

Risiko for udvikling af mamma cancer efter brug af ren gestagen prævention

Af

Hanne Højtorp Sørensen og Lene Buchholt Hald

Juni 2015

Indhold

Indledning	3
<i>Østrogen og gestagen fysiologi og patofysiolog</i>	3
<i>Gestagenpræparater</i>	3
Metoder	5
Resultater	6
<i>Mirena</i>	6
<i>Implanon og injektion</i>	7
<i>Gestagenholdige orale kontrceptiva</i>	8
Diskussion	8
Konklusion og perspektivering	10
Litteraturliste	11

Indledning

Mamma cancer er den hyppigste kræftform hos kvinder i Danmark. Der er årligt 5000 nye tilfælde, og der dør årligt ca. 1200 kvinder af sygdommen. Det er en sygdom, der ses med stigende hyppighed fra 25-30 års alderen, og hyppigst fra 60 års alderen (1).

Østrogen og gestagen fysiologi og patofysiologi

I normalt brystvæv har østrogen og progesteron en væksthæmmende virkning på flere måder. Østrogens hovedfunktion er at fremkalde celle differentiering og vækst af de kvindelige kønsorganer herunder mammae. Progesteron er primært et graviditetshormon, som fremmer udviklingen af lobuli og alveoler i brystvævet og inducerer differentiering til mælkeproducerende kirtler (2).

Det er velkendt, at østrogen har en inducerende effekt på udviklingen af mamma cancer, en stor del af disse tilfælde er østrogenfølsomme og bliver behandlet med antiøstrogen. Især østrogenbehandling omkring menopausen er fundet at øge risikoen for mamma cancer, men også p-piller (kombinationspræparater) er vist i nogen grad at kunne øge risikoen (3). Den carcinogene effekt af østrogen er en følge af to faktorer: 1. En mitogen effekt, som ved enhver celledeling kan inducere mutationer og dermed dannelse af cancer celler. 2. En direkte carcinogen effekt af østrogens metabolitter, som kan forårsage DNA skade og dermed mutationer (4).

Effekten af progesteron alene er ikke undersøgt i samme grad. Der er publiceret flere studier, hvor man har undersøgt effekten af perimenopausal hormonterapi på risikoen for udvikling af mamma cancer. Man har fundet, at østrogen og progesteron i kombination øger celledelingen mere end østrogen alene og at samme kombination øger risikoen for mamma cancer mere end østrogen alene. Således kunne man forestille sig, at progesteron har en tumor inducerende effekt (5).

Formålet med dette litteraturstudie er, at undersøge, om der er øget forekomst af mamma cancer efter brug af ren gestagen prævention.

Gestagenpræparater

På det danske marked findes gestagenpræparater med forskelligt indholdsstof og i forskellige dispenseringsformer. De anvendes som kontraception, perimenopausal hormonterapi eller som behandling

af blødningsforstyrrelser. Gestagener kan virke svangerskabsforebyggende på flere måder. Cervikalslimen gøres uigennemtrængelig for sædceller og endometriet gøres atrofisk. I tilstrækkelig dosis hæmmer gestagen ovulationen, idet sekretionen af FSH og LH hæmmes (6).

Følgende gestagen præparater er markedsførte i Danmark (7):

Mirena intrauterint indlæg (LNG-IUD) med indholdsstoffet levonorgestrel (2. generations gestagen) kom på markedet i 1993 først under navnet Levonova og skiftede senere til Mirena i år 2000. Præparatet indeholder 52 mg levonorgestrel, placeres intrauterint og frigiver 20 µg dagligt i fem år. Ifølge opgørelse fra Statens Serum Institut (SSI)* er der i Danmark solgt ca. 150.000 LNG-IUD i løbet af de sidste fem år. Antallet er således også et estimat af antallet af aktuelle brugere i Danmark.

Jaydess intrauterint indlæg indeholder som Mirena levonorgesterel, men kun 13,5 mg. Den kom på markedet i 2013 og anvendes hovedsagligt som alternativ til Mirena til nullipara pga et mindre indføringshylster.

