

Vplyv kombinovanej hormonálnej antikoncepcie na malignity

Vladimír Cupaník

Nielen kombinovaná hormonálna antikoncepcia, ale moderná antikoncepcia ako taká je v SR na ústupe. Kým v roku 2008 užívalo na Slovensku 22,3 % žien vo fertilnom veku hormonálnu antikoncepciu, v roku 2017 dosiahol pokles 12,2 %. Za uvedenými faktami treba vidieť silnú antihormónovú lobby aj nedôveru časti odbornej spoločnosti k hormonálnej antikoncepcii. Ide najmä o výhrady pre obavy z trombembolických komplikácií. V článku rozoberáme vzťah kombinovanej hormonálnej antikoncepcie k rizikám vzniku rakoviny prsníka, krčka maternice, endometriálneho a ovariálneho karcinómu aj karcinómu hrubého čreva. Z klinických štúdií vyplýva nízky nárast rizika rakoviny prsníka, ktorý však potrebuje byť interpretovaný v kontexte benefitov hormonálnej antikoncepcie. Existuje málo štúdií, ktoré skúmajú vzťah medzi kombinovanou hormonálnou antikoncepciou a rizikom cervikálneho karcinómu u HPV pozitívnych žien. Na druhej strane sa potvrdilo u užívateľiek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie zníženie rizika vzniku ovariálneho a endometriálneho karcinómu aj zníženie rizika kolorektálneho karcinómu. Riziká a benefity hormonálnej antikoncepcie sú známe a pomerne jasné. Našou snahou je podať objektívne informácie s cieľom pomôcť zaujať správne stanovisko k preskripcii hormonálnej antikoncepcie.

Kľúčové slová: kombinovaná hormonálna antikoncepcia, karcinóm prsníka, karcinóm krčka maternice, endometriálny karcinóm, ovariálny karcinóm, kolorektálny karcinóm

The impact of combined hormonal contraceptives on the malignity

Not only combined hormonal contraceptives but modern contraception as such is in decline in Slovakia. While in Slovakia in the year 2008, 22.3 % of women in fertile age used hormonal contraception, in 2017 it was only 12.2 %. Behind the facts mentioned above, we need to see a strong anti-hormone lobby as well as a lack of confidence in a part of the professionals about hormonal contraception. These are, in particular, concerns about possible thromboembolic complications. The article discusses the relationship of combined hormonal contraceptives to the risks of breast, cervical, endometrial and ovarian cancer, as well as colon cancer. Clinical studies have shown a low increase in the risk of breast cancer, which, however, needs to be interpreted in the context of the benefits of hormonal contraception. Few studies investigated the relationship between combined hormonal contraception and cervical cancer risk in HPV positive women.

On the other hand, a reduction in the risk of ovarian and endometrial cancer, as well as a reduction of the risk of colorectal cancer has been confirmed in users of combined hormonal contraception. The risks and benefits of hormonal contraceptives are known and relatively clear. Our goal is to provide objective information to help take the right position on prescribing hormonal contraceptives

Keywords: combined hormonal contraception, breast cancer, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, colorectal cancer

Gynekol. prax 2019; 17 (4): 205-209

V súčasnosti podľa odhadov asi 140 miliónov žien na celom svete užíva hormonálnu antikoncepciu. Toto číslo predstavuje približne 13 % žien vo veku od 15 do 49 rokov⁽¹⁾.

V Dánsku sa tento percentuálny podiel zvýšil z 24 % v roku 1995 na 39 % v roku 2012^(2,3).

V SR v roku 1995 užívalo hormonálnu antikoncepciu 7,1 %, v roku 2008 22,3 % a v roku 2017 už len 12,2 % žien⁽⁴⁾! Tradične vyšší počet užívateľiek hormonálnej antikoncepcie je v ČR: 1995: 19,4 %, 2008: 47,4 % a v roku 2016: 37,3 %. Za uvedenými faktami treba vidieť najmä silnú antihormónovú lobby aj nedôveru značnej časti odbornej spoločnosti k hormonálnej antikoncepcii. Ide najmä o výhrady pre obavy z trombembolických komplikácií. Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (KHA) obsahuje syntetické verzie ženských hormónov, takže môžu potenciálne zvyšovať riziko rakoviny.

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia je celosvetovo najčastejšou formou efektívnej a reverzibilnej antikoncepcie,

ktorá viedla v uplynulých desaťročiach k poklesu nežiaducich tehotností. KHA má významné nekontraceptívne zdravotné benefity, kam patrí napríklad zlepšenie akné a úprava dysmenorey. Napriek tomu užívanie tohto druhu antikoncepcie nie je bez zdravotných rizík.

Viacero klinických štúdií dokázalo vážne nežiaduce účinky v súvislosti s užívaním perorálnej KHA vrátane trombembolickej choroby, infarktu myokardu a náhle mozgovnej cievnej príhody.

