



Contracepción hormonal y prevención del cáncer ginecológico

Dra. Carme Coll Capdevila

7º Congreso de la
Sociedad Española de Contracepción

Índice

- Cáncer de endometrio
- Cáncer de ovario
- Cáncer de mama
- Cáncer de cérvix
- Cáncer colorectal
- Hepatoma
- Melanoma maligno

Categorías epidemiológicas

- Relación causa-efecto demostrada
 - Reducción de riesgo de cáncer de ovario y endometrio
- Relación cusa-efecto posible
 - Discreto aumento del riesgo de cáncer de mama y de cérvix
- Relación causa-efecto incierta
 - Aumento de riesgo del cáncer de hígado y reducción de riesgo del cáncer colo-rectal



Cáncer de endometrio y de ovario

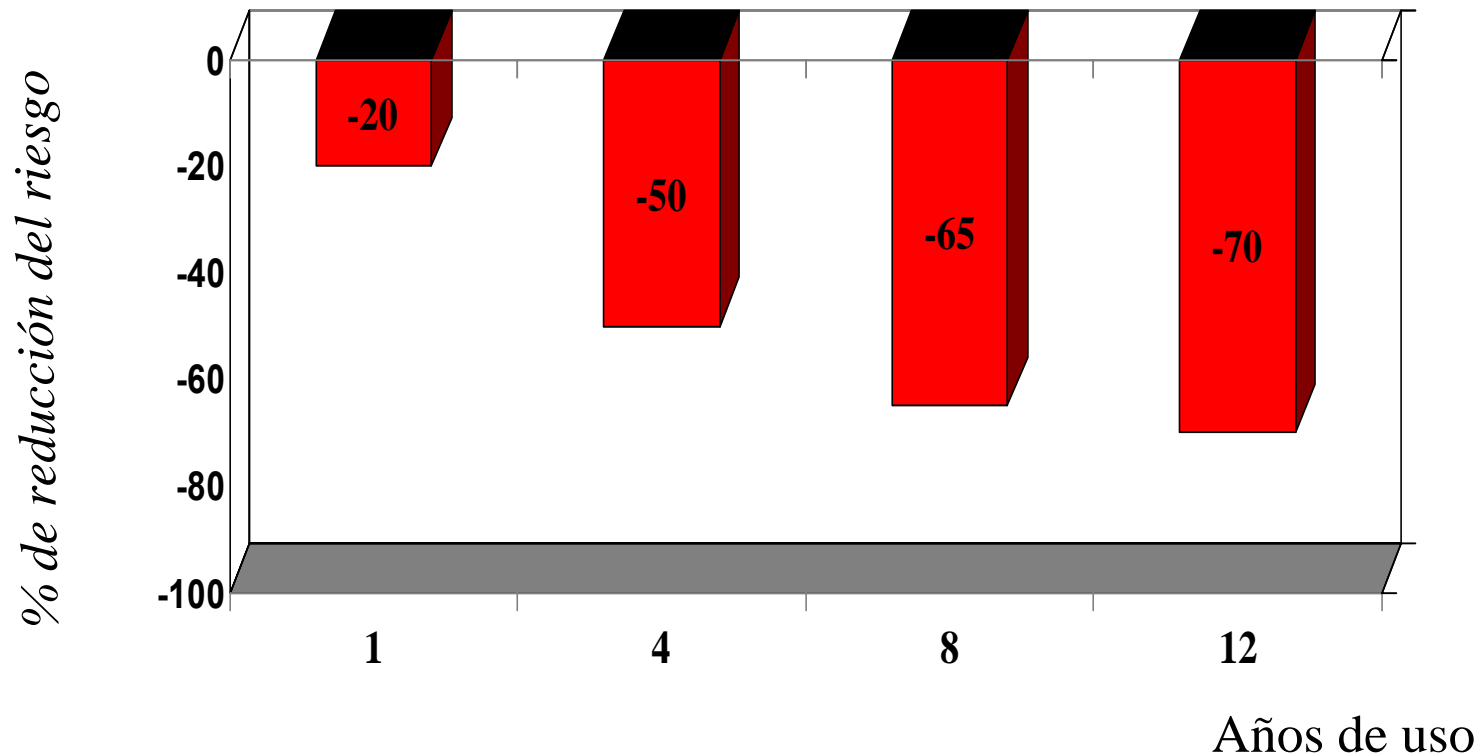
Cáncer de endometrio y AO

Estudio	RR (95% IC)
Schlesselman, 1995	4 a. 0.46 8 a. 0.40
Voigt, 1994	> 5 a. 0.3 (0.1-0.6)
Jick, 1993	0.48 (0.26-0.89)
Standford, 1993	0.4 (0.3-0.7)

- RR inversamente proporcional al tiempo de uso
- Protección durante más de 20 años

Anticoncepción hormonal

Cáncer de endometrio



Drife: Adv. In Contracep., 1990.

