

# Η Επίδραση των Αντισυλληπτικών Δισκίων στην Παθογένεια του Καρκίνου του Μαστού

Όλγα Αρχαγγελίδη,<sup>1</sup> Μαργαρίτα Γιαννακοπούλου<sup>2</sup>

## Contraceptives and Breast Cancer

*Abstract at the end of the article*

<sup>1</sup>Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, MSc(c) Norwich Medical School, University of East Anglia, Ηνωμένο Βασίλειο

<sup>2</sup>Νοσηλεύτρια ΠΕ, PhD, Επίκουρος Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Τμήμα Νοσηλευτικής,  
Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Υποβλήθηκε: 28.2.2011  
Επανυποβλήθηκε: 25.10.2011  
Εγκρίθηκε: 22.11.2011

### Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Όλγα Αρχαγγελίδη  
Norwich Medical School,  
University of East Anglia,  
Norwich Research Park,  
Norwich, NR4 7TJ, UK  
Τηλ.: +44 1603 478 937  
e-mail: o.archangelidi@uea.ac.uk

**Εισαγωγή:** Η χρήση των αντισυλληπτικών (OC) είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη καθώς τουλάχιστον 100 εκατομμύρια γυναίκες σε όλον τον κόσμο χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά δισκία και έτσι η ασφάλειά τους έχει ερευνηθεί εκτενώς. Πολλές μελέτες διεξήχθησαν για τη διερεύνηση της σχέσης των OC με την ανάπτυξη καρκινωμάτων του μαστού. **Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ λήψης OC και κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες οποιασδήποτε ηλικίας που είτε ελάμβαναν OC εκείνη την περίοδο, είτε παλαιότερα, και προσδιορισμός του μεγέθους της σχέσης αυτής. **Υλικό-Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε διερεύνηση της βιβλιογραφίας με τη χρήση ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων (PubMed, Medline, Google Scholar). Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν “contraceptives”, “oral”, “cancer”, “breast”, “risk”, “hormones”. Συνολικά, βρέθηκαν 66 πρωτογενείς ερευνητικές μελέτες από τις οποίες επιλέχθηκαν οι 23. Τα κριτήρια επιλογής των μελετών που τέθηκαν ήταν τα ακόλουθα: (α) άρθρα γραμμένα στην αγγλική γλώσσα, (β) άρθρα που αναφέρονταν στο σχετικό είδος καρκίνου (μόνο breast cancer, BC) ή στο συγκεκριμένο είδος ορμονών (μόνο ορμονών που λαμβάνονται με τα OC) και (γ) άρθρα δημοσιευμένα κατά το χρονικό διάστημα 1990–2010. Απορρίφθηκαν άρθρα που αναφέρονταν σε παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση καρκίνου του μαστού, όπως για παράδειγμα ο γονιδιακός παράγοντας BRCA 1,2. **Αποτελέσματα:** Όσον αφορά στη διάρκεια λήψης των αντισυλληπτικών δισκίων και στην επίπτωση του καρκίνου του μαστού, λίγες μελέτες κατόρθωσαν να δείξουν μια γραμμική σχέση μεταξύ τους. Η ηλικία πρώτης λήψης του αντισυλληπτικού δισκίου έχει βρεθεί ότι σχετίζεται έως ένα βαθμό με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, αν και πολλές μελέτες τείνουν προς το αντίθετο. Όσον αφορά στη σχέση δόσης και είδους αντισυλληπτικού φαρμάκου στην αντισυλληπτική αγωγή με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι γυναίκες ηλικίας 20–44 ετών που έκαναν χρήση αντισυλληπτικών περιεκτικότητας >35 μg αιθυλικής οιστραδιόλης, είχαν κατά προσέγγιση 50% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού από εκείνες που δεν έκαναν χρήση (σε αντιστοιχία RR=1,99, RR=1,27). Δισκία με υψηλή περιεκτικότητα προγεστίνης ήταν στενά συνδεδεμένα με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες ηλικίας <35 ετών με ένα RR=8,11

(2,1–31,6). Τα αντισυλληπτικά δεύτερης γενιάς συσχετίζονταν με έναν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σχέση με τη μη λήψη. **Συμπεράσματα:** Η δόση και ο τύπος του αντισυλληπτικού, η ηλικία πρώτης λήψης και η διάρκεια χρήσης του διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του καρκίνου του μαστού, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, ενώ άλλες δεν εντοπίζουν κάποια ισχυρή στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των δύο αυτών μεταβλητών. Γενικά, τα αποτελέσματα των μελετών είναι ιδιαίτερα αμφίρροπα σχετικά με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού και τη λήψη ή μη αντισυλληπτικών και κατά συνέπεια απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Αντισυλληπτικά, από του στόματος, καρκίνος του μαστού, κίνδυνοι, ορμόνες

## 1. Εισαγωγή

Η χρήση ορμονικής αντισύλληψης και ιδιαίτερα των αντισυλληπτικών δισκίων είναι η πλέον δημοφιλής και διαδεδομένη μέθοδος, καθώς τουλάχιστον 100 εκατομμύρια γυναίκες σε όλον τον κόσμο χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά δισκία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η ασφάλεια και η ενδεχόμενη ύπαρξη ή μη ανεπιθύμητων ενεργειών να έχει ερευνηθεί εκτενώς.<sup>1</sup> Τα περισσότερα αντισυλληπτικά δισκία είναι συνδυασμός οιστρογόνου (συνήθως αιθυλικής οιστραδιόλης) και προγεσταγόνου συνηθέστερα παραγώγου της 19-νορ-τεστοστερόνης (δεσογεστρέλη, νοργεστρέλη, νορεθιδρόνη) και αποτελούν χημική μέθοδο αντισύλληψης. Πρόσφατα, τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά τείνουν να κατηγοριοποιούνται σε τρεις γενιές προϊόντων βασιζόμενα κυρίως στις ποικίλες μορφές που διοχετεύτηκαν στην αγορά. Η πρώτη γενιά περιλαμβάνει τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν  $\geq 50$   $\mu\text{g}$  αιθυλικής οιστραδιόλης. Τα δεύτερης και τρίτης γενιάς αντισυλληπτικά περιέχουν και τα δύο  $< 50\mu\text{g}$ , αλλά ποικίλλουν με βάση τον τύπο του προγεσταγόνου που περιέχουν. Τα τρίτης γενιάς διοχετεύτηκαν στην αγορά στις αρχές της δεκαετίας του 1980 και περιελάμβαναν το προγεσταγόνο δεσογεστρέλη. Η ποσότητα των στεροειδών που περιέχει το κάθε δισκίο ποικίλλει στα διάφορα προϊόντα που κυκλοφορούν, υπάρχει όμως βαθμιαία η τάση ελάττωσής τους. Εκτός από τα δισκία που περιέχουν συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου, υπάρχει και το δισκίο που περιέχει μόνο προγεσταγόνο (mini-pill) στην περίπτωση που αντενδείκνυται η χορήγηση μεμονωμένα του οιστρογόνου.<sup>2</sup>

Ο μηχανισμός δράσης του αντισυλληπτικού δισκίου είναι συνδυασμός διαφόρων ενεργειών, όπως αναστολής της ωοθυλακιορρηξίας, διαφοροποίησης της τραχηλικής βλέννης, μεταβολών στο εσωτερικό περιβάλλον της μήτρας (ενδομήτριο) και πιθανόν μεταβολών στην

κινητικότητα των σαλπίνγων. Η κύρια δράση είναι η αναστολή της ωοθυλακιορρηξίας. Τα συνθετικά στεροειδή που περιέχει το αντισυλληπτικό δισκίο αναστέλλουν την τονική έκκριση της FSH (θυλακιοτρόπος ορμόνη) επιδρώντας στην έκκριση της GnRH (γοναδοεκλυτίνη) από τον υποθάλαμο. Όλα αυτά διευκολύνουν την αναστολή της ωρίμανσης των ωοθυλακίων στις ωοθήκες και την απουσία της προωορρηκτικής εκκριντικής αιχμής της LH (ωχρινότροπος ορμόνη).

Πολυάριθμα φαρμακευτικά προϊόντα κυκλοφορούν στο εμπόριο, με ποικίλη αναλογία και δόση ορμονών. Η χρησιμοποίηση του αντισυλληπτικού δισκίου επιτρέπει στη γυναίκα να ελέγχει τη γονιμότητά της και να τεκνοποιήσει όποτε εκείνη το επιθυμεί, ανάλογα με τις επαγγελματικές, τις οικονομικές ή τις οικογενειακές ανάγκες της. Παρόλα αυτά, ποικίλες ανησυχίες σχετικά με πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και ανεπιθύμητες επιδράσεις έχουν κατά καιρούς έλθει στο προσκήνιο και έχουν καταστεί αντικείμενο εκτενέστερης μελέτης. Κάποιες από τις εν λόγω επιδράσεις σχετίζονται με θρομβοεμβολικά επεισόδια, γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγίες, κατακράτηση υγρών κ.ά. Επιπρόσθετα, οι ορμονικοί παράγοντες φαίνεται να σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, ενώ η ποσότητα της δόσης και η διάρκεια της λήψης των οιστρογόνων φαίνεται να διαδραματίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο στην επιστημονική έρευνα για τον προσδιορισμό των παραγόντων εκείνων που επηρεάζουν το είδος της επίδρασης των ορμονικών στοιχείων στο γυναικείο οργανισμό.

Με βάση λοιπόν την παραπάνω διαπίστωση, σημαντικά ερωτήματα εγείρονται σχετικά με το κατά πόσο υφίσταται συσχέτιση μεταξύ των αντισυλληπτικών δισκίων και της εμφάνισης καρκίνου του μαστού και αν αυτό ισχύει, πώς η χρήση τους αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης της μορφής αυτής του καρκίνου στο γενικό πληθυσμό των

γυναικών. Επιπλέον, σημαντικός φαίνεται να είναι ο ρόλος της διάρκειας της χρήσης τους, η ηλικία έναρξης της λήψης τους, η σύσταση των ορμονών που περιέχουν, αλλά και το εάν μετά τη διακοπή τους εξακολουθεί να ελλοχεύει ο κίνδυνος αυτός.

Κάθε χρόνο, πολλές γυναίκες διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού. Η νόσος είναι δυνητικά θανατηφόρος και ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού φαίνεται να επηρεάζεται από την ηλικία της γυναίκας. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα οιστρογόνα διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση και στην αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του μαστού.<sup>3</sup>

Τα αντισυλληπτικά αν και χορηγούνται συνήθως σε νεαρή ηλικία, ο καρκίνος του μαστού μπορεί να εμφανιστεί στη νεαρή ηλικία αλλά και σε μεγαλύτερη ηλικία, κατόπιν μακρού χρονικού διαστήματος λήψης τους αλλά και διαστήματος που μεσολαβεί μετά από τη διακοπή τους. Η συσχέτιση της χρήσης των αντισυλληπτικών με τον αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, έχει απασχολήσει ιδιαίτερα τη διεθνή επιστημονική κοινότητα.