Prirodzene sa vyskytujúce estrogény a progesterón stimuluje vývoj a nárast určitého druhu rakoviny (t. j. malignity, ktoré tvoria receptory pre tieto hormóny, napríklad rakovina prsníka). KHA obsahuje syntetické verzie týchto ženských hormónov, takže môžu potenciálne zvyšovať riziko rakoviny. Navyše perorálne kontraceptíva môžu zvýšiť riziko rakoviny krčka maternice zmeňovanou citlivosťou cervikálnych buniek na pretrvávajúcu infekciu vysokorizikóvymi typmi HPV (príčina prakticky všetkých nádorov krčka maternice).

Rakovina prsníka

Je známe, že estrogény potencujú rozvoj rakoviny prsníka u žien, zatiaľ čo úloha gestagénov je zložitejšia.

Napriek tomu zostávajú neistoty týkajúce sa vzťahu medzi užívaním KHA a rizikom rakoviny prsníka. Predchádzajúce prípadové štúdie preukázali pozitívnu súvislosť medzi užívaním KHA a rizikom rakoviny prsníka. V tých časoch však dávka estrogénu v kombinovaných (estrogénovo-gestagénových) hormonálnych kontraceptívach bola vyššia ako dnes a neboli dostupné produkty s novými gestagénmi a nové spôsoby podávania.

Nové metódy, ako napríklad vnútro maternicový systém uvoľňujúci levonorgestrel, antikoncepcné náplasti, vaginálne krúžky, implantáty s gestagénom a injekcie, predstavujú takmer tretinu všetkých hormonálnych antikoncepcných prostriedkov používaných v mnohých krajinách. Obavy zo zvýšenia rizika karcinómu prsníka, týkajúce sa obsahu gestagénu v hormonálnej antikoncepcii, vznikli, keď štúdie ukázali, že pridanie gestagénu pravdepodobne zvyšuje riziko rakoviny prsníka u postmenopauzálnych žien, ktoré dostávajú hormonálnu liečbu⁽⁶⁾.

Štúdie o riziku rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú hormonálnu antikoncepciu, sú často nekonzistentné a ich závery sa rôznia: žiadne riziko, riziko zvýšené o 20 %, resp. až o 30 %⁽⁶⁾. Väčšina štúdií rozdeľovala ženy podľa toho, či boli súčasné, nedávne alebo minulé užívateľky perorálnej antikoncepcie. Málo štúdií skúmalo špecifické kombinované perorálne kontraceptíva obsahujúce rôzne gestagény.

Najmä štúdie o novších produktoch, obsahujúcich desogestrel, gestoden alebo drospirenon nie sú dostatočne veľké na to, aby poskytli relevantné odhady rizika pre špecifické kombinácie. Nie sú dostatočne známe údaje o riziku rakoviny prsníka pri použití gestagénovej antikoncepcie alebo hormonálnej antikoncepcie neorálneho typu⁽⁶⁾.

Väčšina dôkazov o riziku užívania hormonálnych preparátov a vzniku karcinómu prsníka sa týka postmenopauzálnych žien. Obmedzené informácie naznačujú, že užívanie KHA v mladom veku môže predstavovať vyššie riziko než so začiatkom užívania neskôr⁽⁷⁾.

Analýza 150 000 žien⁽⁸⁾, ktoré sa zúčastnili v 554 epidemiologických štúdiách, ukázala, že ženy, ktoré niekedy užívali orálne kontraceptíva, majú ľahko (7 %) zvýšené relatívne riziko rakoviny prsníka v porovnaní so ženami, ktoré nikdy neužívali orálne kontraceptíva. U žien, ktoré v súčasnosti užívajú orálne kontraceptíva, sa toto riziko zvýši na 24 %, pričom na toto zvýšenie nemá vplyv dĺžka užívania. Pokles rizika bol zrejmy v skupine žien, ktoré mali časový odstup od ukončenia užívania orálnych kontraceptív viac ako 10 rokov.

Ďalšia štúdia, v ktorej bolo sledovaných viac ako 116 000 žien vo veku 24 – 43 rokov, zistila mierne zvýšenie rizika karcinómu prsníka⁽⁹⁾.

Takmer vo všetkých prípadoch však ženy užívali tzv. trojfázové kontraceptíva⁽¹⁰⁾. Aj ďalšia štúdia potvrdila zvýšenie tohto rizika pri trojfázovej perorálnej antikoncepcii⁽¹¹⁾.

V roku 2013 ekonomické a sociálne oddelenie OSN vykonalo analýzu rizika vzniku rakoviny prsníka u žien v reprodukčnom veku, ktoré užívali súčasne dostupnú hormonálnu antikoncepciu⁽¹²⁾. Autori v analýze porovnali ženy, ktoré nikdy neužívali hormonálnu antikoncepciu, so ženami, ktoré užívajú alebo užívali orálnu antikoncepciu. Relatívne riziko medzi týmito dvoma skupinami bolo 1,20 (95 % CI, 0,96 – 1). Riziko sa zvyšovalo

s dĺžkou užívania od 1,09 (95 % CI, 0,96 – 1,23) pre dĺžku užívania menej ako 1 rok až do 1,38 (95 % CI, 1,26 – 1,51) pri užívaní viac ako 10 rokov a bolo rovnaké pri rôznych preparátoch KHA.