Burkman, Schelesselman, A. J. Obst. Gynecol, 2004

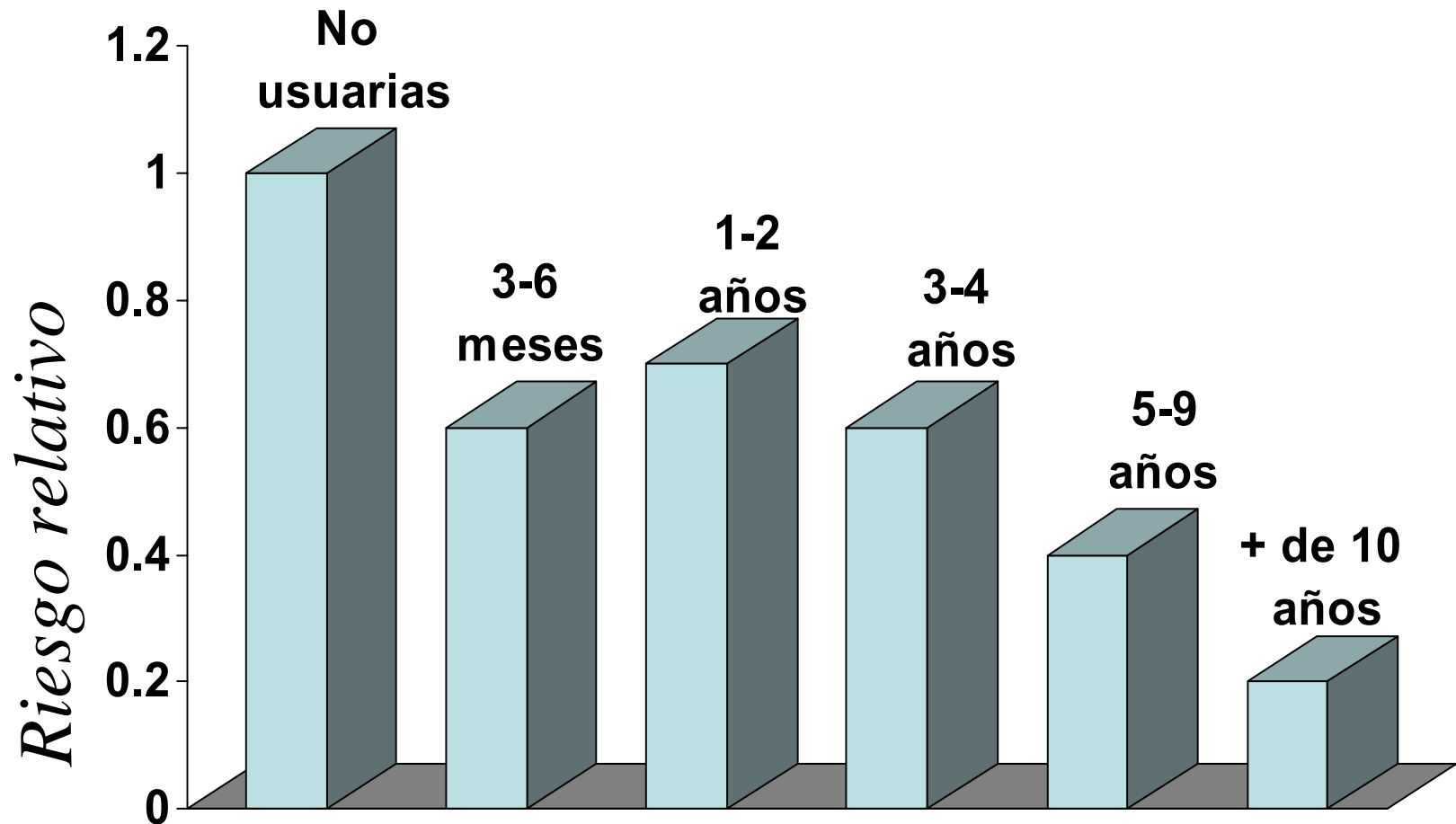
Cáncer de ovario y AO

Estudio	RR (95% IC)
Hankinson, 1992	0.6 (0.5-0.7)
RCGP, 1988	0.6 (0.3-1.4)
Oxford-FPA, 1995	0.4 (0.2-0.8)
Hankinson (NHS), 1995	0.5 (0.2-0.7)

- Menor RR a mayor tiempo de consumo
- Efecto protector durante 10-15 años.

Anticoncepción hormonal

Cáncer epitelial de ovario



Drife: The benefits and risks of oral contraceptives today.

Anticoncepción hormonal y cáncer de ovario

- El riesgo de cáncer epiteliales menor para todos los cuatro tipos:
 - Seroso
 - Mucinoso,
 - Endometrioide
 - De cels. claras
- El riesgo de ca. de ovario asociado a las nuevas progesteronas o a las píldoras monofásicas y trifásicas, a las nuevas presentaciones (parches, anillo vaginal) y píldoras de ≤ 20 mcg no está bien estudiado pero parece que es el mismo.

AH y cáncer de ovario hereditario

- El uso continuado de AHC durante 10 años en mujeres con riesgo hereditario de cáncer de ovario reduce el riesgo de cáncer de ovario epitelial \leq que las mujeres sin riesgo.
 - Estudio caso-control de 161 ♀ portadoras de la mutación genética BRCA1 y BRCA2 y sus hermanas:
 - Usuarías vs. No usuarias: RR 0.5 (0.3-0.8)
 - Usuarías de > 5 años: RR 0.3 (0.1-0.7)

A nighttime photograph of a cityscape, likely Mexico City, viewed from an elevated position. The city is illuminated with warm lights, and the mountains in the background are silhouetted against the dark sky. The text 'Cáncer de mama' is overlaid in the center in a bold, blue font.