Η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων (OC) έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε μεγάλο βαθμό, με βάση τις επιστημονικές μελέτες που διενεργήθηκαν πριν ακόμη από το 1990. Η πλέον κοινή και δημοφιλή μορφή των αντισυλληπτικών δισκίων, τα οποία και εισήχθησαν στην αγορά από το 1960 για τον έλεγχο των γεννήσεων, είναι τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία (COCs) που περιέχουν οιστρογόνα και προγεστερόνη.

Εκτός από την αναστρέψιμη ρύθμιση της γονιμότητας, τα COCs έχουν και πρόσθετα οφέλη, όπως αντιμετώπιση περιστατικών μητρορραγίας, ενδομητρίωσης, προεμμηνορροϊκού συνδρόμου και δυσμηνορροίας. Επιπλέον, συντελούν στη ρύθμιση της έμμηνης ρύσης, καθώς και στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών και καρκίνου του ενδομητρίου κ.ά.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες διεξήχθησαν περισσότερο εντατικές μελέτες για την εξέταση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ αντισυλληπτικών δισκίων και νεοπλασιών του μαστού. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών παρουσιάζονται αντιφατικά και αμφιλεγόμενα.

Ωστόσο, η διαδεδομένη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων σε συνδυασμό με την παρατηρούμενη αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες, έχει εγείρει ανησυχίες.<sup>4</sup>

Αποτελεί θέμα πρωτογενούς πρόληψης του καρκίνου του μαστού, αφού στην περίπτωση ύπαρξης σημαντικής σχέσης μεταξύ χρήσης OC και καρκίνου του μαστού, η αποφυγή της λήψης OC ή η βελτίωση της σύστασής τους

θα μείωνε τον κίνδυνο εμφάνισης της μορφής αυτής του καρκίνου.

## 2. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ λήψης αντισυλληπτικών δισκίων (OC) και κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες οποιασδήποτε ηλικίας, που είτε λαμβάνουν OC είτε ελάμβαναν παλαιότερα, καθώς και ο προσδιορισμός του μεγέθους της σχέσης αυτής.

## 3. Υλικό και Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε μελέτη της βιβλιογραφίας και αναζήτηση με τη χρήση των ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων PubMed, Medline, Google Scholar. Για την αναζήτηση των σχετικών με το σκοπό της συστηματικής ανασκόπησης άρθρων, οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν "contraceptives", "oral", "cancer", "breast", "risk", "hormones". Συνολικά, ανευρέθησαν 66 πρωτογενή άρθρα. Τα κριτήρια αποκλεισμού των μελετών που τέθηκαν ήταν τα ακόλουθα: (α) άρθρα με βάση γλωσσολογικά κριτήρια (έγιναν αποδεκτά μόνο άρθρα στην αγγλική γλώσσα), (β) αυτά που δεν αναφέρονται στο σχετικό είδος καρκίνου (μόνο καρκίνος μαστού, BC) ή στο συγκεκριμένο είδος ορμονών (μόνο ορμονών που λαμβάνονται με τα OC), (γ) άρθρα που αναφέρονταν σε παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση καρκίνου του μαστού όπως για παράδειγμα ο συγγενικός παράγοντας BRCA 1,2, (δ) άρθρα δημοσιευμένα πριν από το 1990 (συμπεριλήφθηκαν μόνο άρθρα από το 1990–2010) και (ε) ποιοτικά και μεθοδολογικά κριτήρια (πίνακας 1).

Για να ανευρεθούν οι σχετικές με το θέμα έρευνες, αρχικά διενεργήθηκε συστηματική μελέτη των περιλήψεων όλων των άρθρων ώστε να προκύψουν αυτές που τελικά επρόκειτο να αναλυθούν. Σε κάποια άρθρα έγινε και προσεκτική διερεύνηση των βιβλιογραφικών τους παραπομπών ώστε να εντοπιστούν περισσότερα και ακριβέστερα στοιχεία και να αποκλειστούν τυχόν κρούσματα μεροληψίας στην έρευνα. Από τα 69 άρθρα, αποκλείστηκαν τα 6 λόγω χρονολογικού περιορισμού, 8 λόγω του γεγονότος ότι αναφέρονταν στον παράγοντα BRCA 1,2 και 25 επειδή δεν αναφέρονταν αποκλειστικά στο συγκεκριμένο είδος καρκίνου (BC) ή ορμονών. Τελικά, προέκυψαν, συνολικά, 23 άρθρα από τα οποία τα 3 ήταν μετα-αναλύσεις,<sup>5-7</sup> 1 τυχαιοποιημένη μελέτη,<sup>8</sup> 12 μελέτες ασθενών-μαρτύρων και 7 μελέτες κοόρτης.

**Πίνακας 1.** Κριτήρια ποιοτικής αξιολόγησης άρθρων.\*

	<b>Κριτήρια</b>
<b>Στόχοι</b>	Σαφής δήλωση των σκοπών ή των ερευνητικών ερωτημάτων της μελέτης
<b>Θεωρητικό υπόβαθρο</b>	Σύνδεση με υπάρχουσες θεωρίες ή βιβλιογραφίες. Σαφής εξήγηση και αιτιολόγηση της εστίασης της μελέτης
<b>Γενικό πλαίσιο</b>	Επαρκής περιγραφή του περιεχομένου της βιβλιογραφικής ανασκόπησης
<b>Δειγματοληψία</b>	Σαφής περιγραφή του δείγματος (μέγεθος, χαρακτηριστικά). Τεκμηρίωση των αποκλεισμών
<b>Συλλογή δεδομένων</b>	Σαφής περιγραφή της μεθοδολογίας της έρευνας. Πώς και από ποιον διεξήχθη η συλλογή των δεδομένων;
<b>Ανάλυση δεδομένων</b>	Σαφής περιγραφή της μεθόδου ανάλυσης των δεδομένων και της διαδικασίας. Περιγραφή του πώς και από ποιον διεξήχθη η ανάλυση
<b>Ερμηνεία δεδομένων</b>	Σαφής συζήτηση των πορισμάτων της έρευνας. Είχε η μελέτη αρκετά δεδομένα για να υποστηρίξει τα ευρήματά της; Τα συμπεράσματα στηρίζονταν σε αυτά τα δεδομένα;
<b>Αξιοπιστία</b>	Υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν την εγκυρότητα και την αξιοπιστία των αναλύσεων;

\*Προσαρμοσμένο από τους McDermott και Graham (2005)

#### 4. Αποτελέσματα

Από τις 69 πρωτογενείς μελέτες που συλλέχθηκαν (εικόνα 1), οι 6 αποκλείστηκαν λόγω χρονολογικών περιορισμών που τέθηκαν, πιο συγκεκριμένα επειδή είχαν δημοσιευτεί πριν από το 1990. Επιπλέον, οι δημοσιευμένες έρευνες που τελικά επιλέχθηκαν ανήκαν αποκλειστικά στο διάστημα 1990–2010, λόγω του ότι ο τομέας της ορμονικής αντισύλληψης είναι ένα πεδίο ταχέως εξελισσόμενο, το οποίο καταλήγει συνεχώς σε νέα στοιχεία. Στη συνέχεια, 8 μελέτες αποκλείστηκαν λόγω της επικέντρωσής τους στα ογκογονίδια BRCA<sub>1</sub>, BRCA<sub>2</sub> τα οποία ευθύνονται για το 85% των κληρονομικών καρκίνων του μαστού, που είναι το 10% του συνόλου του καρκίνου της συγκεκριμένης εντόπισης. Η μετάλλαξη στα συγκεκριμένα γονίδια αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα εμφάνισης καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών αλλά και άλλων μορφών καρκίνου. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις και των δύο αυτών γονιδίων οι οποίες διαφέρουν με βάση τα γεωγραφικά κριτήρια και μεταξύ διαφορετικών οικογενειών, θεωρήθηκε ότι αποτελούν σημαντικό συγχυτικό παράγοντα που επιβάλλεται εξ ορισμού να παραλειφθεί. Επιπρόσθετα, 25 μελέτες αποκλείστηκαν, επειδή επικεντρώνονταν σε διαφορετικές μορφές καρκίνου αν και ήταν παρόμοιας ενδοκρινικής ορμονο-παθογένεσης, καθώς και άλλες 7 γιατί ήταν δευτερογενείς ανασκοπικές μελέτες.

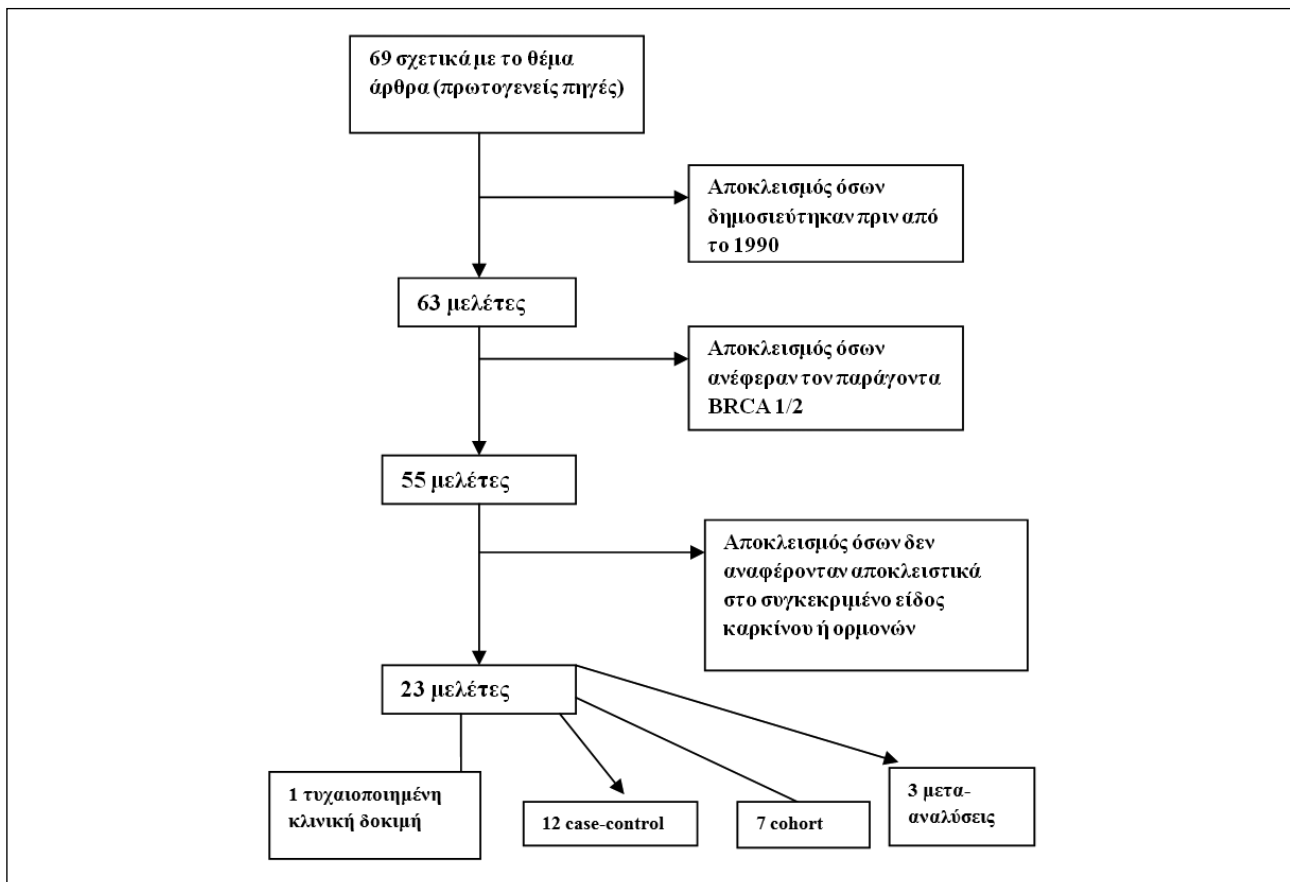
Το τελικό δείγμα της ανασκόπησης αποτέλεσαν 23 άρθρα. Τα χαρακτηριστικά των μελετών ασθενών-μαρτύρων και μελετών κοόρτης φαίνονται στους πίνακες 2 και 3. Η προέλευση των μελετών ήταν διεθνής. Συγκεκριμένα, 4 μελέτες αφορούσαν σε δείγμα γυναικών Σκανδιναβών,<sup>9–12</sup> 3 μελέτες Ευρωπαίων,<sup>13–15</sup> 2 Μέσης Ανατολής,<sup>16,17</sup> 5 αμιγώς Αμερικανίδων<sup>18–22</sup> αλλά και 3 μελέτες Αφροαμερικανίδων-