Ženy, ktoré používali intrauterinné teliesko s levonorgestrelom (LNG-IUD), mali relatívne riziko vzniku karcinómu prsníka 1,21 (95 % CI, 1,13 – 1,33) v porovnaní so skupinou žien, ktoré nikdy neužívali hormonálnu antikoncepciu. Toto riziko nestúpalo s dĺžkou inzercie⁽¹²⁾.

Gierisch a spol.⁽⁶⁾ vykonali prehľad 6 476 citácií a analyzovali 44 štúdií zaoberajúcich sa rakovinou prsníka (19 dobrej kvality, 25 strednej a 3 nízkej kvality) a vyhodnotili vplyv orálnych kontraceptív na incidenciu rakoviny prsníka – 29 štúdií bolo prípadových, 14 kohortových a jedna štúdia bola súhrnnou analýzou, 15 štúdií prinieslo údaje o miernom, avšak významnom zvýšení incidencie rakoviny prsníka u užívateľiek orálnej antikoncepcie v porovnaní so ženami, ktoré antikoncepciu nikdy neužívali (OR, 1,08; 95 % CI, 1 – 1,17).

Dĺžke užívania antikoncepcie sa venovalo 14 štúdií. Ani jedna štúdia nenašla vzťah medzi dĺžkou užívania a vznikom rakoviny prsníka: 1 – 12 mesiacov (OR, 0,95; CI, 0,83 – 1,09); 13 – 60 mesiacov (OR, 1,03; CI, 0,92 – 1,15); 61 – 120 mesiacov (OR, 1,01; CI, 0,90 – 1,13); > 120 mesiacov (OR, 1,04; CI, 0,93 – 1,17). Heterogenita bola významná ($t = 5,84$, 19 DF, $P < 0,0001$).

V metaanalýze 11 štúdií autori sledovali čas od posledného užívania orálnej antikoncepcie. Výsledky potvrdili časovo závislý vzťah ako funkciu času od posledného užívania. Vyššie riziko bolo spojené s kratším časovým intervalom od skončenia užívania. OR blížiacie sa 1 (žiadny efekt): viac ako 20 rokov od užívania: 0 – 5 rokov od užívania: (OR, 1,21; CI, 1,04 – 1,41); 5 – 10 rokov od užívania: (OR, 1,17; CI, 0,98 – 1,38); 10 – 20 rokov od užívania: (OR, 1,13; CI, 0,97 – 1,31); > 20 rokov od užívania (OR, 1,02; CI, 0,88 – 1,18). Heterogenita bola významná ($\sigma = ,12$; $t = 4,95$, 11 DF, $P = 0,0004$).

Sila dôkazov, vplyvu užívania orálnych kontraceptív na incidenciu rakoviny prsníka je mierna. Do úvahy treba brať, že všetky štúdie boli observačné, kde môže hroziť riziko skreslenia z hľadiska na limity dizajnu štúdií. Sila dôkazov bola pre vplyv dĺžky užívania aj času od ukončenia užívania orálnych kontraceptív na riziko incidencie rakoviny prsníka slabá. Výsledky neboli konzistentné s vysokým stupňom heterogenity štúdií⁽⁶⁾.

V roku 2017 bola uverejnená v New England Journal of Medicine dánsko-škótska veľká prospektívna kohortová štúdia, ktorá potvrdila zvýšenie rizika rakoviny prsníka pri súčasných antikoncepcných tabletách⁽¹³⁾. Dánski a škótski autori sledovali 1,8 milióna žien priemerne 10,9 roka (celkovo 19,6 milióna osobo-rokov). U 11 517 z nich bola diagnostikovaná rakovina prsníka. Výskyt karcinómu prsníka na základe dánskej štúdie je 1 invazívny karcinóm prsníka na 7 690 žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu. Všetky ženy, ktoré buď stále užívajú alebo nedávno ukončili užívanie KHA, mali mierne zvýšené riziko (okolo 20 %) v porovnaní so ženami, ktoré nikdy KHA neužívali. Riziko kolíše s vekom. U žien mladších ako 35 rokov je toto riziko 1 : 50 000.