Implanon er et implantat til indsættelse subdermalt, oftest på indersiden af overarmen. Det blev markedsført første gang i 1999 indeholder etonogestrel (3. generations gestagen), som ligeledes frigives kontinuerligt. Implantatet kan sidde i tre år. Der er solgt ca. 1600 implantater i løbet af de sidste 3 år, således formentlig samme antal aktuelle brugere i Danmark.

Depo-Provera kom på markedet i 1977 og er en injektionsvæske indeholdende 150 mg medroxyprogesteronacetat (langtidsvirkende 2. generations gestagen), som injiceres dybt intramuskulært hver 3. måned. Der er i Danmark i gennemsnit solgt ca. 8500 injektioner årligt gennem de sidste fem år, hvilket svarer til 2100 aktuelle brugere, idet vi antager at præparatet bruges kontinuerligt.

Af gestagenholdige orale kontraktiva findes to typer; Cerazette (markedsført 1998) og Mini-Pe (markedsført 1995). Cerazette er et højdosispræparat, som indeholder 75 µg desogestrel (3. generations gestagen) og tages 1 stk dagligt uden pause. Der er solgt ca. 71.300 pakninger i 2013, hvilket svarer til ca. 17.825 aktuelle brugere. Der findes flere substitutionspræparater, som også indgår i opgørelsen. Mini-Pe er et lavdosispræparat, som indeholder 0,35 mg norethisteron (1. generations gestagen) og tages ligeledes 1 stk dagligt uden pause. Der er solgt 30.000 pakninger i 2013, hvilket svarer til 17.800 aktuelle brugere. Der findes substitutionspræparater, som ligeledes indgår i opgørelsen (medstat.dk og produktresume.dk)

Tabel 1: Præparatoversigt

Præparat	Jaydess	Mirena	Implanon	Depoprovera	Cerazette	MiniPe
Administrationsvej	IU	IU	Subdermalt	IM	PO	PO
Indhold	LNG 13,5 mg	LNG 52 mg	Etonogestrel 68 mg	Medroxy- progesteronacetat 150 mg	Desogestrel 75 µg	Norethisteron 35 µg
Daglig dosis		20 µg			75 µg	35 µg
Plasmakoncentration (picogram/ml)	162	150- 200	472-1270 efter 1 år 200 efter 3 år 160	-	-	-

Metoder

Artikler er fundet ved søgning på databasen PubMed. Inklusionskriterier for artiklerne var, at de skulle omhandle:

1. undersøgelse af enten LNG-IUD, Implanon, Depoprovera eller gestagenholdige orale kontrceptiva
2. undersøge risiko for udvikling mamma cancer efter brug af ovenstående
3. undersøgelse af raske kvinder.

Eksklusionskriterier var :

1. artikler før 1995
2. artikler om perimenopausal hormonterapi
3. artikler, hvor deltagerne allerede ved studie start havde diagnosen mamma cancer

Ved søgning på "levonorgestrel" AND "risk" AND "breast cancer" fik man 76 resultater. Ved gennemlæsning af overskrifter og evt abstracts sorterede vi langt de fleste studier fra idet de ikke var relevante for denne opgave. Vi endte med tre relevante studier med LNG-IUD.

Der er desuden søgt på ordene "progestin-only", "gestagen contraception", "desogestrel", i kombination med "breast cancer" og "risk". Disse søgninger gav relativt mange hits, hvoraf mange ikke var relevante for denne opgave. Vi har gennemlæst overskrifter og abstracts og ud valgt artikler omhandlende

gestagenpræparater eller omhandlende orale kontræceptiva inkl. minipiller, men hvor data for minipiller var analyseret separat. Vi endte med 3 artikler vedrørende injektion og implanon og 2 artikler vedrørende minipiller.

Resultater

Mirena

Der er foretaget flere studier med formålet at undersøge, om der er øget risiko for mamma cancer ved brug af LNG-IUD.