Cáncer de mama

Consideraciones

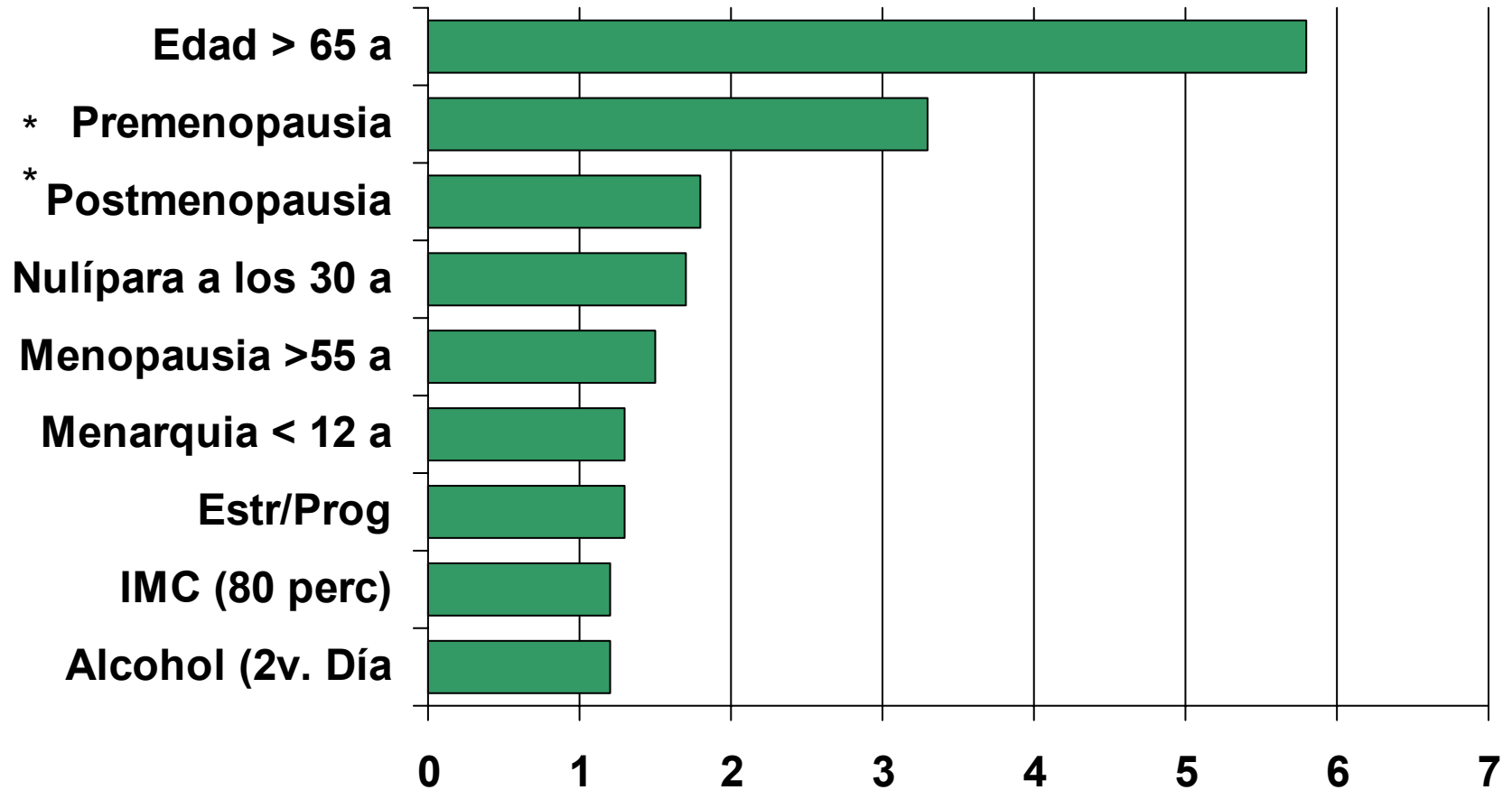
- Tasa de incidencia del cáncer de mama
- Factores de riesgo asociados al cáncer de mama
- Envejecimiento poblacional
- Prevalencia del uso de anticonceptivos hormonales
 - Heterogeneidad
- Contracepción hormonal y el riesgo de cáncer de mama

Cáncer en la mujer

Tipo de cáncer	Nuevos casos	Muertes
Mama	1050	373
Cérvix	471	233
Colon/recto	446	238
Estómago	319	241
Ovario	192	114
Endometrio	189	45
Hígado	166	165

Agencia Internacional para el estudio del cáncer (IARC), 2003
(Casos a nivel mundial)

Factores de riesgo asociados al cáncer de mama



* Historia familiar de primer grado

Envejecimiento poblacional

- La edad es el factor más importante para desarrollar un cáncer de mama.
- En el año 2050 habrá alrededor de 1.9×10^9 mujeres > 50 años (Diczfalusy, 2002, UN, 2003)

	1950	2000	2050
Grupo de edad			
0-14	27.3	18.3	15.6
15-59	60.0	59.2	52.4
≥ 60	12.7	22.5	32.0
Total ($\times 10^6$)	813	1194	1230

(Estructura de población en países desarrollados, UN 2003)

Prevalencia del uso de anticonceptivos

- Se calcula que el 70% de las mujeres de los países desarrollados han tomado AH en algún momento de su vida (ESHRE, 2004).
- El uso actual se cifra en:

– Holanda	48%
– Bélgica	46%
– Francia	36%
– Dinamarca	26%
– Australia	24%
– Nueva Zelanda	20%
– España	19%
– USA	16%

(UN, 2002)