V porovnaní so ženami, ktoré nikdy nepoužívali hormonálnu antikoncepciu, relatívne riziko rakoviny prsníka u všetkých súčasných alebo nedávnych užívateľiek akejkoľvek hormonálnej antikoncepcie bolo 1,20 (95 % interval spoľahlivosti [CI], 1,14 až 1,26). Výskyt rakoviny prsníka sa zvýšil s trvaním užívania RR 1,09 (95 % CI, 0,96 až 1,23) menej ako 1 rok až po RR

1,38 (95 % CI, 1,26 až 1,51) po viac ako 10 rokoch užívania (P = 0,002). V porovnaní so ženami, ktoré nikdy nepoužili hormonálnu antikoncepciu, bolo pozorované zvýšené riziko karcinómu prsníka u žien, ktoré už dlhší čas používali hormonálnu antikoncepciu (≥ 5 rokov). Ženy, ktoré predtým užívali hormonálnu antikoncepciu menej ako 5 rokov, nemali zvýšené riziko.

Doposiaľ všetky štúdie dokázali, že riziko vzniku karcinómu prsníka u žien, ktoré užívali hormonálnu antikoncepciu, v porovnaní so ženami, ktoré nikdy neužívali hormonálnu antikoncepciu, je malé. Metaanalýzy viacerých štúdií hovoria o mierne zvýšenom riziku, ktoré kolíše medzi 8 – 24 %^(6,14,15).

Sledovať vzťah medzi gestagénovou antikoncepciou a rizikom vzniku karcinómu prsníka vyžaduje ďalšie štúdie (www.acog.org).

Riziko vzniku karcinómu prsníka u žien so zavedeným intrauterinným telieskom s obsahom levonorgestrelu je podobné ako pri KHA⁽¹³⁾.

Rakovina krčka maternice

Pre cervikálnu karcinogézu je potrebná perzistujúca infekcia jedným alebo viacerými onkogénnymi typmi HPV. Preto ženy, ktoré majú vysokorizikové typy HPV, sú najvhodnejšou vzorkou populácie, na ktorej možno skúmať vplyv medzi kombinovanou hormonálnou antikoncepciou a rizikom rakoviny krčka maternice. Existujú iba 3 štúdie, ktoré skúmajú vzťah medzi KHA a rizikom cervikálneho karcinómu u HPV pozitívnych žien^(14,15,16).

Moreno a spol.⁽¹⁶⁾ vyhodnotili údaje z 8 prípadových kontrolných štúdií u HPV pozitívnych pacientok s karcinómom krčka maternice. Analýzou zistili, že užívatelky KHA mali štatisticky nevýznamné zvýšenie rizika rakoviny krčka maternice (OR, 1,29; CI, 0,88 – 1,91). Hlbšou analýzou zistili, že dĺžka užívania štatisticky významne korelovala s vyššou incidenciou výskytu rakoviny krčka maternice. OR bolo u HPV pozitívnych žien, ktoré užívali orálnu antikoncepciu medzi 5 – 9 rokmi, 2,82; (CI, 1,46 – 5,42). Ak bola dĺžka užívania viac ako 10 rokov, OR bolo 4,03; (CI, 2,09 – 8,02) v porovnaní so ženami, ktoré nikdy neužívali KHA. U žien, ktoré užívali KHA menej ako 5 rokov, tento trend nebol pozorovaný.

Ďalšie dve štúdie^(14,15) nemali dostatočne kvalitný dizajn. Napriek tomu potvrdili len nevýznamné zvýšenie rizika karcinómu krčka maternice u HPV pozitívnych žien, ktoré užívali KOK.

Z metaanalýzy 6 prípadových štúdií, ktoré reprezentovali 5436 žien^(17,18,19,20,21,22), ktoré vyhodnotili 3981072 osobo-rokov, vyplynulo zvýšenie rizika vzniku karcinómu krčka maternice u žien, ktoré užívali KHA v porovnaní so ženami, ktoré KHA nikdy neužívali. Treba poznamenať, že porovnanie nebolo štatisticky významné.

Šesť štúdií^(18,19,20,22,23,24) spĺňalo kritériá pre metaanalýzu vyhodnotenia závislosti dĺžky užívania orálnej antikoncepcie a rizika vzniku karcinómu. Intervaly užívania boli stanovené nasledovne: 1 – 60 mesiacov a 60 mesiacov a viac. Výsledky neukázali závislosť od dĺžky užívania: 1 – 60 mesiacov: OR, 0,99; CI, 0,58 – 1,70), resp. 60 mesiacov a viac: (OR, 1,47; CI, 0,91 – 2,38). Sila dôkazu, že užívatelky hormonálnej antikoncepcie majú vyšší výskyt karcinómu, bola nedostatočná. Iba 3 štúdie potvrdili tento predpoklad, tieto štúdie však nemali dostatočnú kvalitu. Štúdie nehodnotili faktory, ktoré môžu ovplyvniť riziko vzniku karcinómu, ako je vek začatia užívania antikoncepcie či vek prvého sexuálneho styku, dĺžku užívania a podobne.