Backman T et al (8) har i 2005 foretaget et kohorte studie med dette formål. 17360 kvinder som har fået opsat LNG-IUD i perioden 1990-1993 indgår i undersøgelsen. I det Finske Cancer Register har man fundet hvor mange af disse kvinder, der har fået af mamma cancer i perioden 1990-2000. Dette er sammenlignet med incidensen af mamma cancer for den kvindelige baggrundsbefolkning i 1998. Man har udelukkende analyseret data på kvinder i alderen 30-54 år, da incidensen af mamma cancer i kohorten var for lav i de andre aldersgrupper. Man finder, at der ikke er signifikant forskel, hverken for hele gruppe eller når der stratificeres for alder.

I 2011 foretog Dinger J et al (9) et retrospektivt case- kontrol studie, med det formål at af- eller bekræfte hypotesen, at LNG-IUD brugere har 1,5 gange øget risiko for mamma cancer ift. kobber IUD brugere. Det antages, at kobber IUD ikke har indflydelse på udviklingen af mamma cancer. Der er fundet 5000 cases, som er kvinder under 50 år med mamma cancer diagnosticeret i perioden 2000-2007. Dertil er fundet 20.000 kontroller, som er tilfældigt udvalgte fra CPR register matchet på alder og bopæl. Der er inkluderet 4 kontroller til hver case. Alle deltagere har udfyldt et spørgeskema omhandlende disponerende faktorer for udvikling af mamma cancer. Som forventet, er cases og kontroller forskellige ift. disponerende faktorer. Man finder ikke en signifikant forskel på risikoen for mamma cancer hos LNG-IUD brugere sammenlignet med kobber IUD brugere, hverken blandt nuværende brugere eller tidligere brugere.

Soini T et al (10) har i 2014 publiceret et kohorte studie der havde til formål, at undersøge risikoen for udvikling af forskellige kræfttyper – herunder mamma cancer – ved brug af LNG-IUD. Man har via medicinregistre fundet alle kvinder mellem 30 og 49 år, som har fået tilskud til LNG-IUD pga. menoragi i 1994-2007, ca. 94.000. Disse kvinders incidens af cancer er sammenlignet med baggrundsbefolkningens. Man fandt en signifikant øget incidens blandt disse LNG-IUD brugere på 1,19 (CI 1,13-1,25) ift.

baggrundsbefolkningen. For de kvinder, der har haft to eller flere LNG-IUD er incidensratioen 1,40 (CI 1,24-1,57). For at tage højde for confounding har man set på selvrapporterede nationale sundhedsdata og sammenlignet risikoprofilen for LNG-IUD brugere med ikke LNG-IUD brugere ift udvikling af mamma cancer. Man fandt at LNG-IUD brugere have en højere socioøkonomisk status, havde lavere BMI, var oftere ikke-rygere og drak mere alkohol end ikke LNG-IUD brugere.

Implanon og injektion

I 2012 undersøgte Li C et al (11) ved et case kontrol studie gestagen injektions effekt på udvikling af mamma cancer hos kvinder ml 20 og 44 år. Man inkluderede via USA's Nationale Cancer Institut 1028 kvinder diagnosticeret med invasiv brystkræft ml juni 2004 og juni 2010. Dertil blev matched 919 kontroller. Undersøgelsens deltagere blev personligt interviewet mht brug af prævention, tidligere sygdomme, BMI og familiær disposition til mamma cancer. Ved analyse af data udregnede man OR, med justering for hvad man vurderede er de fem vigtigste potentielle confoundere; alder, BMI, antal fuldførte graviditeter, varighed af brug af orale kontrceptiva og tidligere screenings mammografi. Man fandt ikke en signifikant forskel på risikoen for mamma cancer når man sammenlignede aldrig- brugere af gestagen injektion med tidligere eller nylige (<5 år) brugere (OR hhv 1,2 og 1,5). Kun når man sammelignede aldrig gestagen injektions brugere med kvinder der for nylig havde brugt præventionsformen i mere end 12 måneder fandt man en signifikant øget risiko for mamma cancer med OR 2,2 (CI 1,2;4,2).

