

Ny studie:



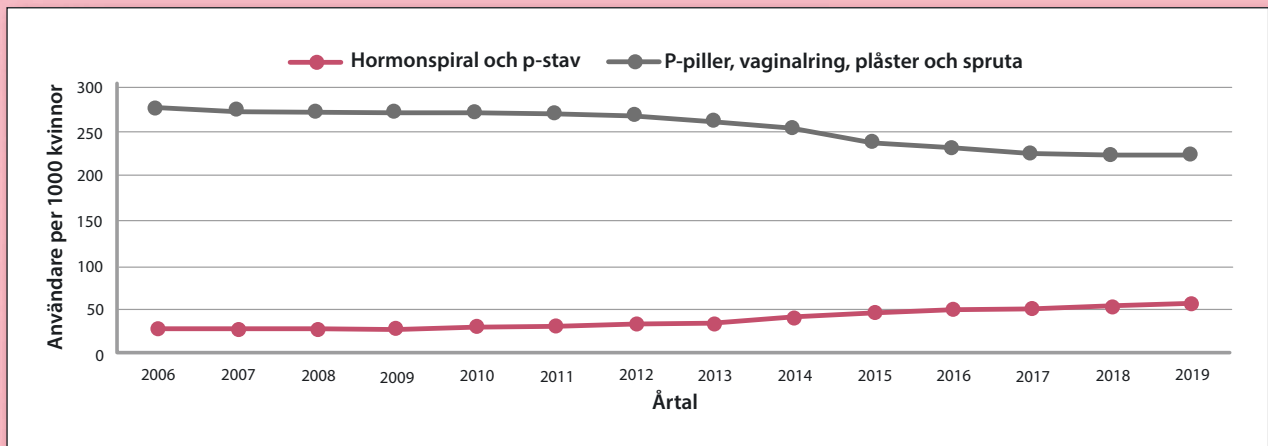
P-piller

minskar risk för både
äggstockscancer och
endometriecancer

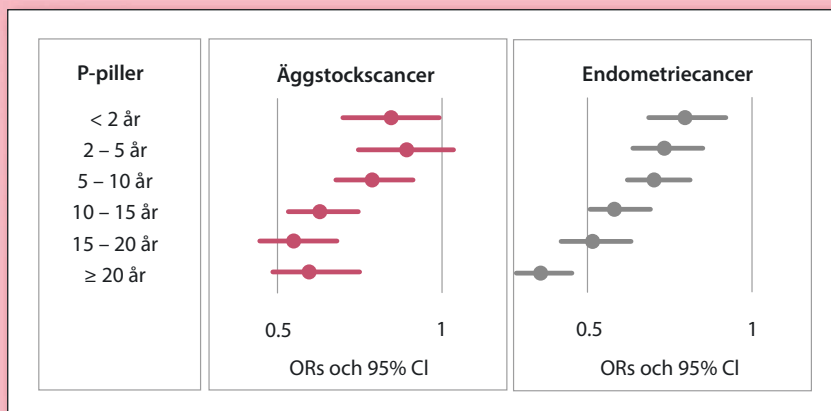
En studie från Uppsala universitet¹, där man inkluderat över 250 000 kvinnor, visar att p-piller skyddar mot både äggstocks- och endometriecancer. Den skyddande effekten består flera decennier efter att man slutat använda p-piller. Här beskriver forskargrupsledare **Åsa Johansson** vad den nya kunskapen kan betyda för möjligheten att i framtiden ge mer individuella råd till kvinnor.

I början av 1960-talet godkändes det första p-pillret som preventivmedel, och det beräknas att 80 procent av alla kvinnor i Västeuropa idag använder p-piller någon gång under sin livstid². En av de första biverkningarna av p-piller, som rapporterades redan 1961, var en ökad risk för blodpropp³. Sedan dess har studier indikerat att p-piller kan

kopplas till en akut ökad risk för såväl hjärtinfarkt som andra kardiovaskulära sjukdomar^{4,5}. Under det senaste 15 åren har användandet av p-piller minskat något i Sverige (Figur 1), delvis till följd av rapporter som belyser de skadliga effekterna. Denna minskning har till viss del kompenseras av en ökning av andra typer av hormonella preventivmedel.