International Collaborative of Epidemiological Studies of Cervical Cancer vykonala reanalýzu 24 observačných štúdií⁽²⁵⁾. Zo záverov vyplýva, že riziko narastá s dĺžkou užívania, 10 rokov

po skončení užívania je však riziko vzniku karcinómu rovnaké ako u neužívateľiek. Dizajn týchto štúdií nebol konzistentný. Niektoré štúdie hodnotili iba invazívny karcinóm, iné začlenili do štúdie aj Ca in situ, ďalšie zase prípady s CIN III.

Karcinóm endometria

Gierisch a spol.⁽⁶⁾ vykonali metaanalýzu 9 štúdií (6 dobrej kvality, 2 vyhovujúce a 1 s nízkou kvalitou) zaoberajúcich sa vzťahom medzi užívaním orálnej antikoncepcie a výskytom rakoviny endometria. Z nich 4 boli prípadové štúdie a 5 kohortových.

Tri prípadové štúdie a 4 kohortové štúdie reprezentovali spolu 308198 žien a ďalších 3981072 osobo-rokov (v rámci 3 iných štúdií) boli začlenené do metaanalýzy, ktorá porovnávala ženy užívajúce orálne kontraceptíva so ženami, ktoré nikdy orálnu antikoncepciu neužívali. Metaanalýza potvrdila protektívny účinok orálnych kontraceptív na vznik rakoviny endometria, ako to poznáme z minulosti (OR, 0,57; CI, 0,43 – 0,77). Heterogenita bola štatisticky významná (Q = 26,11, 6 DF, P < 0,001).

Neexistuje veľa takýchto systematických analýz. Grimes a spol.⁽²⁶⁾ vykonali v minulosti systematický prehľad a kvalitatívnu analýzu (do roku 1993) 13 prípadových štúdií, kde dokázali protektívny účinok orálnych kontraceptív s OR medzi 0,1 – 0,6. Schlesselman a spol.⁽²⁷⁾ spravili metaanalýzu 11 prípadových a kohortových štúdií, kde si všímali dĺžku užívania orálnych kontraceptív a výskyt rakoviny endometria. Zistili, že dĺžka užívania je priamoúmerná poklesu výskytu endometriálneho karcinómu: menej ako 4 roky RR 0,44, 8 a viac rokov RR 0,28.

Neexistujú štúdie porovnávajúce konkrétne preparáty, avšak na základe štúdií, ktoré boli vykonané v 90. rokoch a v súčasnosti, existuje silný predpoklad, že všetky orálne kontraceptíva majú protektívny efekt na výskyt rakoviny endometria.

Karcinóm ovária

Zhubné nádory ovária majú v rámci najčastejších nádorov ženských pohlavných orgánov osobitné zastúpenie, a to z viacerých dôvodov: chýba jednoznačná detegovateľná in situ forma nádoru, neexistujú účinne aplikovateľné spôsoby skríningu a samotný nádor sa často manifestuje v klinicky pokročilom štádiu s nepriaznivou prognózou.

SR patrí medzi krajiny s najvyšším výskytom rakoviny ovária v Európe. V roku 2008 bola štandardizovaná incidencia Ca ovarii 12/100000. Vyššia incidencia bola napr. v Litve: 14,2/100000 a v Bulharsku 14/100000⁽²⁸⁾. Za rok 2018 bol odhad štandardizovanej incidence 11,6/100000⁽²⁹⁾.

Vybrané krajiny Európy a Severnej Ameriky patria dlhodo- bo medzi vysokorizikové oblasti, hoci sa tu zaznamenáva všeobecný trend poklesu incidence a mortality už približne od 80. rokov uplynulého storočia. Medzi inými faktormi, ktorú vplyvajú na zníženie incidence, má nesporne význam aj rozšírené užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie⁽³⁰⁾.

Z minulosti je známe, že užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie vedie k poklesu výskytu rakoviny vaječníkov. Ženy, ktoré používajú novšie perorálne kontraceptíva a iné hormonálne metódy antikoncepcie, rovnako ako lekári, chcú vedieť, či majú pravdepodobne rovnaký prínos.

Dĺžka prežitia pri rakovine vaječníkov je kratšia ako pri mnohých iných druhoch rakoviny; celkové prežitie po piatich rokoch na celom svete je v rozmedzí 30 – 40 %, pričom sa líši podľa stupňa diagnózy⁽³¹⁾. Predchádzajúce výskumy ukázali znížené riziko rakoviny vaječníkov u užívateľiek kombinovaných perorálnych kontraceptív. Účinok pretrváva aj po ukončení užívania.

Väčšina dôkazov sa však týka použitia vyšších dávok starších estrogénov a gestagénov. Preto tento dôkaz nemusí odrážať vplyv podstatných zmien hormonálnej antikoncepcie, ku ktorým došlo v priebehu času. Ide najmä o zníženie dávky estrogénu a použitie nových gestagénov. Rovnako spôsob užívania sa počas desaťročí menil: cyklické, či kontinuálne podávanie hormónov, nové parenterálne cesty podávania a zvýšené používanie prípravkov obsahujúcich len gestagén.