Poosari A et al (12) publicerede i 2014 et kohortestudie med det formål at undersøge sammenhængen mellem brug af hormonale kontrceptiva og cancer mamma hos Thailandske kvinder. 11414 kvinder ml 30 og 69 år blev inkluderet i løbet af perioden 1990-2001 og fulgt indtil 2011. Kvinderne kom alle fra samme geografiske område i Thailand. I followup perioden blev der fundet 70 tilfælde af mamma cancer. Ved inkludering i studiet blev alle interviewet vedrørende familiær disposition, brug af hormonal kontrceptiva, ægteskabelig status, fødsler, amning og menarke. De statistiske analyser justeres i forhold til de confoundere, man fik oplyst om ved interviewet. I kohorten var der 2153 kvinder som aldrig havde brugt hormonal prævention, 3091 havde anvendt gestagen injektion og 200 som havde brugt implanon. Injektionsbrugerne havde RR på 1,25 og implanon brugerne RR på 0,96 i forhold til aldrig brugerne. Ingen af ovennævnte værdier var statistisk signifikante.

I 2004 publicerede Strom B et al (13) et studie med formålet at undersøge risikoen for udvikling af mamma cancer ved brug af injektion gestagen og implanon. Studiet er et case-kontrol studie med 4575 cases med primær invasiv mamma cancer diagnosticeret fra juli 1994 til april 1998. 4682 kontroller blev tilfældigt udvalgt fra samme geografiske område og matchet på alder og race. Kvinderne var mellem 35 og 64 år. Ved

inklusion i studiet blev deltagerne interviewet vedrørende brug af hormonal kontrceptiva og adskillige potentielle confoundere. Der fandtes ingen signifikant forskel på risikoen for cancer mamma, hverken for injektion-gruppen (OR 0,87, CI 0,66;1,15) eller for implanon-gruppen (OR 0,67, CI 0,21;2,13). Man har justeret for syv potentielle confoundere, men uden at det påvirkede resultaterne. Man har også analyseret data for forskellige subgrupper (fx nylige brugere, unge, ældre mv) uden at der er fundet signifikant øget risiko.

Gestagenholdige orale kontrceptiva

I 2002 blev af Kumle M et al (14) der udgivet et norsk-svensk studie omhandlende orale kontrceptiva og risiko for mamma cancer. 103.027 30-49 årige kvinder deltog i studiet. De blev inkluderet i perioden 1991-1992 og blev fulgt indtil 1999. Ved studiets start fik kvinderne tilsendt et spørgeskema vedrørende brug af orale hormonale kontrceptiva mv. Oplysninger om tilfælde af mamma cancer blandt deltagerne blev indhentet fra de nationale cancer registre. Resultaterne stratificeres efter typen af hormonal kontrceptiva og der er udregnet RR for risiko for udvikling af mamma cancer for brugere af gestagenholdige orale kontrceptiva. Når der korrigeres for multiple mulige confoundere findes der ikke signifikant øget risiko (RR 1,1, CI (0,8-1,7)). Det fremgår ikke af studiet om der er tale om høj- el lavdosis minipiller.

Dumeaux V et al (15) publicerede i 2003 et norsk kohorte studie med samme formål og metode som ovenstående. 96362 kvinder ml 30 og 70 år blev inkluderet i perioden 1991-1997. Data blev indhentet via udsendte spørgeskemaer til deltagerne. Cancer diagnoser blev igen indhentet via det nationale cancer register ved follow-up i 1999. Resultaterne for undergruppen af brugere af gestagen præparater viser ikke signifikant forskel. Heller ikke her fremgår det, om der er tale om brugere af høj- eller lavdosis minipiller.

Diskussion

Vores metode i form af litteratursøgning om emnet, kan have begrænsninger. Ved søgning i databasen fik vi mange hits på vores søgeord og der var således behov for gennemlæsning af mange overskrifter og abstracts for at finde relevante artikler. Vi søgte på så mange ord og kombinationer som muligt. Vores fravalg af artikler før 2000 kan også have udelukket relevante artikler.