Καυκάσιων γυναικών.<sup>23,24</sup> Το μέγεθος του δείγματος των ασθενών που ελήφθησαν στις έρευνες ασθενών-μαρτύρων κυμαινόταν από 40–4.575, ενώ το αντίστοιχο της ομάδας ελέγχου από 42–8.041. Στις μελέτες κοόρτης, το δείγμα κυμαινόταν από 23.000–68.670 άτομα.

##### 4.1. Διάρκεια λήψης αντισυλληπτικών δισκίων και επίπτωση του καρκίνου του μαστού

Η πλειοψηφία των μελετών δεν παρέχει κάποια σαφή και στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας λήψης των αντισυλληπτικών δισκίων και της εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Αυτό σημαίνει ότι δεν απαιτείται συγκεκριμένο χρονικό διάστημα λήψης των δισκίων, προκειμένου να υπάρξει έναρξη της νοσογόνου διαδικασίας του καρκίνου. Βέβαια, συγκεκριμένες έρευνες δείχνουν αντίθετα αποτελέσματα. Με προτυποποιημένους τους παράγοντες ηλικία, έτος συνέντευξης και εθνικότητα, ο σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (OR) ήταν όμοιος με τις πολυπαραγοντικές εκτιμήσεις. Για χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων >1 έτος ή και παραπάνω, η ανάλυση έδειξε ένα OR=1,5 (με 95% CI: 1,2, 1,8). Το OR αυξάνει όσο παρατείνεται η διάρκεια χρήσης των δισκίων (p=0,06), ενώ το OR για χρήση >15 ετών είναι 1,7 (95% CI: 1,0, 2,9).<sup>24</sup>

Θετική συσχέτιση έχει παρατηρηθεί μεταξύ διάρκειας λήψης των ορμονικών φαρμακευτικών προϊόντων και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Σε νορβηγική μελέτη των Dumeaux et al<sup>10</sup> έλαβαν μέρος 102.443 γυναίκες, οι οποίες επιλέχθηκαν αποκλειστικά με βάση τη χρονολογία γέννησής τους, ενώ τα δεδομένα ελήφθησαν από το κέντρο καταγραφής κατοίκων και περιελάμβαναν όλες τις γυναίκες που διέμεναν στη Νορβηγία για περισσότερο από 5 μήνες. Οι πληροφορίες συλλέχθηκαν μέσω



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής επιλογής άρθρων συστηματικής ανασκόπησης.

ερωτηματολογίων, τα οποία απεστάλησαν ταχυδρομικά. Ανιχνεύτηκε αύξηση 25% του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες, οι οποίες έλαβαν αντισυλληπτικά δισκία, σε κάποια περίοδο της ζωής τους σε σχέση με εκείνες που δεν έλαβαν ποτέ. Σε γυναίκες μάλιστα που έλαβαν για αρκετά μεγάλο διάστημα, ο σχετικός κίνδυνος παρουσίασε ακόμη μεγαλύτερη αύξηση (RR=1,40 επί λήψης 10 ετών και περισσότερο). Στη συνέχεια, για την εξουδετέρωση τυχόν συγχυτών, οι οποίοι αποτελούν παράγοντες που εφόσον σχετίζονται με την έκβαση, παρεισφύρουν στην επίδραση του προσδιοριστή (π.χ. χρόνος λήψης αντισυλληπτικών) για τη μελετώμενη έκβαση (εμφάνιση καρκίνου) και αλλοιώνουν τα ερευνητικά συμπεράσματα, διενεργήθηκε διαστρωματική ανάλυση.<sup>25,26</sup> Η μέθοδος αυτή εφαρμόστηκε στο χρόνο που μεσολάβησε από την τελευταία φορά, κατά την οποία τα άτομα του δείγματος έλαβαν την αγωγή έως την εισαγωγή τους στη μελέτη, έτσι ώστε να μη διαταραχθεί η σχέση της διάρκειας λήψης των δισκίων με την εμφάνιση καρκίνου ή τα συμπεράσματα που θα προέκυπταν από τη μελέτη

της εν λόγω σχέσης. Με τον τρόπο αυτόν εντοπίστηκε σημαντική τάση αύξησης του κινδύνου μεταξύ γυναικών που ελάμβαναν τα δισκία, για περισσότερο από 5 χρόνια (RR=1,19). Στις υπόλοιπες κατηγορίες προτυποποίησης δε βρέθηκε σημαντικά ισχυρή συσχέτιση.<sup>9</sup>

Στη μελέτη κοόρτης των Dumeaux et al<sup>12</sup> το 1990, ο υπό μελέτη πληθυσμός ήταν γυναίκες γαλλικής καταγωγής ηλικίας 40–64 ετών, τα στοιχεία του οποίου προήλθαν από ένα φορέα Εθνικής Ασφάλισης ο οποίος είχε ως κύρια ομάδα κάλυψης το εκπαιδευτικό προσωπικό. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η έρευνα των επιπτώσεων των διαφορετικών σχημάτων προηγούμενης λήψης αντισυλληπτικών, αναφορικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες μετεμμηνόπαυσιακής περιόδου, με έκθεση σε εξωγενείς ορμόνες. Για το σκοπό αυτόν πρώτα εξετάστηκε η πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ αντισυλληπτικών και ορμονών υποκατάστασης. Αρχικά, 98.997 γυναίκες δέχθηκαν να συμμετάσχουν ως εθελόντριες, από τις οποίες οι 74.211 ήταν σε μετεμμηνόπαυσιακή ηλικία κατά το χρονικό διάστημα διεξαγωγής της

**Πίνακας 2.** Μελέτες κοόρτης (cohort) παρούσας συστηματικής ανασκόπησης.

Συγγραφέας	Τύπος έρευνας	Περίοδος έρευνας	Δείγμα μελέτης	Συλλογή δεδομένων μέσω	Κριτήρια	Αποτελέσματα
Dumeaux et al <sup>9</sup>	Cohort	01/1991–01/1997	Γυναίκες της Νορβηγίας ηλικίας 30–70 ετών	Δείγμα από: National Population Register at Statistics Norway	Κάτοικοι της Νορβηγίας για >6 μήνες. Έτος γέννησης	Χρήστες OC για >10 έτη σε συνδυασμό με κατανάλωση οιοπνεύματος >10 g/dL – διπλάσιο RR
Dumeaux et al <sup>12</sup>	Cohort	1990–2000	68.670 γυναίκες κάτοικοι Γαλλίας γεννημένες από 1925–1950	National Health Insurance	Κάτοικοι Γαλλίας, ηλικία	Σημαντική μείωση σε BCR με μεσολάβηση μεγάλου διαστήματος από την πρώτη λήψη
Bernatsky et al <sup>33</sup>	Cohort	10 έτη κατά MO η κάθε ομάδα	890 γυναίκες από Montreal, Chicago, Birmingham	Clinical Database Medical Records	Γυναίκες με ΣΕΛ	Για εκτεθειμένες σε OC (n=411) το SIR (2,0), δεν παρατηρήθηκε διαφορά από αυτές που δεν εκτέθηκαν (n=389) SIR=2,4
Dumeaux, Alsaker και Lund <sup>10</sup>	Cohort		96.362 γυναίκες ηλικίας 30–70 ετών	National Cancer Registry Sample Surveys in Statistics Norway	Συνδυασμός οιστρογόνων-προγεσταγόνων	Δε βρέθηκε συσχετισμός με προγεσταγόνη
Hannaford et al <sup>13</sup>	Προοπτική cohort	>39 έτη	23.000 περιπτώσεις, 1.747 ελέγχου	Γενικοί ιατροί ή και National Health Service Central Registries	Ηλικία	Γυναίκες που έλαβαν OC μικρότερος κίνδυνος από οποιαδήποτε αιτία (RR=0,88). Καμιά συσχέτιση μεταξύ ολικής θνησιμότητας και διάρκειας λήψης, εκτός από γυναίκες <45 ετών που διέκοψαν τη λήψη πριν από 5–9 έτη αλλά όχι σε αυτές με μεγαλύτερη περίοδο διακοπής
Dorjgochoo et al <sup>16</sup>	Προοπτική cohort	1996–2006	66.661 γυναίκες κινεζικής καταγωγής, σε αστικές περιοχές στη Shanghai	Shanghai Cancer Registry και the Shanghai Vital Statistics Registry	Ηλικία 40–70 ετών, κάτοικοι στη Shanghai	Η χρήση OC δεν αυξάνει τον κίνδυνο BC. Μειωμένος κίνδυνος BC μεταξύ γυναικών με ηλικία έναρξης χρήσης <29 (Hradj=0,68). Η επίδραση χρήσης μεταξύ προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών δε διέφερε

OC: Από του στόματος αντισυλληπτικά

MO: Μέσος όρος

ΣΕΛ: Συστηματικός ερυθριματώδης λύκος

BC: Breast cancer (καρκίνος μαστού)

OC: Από του στόματος αντισυλληπτικά

COC: Συνδυασμένα αντισυλληπτικά

έρευνας. Μετά τον αποκλεισμό των γυναικών που έπασχαν στο παρελθόν από άλλη μορφή καρκίνου, έπασχαν ήδη από καρκίνο του μαστού το χρόνο της έναρξης της παρακολούθησης ή ελάμβαναν ενέσιμα αντισυλληπτικά, το τελικό δείγμα που διαμορφώθηκε αποτελείτο από 68.670 γυναίκες που πληρούσαν τα κριτήρια. Για την ανάλυση

