

## Risici/systemiske effekter af hormonel kontraception

### Titel

## Hormonel kontraception og mammacancer

### Forfattere:

**Forfattere:** Lea Ankerstjerne; Camilla Hartvigsen

**Arbejdsgruppens medlemmer:** Kresten Rubeck Petersen (*primær intern reviewer*), Lars Franch Andersen (*tovholder*), Lea Ankerstjerne, Abir Khalil Bchtawi, Malene Mie Caning, Camilla Hartvigsen, Bashayir Said Muse Issa, Stine Lundgaard Jørgensen, Øjvind Lidegaard, Mette Calundan Noer, Lærke Marijke Nørholk.

### Korrespondance:

Lars Franch Andersen, lars.franch.andersen@regionh.dk

### Status

Første udkast: juli 2019

Diskuteret på Hindsgavl/DSOG dato: 06-09-19

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato: 2022

### Externt review:

Guideline gennemgået af overlæge, ph.d. Louise Wichmann Mathiessen (Dansk Selskab for Klinisk Onkologi) og professor, dr.med. Sven O. Skouby (DSOG) + forud for plenargennemgang på guidelinemødet 06.09.2019.

COI for referees: Se appendiks 1

Hvis ikke externt review, så begrund hvorfor.

### Indholdsfortegnelse:

Indledning:	side 2
Litteratursøgningsmetode:	side 3
Emneopdelt gennemgang	side 4
Oral kontraception	side 4
Hormonspiral	side 6
Referencer:	side 7
Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere	side
Appendiks 2: Søgeprofiler	side
Appendiks 3: Evidenstabeller	side
Appendiks 4-x: Fx patientinformation	side

**Resume af kliniske rekommandationer:**

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Nyere undersøgelser bekræfter eksisterende viden om at der er en let øget risiko for mammacancer under og de første år efter brug af hormonel kontraception (RR ca 1,2).	1
Risikoen øges med varigheden af brugen, således at der ikke synes at være øget risiko ved mindre end 5 års brug.	2b
Risikoforøgelsen synes at være ens for de forskellige typer hormonal kontraception . Tallene for gestagen-only-metoder er dog sparsomme og der er kun en undersøgelse af risikoen ved LNG-IUD anvendt som kontraception.	2b
Ved en relativ risikoforøgelse på 1,2 vurderes number needed to treat per mammacancertilfælde at være 7690 kvinder i fertil alder	2b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
En mulig let forøgelse af risikoen for mammacancer bør – sammen med den nedsatte risiko for endometrie- og ovariecancer indgå i vurderingen af den enkelte kvindes risikoprofil og vejledningen af hende. Den let øgede risiko for risikoen for mammacancer bør generelt ikke afholde kvinder fra at bruge hormonel kontraception.	A
Tilstedeværelsen af andre risikofaktorer, herunder familiær disposition, alder, tidlig menarche, nulliparitet, høj alder ved første fødsel bør inddrages i den individuelle vurdering af risiko for mammacancer.	A

**Forkortelser:**

CI = konfidensinterval

OC = oral contraceptives

OR = odds ratio

RR = relativ risiko

COC = Combined Oral Contraceptives (p-piller)

POC = Progestin Only Contraceptives (minipiller)

HZ = hazard ratio

PP = p-piller

LNG-IUS = levonorgestrel-releasing intrauterine system (hormonspira)

ER+= Østrogenreceptor positiv

ER- = Østrogenreceptor negativ

**Indledning:***Baggrund:*

Mammacancer er den hyppigste kræftform blandt kvinder med en incidens på 4600 nye tilfælde om året og en prævalens på 64.400(1). Der er påvist en række endo- og eksogene faktorer med association til udvikling af mammacancer, især: alder, familiær disposition, tidlig menarche, nulliparitet, sen alder ved første fødsel af levende barn, højt reproduktivt index (difference mellem menarche og alder ved fødsel af første levendefødte barn), antal fødsler, adipositas, kost og alkoholindtagelse. En reduktion af risikoen for mammacancer på op til 50 % er i et studie af Al-Ajmi (2)vist ved en fordelagtig

kombination af tre beskyttende faktorer; 1) tidlig første fødsel af levende barn, 2) lavere reproductive index (tid fra menarche til første fødsel af levende barn) samt 3) øget antal børn.