Gestagen præparaterne har forskellige indholdsstoffer og anvendes af forskellige grupper af fertile kvinder. LNG-IUD er det mest anvendte gestagen præparat i Danmark og anvendes langt oftest af kvinder, der har født. Endvidere har de ikke været på markedet i så mange år, at den fulde effekt af en eventuel risikoøgning

har slået igennem. Gestagenholdige orale kontrceptiva giver ofte blødningsforstyrrelser og er sjældent førstevalgspræparat. Implanon og injektion anvendes sjældent i Danmark og nok oftest af yngre kvinder. Således er kvinderne langt oftest udsat for eksponering på et helt andet tidspunkt i livet end de får diagnosticeret mamma cancer. Dette gør det vanskeligt, at finde et studie design, som kan afdække en eventuel sammenhæng.

Man ved, at der er mange faktorer, der påvirker risikoen for mamma cancer fx menarke, paritet, alder ved første fødsel, amning, BMI, alkoholindtag, rygning, socioøkonomisk status, motion og familiær disposition. I case-kontrol studierne forsøger man at tage højde for dette ved at matche cases og kontroller bedst muligt, men oftest er de kun matchet i forhold til alder og evt geografisk område. Dette gør, at grupperne ikke er helt sammenlignelige, men man forsøger statistisk at korrigere for dette. Ligeledes finder man, at i kohortestudierne er cases anderledes end resten af populationen i forhold til ovennævnte risikofaktorer.

I alle studierne er der anvendt selvrapporing enten ved interviews eller ved spørgeskemaer. Validiteten af data er dermed afhængig af deltagernes hukommelse og korrektheden af de oplysninger, der er givet. Dette giver mulighed for recall-bias både i forhold til confoundere og i forhold til eksponeringen. Mange kvinder vil i løbet af deres fertile år have anvendt flere forskellige former for hormonale kontrceptiva, og det er ikke muligt at skelne mellem hvilken eksponering, der evt giver øget risiko.

I Backmans studie sammenligner man incidensen af mamma cancer hos LNG-IUD brugere med incidensen hos baggrundsbefolkningen. Man kunne forestille sig, at brugerne er anderledes end baggrundsbefolkningen i forhold til førnævnte talrige confoundere. Hvis det er tilfældet gør det resultatet mindre pålideligt. Ligeledes må der være LNG-IUD brugere i baggrundsbefolkning, hvilket også vil skævvride resultaterne, i retning af at en eventuel øget risiko for mamma cancer i LNG-IUD gruppen bliver mindre end den reelt er, hvis der er tale om en rimelig procentdel. Forfatterne estimerer dog, at denne procentdel er mindre en 10 pct og dermed ikke af betydning.

I Dingers studie anvender man kobber spiral brugere som reference gruppe og forfatterne antager, at dette præparat ikke har indflydelse på udviklingen af mamma cancer. Om dette er vel undersøgt vides ikke, og der ikke angivet en reference som dokumentation for dette udsagn. Man antager endvidere, at risikoprofilerne for LNG-IUD og kobber spiral brugere er ens, men det dokumenteres heller ikke i artiklen.

Soini T finder som den eneste en signifikant øget risiko for mamma cancer efter brug af LNG-IUD. Et kritikpunkt af dette studie kunne være, at de inkluderede kvinder har fået spiralen på indikationen menoragi. Kvinder med menoragi har et højere niveau af østrogen end kvinder uden menoragi, hvilket i sig

selv kan øge risikoen for mamma cancer. Således vil denne confounder give en falsk forhøjet risiko for mamma cancer ved brug af LNG-IUD.

Li C finder som den eneste en øget risiko for mamma cancer efter brug af gestagen injektion hos brugere i mere end 12 måneder sammenlignet med aldrig brugere. Der er dog tale om et meget lille antal cases (32) og kontroller (15) og OR på 2,2 har et meget bredt sikkerhedsinterval på 1,2;4,2, med nederste grænse tæt på 1. Værdien af dette resultat er derfor begrænset.

Tabel 2: Oversigt over studier.