της συσχέτισης μεταξύ αντισυλληπτικών και καρκίνου του μαστού εφαρμόστηκε αναλογική παλινδρόμηση κινδύνου (Cox regression) μέσω του στατιστικού προγράμματος Statistical Analysis Software (SAS). Από το τελικό δείγμα, το 64,4% δεν έλαβε αντισυλληπτικά, ενώ ποσοστό 35% κάποια στιγμή στη ζωή του καταγράφηκε

**Πίνακας 3.** Μελέτες case-control παρούσας συστηματικής ανασκόπησης.

Συγγραφέας	Τύπος έρευνας	Περίοδος έρευνας	Πληθυσμός υπό έρευνα (δείγμα)	Συλλογή δεδομένων μέσω	Κριτήρια	Αποτελέσματα
Phillips et al <sup>20</sup>	Case-control	2 φάσεις: α. 1993–1996 β. 1996–2001	Γυναίκες Αφρικανές, Καυκάσιες, Αμερικανίδες 20–74 ετών, 458 με <i>in situ</i> καρκίνο, 1.564 ομάδα ελέγχου	North Carolina Central Cancer Registry και για ηλικία <65 ετών από τμήμα καταγραφής οχημάτων και Health Care Finance Administration	Φυλή και ηλικία	Αυξημένη διάρκεια λήψης OC συνδεδεμένη με διηθητικό καρκίνο (IBC) και όχι πορώδη καρκίνο <i>in situ</i> (DCIS)
Magnusson et al <sup>11</sup>	Case-control	1993–1995	3.016 περιπτώσεις, 3.263 ομάδα ελέγχου, 50–74 ετών, Σουηδές	Προσωπικοί ιατροί	Τόπος κατοικίας η Σουηδία, κατά το διάστημα 1.10.93–31.3.95, όχι προηγούμενη διάγνωση διηθητικού καρκίνου	Έκθεση σε 50 μg ακετυλικής οιστραδιόλης δεν έδειξε κάποια θετική ή αρνητική συσχέτιση (αναλυόμενη με διάρκεια, OR=1,00)
Claus et al <sup>21</sup>	Case-control	15.9.94–14.3.98	Γυναίκες στο Connecticut, 875 περιπτώσεις, 999 ομάδα ελέγχου, 20–79 ετών	Random Northeast Research	Όχι προηγούμενη διαδικασία βιοψίας με άγνωστο αποτέλεσμα	Γυναίκες με χρήση OC δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο DCIS σε σχέση με αυτές που δεν είχαν κάνει ποτέ χρήση (OR=1,0, 95% CI: 0,8–1,2). Διάρκεια, ηλικία πρώτης λήψης καμιά σημαντικότητα.
Marchbanks et al <sup>22</sup>	Case-control	1994–1998	Γυναίκες 35–64 ετών, κάτοικοι Detroit, Atlanta, Philadelphia, 4.575 περιπτώσεις, 4.682 ομάδα ελέγχου	Centers for Disease Control and Prevention	Ηλικία	Τρέχουσα ή προηγούμενη χρήση OC δε σχετίζεται με σημαντικά αυξανόμενο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (OR=0.9–1.00)
Van Hoften et al <sup>15</sup>	Case-control	11.1982–05.1996	Ολλανδές, μέσης ηλικίας γυναίκες, γεννημένες το 1932-1941, 309 περιπτώσεις, 610 ομάδα ελέγχου	Regional Cancer Registry της περιοχής Utrecht	Ελεύθερες ιστορικού καρκίνου, λήψης φαρμάκου για αντιμετώπιση μετεμνηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, όχι υστερεκτομή ή θεραπεία με X-rays (τεχνητή εμμηνόπαυση)	Η διάρκεια λήψης OC δε σχετίζεται εμφανώς με καρκίνο του μαστού, ενώ γυναίκες >55 ετών με λήψη επί δεκαετία διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης (OR=2,1)
Nichols et al <sup>19</sup>	Case-control		Γυναίκες κάτοικοι σε Massachusetts, Winsconsin, New Hampshire 1.878 περιπτώσεις, 8.041 ομάδα ελέγχου	Τυχαίες τηλεφωνικές συνεντεύξεις	Να έχουν διαγνωστεί από το 1997–2001 και ηλικίας 20–74 ετών	Σε λήπτριες, καρκίνος <i>in situ</i> : OR=1,11, αύξηση σε παλαιότερες λήπτριες (OR=1,13), όχι τρέχουσες (OR=0,75), για χρήση <2 ετών OR=1,13, 2–4,4 χρόνια χρήση OR=1,22. Μεγαλύτερη διάρκεια σχετίζεται ελάχιστα με κίνδυνο (p=0,3)
Brinton et al <sup>24</sup>	Case-control	1.992	Γυναίκες από Atlanta, Seattle, New Jersey, 20–54 ετών, 1.648 περιπτώσεις, 1.505 ομάδα ελέγχου	Τυχαία τηλεφωνική κλήση	Πρώτη διάγνωση το 1990–1992, όχι μεμονωμένη λήψη προγεστίνης	Γυναίκες >45 ετών και λήψη OC <6 μήνες σχετίζεται με RR=1,3 ενώ για γυναίκες <35 ετών RR=1,7, χρήστες για περισσότερο των 10 ετών RR=2,2



Συγγραφέας	Τύπος έρευνας	Περίοδος έρευνας	Πληθυσμός υπό έρευνα (δείγμα)	Συλλογή δεδομένων μέσω	Κριτήρια	Αποτελέσματα
→ Lipworth et al <sup>14</sup>	Case-control	1989–1991	Γυναίκες που κατοικούν σε διάφορες περιοχές της Αθήνας, 820 περιπτώσεις, 795 ομάδα ελέγχου (σε ορθοπαιδική κλινική), 753 ομάδα ελέγχου-υγείας	Στοιχεία από 4 μεγάλα νοσοκομεία της Αθήνας	Ίδιες περιοχές κατοικίας, παρόμοια ηλικία ( $\pm 5$ έτη)	Χρήση δε σχετίζεται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού γενικά, ενώ γυναίκες <45 ετών OR=1,09 και >45 OR=1,64. Όχι συσχέτιση μεταξύ διάρκειας λήψης OC και επίπτωσης καρκίνου (σε ηλικία >45 ετών)
Chie et al <sup>17</sup>	Case-control	02,1993–06.1994	Γυναίκες κάτοικοι της Taiwan, 174 περιπτώσεις, 453 ομάδα ελέγχου	Cancer Registry, National Taiwan University Hospital Medical Records	Παρόμοιες ηλικίες μεταξύ περιπτώσεων-ομάδας ελέγχου ( $\pm 3$ ), παρόμοιος χρόνος εισαγωγής	Μέτρια αύξηση κινδύνου με λήψη OC σε καρκίνο μαστού με ηλικία πρώτης λήψης <25 ετών
Rosenberg et al <sup>24</sup>	Case-control	1993–2007	907 γυναίκες (731 Καυκάσιες, 176 Αφροαμερικανές), ηλικίας 25–69 ετών με πρόσφατο διαγνωσμένο BC Ομάδα ελέγχου: 1.711 γυναίκες (1.152 Καυκάσιες, 559 Αφροαμερικανές), χωρίς ιστορικό καρκίνου	Νοσοκομεία της Baltimore, New York και Philadelphia	Απόσταση λιγότερη από 80 km από το νοσοκομείο, μόνο BC ηλικίας 25–69 ετών. Στην ομάδα ελέγχου να μην έχουν ιστορικό καρκίνου. Όχι ασθενείς με καρδιαγγειακά ή ενδομητρίωση	>1 έτος χρήση OC σε σχέση με <1 χρόνο χρήση: OR=1,5. >15 έτη χρήσης: Odds ratio 1,7 Όχι σαφή αποτελέσματα για το Odds ratio καθώς αυξανόταν το διάστημα από τη διακοπή της χρήσης
Narvaiza et al <sup>18</sup>	Case-control		Τυχοποίηση ασθενών σε 2 ομάδες: Ομάδα A: 42 ασθενείς, ομάδα B: μέση ηλικία 22,98 έτη, ασθενείς 40	University of Sao Paulo, Paulista Medical School	Κριτήρια επιλογής: τακτικός έμμηνος κύκλος τους τελευταίους 6 μήνες. Κριτήρια αποκλεισμού: θεραπεία ορμονών κατά τους προηγούμενους 12 μήνες, κύηση, γαλουχία κατά τους προηγούμενους 12 μήνες, ενδοκρινική διαταραχή, θεραπευτική αγωγή που να παρερμηνεύει τα αποτελέσματα του δείγματος των ιστών	1. Το PI (proliferation index) σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα A (5,47 $\pm$ 3,87) απ' ό,τι στην ομάδα B (3,27 $\pm$ 3,24) με $p < 0,01$ . 2. Αύξηση του PI κατά την 1η εβδομάδα των κύκλων λήψης COC σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με το φυσιολογικό κύκλο (COC=7,02 $\pm$ 4,94) (non διαταραχή, θεραπευτική αγωγή που να παρερμηνεύει τα αποτελέσματα του δείγματος των ιστών)
Phillips et al <sup>20</sup>	Case-control	1η φάση: 1993–1996 2η φάση: 1996–2001	1.808 περιπτώσεις με IBC και 446 περιπτώσεις με DCIS. Ομάδα ελέγχου: 1.564 IBC και 458 DCIS	North Carolina Central Cancer Registry Computerized lists από το Department of Motor Vehicles (ηλικίας <65 ετών) και το Health Care Finance Administration	Αφροαμερικανές και Καυκάσιες Αμερικανίδες, ηλικίας 20–74 ετών, από ανατολική και βόρεια Καρολίνα	Η αυξημένη διάρκεια χρήσης OC συσχετίζεται θετικά με IBC αλλά όχι με DCIS
Ma et al <sup>23</sup>	Case-control		Σύνολο 1.197 περιπτώσεις (1.072 λευκές και 849 Αφροαμερικανίδες) Ομάδα ελέγχου: 2.015 (1.161 λευκές και 873 Αφροαμερικανίδες) γυναίκες χωρίς ιστορικό καρκίνου, ίδια κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά με τα περιστατικά	Συλλογή ατόμων που συμμετείχαν με τυχαία τηλεφωνήματα (controls)	Αφροαμερικανές και Καυκάσιες Αμερικανίδες, ηλικίας 35–64 ετών από Los Angeles και Detroit	Γυναίκες, ηλικίας 45–64 ετών, χρήστες OC πριν από την ηλικία των 18 ετών είχαν 2,9 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο για triple-negative tumors σε σχέση με τις γυναίκες ίδιας ηλικίας που δεν είχαν κάνει ποτέ χρήση OC

