzött daganatokról adtak összefoglalást [26]. Bonyolult statisztikai számítások után az az eredmény alakult ki, hogy 2010-ben Ausztráliában 157 rák (105 emlő- és 52 méhnyakrák) következett be az 50 évnél fiatalabb nőknél OF-használat következtében [az összes emlőrák 0,7%-a és a méhnyakrák 6,4%-a, az 50 év alatti nők emlőrákjának 3,2%-a, és méhnyakrákjának 12,3%-a]. Ugyanakkor 31%-kal kevesebb endometriumrák és 19%-kal kevesebb petefészekrák jelent meg, ami azt jelenti, hogy a kombinált OF nélkül 1032 endometriumtumor és 308 ováriumtumor jelent volna meg Ausztráliában 2010-ben.

Bostoni kutatók az amerikai ápolónők – évtizedek óta folyó – szervezett és rendszeres vizsgálata (Nurses’ Health Study) során egyaránt értékelték a premenopauzális és a posztmenopauzális hormonadagolás fontosabb egészségügyi következményeit, és az időnkénti jelentéseket 2016-ban egyetlen tanulmányban foglalták össze [27].

2012-ben kb. 75 millió premenopauzális nő élt az USA-ban, a 15 és 44 éves kor közötti nők 80%-a használt valamikor valamiféle hormonális fogamzásgátlást, tehát annak hatásai és mellékhatásai népegészségügyileg is jelentősek. Az OF-et mostanában, ill. jelenleg is használók körében növekedett a kardiovaszkuláris betegségek kockázata (főleg a dohányosoknál és a hipertóniásoknál), de ennek növekedése az általában egészséges és nem dohányzó nők körében igen csekély volt, ezért az OF változatlanul a nem kívánt terheségek megelőzésének legjobb eszköze maradt. Nőtt viszont a premenopauzális korban keletkező melanóma kockázata és az emlőrák kockázata is, kissé csökkent a kolorektális rák, és igen jelentős mértékben csökkent a petefészekrák kockázata. Az emlőrák kockázatának növekedése eltért a nők életkora, az alkalmazás hossza és tartama, az abbahagyástól eltelt idő, valamint a gyógyszerkészítmények szerint. (A különféle gyógyszerek miatt a követés igen nehéz, mivel pl. az USA-ban 227 féle OF-készítmény volt már eddig törzskönyvezve.)

Az egyik legújabb – óriási anyagot feldolgozó – tanulmány Dániából származik, ahol 10,9 éven keresztül követtek csaknem 1,8 millió (!) 15 és 49 év közötti nőt (ami megfelel 19,6 millió személy/évnek). A megfigyelési idő alatt 11 517 emlőrák keletkezett, ami a kontrollokkal való összehasonlításban arra utal, hogy az OF-szedők emlőrákjának relatív kockázata a soha nem szedőkhöz képest 1,20, azaz enyhén magasabb volt (95% CI 1,14–1,26) [28]. Az OF abbahagyása után a kockázat csökkent, de azért jó darabig fennmaradt.

Legújabban a Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC) 74 862 premenopauzális nő adatait követte, melynek során 1245 invazív emlőrák keletkezett [29]. Többváltozós Cox regressziós modell használatával számították ki az emlőrák-kockázatot. Ez volt az első olyan vizsgálat, melyben sikerült igazolni az egyedüli progesztintartalmú OF és a hormonreceptor-pozitív emlőrákok közötti összefüggést: a kizárólag progesztintartalmú, 5 évet meghaladó OF-szedés emelte az ER+ emlőrákok (kockázati arány [hazard ratio, HR] 1,59, 95% CI 1,09–2,32, $P_{trend}=0,03$) és az ER+/PR+ emlőrákok (HR 1,63, 95% CI 1,07–2,48, $P_{trend}=0,05$) kockázatát, de nem befolyásolta sem az ER-, sem az ER-/PR- daganatok kockázatát. Viszont a kombinált (ösztrogén-progesztin) orális fogamzásgátlás az ER- és ER-/PR- emlődaganatok szaporodásával volt kapcsolatban és nem befolyásolta az ER+ és ER+/PR+ daganatok kockázatát.