Škótski a dánski autori skúmali vplyv novších hormonálnych kontraceptív (kombinovaných a gestagénových preparátov) na celkové a špecifické typy rakoviny vaječníkov u žien v reprodukčnom veku.

Do prospektívnej kohortovej štúdie boli zaradené ženy medzi 15 – 49 rokov v časovom horizonte rokov 1995 – 2004, 86 % žien užívalo kombinované perorálne produkty.

V konečnom hodnotení bolo zahrnutých 1879227 žien. Probandky boli rozdelené do 3 skupín: ženy, ktoré nikdy neužívali orálnu antikoncepciu, ďalej súčasné alebo nedávne užívateľky (≤ 1 rok po ukončení užívania) alebo bývalé užívateľky (> 1 rok po ukončení užívania) rôznych hormonálnych kontraceptív.

Počas 21,4 milióna osobo-rokov sa vyskytlo 1249 prípadov rakoviny vaječníkov. Medzi užívateľkami hormonálnej antikoncepcie bolo zaznamenaných 478 (RI 0,58 (95 % CI 0,49 až 0,68) prípadov rakoviny vaječníkov z 13344531 osobo-rokov. U žien, ktoré nikdy neužívali orálnu antikoncepciu sa vyskytla rakovina ovárií v 771 prípadoch, čo je oproti prvej skupine štatisticky významné. Relatívne riziká u súčasných alebo nedávnych užívateľiek klesali s rastúcim trvaním od 0,82 (0,59 – 1,12)) s užívaním ≤ 1 rok na 0,26 (0,16 – 0,43) s viac ako 10-ročným užívaním, $P < 0,001$ pre trend).

Po zohľadnení viacerých faktorov vrátane veku a parity autori zistili, že počet prípadov rakoviny vaječníkov bol najvyšší u žien, ktoré nikdy nepoužili hormonálnu antikoncepciu (7,5 na 100 000 osôb), zatiaľ čo u žien, ktoré už raz užívali hormonálnu antikoncepciu, počet prípadov rakoviny vaječníkov bol 3,2 na 100 000 osôb⁽³²⁾.

Neexistujú žiadne presvedčivé dôkazy, ktoré by naznačovali ochranný účinok u žien, ktoré používali iba prípravky obsahujúce gestagény, hoci štúdie poukazujú na to, že málo žien bolo výhradnými užívateľkami týchto výrobkov. To obmedzuje schopnosť odhaliť účinok.

Znížené riziko kombinovaných liekov bolo pozorované takmer pri všetkých typoch rakoviny vaječníkov a neexistovali žiadne dôkazy o významných rozdieloch medzi kontraceptíva obsahujúcimi rôzne typy gestagénov.

Na základe zistených údajov autori tvrdia, že hormonálna antikoncepcia zabránila v 21 % vzniku rakoviny vaječníkov v tejto skupine žien⁽³²⁾.

Táto štúdia bola observačná, takže nemožno vyvodiť žiadne pevné závery o príčine a dôsledku, ale podporuje zistenia štúdií starších produktov. Autori poukazujú na to, že neštudovali staršie ženy, medzi ktorými sa vyskytuje väčšina prípadov rakoviny vaječníkov. Bola to však veľká štúdia s dlhým časom sledovania a vedci sa dokázali prispôsobiť množstvu potenciálne vplyvných faktorov.

Zdá sa, že znížené riziko pretrváva po ukončení užívania, hoci dĺžka trvania od poslednej dávky je neistá. V súčasnosti neexistujú dostatočné dôkazy, ktoré by naznačovali podobnú ochranu medzi užívateľkami čisto gestagénových kontraceptív. Na druhej strane nezistili žiadne súvis medzi gestagénovou antikoncepciou a zvýšením rizika rakoviny ovária⁽³²⁾.

Kolorektálny karcinóm (KRCA)

KRCA je tretím najčastejším karcinómom na svete, jeho incidencia a takisto mortalita však geograficky výrazne varírujú. V Slovenskej republike je KRCA vôbec najčastejším karcinómom. Ročne je diagnostikovaný takmer u 4000 osôb a ročne naň zomiera takmer 1800 ľudí⁽³³⁾ (tabuľka 1).

Gierisch a spol.⁽⁶⁾ analyzovali jedenásť štúdií (4 dobré, 6 dostatočné, 1 nekvalitná), ktoré hodnotili súvislosť medzi užívaním perorálnej antikoncepcie a výskytom rakoviny hrubého čreva. Z nich boli 3 prípadové kontrolné štúdie, 7 boli kohortové štúdie a 1 bola súhrnná analýza.