OC: Από του στόματος αντισυλληπτικά

COC: Συνδυασμένα αντισυλληπτικά



να έχει λάβει. Εννιακόσιες πενήντα μία μη λήπτριες και 454 λήπτριες αντισυλληπτικών ανέπτυξαν καρκίνο του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, εντοπίστηκε μη στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του μαστού, της τάξης του 9% σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν αντισυλληπτικά σε σύγκριση με αυτές που δεν έλαβαν ποτέ. Η θεραπεία ορμονικής αντικατάστασης συσχετίστηκε με μια αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, της τάξης του 41%, σε σχέση με την απουσία θεραπείας. Συνδυασμός απουσίας ορμονών υποκατάστασης με λήψη αντισυλληπτικής αγωγής, φάνηκε να σχετίζεται με ένα σχετικό κίνδυνο ίσο με 0,94 σε σχέση με την απουσία και των δύο θεραπειών. Επί παρουσίας και των δύο, δεν παρατηρήθηκε κάποια αξιοσημείωτη σχέση. Επιπλέον, μετά από διαστρωματική ανάλυση που χρησιμοποίησαν για το χρόνο που παρήλθε από την πρώτη χρήση, παρατηρήθηκε ότι για λήψη που διήρκεσε >10 έτη, σε συνδυασμό όμως με ένα ενδιάμεσο διάστημα 30 ετών από την πρώτη λήψη, ο κίνδυνος ήταν μειωμένος (RR=0,63, 95% CI: 0,41–0,98). Αντίθετα, μια σημαντική αύξηση στον κίνδυνο βρέθηκε σε γυναίκες που ελάμβαναν το δισκίο >10 έτη σε συνδυασμό με το χρόνο <25 ετών, που μεσολάβησε από την πρώτη λήψη (RR=1,60, 95% CI: 1,03–2,49).<sup>12</sup>

Η έρευνα ασθενών-μαρτύρων των Chie et al<sup>17</sup> στην Ταϊβαν, συγκέντρωσε συνολικά 174 «ασθενείς» οι οποίες διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Ταϊβαν από το Φεβρουάριο του 1993 έως τον Ιούνιο του 1994, καθώς και 453 γυναίκες ελεύθερες νόσου στην ομάδα ελέγχου. Οι παράγοντες κινδύνου οι οποίοι μελετήθηκαν, περιελάμβαναν την ηλικία, τη χρονολογία της αρχικής λήψης αντισυλληπτικού, τη χρονική συσχέτιση μεταξύ λήψης αντισυλληπτικών και ηλικία πρώτης κύησης, καθώς και τη συνολική διάρκεια της λήψης αντισυλληπτικών. Για την ανάλυση των δεδομένων εφαρμόστηκε πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση μέσω του στατιστικού προγράμματος SAS. Οι ασθενείς και οι μάρτυρες ήταν ηλικιακά συγκρίσιμοι. Ο λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (OR) για τη λήψη αντισυλληπτικών πριν από την ηλικία των 25 σε σχέση με την απουσία λήψης ήταν 3,4. Το OR για τη χρήση πριν από το 1971 σε σχέση με την απουσία λήψης ήταν 3,2. Το OR της ηλικίας πρώτης χρήσης <25 ετών σε σχέση με την απουσία λήψης υπολογίστηκε σε 5,8. Επιπλέον, για διάρκεια λήψης ≥5 έτη σε σχέση με αυτές που δεν έκαναν χρήση, το OR ήταν ίσο με 3,5 (95% CI: 0,9–14,3) σε γυναίκες προεμμηνοπαυσιακής ηλικίας. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το OR παρατηρήθηκε ίσο με 7,5, σε αυτές με διάρκεια λήψης <1 έτος σε σχέση με αυτές

που δεν έλαβαν ποτέ (95% CI: 1,1–50,1).<sup>17</sup> Παρόλα αυτά, η έρευνα των Chie et al<sup>17</sup> περιέλαβε ένα αρκετά μικρό μέγεθος δείγματος και είχε περιορισμένη στατιστική ισχύ, ιδιαίτερα κατά τη διαστρωματοποίηση στις προ- και μετεμμηνοπαυσιακές ομάδες.

Υπαρκτή αλλά ασθενής συσχέτιση βρέθηκε και στην έρευνα των Nichols et al,<sup>19</sup> όπου και εκεί παρατήρησαν ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας λήψης των αντισυλληπτικών δισκίων και της εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Το υπό μελέτη δείγμα ήταν γυναίκες ηλικίας 20–74 ετών με πρόσφατη διάγνωση καρκίνου του μαστού, τα περισσότερα των οποίων καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια των ετών 1997–2001. Το τελικό δείγμα διαμορφώθηκε σε 1.878 ασθενείς που δέχθηκαν να συμμετέχουν. Τα άτομα της ομάδας ελέγχου (τελικός αριθμός 8.041) επιλέχθηκαν τυχαία από στοιχεία των αδειών οδήγησης (για γυναίκες ηλικίας <65 ετών) και από υπηρεσίες υγείας (για γυναίκες 65–74 ετών). Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν με τηλεφωνικές συνεντεύξεις διάρκειας 40 min, αναλύθηκαν μέσω του στατιστικού προγράμματος SAS. Για τη διασφάλιση της συγκρισιμότητας αλλά και για να παραμείνουν οι ερευνητές αμερόληπτοι απέναντι στο διαχωρισμό μεταξύ των ομάδων ασθενών-μαρτύρων (τυφλή μελέτη), οι συνεντεύξεις στις δύο ομάδες επιτεύχθηκαν ταυτόχρονα. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η λήψη αντισυλληπτικών, σε κάποια χρονική στιγμή της ζωής των γυναικών, συνδέεται με ένα μέτριο αλλά θετικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (OR=1,11), οριακής στατιστικής σημαντικότητας. Το OR αυξανόταν επί παρελθοντικής λήψης (OR=1,13), αλλά όχι τρέχουσας (OR=0,75), αν και λιγοστές γυναίκες δήλωσαν τρέχουσες λήπτριες. Οι ισχυρότερες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν σε σύντομης διάρκειας λήψη, <2 ετών (OR=1,13) και 2–4,4 ετών (OR=1,22), ενώ μεγαλύτερης διάρκειας λήψη είχε ελαφρώς μεγαλύτερη συσχέτιση με κίνδυνο. Επιπλέον, δεν εντοπίστηκαν στοιχεία για την ύπαρξη σχέσης μεταξύ εμφάνισης καρκίνου και διάρκειας λήψης, χρόνου που παρήλθε από την τελευταία λήψη ή εγκυμοσύνης. Ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος σε γυναίκες που ανέφεραν ότι άρχισαν τη χρήση αντισυλληπτικών σε νεότερη ή μεγαλύτερη ηλικία, σε σχέση με αυτές που δεν έκαναν χρήση (OR=1,13 για ηλικίες <20 ετών, ενώ OR=1,15 για ηλικίες ≥29 ετών). Συμπερασματικά, κατέληξαν ότι η χρήση αντισυλληπτικών συνεισφέρει ελάχιστα στον καρκίνο του μαστού.<sup>19</sup>

Τέλος, ελαφρά αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού ανιχνεύτηκε σε γυναίκες διαφόρων ηλικιών, που ελάμβαναν αντισυλληπτική αγωγή από 1–10 έτη στην έρευνα ασθενών-μαρτύρων των van Hoften et al.<sup>15</sup> Στη μελέτη αυτή έλαβαν μέρος γυναίκες, κάτοικοι Ολλανδίας,

που βρέθηκαν υπό παρακολούθηση για ανίχνευση καρκίνου από το Νοέμβριο του 1982 έως το Μάιο του 1996. Συνολικά, 399 περιστατικά καρκίνου σημειώθηκαν μέσα σε διάστημα 7,5 ετών. Στην τελική ανάλυση συμπεριελήφθησαν 309 περιπτώσεις ασθενών και 610 γυναίκες στην ομάδα ελέγχου. Η ηλικία των γυναικών με διαγνωσμένο καρκίνο του μαστού κυμάνθηκε από 42–63 έτη. Συνολικά, το 62,1% των ασθενών και το 57,7% της ομάδας ελέγχου έκανε κάποια στιγμή στη ζωή του χρήση αντισυλληπτικών. Αν και οι γυναίκες με ιστορικό λήψης αντισυλληπτικών είχαν έναν ελαφρά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα εκείνες που ήταν ηλικίας >55 ετών, οι συσχετίσεις μεταξύ λήψης των δισκίων και εμφάνισης καρκίνου δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Ένας μικρός και μη σημαντικός στατιστικά κίνδυνος εντοπίστηκε για διάρκεια χρήσης από 1–10 έτη. Για όλες μαζί τις ηλικιακές ομάδες, ο κίνδυνος του παράγοντα της διάρκειας χρήσης δεν ακολούθησε ιδιαίτερα αυξητική τάση ( $p=0,41$ ). Πιο συγκεκριμένα, για γυναίκες <55 ετών,  $p=0,79$ , ενώ για γυναίκες >55 ετών,  $p=0,18$ , τη χρονική στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου. Υπήρξαν όμως και συγκεκριμένοι περιορισμοί. Η μη ολοκλήρωση από πλευράς παρατήρησης της έκθεσης σε αντισυλληπτικά, κατά τη στιγμή της δειγματοληψίας, πιθανότατα να επέφερε μια υποεκτίμηση του μεγέθους της συσχέτισης. Επιπλέον, δεν αναλύθηκαν οι διαφορές που πιθανόν να υπάρχουν μεταξύ αντισυλληπτικών με περιεκτικότητα οιστρογονική ή προγεστερονική, λόγω του γεγονότος ότι οι γυναίκες του δείγματος δεν κατόρθωσαν να δώσουν τη σχετική πληροφορία.<sup>15</sup> Επιπρόσθετα, σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθη στην Αθήνα το 1995, διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της χρήσης αντισυλληπτικών, εμμηνοπαυσιακών οιστρογόνων και εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ειδικότερα σε 820 ασθενείς που διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού και οι οποίες συγκρίθηκαν με 795 ορθοπαιδικούς ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 753 υγιείς επισκέπτες. Στα δεδομένα τα οποία αναλύθηκαν, μέσω της χρήσης λογιστικής παλινδρόμησης, προέκυψε ότι ο κίνδυνος μεταξύ γυναικών που έκαναν χρήση αντισυλληπτικών και αυτών που δεν έκαναν είναι ίδιος. Επίσης, δεν υπήρξαν διακυμάνσεις στα αποτελέσματα ανάλογα με την ηλικία της διάγνωσης, καθώς επίσης δε διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που ανέφεραν χρήση αντισυλληπτικών πριν από μια ολοκληρωμένη εγκυμοσύνη.<sup>14</sup>

Γίνεται αντιληπτό λοιπόν ότι αρκετές έρευνες ασχολήθηκαν με τη συσχέτιση της διάρκειας λήψης αντισυλληπτικών και της εμφάνισης του καρκίνου του μαστού αλλά σχετικά λίγες κατόρθωσαν να τεκμηριώσουν μια σοβαρή γραμμική σχέση μεταξύ τους.