I udredningsforløbet stilles diagnosen ved tripplediagnostik; klinisk undersøgelse af mammae, billeddiagnostik (mammografi og ultralydsskanning) og nålebiopsi. Med histokemiske metoder undersøges tumorcellerne for receptorer for forskellige hormoner, og man finder, at omtrent 2/3 af mammacancerne udtrykker østrogenreceptorer.

De tumorer, der kun udtrykker den ene receptor, har lavere responsrate på antihormonterapi, end de tumorer der udtrykker begge receptorer (disse har responsrate på 60-75%).

Østrogenreceptorpositive har bedre prognose end østrogenreceptornegative de første 10 år, men patienten har i sin restlevetid en lav, men vedvarende recidivrisiko.

Tripplenegative tumorer, der hverken udtrykker østrogenreceptor, progesteronreceptor eller HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2), har en særdeles dårlig responsrate på antihormonterapi og er kendetegnede ved et ofte meget aggressivt forløb.(1, 3) Disse tumorer findes ofte hos yngre kvinder og kvinder med BRCA 1 og 2 mutation.

Den mulige sammenhæng mellem hormonal kontraception og mammacancer har været genstand for en lang række undersøgelser siden metoderne vandt større udbredelse for ca. 50 år siden. Tolkningen af resultaterne er vigtig, da en let øget risiko er biologisk plausibel men kan være vanskelig pga. metodologiske forskelle i undersøgelserne, forskelle i observationstid og den løbende ændring i sammensætningen af præparaterne, herunder i særlig grad reduktionen i østrogenindholdet og udviklingen af nye gestagentyper i kombinations-p-piller.

Da omtrent 40% af danske kvinder i fertil alder benytter hormonal kontraception er vurderingen af en mulig sammenhæng mellem hormonal kontraception og brystkræft fortsat relevant, da den sammen med øvrige risikofaktorer, hvoraf flere er modificerbare - f.eks. overvægt, kan indgå i vurderingen af den enkelte kvindes risikoprofil (4).

#### *Afgrænsning af emnet:*

Denne guideline omhandler risiko for udvikling af førstegangstilfælde af mammacancer blandt kvinder, der anvender eller tidligere har anvendt hormonal kontraception. Den omhandler ikke risiko for recidiv af mammacancer eller risiko for recidiv af mammacancer ved adjuverende tamoxifenbehandling og samtidig brug af hormonal kontraception. Guidelinen er en opdatering af tidligere guideline om samme emne 2015 ([link til denne](#)). Der er udelukkende foretaget opdatering vedr. mammacancer, da der ikke siden sidste opdatering er kommet studier, der ændrer på de tidligere anbefalinger vedr. ovarie- og endometriecancer, hvor der er fundet signifikant nedsat risiko ved brug af hormonal kontraception.

#### **Litteratursøgningsmetode:**

Litteratursøgning afsluttet dato: ultimo marts 2019

Databaser der er søgt i: Pubmed

Søgetermer: "breast cancer", "breast cancer (MeSH)", "hormonal contraception (MeSH)" "oral contraception (MeSH)", "device, interuterine (MeSH)", "long-acting reversible contraception", "Nexplanon", "Evra", "Depo medroxyprogesterone acetate"

Tidsperiode: seneste 5 år

Sprogområde: Engelsk

Antal artikler fundet: 95 artikler

Antal artikler fremskaffet og læst: 50

Systematiske reviews/metaanalyser og prospektive kohortestudier, som har undersøgt risiko for udvikling af mammacancer efter brug af hormonal kontraception er inkluderet. Studier omhandlende risiko for recidiv af mammacancer er ekskluderet, og studier omhandlende kvinder i tamoxifenbehandling er ekskluderet. Der blev kun fundet sparsom mængde litteratur omhandlende eksposition med non-oral hormonal kontraception kombineret med outcome mammacancer. Anbefalingerne er således baseret på studier omhandlende eksposition for orale kontrceptiva (OC) og gestagen-IUD kombineret med outcome mammacancer. Udover søgning i Pubmed er referencelisterne fra inkluderede artikler screenet for relevant litteratur.