Figur 1. Användandet av hormonella preventivmedel i Sverige 2006–2019. Punkterna visar antalet per 1 000 kvinnor mellan 15 och 50 år som använde hormonella preventivmedel under de aktuella åren. Data är hämtad från Socialstyrelsens register⁶.

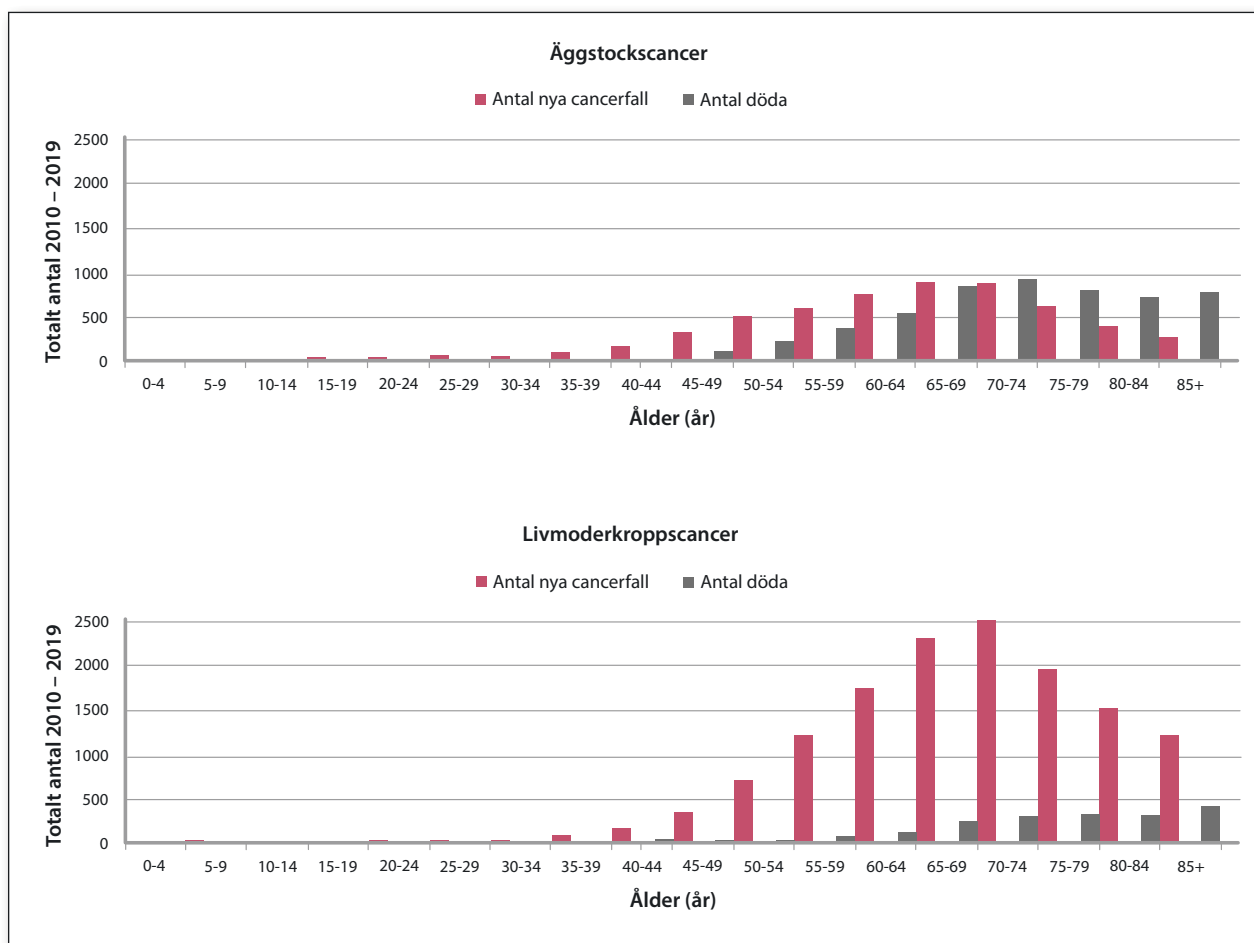


Figur 2. Den skyddande effekten av p-piller är starkare ju längre man använt p-piller. I figuren visas oddsration (OR), alltså oddset för cancer hos kvinnor som använt p-piller i relation till oddset bland kvinnor som aldrig använt p-piller, som vertikala linjer. De horisontella linjerna är konfidensintervallet (CI). P-pilleranvändare är uppdelade i sex grupper beroende på hur länge de hade använt p-piller. Figuren är omgjord från Karlsson et al¹.

**Såväl äggstocks-
som endometrie-
cancer drabbar framförallt
äldre kvinnor, långt efter att
de slutat med p-piller. Dock
kan mutationerna som or-
sakar cancer ha skett flera
decennier före själva diag-
nosen.**

Det finns även belägg för att p-piller kan påverka risken för cancer. Även tidigare studier har visat att p-piller faktiskt kan skydda mot äggstockscancer och endometrie-cancer^{7,8}. I den aktuella studien från Uppsala universitet¹, har forskarna säkerställt dessa resultat och visar på att den skyddande effekten varar många årtionden efter det att kvinnorna slutat använda p-piller. Såväl äggstocks- som endometrie-cancer drabbar framförallt äldre kvinnor, långt efter att de slutat med p-piller. Dock kan mutationerna som orsakar cancer ha skett flera decennier före själva diagnosen. Det finns även ett mycket tydligt samband mellan hur stor den skyddande effekten är och hur många år en kvinna ätit p-piller (Figur 2).

••• gynekologisk cancer



Figur 3. Antal nya cancerfall och antalet dödsfall i livmoderkroppscancer och äggstockscancer under 10-årsperioden 2010–2019. Staplarna representerar olika ålderskategorier. Data är hämtad från Socialstyrelsens register⁶.

VANLIGA GYNEKOLOGISKA TUMÖRER