#### 4.2. Σχέση μεταξύ ηλικίας πρώτης λήψης αντισυλληπτικών δισκίων και επίπτωσης καρκίνου του μαστού

Αρκετές έρευνες αναφέρονται στη συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου του μαστού και της ηλικίας κατά την οποία ελήφθη για πρώτη φορά αντισυλληπτικό δισκίο από τη γυναίκα. Οι περισσότερες δεν έδειξαν σημαντικά ευρήματα. Σε κάποιες όμως παρατηρήθηκε σχετικά μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού, σε γυναίκες ηλικίας <29 ετών, την περίοδο που έλαβαν για πρώτη φορά το δισκίο ( $HR_{adj}=0,68$ , 95% CI: 0,46–1,00), σε σχέση με αυτές που δε χρησιμοποίησαν ποτέ.<sup>16</sup>

Επιπλέον, η μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Nichols et al,<sup>19</sup> σε δείγμα 1.878 ασθενών και 8.041 μαρτύρων, έδειξε ότι η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, με έναρξη σε μικρή ηλικία, αυξάνει τον κίνδυνο πορογενούς καρκινώματος *in situ* και παρουσιάζει ένα OR της τάξης του 1,34 (95% CI: 1,06–1,68) για γυναίκες ηλικίας <20 ετών. Για τις ηλικίες 20–23 ετών, βρέθηκε ένα OR=1,19 (95% CI: 1,01–1,41), σε σχέση με αυτές που δεν έκαναν χρήση.<sup>19</sup>

Σε άλλη έρευνα ασθενών-μαρτύρων<sup>17</sup> στην οποία συμμετείχαν 174 γυναίκες ασθενείς και 453 σε ομάδα ελέγχου, την περίοδο 1993–1994, έδειξε ότι το προσαρμοσμένο προς την ηλικία OR για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που έλαβαν για πρώτη φορά το αντισυλληπτικό δισκίο, σε ηλικία <25 ετών, σε σχέση με αυτές που δεν έκαναν χρήση, ανερχόταν σε 5,8 (95% CI: 1,5–22,1,  $p=0,04$ ).<sup>17</sup>

Συμπεραίνεται λοιπόν ότι και η ηλικία πρώτης λήψης του αντισυλληπτικού δισκίου έχει βρεθεί ότι σχετίζεται έως ένα βαθμό με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, αν και πολλές μελέτες δεν το υποστηρίζουν.

#### 4.3. Σχέση δόσης και είδους φαρμακευτικής ουσίας αντισυλληπτικής αγωγής με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού

Τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά (COCs) που περιλαμβάνουν οιστρογόνα και προγεστερόνη είναι τα πλέον δημοφιλή. Εκτός από το βασικό ρόλο που διαδραματίζουν στον έλεγχο της γονιμότητας, χρησιμοποιούνται επίσης σε περιπτώσεις αναιμίας, μητρορραγίας, ενδομητρίωσης, υπερμηνόρροιας και δυσμηνόρροιας.<sup>18</sup> Εύλογο είναι το ερώτημα, εάν το είδος και η περιεκτικότητα σε φαρμακευτική ουσία των αντισυλληπτικών προϊόντων δυνητικά μπορεί να συσχετιστεί με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού.

Μια σημαντική έρευνα ασθενών-μαρτύρων των Althuis et al<sup>30</sup> που διεξήχθη τη δεκαετία του 1960, περιελάμβανε

ένα σημαντικό δείγμα 1.640 ασθενών και 1.429 γυναικών στην ομάδα ελέγχου. Τα αντισυλληπτικά κατανεμήθηκαν ανάλογα με τη δόση τους και το περιεχόμενό τους (φαρμακευτική ουσία) ( $\leq 50$   $\mu\text{g}$ , 51–99  $\mu\text{g}$  ή 100+ $\mu\text{g}$  μεστρανόλη (mestranol),  $\leq 35$   $\mu\text{g}$  ή 36+ $\mu\text{g}$  αιθυλική οιστραδιόλη (ethinyl estradiol), καθώς και το περιεχόμενο προγεστίνης (διμεθιστερόνη, νορεθινδρόνη, λεβονογεστρέλη κ.ά.). Σε αυτή την ανάλυση δημιούργησαν μια κατηγορική μεταβλητή με τέσσερα επίπεδα για την κωδικοποίηση της ορμονικής περιεκτικότητας των αντισυλληπτικών: υψηλή προγεστίνη/υψηλά οιστρογόνα, υψηλή προγεστίνη/χαμηλά οιστρογόνα, χαμηλή προγεστίνη/υψηλά οιστρογόνα ή χαμηλή προγεστίνη/χαμηλά οιστρογόνα. Η μορφή των αντισυλληπτικών περιεκτικότητας 35  $\mu\text{g}$  αιθυλικής οιστραδιόλης ή 50  $\mu\text{g}$  μεστρανόλης κατηγοριοποιήθηκε ως υψηλής περιεκτικότητας καθώς είναι κατά προσέγγιση βιολογικά ισοδύναμα.<sup>27</sup> Εκείνες οι οποίες περιείχαν <35  $\mu\text{g}$  αιθυλικής οιστραδιόλης ή 50  $\mu\text{g}$  μεστρανόλης κατηγοριοποιήθηκαν ως χαμηλής περιεκτικότητας. Οι μισές περίπου από τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου ανέφεραν ότι ελάμβαναν χαμηλή περιεκτικότητα προγεστίνης/οιστρογόνων σε ποσοστό 50%, ένα τρίτο των γυναικών ελάμβανε υψηλή περιεκτικότητα οιστρογόνων μέσω των αντισυλληπτικών (37%) ή υψηλή περιεκτικότητα προγεσταγόνης (30%). Μόνο 12% των γυναικών ελάμβαναν συνδυασμό αντισυλληπτικών που περιείχαν υψηλή περιεκτικότητα προγεσταγόνης-οιστρογόνων ταυτόχρονα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι γυναίκες ηλικίας 20–44 ετών που έκαναν χρήση αντισυλληπτικών περιεκτικότητας >35  $\mu\text{g}$  αιθυλικής οιστραδιόλης είχαν κατά προσέγγιση 50% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού από αυτές που δεν έκαναν χρήση (σε αντιστοιχία RR=1,99, RR=1,27). Η συγκεκριμένη σχέση φάνηκε ακόμη πιο σημαντική στη νεότερη ηλικιακή ομάδα, όπου ο κίνδυνος που σχετιζόταν με χρήση υψηλής-χαμηλής δόσης αιθυλικής οιστραδιόλης ήταν 3,62 και 1,91, αντίστοιχα. Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού που σχετιζόταν με τη μεστρανόλη ερμηνευόταν εξ ολοκλήρου από δόσεις >50  $\mu\text{g}$  σε κάθε δισκίο, στις γυναίκες, οι οποίες ήταν ηλικίας <35 ετών. Εκτός όμως από τη μελέτη της ορμονικής ουσίας και του κινδύνου που προκαλεί, μελετήθηκε εκτενώς και η δόση της κάθε ουσίας, καθώς και ο αντίκτυπος που έχει στην καρκινογένεση του μαστού. Δισκία με υψηλή περιεκτικότητα προγεστίνης ήταν στενά συνδεδεμένα με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες <35 ετών με ένα RR=8,11 (2,1–31,6). Στην κατηγορία των νεότερων γυναικών, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου αυξανόταν με την υψηλή περιεκτικότητα σε οιστρογόνα ( $p < 0,01$ ). Συνδυασμός προγεστίνης-οιστρογόνων με παρόμοια

συγκέντρωση έδειξε μια σημαντική αυξητική τάση εμφάνισης του καρκίνου ( $p < 0,01$ ). Υψηλής περιεκτικότητας προγεστίνης/οιστρογόνων δισκία χρησιμοποιούνταν μόνο από γυναίκες ηλικίας 35–44 ετών, με ένα RR=1,54, ελάχιστα μεγαλύτερο από τον κίνδυνο που σχετιζόταν με χαμηλής περιεκτικότητας προγεστίνης/οιστρογόνων δισκία (RR=1,27) στην ίδια ηλικιακή κατηγορία. Η έρευνα όμως σε ένα σημείο εμφάνισε μια σημαντική αδυναμία. Η εμπορική ονομασία των αντισυλληπτικών δισκίων πάνω στην οποία βασίστηκε η μελέτη για την καταγραφή της φαρμακευτικής ουσίας, γινόταν με μνημονική ανάκληση των συμμετεχόντων. Έρευνες εγκυρότητας έχουν δείξει ότι η μνημονική ανάκληση της χρήσης και της χρονικής περιόδου ενός προϊόντος είναι συνήθως ακριβής τεχνική, αλλά η ανάκληση της εμπορικής ονομασίας του είναι ανακριβής κατά το πλείστον.<sup>28–30</sup>

Σε μια διαφορετική μελέτη ασθενών-μαρτύρων όπου ελήφθη δείγμα 4.575 ασθενών γυναικών και 4.682 στην ομάδα ελέγχου, η κατηγοριοποίηση πραγματοποιήθηκε με βάση το αν τα αντισυλληπτικά που ελάμβαναν περιείχαν οιστρογόνα και προγεστίνη σε κάθε κύκλο (μονοφασική, πολυφασική μορφή) ή αν αποτελούνταν μόνο από προγεστίνη σε όλη τη διάρκεια του κύκλου (τα αντισυλληπτικά στις ΗΠΑ περιέχουν οιστρογόνα σε μορφή είτε αιθυλικής οιστραδιόλης (ethinyl estradiol), είτε μεστρανόλης (mestranol)). Ένας συνδυασμός ουσιών που περιέχει >50  $\mu\text{g}$  αιθυλικής οιστραδιόλης ή >75  $\mu\text{g}$  μεστρανόλης θεωρείται ότι παρέχει υψηλής δόσης οιστρογόνα. Από την εν λόγω έρευνα λοιπόν καταδείχθηκε ότι μεταξύ γυναικών όπου στη διάρκειά της ή παλαιότερα ελάμβαναν ένα μόνο τύπο αντισυλληπτικών, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού ανερχόταν σε 0,9, 0,6, 0,9 για αυτές που χρησιμοποιούσαν μονοφασικά, πολυφασικά, και μονο-προγεστίνη, αντίστοιχα. Οι σχετικοί κίνδυνοι για τις μονο-, πολυφασικές μορφές ήταν σημαντικοί. Τα αποτελέσματα ανάλυσης που δεν περιέλαβαν δεδομένα από γυναίκες, οι οποίες δε γνώριζαν τι είδους αντισυλληπτικά χρησιμοποιούσαν, ήταν παρόμοια με αυτά της ανάλυσης κατά την οποία συμπεριλήφθηκαν τα δεδομένα που αφορούσαν στη χρήση συνδυασμού αντισυλληπτικών.<sup>22</sup>