V rámci štúdií bolo sledovaných 503816 žien a 2969189 osobo-rokov. Z metaanalýzy vyplynulo zníženie rizika rakoviny hrubého čreva u žien, ktoré niekedy užívali orálne kontraceptíva, v porovnaní so ženami, ktoré nikdy neužívali perorálne kontraceptíva (OR, 0,86, CI, 0,79 – 0,95, Q = 17,17, P < 0,046). Na základe bodových odhadov metaanalýz približný pokles absolútneho rizika kolorektálneho karcinómu je 0,76 % (NNT 132). Desiat štúdií spĺňalo kritériá pre metaanalýzu skúmajúcu vplyv dĺžky užívania perorálnej antikoncepcie. Autori rozdelili dĺžku užívania do dvoch časových intervalov a nezistili časovo závislé vzťahy ako funkciu trvania: 1 – 60 mesiacov (OR, 0,88, CI, 0,77 – 1,01) a > 60 mesiacov (OR, 0,88, CI, 0,76 – 1,01). Neexistovala žiadna významná heterogenita ($t = 1,52$, 9 DF, P = 0,164).

Sila dôkazov o účinku užívania perorálnej antikoncepcie na incidencia kolorektálneho karcinómu je stredná. Výsledky boli konzistentné vo všetkých štúdiách a súhrnný odhad ukázal vysokú presnosť s tesným CI. Sila dôkazov o dĺžke trvania bola v štúdiách nedostatočná.

Limity štúdií

Napriek komplexnému a systematickému prehľadu a syntéze dôkazov súčasného výskumu o vzťahu užívania perorálnej antikoncepcie a výskytu rakoviny prsníka, krčka maternice, kolorekta a endometria, existujú isté obmedzenia. Predovšetkým neexistujú žiadne randomizované štúdie; takéto štúdie nie sú pravdepodobne uskutočniteľné. Preto v metaanalýzach sú zahrnuté len pozorovacie štúdie. Dokonca aj pozorovacie štúdie s najvyššou kvalitou sú náchylné na viaceré formy zaujatosti. V predložených štúdiách je značná heterogenita. Rozdiely nachádzame v populáciách a geografickej variabilite ostatných rizikových faktorov, ktoré nie sú bežne hodnotené (napr. prístup k zdravotnej starostlivosti), ktoré pravdepodobne prispeli k tejto heterogenite. Toto môže byť obzvlášť pravdepodobné pre rakovinu prsníka, krčka maternice a kolorekta, kde skrining môže ovplyvniť výskyt aj mortalitu a kde môžu byť asociácie medzi užívaním orálnej antikoncepcie a skriningovým správaním. Napriek tomu mnohé zistenia sú v súlade s inými metaanalýzami bez obmedzenia dátumu, čo naznačuje, že súčasné orálne antikoncepčné prostriedky môžu mať podobné karcinogénne alebo ochranné účinky v porovnaní so staršími preparátmi. Napriek

Tabuľka 1. Vekovo štandardizovaná (ASR) incidencia nových prípadov KRCA a mortalita na KRCA na 100 000 osôb v roku 2012 podľa GLOBOCAN 2012

Krajina / Región	Incidencia muži	Incidencia ženy	Mortalita muži	Mortalita ženy
Svet	20,6	10,0	14,3	6,9
Spojené štáty americké	28,5	11,0	22,0	7,7
Európa	37,3	16,2	23,6	9,9
Slovenská republika	61,6	26,9	29,3	12,0

tomu, vzhľadom na dlhé latentné obdobie medzi expozíciou a vývojom nádoru, je pravdepodobné, že nedávne publikácie nemusia úplne posúdiť účinok kontraceptív zavedených v posledných 20 rokoch.

Záver

Hormonálna antikoncepcia má iné významné zdravotné benefity. Malý nárast rizika rakoviny prsníka potrebuje byť interpretovaný v kontexte benefitov hormonálnej antikoncepcie. Ne-kontraceptívne benefity hormonálnej antikoncepcie sú známe a sú jasné. Patrí sem zníženie rizika vzniku ovariálneho a endometriálneho karcinómu, rovnako aj zníženie rizika kolorektálneho karcinómu.

Vďaka ochrane hormonálnej antikoncepcie proti týmto malignitám celkové riziko vzniku rakoviny je mierne znížené v porovnaní so ženami, ktoré hormonálnu antikoncepciu nikdy neužívali, napriek malému nárastu počtu prípadov rakoviny prsníka u užívateľiek hormonálnej antikoncepcie.

Systematický prehľad literatúry poukazuje na niekoľko nedostatkov v dôkazoch, ktoré podmieňujú budúce prieskumy. Existujú obmedzené údaje o účinkoch perorálnych kontraceptív na riziko rakoviny u žien so zvýšeným rizikom malignity v dôsledku rizikových faktorov správania, ako je fajčenie, zvýšená konzumácia alkoholu, obezita alebo nedostatočná fyzická aktivita. Je známe, že tieto faktory súvisia s vývojom rakoviny a rizikové faktory správania môžu zmeniť súvislosť medzi perorál-

nými kontraceptívami a rakovinou. Zistilo sa, že dĺžka užívania prináša odlišný model rizika, ale časovo závislý vzťah nie je jednoznačný. Vzhľadom na to, že prínosy a riziká spojené s užívaním perorálnej antikoncepcie sa líšia podľa spôsobu použitia, je potrebný ďalší výskum interakcie rôznych typov použitia na riziko vzniku rakoviny prsníka, krčka maternice, kolorekta a endometria, aby sa optimalizovali riziká a prínosy užívania perorálnej antikoncepcie.