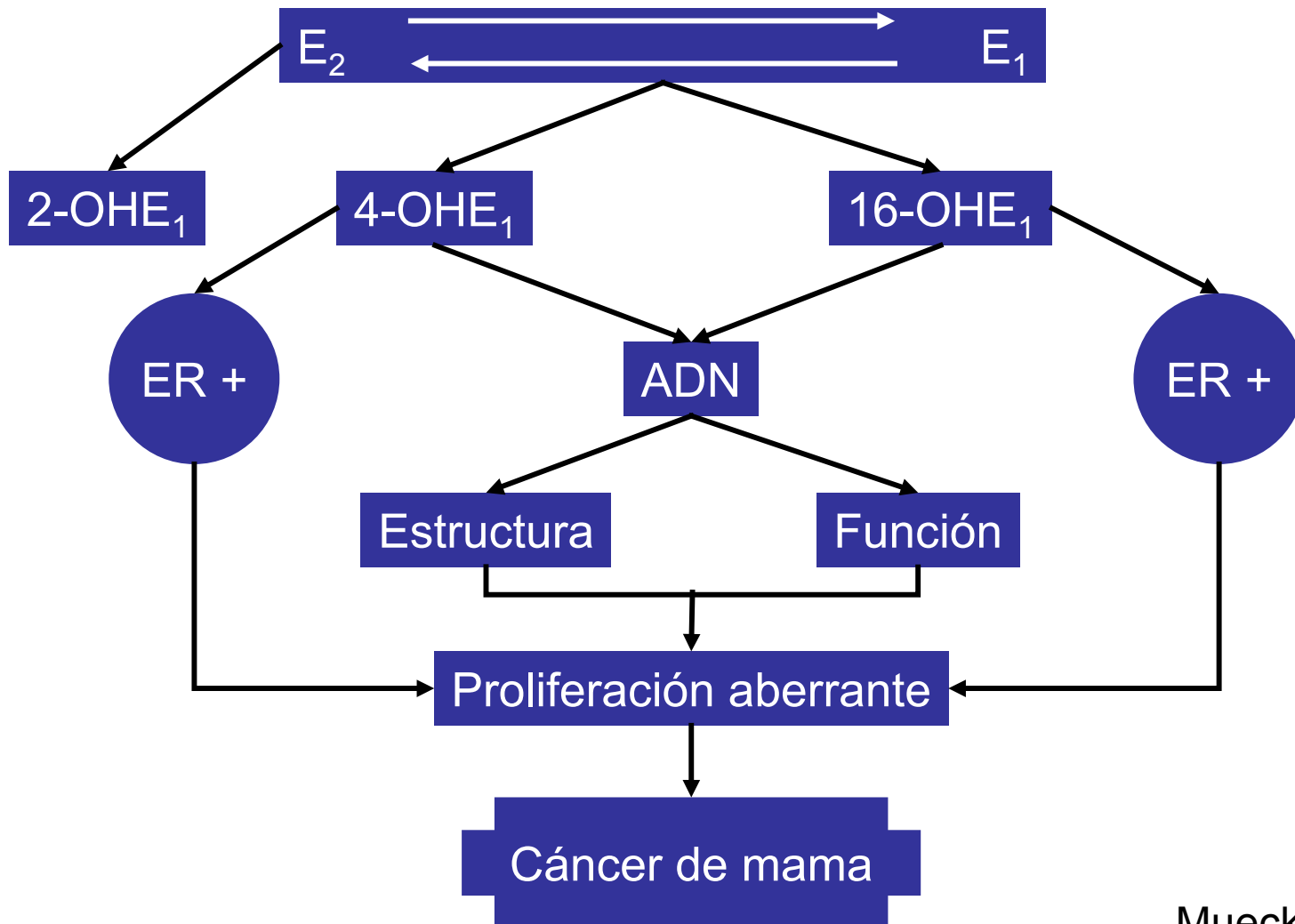
Heterogeneidad

- Según el tipo hormonal, la vía de administración.
- Progesteronas derivadas de 19 nor-testosterona o 17α -progesterona.
- Las moléculas pueden tener distintos mecanismos de metabolización y de fijación a receptores.
- El proceso se complica cuando se demuestra que los compuestos combinados (E+P) pueden tener un riesgo mayor que los E solos. (Colditz, 1995; Magnusson, 1999; Schairer, 2000; Ross, 2000, Million Women Study Collaborators, 2003)