A National Institutes of Health (Bethesda, Maryland) kutatói annak néztek utána 2018-ban megjelent tanulmányukban, hogy az OF használatának hossza és a különféle daganatok közötti összefüggést mennyire befolyásolja az ezeket használó asszony életmódja, pl. dohányzás, testsúly, edzés stb. [30]. Legalább 100 000, fogamzásgátlót használó nő adatait dolgozták fel: 1241 petefészekrák, 2337 endometriumrák, 3507 kolorektális rák és 11 114 emlőrák került kimutatásra. Kiderült, hogy a petefészekrák kockázata – az életmód lényeges eltérései ellenére – jelentősen csökken a legalább 10 évig tartó OF-használat után (HR 0,60, 95%

1. TÁBLÁZAT. A különböző orális fogamzásgátlók különböző hosszúságú használata és az emlőrák keletkezésének relatív kockázata (RR), illetve esélyhányadosa (OR) az irodalomban megjelent nagyobb tanulmányok szerint

Szerző	Irodalom	RR (vagy OR)	95% CI
Fasal	2	1,1–2,5	
Pike	3	2,2	
Royal College	4	1,19	
Vessey	5	0,96	0,59–1,63
Pike	6	akár 4,9	
CASH study	7	1,0	
Knowlden	11	1,43–1,74	
Committee on the Relationship...	12	1,0–1,4	
CGHFBC	13	1,24	1,15–1,33
Hankinson	14	1,11	0,94–1,32
Kumle	15	1,20	1,1–1,4
Marchbanks	16	1,00	0,8–1,3
Vessey	17	1,00	0,8–1,1
Hannaford	18	0,98	0,87–1,10
Kahlenborn	20	1,19 (OR)	1,09–1,29
Hunter	22	1,33	1,03–1,73
Gierisch	23	1,08 (OR)	1,00–1,17
Beaber	24	1,50 (OR)	1,3–1,9
Mørch	28	1,20	1,14–1,26

CI 0,47–0,76, P_{trend}<0,001). Ugyanígy jelentősen csökkent az endometriumrák kockázata (HR 0,66, 95% CI 0,56–0,78, P_{trend}<0,001), de a kedvező hatás a dohányosoknál, a nagyobb testsúlyúaknál, és a ritkábban edzőknél még jelen-

tősebb volt. Kijelentették, hogy az OF-nek az emlőrákra és a kolorektális rákra gyakorolt hatása „leginkább nulla volt”, ezért a tanulmány végén úgy fogalmaznak, hogy „az orális fogamzásgátlás a különböző daganatos kockázatokat hordozó nőknél kedvező kemoprevenciós hatású lehet”.

Végül meg kell jegyezni, hogy a – bár nem orális fogamzásgátló, de gyakran használt – levonorgesztrelt kibocsátó intrauterin fogamzásgátló eszköz 93 843 nő megfigyelése alapján alig-alig emelte az emlőrák kockázatát (RR 1,19, 95% CI 1,13–1,25) [31].

KONKLÚZIÓ

Az irodalmi áttekintésből egyértelműen levonható az a következtetés, hogy az orális fogamzásgátlás valóban kissé befolyásolja az emlőrák keletkezésének kockázatát. Jelentősebben emeli az emlőrák megjelenését a hosszú idejű fogamzásgátlás, a nagyon fiatal korban elkezdett fogamzásgátlás, vagy a jelenleg (vagy a közelmúltban) is folyó fogamzásgátlás. Az emlőrák relatív kockázatának növekedése a különböző eset-kontroll és egyéb vizsgálatok szerint kb. 1,10 és 1,25 körüli értékre tehető (1. táblázat), mely az OF abbahagyása után az évek múlásával fokozatosan, gyakorlatilag a nullára csökken. Az abszolút kockázat nagyon kicsi, hiszen a legújabb számítások szerint kb. 7690 nőnek kell legalább 1 évig OF-et használni, hogy egyetlen extra emlőrák keletkezzen [28]. Az OF és az emlőrák összefüggése néha nem egyértelmű, nehezen bizonyítható, hiszen függ a fogamzásgátlók összetételétől, különböző dózisaitól, adagolási módjaitól, a használat időtartamától, a használat óta eltelt időtől, az egyéni (örökölt, szerzett) tényezőktől stb. A nőgyógyászati daganatok (petefészekrák, méhtestrák) kockázatának jelentős csökkenése viszont meghaladja a különféle fogamzásgátlók hátrányait (enyhén emelkedett emlőrákkockázat, tromboembóliás szövődmények, szívinfarktus stb.). A nem kívánt terhességek és az ezzel járó abortuszok millióinak elkerülése végett a korszerű orális fogamzásgátlás – megfelelő körülményekkel, az arra alkalmas nők megfelelő kiválasztásával, rendszeres ellenőrzéssel – továbbra is javasolható.