Kvantifikácia potenciálneho vplyvu zmien v orálnych antikoncepčných preparátoch je zložitá. Dlhý čas medzi užívaním perorálnej antikoncepcie a vznikom karcinómu predpokladá, že súčasne užívateľky v budúcnosti budú možno vystavené iným vplyvom a vývojom možných maligných zmien. Aj v blízkej budúcnosti bude pretrvávajúť určitá neistota v odhadovaní negatívov užívania perorálnej antikoncepcie (zvýšené riziko rakoviny prsníka a krčka maternice) a očakávaní prínosov (znížené riziko endometriálneho a kolorektálneho karcinómu).

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: Nemám potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Vladimír Cupaník, PhD.
GPN, s. r. o.
Gynekologicko-pôrodná nemocnica KOCH
Partizánska 27, 811 03 Bratislava
e-mail: cupanik@gpn.sk

Literatúra

- World contraceptive patterns 2013. New York: United Nations, Department of Economic and Social Affairs (<http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/family/contraceptive-wallchart-2013.shtml>).
- Wilson NM, Laursen M, Lidegaard Ø. Oral contraception in Denmark 1998-2010. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 810-815.
- Lindh I, Skjeldestad FE, Gemzell-Danielsson K, et al. Contraceptive use in the Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 19-28.
- Štatistické prehľady, rok 2017, NZCI, <http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/2017/sp1804.pdf>.
- World contraceptive patterns 2013. New York: United Nations, Department of Economic and Social Affairs (<http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/family/contraceptive-wallchart-2013.shtml>).
- Jennifer M. Gierisch, Remy R, et al. Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review. *J Clin Oncol* 2013; 31(33): 4188-4198.
- 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* 1996; 347: 1713-1727.
- 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* 1996; 347(9017): 1713-1727.
- 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* 1996; 347(9017): 1713-1727.
- Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2010; 19(10): 2496-2502.
- Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Exogenous hormone use: Oral contraceptives, postmenopausal hormone therapy, and health outcomes in the Nurses' Health Study. *Amer Jour Public Health* 2016; 106(9): 1631-1637.
- World contraceptive patterns 2013. New York: United Nations, Department of Economic and Social Affairs (<http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/family/contraceptive-wallchart-2013.shtml>).
- Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 2228-2239.
- Santos C, Munoz N, Klug S, et al. HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. *Br J Cancer* 2001; 85(7): 966-971.
- Shields TS, Brinton LA, Burk RD, et al. A case-control study of risk factors for invasive cervical cancer among U.S. women exposed to oncogenic types of human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1574-1582.
- Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085-1092.
- Urban M, Banks E, Egger S, et al. Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African women: case-control study. *PLoS Med* 2012; 9: 1001182.
- Madeleine MM, Daling JR, Schwartz SM, et al. Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 171-177.
- Urban B, Banks E, Egger S, et al. Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African women: case-control study. *PLoS Med* 2012; 9:e1001182.
- Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, et al. Risk of invasive cancer of the cervix in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen oral contraceptives (South Africa). *Cancer Causes Control* 2003; 14: 485-495.
- Nojomi M, Modaresgilani M, Mozafari N. A Cervical cancer and duration of using hormonal contraceptives. *Asia-Pacific J Clin Oncol* 2008; 4: 107-112.
- Vanakankovit N, Taneepanichskul S. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer. *J Med Assoc Thai* 2008; 91: 7-12.
- Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006; 95: 385.
- Hammouda D, Munoz N, Herrero R, et al. Cervical carcinoma in Algiers, Algeria: human papillomavirus and lifestyle risk factors. *Int J Cancer* 2005; 113: 483-489.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. 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* 2007; 370: 1609-1621.
- Grimes DA, Economy KE. Primary prevention of gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 227-235.
- Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12: 1851-1863.
- Ondrušová M, Sadovský O, Pšenková O. Epidemiológia vybraných gynekologických malignít na Slovensku. *Onkológia* 2015; 10(4): 223-225.
- Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2011.
- http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia_zhubnych_nadorov_2011.pdf.
- Tkáčová M, Belohorská B, Ševčíková K, et al. Liečba rekurentného karcinómu ovária – retrospektívna analýza. *Klin Onkol* 2010; 23(2): 115-123.
- Allemani C, Weir K, Carreira H, et al. ONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385: 977-1010.
- Iversen L, Fielding S, Lidegaard O, et al. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3609>.
- Kučák B. Kolorektálny karcinóm. In vitro. www.alphamedical.sk/casopis-invito/kolorektalny-karcinom.