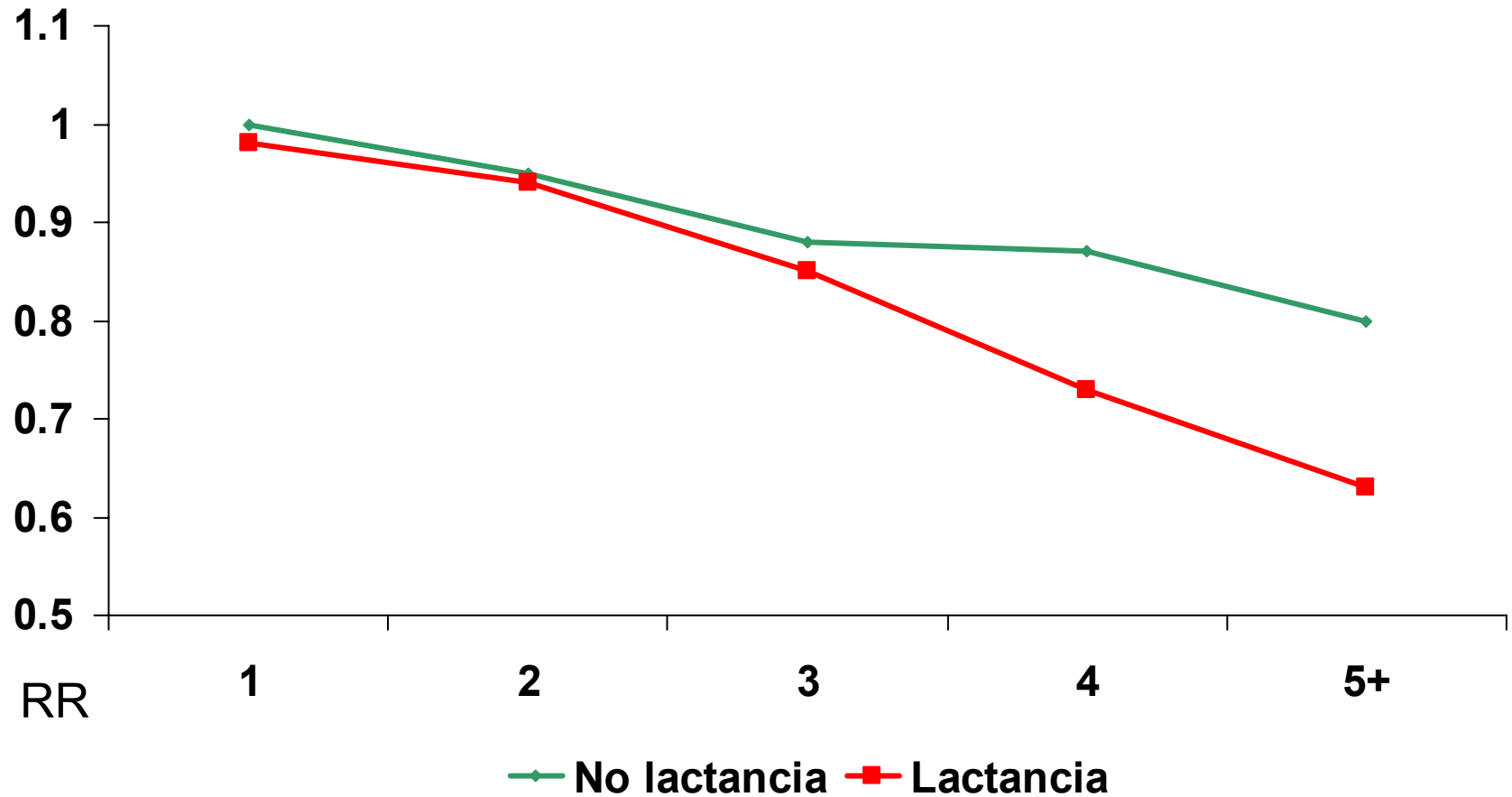
Heterogeneidad

- El cáncer de mama puede ser de distintos tipos celulares y distintos grados de diferenciación.
- Los tumores pueden ser de distintos tamaños.
- Algunos metabolitos del estradiol son inductores de la proliferación celular y otros son protectores

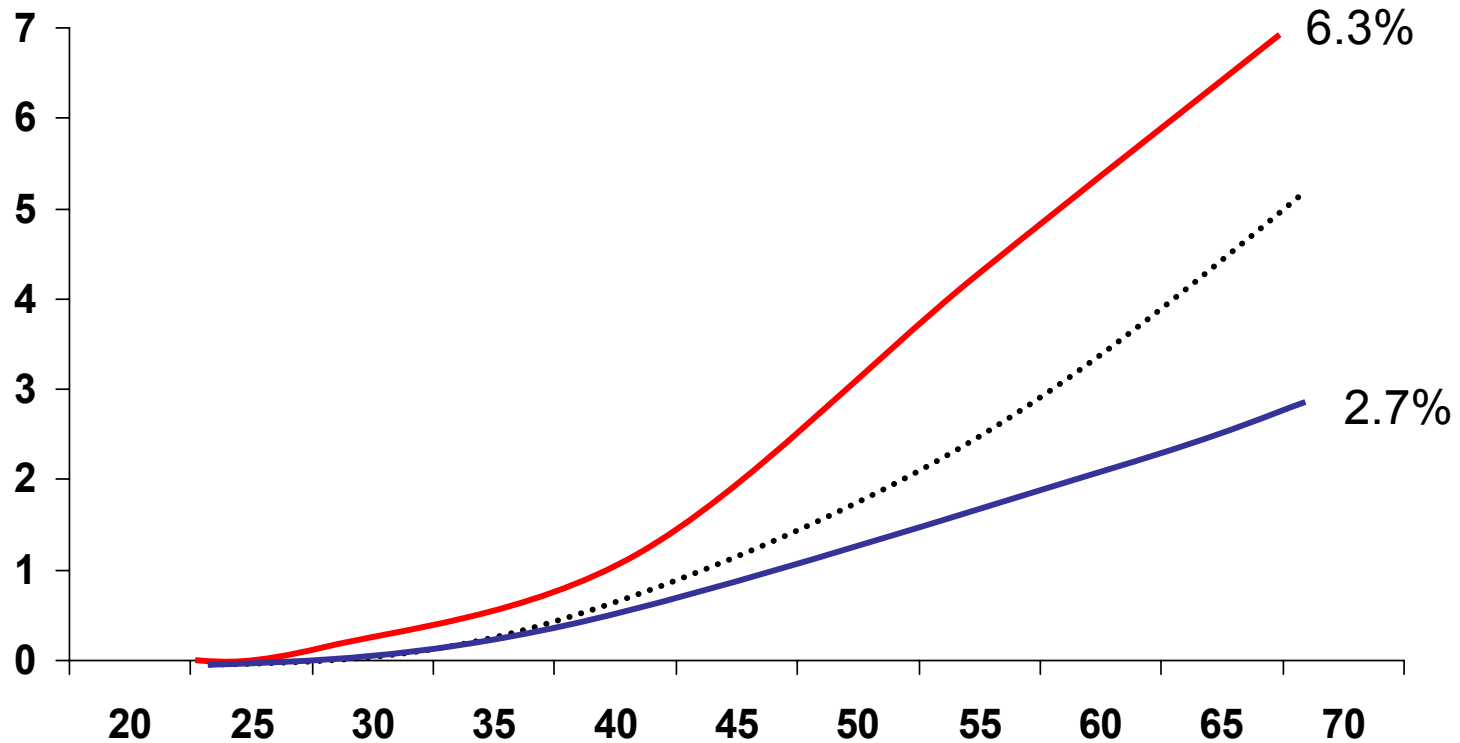
Metabolismo del estradiol



Cáncer de mama y paridad



Incidencia estimada del cáncer de mama



- Incidencia en países desarrollados
- Incidencia en mujeres multíparas
- Incidencia en mujeres multíparas y lactancia

CGHFBC, 2002

AO y cáncer de mama

- Década de los 60 **Mills WG:** The difficulties and dangers of oral contraception. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1964; 57: 207-210
- Años 70 a 80 Publicación de unos 30 estudios caso-control y de cohorte. La mayoría no encontraron asociación, pero un cierto número de ellos indicaban un aumento de riesgo en algunos subgrupos

Thomas DB. Oral contraceptives and breast cancer: review of the epidemiologic literature. *Contraception* 1991; 43:597-642