## Evidensgradering:

Oxford

## Emneopdelt gennemgang

*Problemstilling:* Risiko for udvikling af mammacancer ved behandling med hormonal kontraception.

### PICO

**Population:** Alle kvinder efter menarche.

**Intervention:** Brug af hormonal kontraception

**Comparison:** Non-hormonal kontraception/ingen kontraception

**Outcome:** Førstegangstilfælde af mammacancer

### Baggrund/resume af litteratur:

Risikoen for mammacancer er generelt let øget hos kvinder, der er "current" eller "recent users", men der synes også at være forøget risiko blandt "ever users". Den relative risiko vurderes ud fra gennemgangen af den nyere litteratur at være omkring 1,15-1,20 - altså en signifikant øget risiko på 15-20 %. Det kan dog være vanskeligt at fastlægge den hormonelle kontractions bidrag hertil, da det i de enkelte undersøgelser kan være svært at korrigere for de øvrige faktorer, der influerer på forekomsten af mammacancer.

### Oral kontraception

De foreliggende studier var primært prospektive kohortestudier, case-kontrolstudier og metaanalyser. Langt det meste af litteraturen undersøgte risiko for udvikling af mammacancer ved brug af p-piller; enkelte studier undersøgte også risikoen for udvikling af mammacancer ved minipiller (gestagen-only).

Resultaterne af undersøgelserne varierer mellem ingen og en let øget risiko, men den overordnede tendens er en let øget risiko for mammacancer ved brug af p-piller. Især må fremhæves et stort, prospektivt kohortestudie af **Mørk et al. 2017 (5)**, som undersøgte ca. 1,8 million kvinder i alderen 15-49 år. Studiet fandt en øget RR risiko for mammacancer på 1,19 (95% CI 1,13-1,26) for "combined oral contraceptives" sammenlignet med "never users" af hormonal kontraception. Derudover fandt studiet en øget risiko ved brug af hormonal kontraception på 1,20 (95% CI 1,14-1,26). Der fandtes relation til varigheden af brug, således at den relative risiko steg fra 1,09 ved brug i mindre end et år til 1,38 (1,26-1,51) ved mere end 10 års brug. Forfatterne har udregnet "number needed to treat" og finder omtrent 1 ekstra tilfælde af mammacancer for hver 7690 kvinder, som bruger hormonal kontraception i et år (5). Undersøgelsen tyder på forskellig effekt af de enkelte gestagenkomponenter, men tillader ikke en nærmere risikovurdering af de enkelte typer.

En metaanalyse fra 1996(6), som inkluderede 53.297 kvinder med mammacancer og 100.239 kontroller, fandt en 7 % øget risiko for mammacancer blandt ever users sammenlignet med never users

af p-piller. Studiet fandt desuden, at nydiagnosticeret mammacancer blandt ”never users” oftere var dissemineret end blandt ”ever users”. En mulig forklaring kan være at brugere af hormonel kontraception undersøges mere end ikke brugere eller at hormonel kontraception stimulerer den lokale vækst af tumor før den spredes.