Äggstockscancer och endometrieccancer tillhör de vanligaste typerna av gynekologisk cancer. Ungefär två procent av alla kvinnor drabbas någon gång under sin livstid av dessa cancersjukdomar. Endometrieccancer, den vanligaste formen av livmoderkroppscancer, är något vanligare än äggstockscancer (Figur 3), men eftersom den ofta upptäcks i ett tidigt skede är dödligheten låg. Äggstockscancer upptäcks däremot oftast i ett sent stadium, och är därför en av de dödligaste cancersjukdomarna. Kroppens hormonnivåer ökar dramatiskt under ägglossningen, däribland nivåerna av östrogen och progesteron. Dessa båda hormoner reglerar tillväxt och differentiering i många vävnader⁹ och man tror därför att de kan ha en påskyndande effekt på utvecklandet av cancer.

P-pillar innehåller syntetiska former av de kvinnliga könshormonerna progesteron (progestin) och östrogen och p-pillar har som huvudsaklig funktion att förhindra ägglossningen. Att p-pillar skyddar mot äggstockscancer tros komma av att ägglossningen hämmas och därmed reducerar kroppens egen hormonproduktion. Dessa båda cancer är alltså kopplade till ägglossningen och ju fler ägglossningar en kvinna har haft, desto större är risken att hon utvecklar cancer¹⁰. Ju längre tid en kvinna ätit

p-pillar, desto fler ägglossningar har uteblivit och ju större är också den skyddande effekten (Figur 2). En skyddande effekt utesluter dock inte att hormonerna från p-pillar kan ha ytterligare effekter i kroppen. Det är sedan tidigare känt att östrogen faktiskt kan öka risken för endometrieccancer. Höga östrogennivåer kan del leda till hyperplasi men det är även känt att östrogen stimulerar tillväxt i endometrievävnaden. Vid östrogenbehandling för klimakteriebesvär har man också sett en dramatiskt ökad risk för endometrieccancer, en effekt som avtar när östrogen kombineras med progestin. Av denna anledning rekommenderas vanligen inte hormonpreparat som består av enbart östrogen.