AO y cáncer de mama

Autor	Tipo estudio	Subgrupo	RR	Observ.
Pike, 1981 (Los Angeles)	Caso-control N=163 < 32 años	Uso antes del primer embarazo	2,2	6 a. de uso
Pike, 1983	Caso-control N=314 < 37 años	Edad < 25 años	2 4,9	4-6 a de uso > 6 a de uso
McPherson, 1987 (Britain)	Caso-control N=351 < 45 años	Uso antes del primer embarazo	2,9	4 a. de uso Embarazo como protec.
UK N Case- control G, 1989	Caso-control N=755 < 36 años	Primer emb. Tiempo uso	1 1,4 (0,9-2,1) 1,7 (1,1-2,1)	4-8 a de uso > 8 a de uso

AO y cáncer de mama

- Los estudios negativos incluían pocas mujeres con uso prolongado (Meirik, 1986) o poblaciones que no habían usado los AO en edades jóvenes (McPherson, 1986).
- Las diferencias se podían deber también a sesgos o factores de confusión o al azar (Skegg, 1988).
- El azar se consideró como factor determinante en la mayoría de los estudios.

AO y cáncer de mama

- Tres estudios de cohorte de gran magnitud (Schuurman, 1995; ISCH, 1994 y Vessey, 1989) sugieren un no incremento de riesgo de presentar cáncer de mama en mujeres que toman AO.
- Entre estudios caso-control, 9 no hallan incremento de riesgo y 16 si, especialmente en cánceres diagnosticados en mujeres jóvenes y con inicio antes de los 18 años.

AO y cáncer de mama

- 1987 la OMS propuso combinar los resultados de los diferentes estudios y estandarizar los resultados
- Beral y cols., 1996 realizaron un reanálisis de 54 estudios caso-control (CGHFBC): 53.297 mujeres con cáncer de mama y 100.239 mujeres sanas. El análisis se estratificó según el tipo de estudio, edad en el diagnóstico y factores de riesgo reproductivo.

AO y cáncer de mama

	RR	IC del 95%
Usuarías actuales	1,24	1,15-1,33
1-4 años después de la interrupción	1,16	1,08-1,23
5-9 años después de la interrupción	1,07	1,02-1,13
Mujeres que habían tomado alguna vez AO	1,07	1,03-1,10

Nuevos estudios

- Marchbanks, 2002
 - Estudio caso-control con 4575 ♀ entre 35 y 64 años con cáncer de mama y 4682 controles, todas usuarias de AH:
 - Usuarías actuales: RR 1.0 (0.8-1.3)
 - Antiguas usuarias: RR 0.9 (0.8-1.0)
 - El riesgo no varió con el tiempo de uso y distintas dosis de estrógenos.
 - Tampoco encontraron variación del RR en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama

Cáncer de mama según el tipo de progesterona

Noretindrona	1.0	0.8-1.2
Desogestrel, norgestimato o gestodene	1.0	0.7-1.3
Levonorgestrel	1.1	0.8-1.5
Norgestrel	1.0	0.5-1.5
Otros	0.7	0.5-1.1

Nuevos estudios

- Althuis et al., 2002; Dumeaux et al. 2003: El RR es mayor con las dosis de EE > 35 mcg.
- Kumle et al, 2002; Dumeaux et al. 2003: El RR es mayor a mayor tiempo de uso
- Althuis et al., 2002: El RR es mayor en las mujeres diagnosticadas de cáncer antes de los 35 años

Nuevos estudios

- Newcomer et al., 2003: Las neos de mama diagnosticadas en mujeres usuarias de AH tienen menor enfermedad metastásica y por lo tanto mejor pronóstico.
- Narod et al., 2002: Estudia el riesgo asociado a portadoras del gen BRCA:
 - BRCA1: 1.20 (1.02-1.40)
 - BRCA2: 0.94 (0.72-1.24)

AO y cáncer de mama

- Conclusiones finales:
 - Las mujeres que usan actualmente o han usado AO en los últimos 10 años tienen un RR de 1,24 (1,15-1,33).
 - No existe evidencia de riesgo después de dejar los AO a partir de los 10 años.
 - No queda claro si el discreto aumento de riesgo de las usuarias actuales se debe a una detección más precoz o a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos.

AO y cáncer de mama

- Conclusiones finales:
 - La diferencia entre enfermedad localizada y enfermedad metastásica fue estadísticamente importante.
 - Muchos años después de interrumpir los AO, el principal efecto puede ser protección contra enfermedad metastásica.

AO y cáncer de mama, mujeres < 35 a.

Estudio	RR (95% IC)
Rosenberg, 1996	1.7 (1.3-2.3)
Brinton, 1995	1.7 (1.2-4.1) 2.2 (1.2-4.1) +10 a. 3.1 (1.4-6.7) +10 a inicio antes 18 años.

AO y cáncer de mama

- Conclusiones finales:
 - En mujeres jóvenes que empiezan a tomar los AO antes de los 20 años el RR de cáncer de mama es más alto con el uso actual y en los 5 años posteriores a la interrupción, éste es un período en que el cáncer de mama es muy raro; por lo tanto el impacto sobre la cifra real de cáncer de mama sería poco significativa.



Cáncer de cérvix

AO y cáncer de cérvix

Estudio	RR (95% IC)
Delgado-Rodriguez, 1992	1.52 (1.3-1.8) CIN I y CIS. 1.21 (1.1-1.4) Ca inv.
Schlesselmann, 1995	1.37 (4 años uso) 1.60 (8 años uso) 1.77 (12 años uso)
WHO, 1993	1.31 (1.19-1.45) 0.99 (< 5 meses) 2.23 (> 8 años)

- En el momento actual sabemos que el virus del papiloma humano (HPV) es el agente causal más importante para el cáncer de cérvix.
- Estudios recientes sugieren que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales aumentaría el riesgo de ca. de cérvix en mujeres HPV positivas.