Στη συνέχεια, σε ακόλουθη έρευνα κοόρτης με μέγεθος δείγματος 96.362 γυναικών, όπου τα αντισυλληπτικά ταξινομήθηκαν ανάλογα με τη γενιά τους, φάνηκε ότι της δεύτερης γενιάς αντισυλληπτικά είχαν έναν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σχέση με τη μη λήψη. Επιπλέον καταδείχθηκε ότι για γυναίκες με αθροιστική δόση οιστρογόνων της τάξης των >100  $\mu\text{g}$ , ο κίνδυνος ήταν 1,49 (95% CI: 1,11–1,99,  $p = 0,002$ ). Ο

σχετικός κίνδυνος για χαμηλή αθροιστική δόση προγεσταγόνων έδειξε έναν αυξημένο κίνδυνο για την οικογένεια της λεβονογεστρέλης. Εκτός από αυτή την κατηγορία των προγεσταγόνων, δε βρέθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ αθροιστικής δόσης προγεσταγόνων και καρκίνου του μαστού. Η ανάλυση των αθροιζόμενων δόσεων περιορίστηκε σε χρήστες-γνώστες όλων των εμπορικών ονομασιών που έλαβαν, γεγονός που βελτίωσε την πληροφορία του παράγοντα έκθεσης, αλλά περιορίσε τη στατιστική ισχύ.<sup>9</sup>

Από μια άλλη αξιολογούμενη ανάλυση των Nichols et al<sup>19</sup> για τον *in situ* καρκίνο όπου συμπεριλήφθηκαν μόνο δεδομένα για τη χρήση αντισυλληπτικών στη διάρκεια της περιόδου 1960–1976, όπου οι δόσεις οιστρογόνων ήταν υψηλότερες, παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα με τα γενικά (OR=1,12, 95% CI: 0,97–1,28) και σε σχέση με ολόκληρο τον υπό μελέτη πληθυσμό (OR=1,11, 95% CI: 0,99–1,25).<sup>19</sup> Ομοίως, και μια άλλη έρευνα ασθενών-μαρτύρων στη Σουηδία δεν κατόρθωσε να δείξει σχέση είτε θετική είτε αρνητική μεταξύ αντισυλληπτικής δόσης και καρκίνου του μαστού.<sup>11</sup>

Σε έρευνα των Claus et al<sup>21</sup> διεξήχθησαν παρόμοια αποτελέσματα. Παρόλο όμως που δεν τεκμηριώθηκε στατιστική σημαντικότητα μεταξύ της δόσης του αντισυλληπτικού και της εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενδιαφέρον παρουσίασε το γεγονός ότι η αριθμητική εκτίμηση των γυναικών που ελάμβαναν μόνο χαμηλές δόσεις οιστρογόνων, ήταν πάντα χαμηλότερες από εκείνες που χρησιμοποιούσαν μόνον υψηλές δόσεις.<sup>21</sup>

Από τη στιγμή που τα αντισυλληπτικά χρησιμοποιούνται πλέον από περισσότερες του 80% των γυναικών, ως μέθοδος αντισύλληψης στη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ζωής,<sup>31</sup> ακόμη και η μικρή αύξηση στον κίνδυνο που σχετίζεται με τη χρήση τους, μπορεί να εμφανίσει τεράστιο αντίκτυπο στο χώρο της δημόσιας υγείας.

#### 4.4. Συγκεντρωτικά στοιχεία συνδυασμένων ερευνών

Το 1996, δεδομένα από 54 δημοσιευμένες μελέτες σε σχέση με τη χρήση συνδυασμένων αντισυλληπτικών (σύμπλοκο οιστρογόνου-προγεσταγόνου) και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, συγκεντρώθηκαν και αναλύθηκαν.<sup>32</sup> Γυναίκες που ήταν τρέχουσες λήπτριες συνδυασμένων αντισυλληπτικών ή που ελάμβαναν αυτά τα τελευταία 10 έτη, βρέθηκαν να έχουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (RR=1,24, 95% CI: 1,15–1,33 για τις τρέχουσες χρήστες), RR=1,16 (95% CI: 1,08–1,23) μετά από διακοπή 1–4 ετών (RR=1,07, 95% CI: 1,02–1,13), 5–9 έτη μετά από τη διακοπή τους. Όμως, δεν υπήρχε κάποια ένδειξη σημαντικά αυξημένου

κινδύνου καρκίνου του μαστού που να έχει διαγνωστεί 10 ή και περισσότερα χρόνια μετά από τη διακοπή της λήψης των συνδυασμένων αντισυλληπτικών (RR=1,01, 95% CI: 0,96–1,05).<sup>32</sup>

## 5. Συζήτηση

Η συστηματική αυτή ανασκόπηση παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα όλων των αποτελεσμάτων και όλων των προσδιοριστών (τα συγγενή ή τα περιβαλλοντικά εκείνα στοιχεία του ατόμου με τα οποία σχετίζεται η συχνότητα εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης)<sup>25</sup> που δημοσιεύτηκαν τα τελευταία χρόνια, σε σχέση με τη λήψη αντισυλληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων και εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Παράγοντες όπως η δόση και ο τύπος του αντισυλληπτικού, η ηλικία πρώτης λήψης, η διάρκεια χρήσης που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του καρκίνου του μαστού σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, ενώ σε άλλες δεν εντοπίζεται κάποια ισχυρή στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των δύο αυτών μεταβλητών. Αντίθετα, ο συνδυασμός δύο ή και περισσότερων παραγόντων ήταν πιο πλήρης στην επεξήγηση της παθογένειας. Ένα πιο συγκεκριμένο παράδειγμα αποτελεί η σχέση δόσης-διάρκειας ή υψηλής περιεκτικότητας προγεστίνης αντισυλληπτικών-γυναίκες ηλικίας <35 ετών με RR=8,11.<sup>30</sup> Ως γενική γραμμή εντοπίστηκε, ότι τα αποτελέσματα των μελετών ήταν ιδιαίτερα αμφίροπα σχετικά με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού και της γενικής λήψης ή μη αντισυλληπτικών. Κάποιες μελέτες έδειξαν ισχυρές θετικές συσχετίσεις μεταξύ λήψης-εμφάνισης καρκίνου σε ποσοστό που έφθανε το 25% (σε σχέση με τις γυναίκες που δεν ελάμβαναν αυτής της μορφής αντισύλληψη).<sup>9</sup> Αντίθετα, άλλες μελέτες ανέκρουαν τα αποτελέσματα αυτά και εντόπιζαν κίνδυνο στις χρήστες αντισυλληπτικών δισκίων (OC), παρόμοιο με αυτόν των γυναικών που απείχαν από τα OC (OR=1,0, 95% CI: 0,8–1,2).<sup>21</sup> Σε μία διαφορετική μελέτη κοόρτης εντόπισαν έως και ελαφρά μείωση της εμφάνισης καρκίνου του μαστού μετά από λήψη αντισυλληπτικών κατά 9% σε σχέση με τη μη χρήση ( $p=0,13$ ).<sup>12</sup> Συνεπώς, είναι αρκετά δύσκολο να διατυπωθεί μια δογματική άποψη για το πώς επιδρούν τα αντισυλληπτικά στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αφού και τα αποτελέσματα των ίδιων των πρωτογενών πηγών είναι αντικρουόμενα.

## 6. Συμπεράσματα

Από τη μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική αυτή ανασκόπηση, δε

διαμορφώνεται κάποια ισχυρή θέση σχετικά με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, για τις γυναίκες που έλαβαν κάποια στιγμή στη ζωή τους αντισυλληπτικά. Σύμφωνα με την εκτενή μελέτη της βιβλιογραφίας, πολύπλευρος είναι ο στόχος των ερευνών όλων των μεθοδολογιών όπως ασθενών-μαρτύρων, μελετών κοόρτης κ.ά. που αποτέλεσαν βασικές πηγές πληροφοριών σε αυτή την ανασκόπηση. Ο κύριος στόχος της ανασκόπησης ήταν η εξέταση της συσχέτισης μεταξύ της εμφάνισης καρκίνου του μαστού και των επιμέρους χαρακτηριστικών της λήψης αντισυλληπτικών δισκίων, όπως η δόση τους, το είδος αλλά και οι συνδυασμοί τους, η ηλικία πρώτης λήψης, καθώς και η διάρκειά της. Ο τελευταίος παράγοντας φάνηκε να απασχολεί ιδιαίτερα την επιστημονική κοινότητα, αφού όπως έγινε φανερό κατά τη διάρκεια συλλογής των δεδομένων, η διάρκεια λήψης των αντισυλληπτικών σκευασμάτων αποτελεί σημαντικό μέρος των ευρημάτων.

Από τον όγκο των πληροφοριών αλλά και των μελετών που συλλέχθηκαν για τη σχετική ανασκόπηση, προκύπτει το συμπέρασμα ότι η παρουσία καρκίνου στην περιοχή του μαστού σε σχέση με τη λήψη αντισυλληπτικών, απασχολεί ιδιαίτερα τους επιστήμονες. Είναι ένα θέμα που άπτεται πολλών επιστημών, όπως Ιατρικής, Γυναικολογίας, Νοσηλευτικής, Ογκολογίας, Ενδοκρινολογίας, Φαρμακευτικής ενώ μόνο η συνδυασμένη συνεργασία μεταξύ τους μπορεί να δώσει σαφή και έγκυρα αποτελέσματα. Στοχεύει σε ένα πολύ σημαντικό τμήμα του πληθυσμού, τις γυναίκες αναπαραγωγικής και μετεμηνοπαυσιακής ηλικίας για την εφαρμογή δευτερογενούς πρόληψης, αλλά και σε κορίτσια νεαρής ηλικίας που αρχίζουν την αναπαραγωγική τους ζωή (πρωτοβάθμια πρόληψη).