Studie	Backman, 2005	Dinger, 2011	Soini, 2014	Li, 2012	Poosari, 2014	Strom, 2004	Kumle, 2002	Dumeaux, 2003
Præparat	LNG-IUD	LNG-IUD	LNG-IUD	Depo-provera	Depo-provera /implanon	Depo-provera /implanon	Gestagen orale kontraceptiva	
Størrelse	17360	25565	93843	1947	3091/200	9257	3435	Ca 8000***
Type	Kohorte	Case-kontrol	Kohorte	Case-kontrol	Kohorte	Case-kontrol	Kohorte	Kohorte
Resultat	*	OR 0,99	IR 1,19	1,2	RR 1,26/0,96	OR 0,87(0,67	RR 1,1	RR 1,14
CI	**	(0,88-1,12)	(1,13-1,25)	(0,9-1,6)	(0,56-2,8)/(0,12-7,73)	0,66-1,15)/(0,21-2,13)	(0,8-1,6)	(0,77-1,7)
Kommentar	-ikke sign forskel -er gr sammenlignelige?	- kontrol gruppe kobber spiral ok?	-indikation for LNG-IUD menoragi -sign forskel	-sign forskel i lille undergrupper	-få cases	-få cases og kontroller	-lille antal gestagen brugere	-lille antal gestagen brugere

*Resultaterne er angivet i en figur som incidens rate for hhv LNG-IUD brugere og baggrundsbefolkningen.

Der findes ikke signifikant forskel.

** CI er kun visuelt angivet ***Beregnet ud fra 55.262 kvindeår i en 7 års undersøgelse.

Konklusion og perspektivering

Ved dette litteraturstudie har vi fundet to publikationer, hvori man har fundet en signifikant øget risiko for mamma cancer ved brug af ren gestagen prævention. Begge studier er dog behæftet med mulige fejkilder, hvorfor vi konkluderer, at større studier med sammenlignelige grupper er nødvendige før man endeligt kan

udtale sig om denne mulige sammenhæng. Ligeledes er de studier, der ikke viser en sammenhæng også behæftet med mulige fejlkilder. Det er vanskeligt, at designe et studie, som tager højde for alle confoundere og kilder til bias. Et randomiseret, dobbeltblindet studie, som anses for værende det mest valide, er af etiske årsager ikke muligt at gennemføre. Desuden ligger der en udfordring i at undersøge sammenhæng mellem en eksponering og et outcome hvor andre lignende eksponeringer (andre former for hormonal kontrceptiva) også kan have betydning for outcome.

Set i forhold til klinisk praksis i Danmark, giver denne undersøgelse ikke anledning til ændring af anbefalinger for brug af ren gestagen prævention.

Litteraturliste

1. www.cancer.dk
2. Rhoades and Tanner: Medical Physiology
3. Knutson T et al: Tracking Progesterone receptor-mediated actions in breast cancer. *Pharmacology & Therapeutics* 142 (2014) 114-125.
4. A. Laufranchi: Normal Breast Physiology: The Reason Hormonal Contraceptives and Induces Abortion Increase Breast-Cancer Risk
5. Storm B et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception* 69 (2004) 353-360.
6. www.medicin.dk
7. www.produktresume.dk, www.medstat.dk
8. Backman T et al: Use of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System and Breast Cancer. *Obstetrics & Gynecology* vol. 106, No 4, OCTOBER 2005.
9. Dinger J et al: Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception* 83 (2011) 211-217.
10. Soini T et al: Cancer Risk in Women Using the LEvonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Finland. *Obstetrics & Gynecology* vol. 124, NO. 2, PART 1, AUGUST 2014.

11. Li C et al: Effect of Depo-Medroxyprogesterone Acetate on Breast Cancer Risk among Women 20 to 44 Years of Age. *Cancer Res*; 72(8) April 15, 2012
12. Poosari A et al: Hormonal Contraceptives Use and Breast Cancer in Thai Women. *J Epidemiol* 2014;24(3):216-220.
13. Storm B et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception* 69 (2004) 353-360.
14. Kumle M et al: Use of Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. Vol 11, 1375-1381, November 2002.
15. Dumeaux V et al: Breast Cancer and Specific types of oral contraceptives: A large Norwegian cohort study. *Int. J. Cancer*: 105, 844-850 (2003).