Revisión de los estudios

- The Lancet, 2003, 361:1159-67
 - 28 estudios: 4 estudios de cohortes y 24 caso-control
 - Total de 12.531 mujeres diagnosticadas de cáncer de cérvix invasivo o in situ.

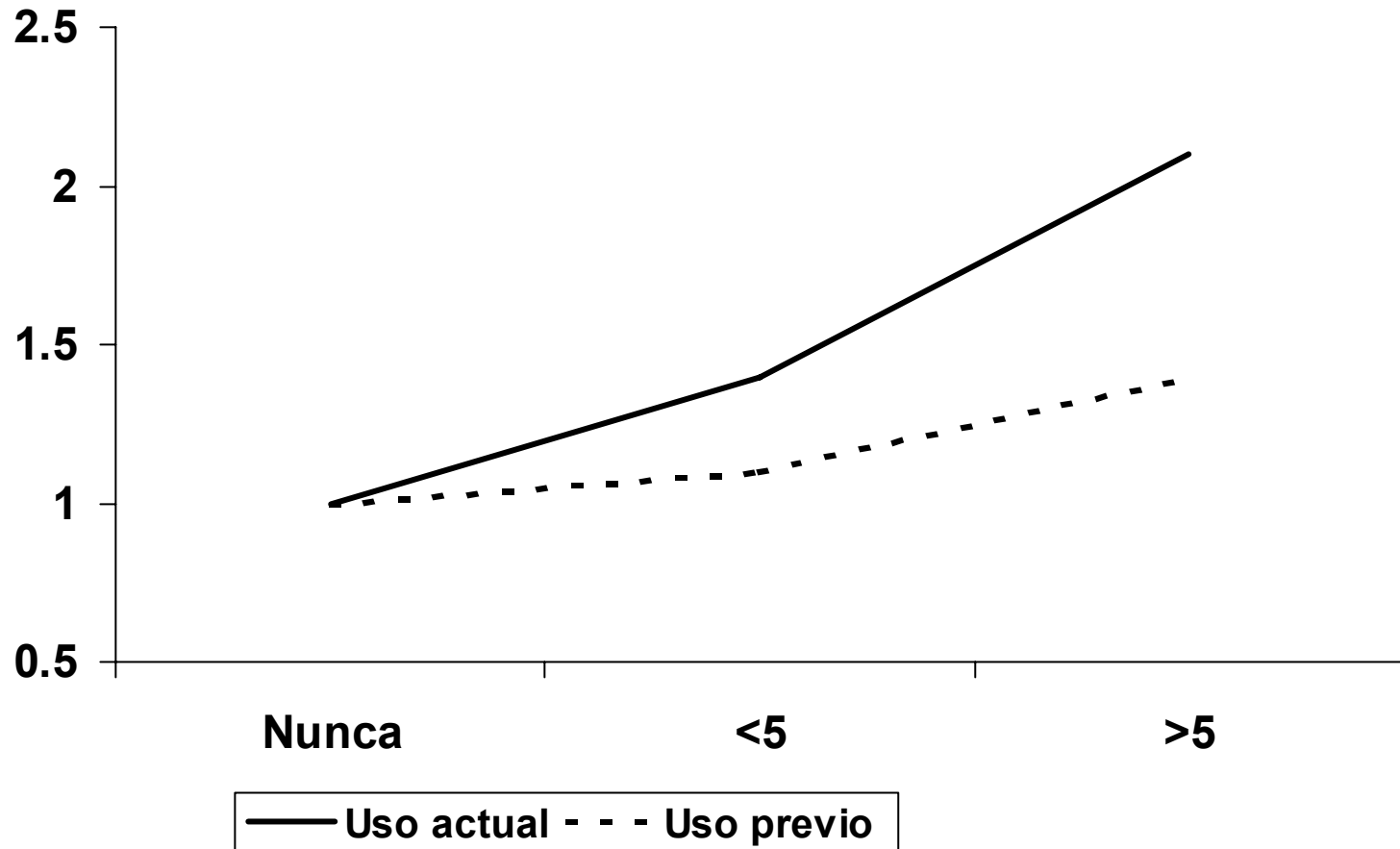
RR según el tiempo de uso

- < 5 años: 1.1 (1.1-1.2)
- 5 a 9 años: 1.6 (1.4-1.7)
- 10 + años: 2.2 (1.9-2.4)

RR según el tiempo de uso

- < 5 años: 1.1 (1.1-1.2)
 - HPV +: 0.9 (0.7-1.2)
 - HPV -: 0.9 (0.6-1.4)
- 5 a 9 años: 1.6 (1.4-1.7)
 - HPV +: 1.3 (1.0-1.9)
 - HPV -: 0.9 (0.5-1.4)
- 10 + años: 2.2 (1.9-2.4)
 - HPV +: 2.5 (1.6-3.9)
 - HPV -: 1.3 (0.9-1.9)