ALLT FÄRRE INSJUKNAR

Antalet kvinnor som insjuknar i äggstockscancer har minskat konstant sedan 70-talet vilket överlappar med den tidpunkt då användandet av p-pillar tog fart. Även om detta inte nödvändigtvis betyder att det finns ett orsakssamband, är det sannolikt att det ökade användandet av p-pillar är en av orsakerna bakom minskningen i äggstockscancer. Dock finns det inget liknande samband med endometrieccancer där incidensen är ganska oförändrad över tid, eller till och med ökar. Det finns emellertid stora skillnader mellan dessa två typer av cancer. Endometrieccancer, men inte äggstockscancer

cancer, är starkt kopplat till övervikt¹¹. Den starka ökningen av övervikt i västvärlden är därför en trolig orsak till att p-pillrets skyddande effekt mot endometrie-cancer inte kan ses som en minskad incidens i befolkningen.

Flera studier har även försökt koppla användandet av p-piller till risken för andra typer av cancer, framför allt bröstcancer, med något motstridiga resultat. Man vet att den vanligaste formen av bröstcancer är hormonkänslig, vilket betyder att tumören är beroende av östrogen för att kunna växa¹². Det är därför troligt att p-piller skulle kunna förkorta förloppet från det att en cancer-cell uppstår tills det att tumören blir diagnostiserad. I en tidigare studie, baserad på meta-analys av 54 studier genomförda under 25 år, visade att kvinnor som använt p-piller de senaste 10 åren har en något ökad risk för bröstcancer jämfört med kvinnor som aldrig använt p-piller¹³. Liknande resultat erhöles i en stor dansk studie på yngre kvinnor, mellan 15 och 49 år, som visade på en ökad risk både under och efter användning av p-piller¹⁴. Däremot fann två andra stora studier^{15,16}, som inkluderade äldre kvinnor och/eller längre uppföljningstid, ingen koppling mellan p-pilleranvändande och ökad risk för bröstcancer. I den aktuella studien från Uppsala universitet¹, visade forskarna att det finns en ökad risk att bli diagnostiserad med bröstcancer kopplat till användandet av p-piller, men att effekten bara går att detekteras några få år efter att kvinnorna slutat med p-piller. Det fanns

däremot ingen ökad risk att någon gång under sin livstid drabbas av bröstcancer hos kvinnorna som tagit p-piller. Detta kan bero på att tiden från cancer-mutationen och diagnosen minskar hos kvinnor som använder p-piller, men att risken att en tumör ska uppstå egentligen inte ökar drastiskt hos kvinnor som använder p-piller.

Med tanke på det stora antalet kvinnor som för närvarande använder p-piller är det viktigt att förstå både kort- och långsiktiga effekter av ett regelbundet intag av exogena hormoner.

DJUPARE KUNSKAP BEHÖVS

Med tanke på det stora antalet kvinnor som för närvarande använder p-piller är det viktigt att förstå både kort- och långsiktiga effekter av ett regelbundet intag av exogena hormoner. Det finns ett antal studier som undersökt om olika typer av p-piller, med olika sorters progestin och olika östrogenhalt, påverkar cancerrisken olika. Det senaste decen-

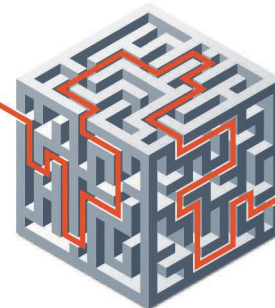


NYHET **FoundationOne® Liquid CDx**

En ny chans för patienter med avancerad tumörsjukdom när vävnadsbiopsi inte är möjlig eller lämplig att utföra.

- FoundationOne® Liquid CDx är en blodprovsbaserad DNA-sekvensering för cancerpatienter.
- Provet analyserar mer än 300 cancerrelaterade gener och flera genomiska signaturer och kan användas som beslutstöd vid behandling av cancertumörer.
- Denna nya avancerade diagnostikmetod möjliggör precisionsmedicin för patienter med cancer vilket innebär; rätt behandling till rätt patient i rätt tid.
- Med hjälp av detta enkla blodprov, taget i hemmet eller på sjukhus, kan nu svenska cancerpatienter få en omfattande genomisk DNA-sekvensering.