Σε αυτή ακριβώς την εφαρμογή της προληπτικής φροντίδας υγείας έγκειται και ο νοσηλευτικός ρόλος. Πιο συγκεκριμένα, ο ρόλος του νοσηλευτή κατά την εφαρμογή πρωτογενούς, αλλά και δευτερογενούς πρόληψης καρκίνου του μαστού και κατ'επέκταση και άλλων μορφών καρκίνων και ποικίλων νοσημάτων προσδιορίζεται από τη συμβολή του στην ενημέρωση και τη δημιουργία ισχυρού εκπαιδευτικού δικτύου γύρω από τον ασθενή. Είναι καθήκον τόσο δεοντολογικό όσο και ηθικό του νοσηλευτή να εφαρμόσει τις αρχές εκείνες που θα συντελέσουν στη δημιουργία προληπτικής συνείδησης και επαγρύπνησης, στο άτομο που είναι υποψήφιο να νοσήσει. Η αναγκαιότητα της συμβουλευτικής σε όλους τους τομείς της υγείας είναι ολοένα και αυξανόμενη. Μέσα από την εξειδίκευσή του ο νοσηλευτής είναι εκείνος που θα αναλάβει το ρόλο αυτό και θα δώσει τις απαραίτητες κατευθύνσεις στον πληθυσμό, έτσι ώστε να ανιχνεύονται πρόωρα σημεία αναδυόμενων

προβλημάτων και να γίνεται έγκυρος εντοπισμός τους. Ο συμβουλευτικός επίσης ρόλος του νοσηλευτή στο χώρο υγείας, αλλά και τα προγράμματα Αγωγής Υγείας, τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή και τριτογενή πρόληψη, συνεπικουρούν στο να αποτελεί το πεδίο των επιστημών υγείας για τη Νοσηλευτική ένα μεγάλο τομέα δράσης και προσφοράς. Ο πληθυσμός-στόχος, που στη δεδομένη περίπτωση είναι ο γυναικείος πληθυσμός υποψήφιος να προσβληθεί από καρκίνο του μαστού, αποτελεί ένα ευαίσθητο τμήμα της κοινωνίας και χρήζει φροντίδας αλλά και ορθής ενημέρωσης για θέματα που αφορούν στην υγεία, στην αυτοπροστασία και στη σωστή σεξουαλική συμπεριφορά και προφύλαξη προκειμένου να μη δημιουργούνται μύθοι και προκαταλήψεις. Ο φόβος δεν είναι ποτέ σύμμαχος της σωστής κρίσης και της γνώσης.

## 7. Κατευθύνσεις

Κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα:

- Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την αποσαφήνιση διαφορών στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού ανάλογα με την κατάσταση των ορμονοϋποδοχέων. Οι υποδοχείς των οιστρογόνων (ER) και του προγεσταγόνου (PR) είναι οι πλέον ευρέως μελετώμενοι δείκτες. Αν και ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν την ταυτόχρονη μελέτη και των δύο υποδοχέων για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη σχέση τους ως προς την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, η πλειοψηφία των ερευνών μέχρι σήμερα επικεντρώνεται μόνο στην κατάσταση των υποδοχέων οιστρογόνων. Επιπρόσθετα της εκτίμησης των δύο ομάδων υποδοχέων ξεχωριστά, αλλά και ταυτόχρονα, απαραίτητη κρίνεται και η επικέντρωση μελλοντικών ερευνών στον καθορισμό του μεγέθους και της κατεύθυνσης της σχέσης μεταξύ παραγόντων κινδύνου και υποομάδων ασθενών με καρκίνο του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, βιβλιογραφικά κενά παρουσιάζονται στη μελέτη των διαφορών μεταξύ των επιμέρους καρκινικών υποτύπων και των διαφόρων παραγόντων κινδύνου, γεγονός που απαιτεί συστηματικό επιδημιολογικό σχεδιασμό.
- Μελλοντικές αιτιολογικές έρευνες σχετικά με τον καρκίνο του μαστού είναι αναγκαίο να χρησιμοποιήσουν διαστρωματική ανάλυση σε σχέση με τον ιστοπαθολογικό τύπο και τα μοριακά χαρακτηριστικά των όγκων.
- Ο καρκίνος του μαστού είναι ένας ορμονοεξαρτώμενος τύπος καρκίνου, επομένως ο μηχανισμός της παθογένεσής του πρέπει να εξεταστεί ολιστικά σε γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

**Ευχαριστίες**

Στην απόφοιτο του μεταπτυχιακού Δημόσιας Υγείας του Τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδισ-

τριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Χριστιάνα Σωτηρίου, για τη συμβολή της κατά τη διάρκεια της συλλογής της βιβλιογραφίας.

**ABSTRACT****The Effect of Oral Contraceptives on the Incidence of Breast Cancer**

Olga Archangelidi,<sup>1</sup> Margarita Giannakopoulou<sup>2</sup>

<sup>1</sup>RN, MSc, Faculty of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, MSc(c) Norwich Medical School, University of East Anglia, UK, <sup>2</sup>RN, PhD, Associate Professor, Faculty of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

**Background:** The use of oral contraceptives (OCs) is very popular and widespread, as at least 100 million women worldwide use them, not only for birth control, but also for many other purposes. The safety of OCs has been thoroughly examined, and a great number of studies have been conducted to investigate the correlation between OC use and breast cancer, but with conflicting conclusions. **Aim:** Review of the correlation found between OC intake and the risk of breast cancer in a wide age-range of women who took the pill either during the observation time or before. **Method:** Search of the electronic databases Cochrane library, PubMed, Medline, and Google Scholar, using the key words: “contraceptives”, “oral”, “cancer”, “breast”, “risk”, “hormones”, revealed 69 relevant primary studies. The inclusion criteria for this review were: (a) Papers published in the English language, (b) papers that refer solely to the specific breast cancer type and the specific kind of hormone treatment, (c) exclusion of studies that included cancer induction risk factors, such as the genetic factor BRCA 1,2, and (d) papers published between 1990 and 2010. Only 30 studies ultimately met the inclusion criteria. **Results:** A linear correlation between duration of OK intake and breast cancer incidence was identified by a small number of studies. The age of first OC use was found to be slightly correlated with breast cancer incidence in some studies, but others showed opposite results. Concerning correlation between the OC dose or type of hormones used and breast cancer incidence, it has been shown that women aged 20–44 years that used OCs containing >35 µg of ethinyl oestradiol had an approximate risk 50% higher than that of non-users (RR=1.99, RR= 1.27, respectively). OCs containing high-dose progestin were related to a higher breast cancer incidence among women aged under 35 years, with RR 8.11. Second generation OCs showed an overall higher risk for breast cancer than the absence of use of OCs. **Conclusions:** The dosage and type of OC, the age of the woman at first use and the duration of the use all play a role in breast cancer incidence, according to a number of studies, while others failed to demonstrate statistically significant differences between users and non-users. On balance, the results derived from the studies were inconclusive with regard to obtaining a firm connection between OCs and breast cancer incidence. The need for further monitoring is crucial. **NOSILEFTIKI 2012, 51 (1): 26–40.**

**Key-words:** breast cancer, contraceptives, hormones, oral, risk



**Corresponding Author:** Olga Archangelidi, Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich Research Park, Norwich, NR4 7TJ, UK, tel.: +44 1603 478 937, e-mail: o.archangelidi@uea.ac.uk

**Βιβλιογραφία**

- Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190(Suppl 4):S5–S22
- Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 181:1263–1269
- Lupulescu A. Estrogen use and cancer incidence: A review. *Cancer Invest* 1995, 13:287–295
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 2000. *CA Cancer J Clin* 2000, 50:7–33
- Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006, 81:1290–1302
- Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer review and meta-analysis. *Cancer* 1990, 66:2253–2263
- Jones DR. Meta-analysis of observational epidemiological studies: A review. *J R Soc Med* 1992, 85:165–168
- Estevão RA, Nazário AC, Baracat EC. Effect of oral contraceptive with and without associated estradiol on ultrasound measurements of breast fibroadenoma: Randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J* 2007, 125:275–280

9. Dumeaux V, Lund E, Hjartåker A. Use of oral contraceptives, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, 13:1302–1307
10. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: A large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003, 105:844–850
11. Magnusson CM, Persson IR, Baron JA, Ekblom A, Bergström R, Adami HO. The role of reproductive factors and use of oral contraceptives in the aetiology of breast cancer in women aged 50 to 74 years. *Int J Cancer* 1999, 80:231–236
12. Dumeaux V, Fournier A, Lund E, Clavel-Chapelon F. Previous oral contraceptive use and breast cancer risk according to hormone replacement therapy use and among postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2005, 16:537–544
13. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: Cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Br Med J* 2010, 340:c927
14. Lipworth L, Katsouyianni K, Stuver S, Samoli E, Hankinson SE, Trichopoulos D. Oral contraceptives, menopausal estrogens, and the risk of breast cancer: A case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1995, 62:548–551
15. Van Hoften C, Burger H, Peeters PH, Grobbee DE, van Noord PA, Leufkens HG. Long-term oral contraceptive use increases breast cancer risk in women over 55 years of age: The Dom Cohort. *Int J Cancer* 2000, 87:591–594
16. Dorjgochoo T, Shu XO, Li HL, Qian HZ, Yang G, Cai H et al. Use of oral contraceptives, intrauterine devices and tubal sterilization and cancer risk in a large prospective study, from 1996 to 2006. *Int J Cancer* 2009, 124:2442–2449
17. Chie WC, Li CY, Huang CS, Chang KJ, Yen ML, Lin RS. Oral contraceptives and breast cancer risk in Taiwan, a country of low incidence of breast cancer and low use of oral contraceptives. *Int J Cancer* 1998, 77:219–223
18. Garcia y Narvaiza D, Navarrete MA, Falzoni R, Maier CM, Nazário AC. Effect of combined oral contraceptives on breast epithelial proliferation in young women. *Breast J* 2008, 14:450–455
19. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Newcomb PA. Oral contraceptive use and risk of breast carcinoma *in situ*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, 16:2262–2268
20. Phillips LS, Millikan RC, Schroeder JC, Barnholtz-Sloan JS, Levine BJ. Reproductive and hormonal risk factors for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009, 18:1507–1514
21. Claus EB, Stowe M, Carter D. Breast carcinoma *in situ*: Risk factors and screening patterns. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:1811–1817
22. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002, 346:2025–2032
23. Ma H, Wang Y, Sullivan-Halley J, Weiss L, Marchbanks PA, Spirtas R et al. Use of four biomarkers to evaluate the risk of breast cancer subtypes in the women's contraceptive and reproductive experiences study. *Cancer Res* 2010, 70:575–587
24. Rosenberg L, Zhang Y, Coogan PF, Strom BL, Palmer JR. A case-control study of oral contraceptive use and incident breast cancer. *Am J Epidemiol* 2009, 169:473–479
25. Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Little Brown & Co, Boston, 1986
26. Rothman KJ. *Epidemiology: An introduction*. Oxford University Press, New York, 2002
27. Brody SA, Turkes A, Goldzieher JW. Pharmacokinetics of three bioequivalent norethindrone/mestranol-50 micrograms and three norethindrone/ethinyl estradiol-35 micrograms OC formulations: Are "lowdose" pills really lower? *Contraception* 1989, 40:269–284
28. Coulter A, Vessey M, McPherson K, Crossley B. The ability of women to recall their oral contraceptive histories. *Contraception* 1986, 33:127–137
29. Harlow SD, Linet MS. Agreement between questionnaire data and medical records. The evidence for accuracy of recall. *Am J Epidemiol* 1989, 129:233–248
30. Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE et al. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer* 2003, 88:50–57
31. Piccinino LJ, Mosher WD. Trends in contraceptive use in the United States: 1982–1995. *Fam Plann Perspect* 1998, 30:4–10, 46
32. Anonymous. 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996, 347:1713–1727
33. Bernatsky S, Clarke A, Ramsey-Goldman R, Joseph L, Boivin JF, Rajan R et al. Hormonal exposures and breast cancer in a sample of women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004, 43:1178–1181
34. Brinton LA, Daling JR, Liff JM, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:827–835