I **2014 analyserede Elebro et al. (7)** data fra et prospektivt, populationsbaseret studie inkluderende 17.035 kvinder. Risikofaktoren for udvikling af mammacancer i forbindelse med brug af OC (oral contraceptives) varierede for de forskellige cancersubtyper, således at ever use af OC øgede risikoen for AR- (androgenreceptor negativ) med en HR=2,59 (95% CI 1,26-5,34). Der blev ikke fundet en øget risiko for AR+. Samtidig fandt de, at AR- cancer var associeret med ER (østrogenreceptor negativ) og med PR- (progesteron receptor negativ), højere malignitetsgrad og højere proliferationsrate.

Lignende fund gjorde **Beaber et al. i 2014 (8)** i et populationsbaseret case-controlstudie, hvor de undersøgte på sammenhængen mellem invasiv mammacancer hos 985 kvinder på 20-44 år og varigheden af OC brug. De fandt en OR=1,5 (95% CI 1,1-2,2) for de kvinder der havde  $\geq 15$  års brug. Current use (indenfor det seneste år) i  $\geq 5$  år gav OR=1,6 (95% CI 1,1-2,6). Risikoen var højest for kvinder i aldersgruppen 20-39 år og for ER- (OR=3,5, 95% CI 1,3-9,0) og trippel- (OR=3,7, 95% CI 1,2-11,8).

Samme tendens fandtes af **Bethea et al. (9)**, der foretog et poollet analysestudie på data fra 1848 kvinder fra the African American Breast Cancer Epidemiology and Risk Consortium. De fandt association mellem OC-brug indenfor de seneste 5 år og ER+ (OR=1,46, 95% CI 1,18-1,81), ER- (OR=1,57, 95% CI 1,22-1,43) og TN (tripplenegativ) (OR=1,78, 95% CI 1,25-2,53). Risikoen aftog med tiden efter seponering, men persisterede i 15-19 år for ER+ og i endnu længere tid for ER-.

I **2018 fandt Busund et al. (10)** i deres prospektive, populationsbaserede kohortestudie inkluderende 74.862 præmenopausale kvinder, at brug af POC (progestin-only contraceptives) i  $\geq 5$  år var associeret med ER+ med en HR=1,59 (95% CI 1,09-2,32) og også associeret med ER+/PR+ med en HR=1,63 (95% CI 1,07-2,48).

Litteraturen er dog langt fra entydig og en række studier finder ingen sammenhæng mellem p-piller og mammacancer (11-13).

Et populationsbaseret case-kontrolstudie af **Marchbanks et al. 2002 (11)** inkluderede 4575 tilfælde af mammacancer og 4682 kontroller i alderen 39-64 år. Studiet fandt en relativ risiko (RR) på 1,0 (95% CI 0,8 -1,3) for mammacancer blandt kvinder, som benytter oral kontraception (current users) og en RR på 0,9 (95% CI 0,8-1,0) for mammacancer blandt kvinder som tidligere havde benyttet oral kontraception (ever users).

**Iversen et al. (14) publicerede i 2017** et arbejde med data fra 46.022 kvinder rekrutteret i 1968-69 og med en observationstid på op til 44 år. Det indeholdt en oversigt over risikoen for udvikling af en række forskellige cancertyper ved OC-brug. Der var brugt en lang række forskellige typer OCs i perioden, men der kunne samlet set ikke påvises øget risiko for mammacancer hos current og recent users i op til 5 år efter ophør, når der blev sammenlignet med never users (irelative risk=1,04 (95% CI 0,91-1,17)

**Beaber et al. udgav i 2014 (15)** et nested case-control studie fra USA, hvor recent OC-use (indenfor det seneste år) blev associeret med en OR=1,5 (95% CI 1,3-1,9) for mammacancer. Til sammenligning var OR=2,7 (95% CI 1,1-6,2) for recent use of high dose estrogen contraception pills og OR=1,0 (95% CI 0,6-1,7) for low dose estrogen contraceptive pills. De undersøgte også cancersubtyper og fandt tegn på en stærkere association for ER+ (OR=1,7, 95% CI 1,3-2,1) end for ER- (OR=1,2, 95% CI 0,8-1,8), selvom der ikke var statistisk signifikant forskel mellem de to.