För mer information se www.foundationmedicine.se eller kontakta oss direkt på stockholm.foundationmedicine@roche.com



••• gynekologisk cancer

niet har även andra typer av hormonella preventivmedel blivit nästan lika vanliga som p-piller, preparat som ger en jämnare dos över dygnet och på så sätt kan ha en effekt som skiljer sig från p-piller. Dock finns det få studier som har tillgång till data på den nivån som tillåter att jämföra de aktiva ämnena i olika p-piller, eller jämföra p-piller med andra hormonella preventivmedel. Det behövs därför mer forskning i området för att få en mer komplett bild av vilka hormonella preventivmedel som är kopplade till högst och lägst risk för olika sjukdomar. En djupare kunskap kommer att göra det möjligt för både kvinnor och vårdpersonal att fatta mer välgrundade beslut när det gäller användning av hormonella preventivmedel. Kvinnor som har en nära släkting med äggstockscancer löper själva 3–4 gånger ökad risk att själv drabbas och att använda p-piller kan därmed vara ett alternativ för att minska risken för cancer. Med en bättre kartläggning av hur olika typer av hormonbaserade preventivmedel påverkar sjukdomsriskerna, kommer vi i framtiden att kunna ge kvinnor mer individanpassade råd för användandet av p-piller.

REFERENSER

1. Karlsson T, Johansson T, Höglund J, Ek WE, Johansson Å. Time-dependent effects of oral contraceptive use on breast, ovarian and endometrial cancers. *Cancer Res*; 2020;17. doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-2476
2. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27: 3–12. doi:10.1016/j.beem.2012.11.004
3. Barritt DW, Jordan SC. Clinical Features of Pulmonary Embolism. *Lancet*. 1961;277: 729–733. doi:10.1016/S0140-6736(61)92891-4
4. Petitti DB. Combination Estrogen–Progestin Oral Contraceptives. *N Engl J Med*. 2003;349: 1443–1450. doi:10.1056/nejmcp030751
5. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. pp. 221–231. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.042
6. Socialstyrelsen. <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikdatabasen/>. Date accessed: 2020-02-01.
7. Bassuk SS, Manson JAE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: Relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Ann Epidemiol*. 2015;25: 193–200. doi:10.1016/j.annepidem.2014.11.004
8. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216: 580.e1–580.e9. doi:10.1016/j.ajog.2017.02.002
9. Thomas DB. Do hormones cause breast cancer? *Cancer*. 1984;53: 595–604. doi:10.1002/1097-0142(19840201)53:3
10. Yang HP, Murphy KR, Pfeiffer RM, George N, Garcia-Closas M, Lissowska J, et al. Lifetime Number of Ovulatory Cycles and Risks of Ovarian and Endometrial Cancer among Postmenopausal Women. *Am J Epidemiol*. 2016;183: 800–814. doi:10.1093/aje/kwv308
11. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*. 2001;91: 421–430. doi:10.1002/1097-0215(200002)9999:9999
12. Lumachi F, Brunello A, Maruzzo M, Basso U, Basso S. Treatment of Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Curr Med Chem*. 2013;20: 596–604. doi:10.2174/092986713804999303
13. Calle EE, Heath CW, Miracle-McMahill HL, Coates RJ, Liff JM, Franceschi S, et al. 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. doi:10.1016/S0140-6736(96)90806-5
14. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377: 2228–2239. doi:10.1056/NEJMoa1700732
15. Kuhl H. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. Massachusetts Medical Society; 1994;119: 892–894. doi:10.1055/s-2008-1058777
16. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: Cohort data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Br Med J*. 2007;335: 651–654. doi:10.1136/bmj.39289.649410.55

ÅSA JOHANSSON, BITRÄDANDE UNIVERSITETSLEKTOR VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, ASA.JOHANSSON@IGP.UU.SE