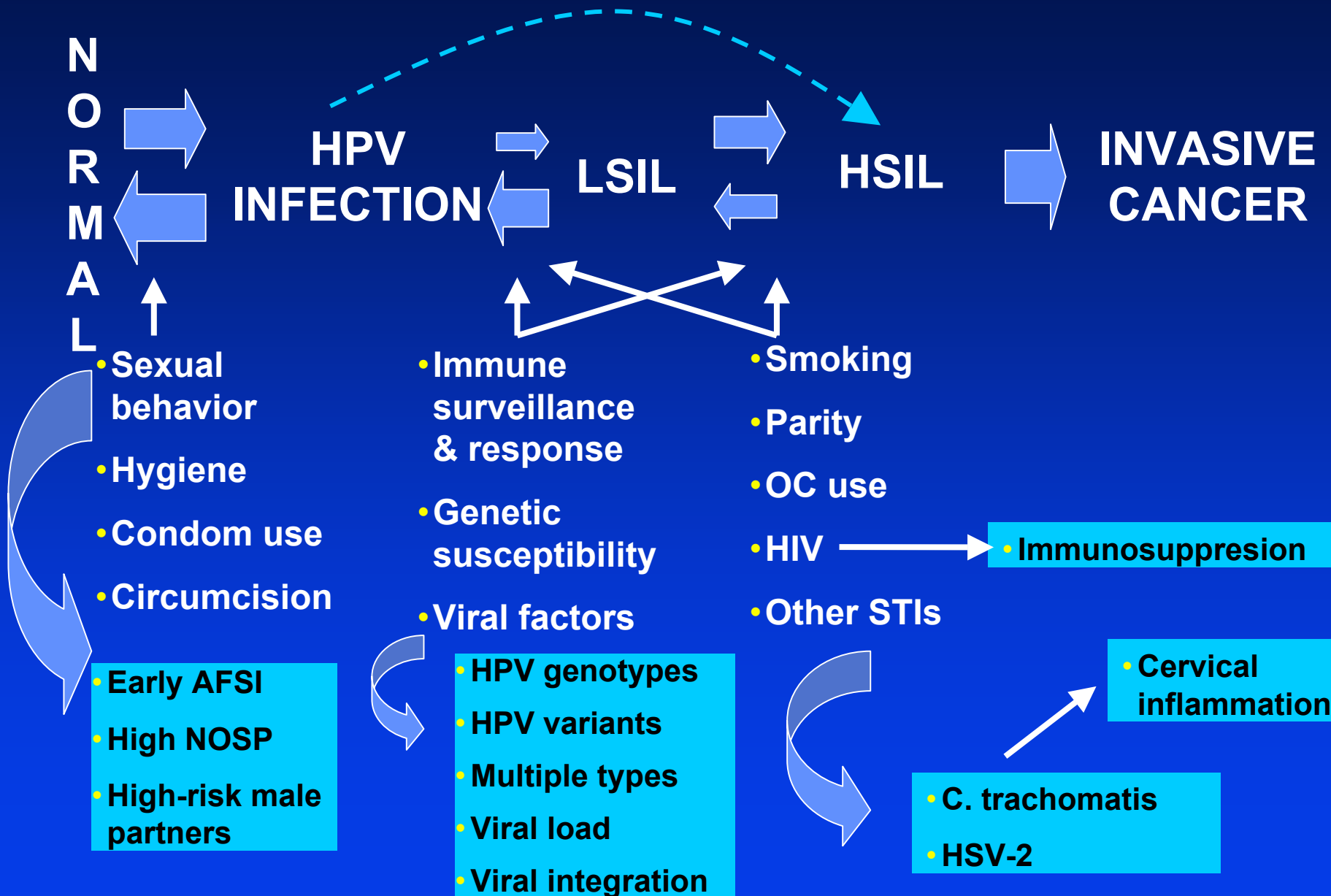
RR de cáncer de cérvix y AH



Interpretación de los resultados

- Puesto que la infección persistente por VPH parece ser el factor principal para el cáncer de cérvix, cuestión principal es si los resultados están sesgados o confundidos por la presencia del VPH.
- Los anticonceptivos hormonales actuarían más como factores de persistencia del VPH.

Natural history of CC: factors & co-factors



Interpretación de los resultados

- Una explicación para la asociación entre la AH y el cáncer de cérvix puede ser el mismo efecto hormonal sobre el cérvix.
- Esta hipótesis viene también avalada por el aumento de incidencia con la paridad.

Am Society for Reproductive Med, Fertily & Steril, 2004



Otros cánceres

Cáncer colo-rectal

- Acción protectora con un RR de:
 - Usuarías de AH: 0.82 (0.74-0.92)
 - Usuarías durante más de 10 años: 0.46 (0.30-0.71)

Levi et al. Oral contraceptives and colorectal cancer.
Digestive and Liver disease, 2003

Am Society for Reproductive Med, Fertilily & Steril, 2004

Beral et al., The Lancet, 2003, 361:1159-67

La Vecchia et al., British J of cancer, 2001

Hepatoma

- Se ha encontrado una asociación entre el adenoma hepatocelular benigno y los AO, en relación con el tiempo de uso.
 - El riesgo absoluto es de 3/100.000 mujeres que toma AO
- Hay pocos estudios con hepatomas malignos y todos ellos realizados con dosis de EE de 50 mcg.
 - Se ha comprobado un aumento del RR con el uso prolongado de AO

Melanoma

- Revisión de la Cochrane: No se encuentra evidencia de asociación entre el riesgo de melanoma maligno y los anticonceptivos orales.

Public Health Reviews, 1997

Consideraciones finales



Efectos sobre el cáncer de los AH

RR de cáncer invasivo y uso de AH

	4 a	8 a	p
Mama			
20-34 a	1.50	1.73	<.001
35-44 a	1.08	1.10	.009
45-59 a	1.02	1.03	.376
Cérvix	1.33	1.48	<.001
Ovario	0.60	0.49	<.001
Endometrio	0.46	0.34	<.001
Colorectal	0.83	0.83	-
Hígado	2.04	2.64	<.001

Casos de cáncer sumados o restados según el RR

	4 a. AH	8 a. AH
Mama	2.2	3.1
Cérvix	1.4	2.1
Ovario	-2.6	-3.3
Endometrio	-4.3	-5.2
Colorectal	-1.4	-1.4
Hígado	0.4	0.7
Total	-4.2	-4.0

Conclusiones

- Hay evidencia de disminución del RR del cáncer de endometrio y ovario
- Hay un posible aumento del RR de cáncer de mama y de cérvix
- Parece probable que haya un discreto aumento de RR del cáncer hepático y una disminución del RR del cáncer de colon
- El balance final es neutro o favorable



Muchas gracias