IRODALOM

1. Vessey MP, Doll R, Jones K, et al. An epidemiological study of oral contraceptives and breast cancer. *Br Med J* 1:1757–1760, 1979
2. Fasal E, Paffenbarger RS Jr. Oral contraceptives as related to cancer and benign lesions of the breast. *J Natl Cancer Inst* 55:767–773, 1975
3. Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT, et al. Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br J Cancer* 43:72–76, 1981
4. Royal College of General Practitioners. Breast cancer and oral contraceptives: findings in Royal College of General Practitioners' study. *Br Med J* 282:2089–2093, 1981
5. Vessey MP, McPherson K, Doll R. Breast cancer and oral contraceptives: findings in Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Br Med J* 282:2093–2094, 1981

6. Pike MC, Henderson BE, Krailo MD, et al. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 2:926–930, 1983
7. Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 315:405–411, 1986
8. Prentice RL, Thomas DB. On the epidemiology of oral contraceptives and disease. *Adv Cancer Res* 48:285–401, 1987
9. Kay CR. Latest views on pill prescribing. *J R Coll Gen Pract* 34:611–614, 1984
10. Chilvers CED, Deacon JM. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Cancer* 61:1–4, 1990
11. Knowlden HA. The pill and cancer: a review of the literature. A case of swings and roundabouts? *J Adv Nurs* 15:1016–1020, 1990
12. Committee on the Relationship Between oral Contraceptives and Breast Cancer, Division of Health Promotion and Disease Prevention. Oral Contra-

- ceptives & Breast Cancer. Washington (DC): National Academies Press (US) 1991. ISBN: 0-309-59763-3, 1991
13. 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* 347:1713–1727, 1996
 14. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control* 8:65–72, 1997
 15. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, et al. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:1375–1481, 2002
 16. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 346:2025–2032, 2002
 17. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer* 95:385–389, 2006
 18. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptive: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *Br Med J* 335:651–654, 2007
 19. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonz  les A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 370:1609–1621, 2007
 20. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, et al. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 81:1290–1302, 2006
 21. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 16:631–650, 2010
 22. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19:2496–2502, 2010
 23. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22:1931–1943, 2013
 24. Beaber EF, Buist DS, Barlow WE, et al. Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age. *Cancer Res* 74:4078–4089, 2014
 25. Wentzensen N, Berrington de Gonzalez A. The Pill's gestation: from birth control to cancer prevention. *Lancet Oncol* 16:1004–1006, 2015
 26. Jordan SJ, Wilson LF, Nagle CM, et al. Cancers in Australia in 2010 attributable to and prevented by the use of combined oral contraceptives. *Austr N Z J Public Health* 39:441–445, 2015
 27. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Exogenous hormone use: Oral contraceptives, postmenopausal hormone therapy, and health outcomes in the Nurses' Health Study. *Am J Public Health* 106:1631–1637, 2016
 28. M  rch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 377:2228–2239, 2017
 29. Busund M, Bugge NS, Braaten T, et al. Progestin-only and combined oral contraceptives and receptor-defined premenopausal breast cancer risk: The Norwegian Women and Cancer Study. *Int J Cancer* 142:2293–2302, 2018
 30. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA Oncol* 4:516–521, 2018
 31. Soini T, Hurskainen R, Gr  nman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 124:292–299, 2014