**Al-Ajmi et al. (2)** foretog et 9-års followup studie på 273.476 kvinder og fandt ingen øget risiko for mammacancer, hverken præ- eller postmenopausalt, hos kvinder der var ever users af OC. De fandt i stedet, at en fordelagtig kombination af følgende faktorer; 1) tidlig første fødsel af levende barn, 2) lavere reproductive index (tid fra menarche til første fødsel af levende barn) samt 3) øget antal børn kunne bidrage til at reducere risikoen for mammacancer med op til 50%.

Zhong et al. (2015) (15) og Hannaford et al. (2010) (14) har undersøgt sammenhængen mellem mortalitet og kontraception og fandt ingen sammenhæng mellem brug af oral kontraception og død, heller ikke død som følge af mammacancer. **Zhong et al. udførte** en meta-analyse, inkluderende 6 studier og fandt en hazard ratio (HR) på 0,94 (CI 95% 0,87-1,02) for død ved brug af oral kontraception, og HR på 1,00 (CI 95% 0,95-1,06) for død som følge af mammacancer ved brug af oral kontraception. **Samson et al. 2017 (16)** sammenlignede mortalitet for mammacancer ved brug af hhv. COC og POC og fandt, modsat de to ovenstående studier, en øget risiko for død af mammacancer ved brug af COC med en HR på 1,61 (1,14-2,28), men en signifikant nedsat risiko for død af mammacancer ved brug af POC med en HR på 0,07 (0,01 – 0,52).

### Hormonspiral

Litteraturen vedrørende non-oral kontraception er generelt mangelfuld. Et stort, finsk cohortestudie af **Soini et al. 2016 (17)**, med 93.843 inkluderede kvinder og 2.015 tilfælde af mammacancer, undersøgte risiko for mammacancer efter brug af LNG-IUS som behandling mod menorrhagi. Studiet fandt en øget risiko for både ductal og lobulær mammacancer med en standardiseret incidens ratio (SIR) på hhv. 1,20 (95% CI 1,14-1,25) og 1,33 (95% CI 1,20-1,46) for kvinder <55 år, sammenlignet med den øvrige kvindelige population i samme alder. Højest var risikoen efter brug af to eller flere LNG-IUS, hvor SIR var 1,75 (95% CI 1,37-2,15) for at blive diagnosticeret med mammacancer sammenlignet med den generelle kvindelige population i samme alder. Studiet undersøgte kvinder mellem 30-49-årig som havde brugt LNG-IUS i årene 1994-2007 og inkluderede mammacancer diagnosticeret før 55-års alderen eller før 2012 (17). Gennemsnitsalderen for mammacancer er ca. 65 år (1), hvilket betyder, at studiet muligvis kunne have fundet flere tilfælde af mammacancer, hvis de havde fulgt kvinderne i flere år.

Det skal understreges at denne undersøgelse omhandlede kvinder, der anvendte LNG-IUD på medicinsk indikation, og der er derfor uvist om den påviste øgede risiko kan overføres til kvinder, der primært anvender LNG-IUS som kontraception.

Det tidligere nævnte studie af **Mørk et al. 2017(5)**, fandt lignende risiko for mammacancer ved brug af LNG-IUS med en relativ risiko på 1,21 (95% CI 1,11-1,33) sammenlignet med kvinder som aldrig har brugt hormonal kontraception. Dette studie fandt ikke øget risiko for mammacancer ved brug af p-stav (progestin-only implant) og depot injektion (depo medroxyprogesterone acetate). Dette kan skyldes, at gruppen af kvinder, som bruger disse kontraceptionstyper, er langt mindre end de øvrige grupper (5).

**Somson et al. 2016(18)** udførte et systematisk review inkluderende 6 studier; 5 ud af de 6 studier fandt ingen sammenhæng mellem mammacancer og progesteron-only kontraception, herunder depot medroxyprogesterone acetate (injektion), LNG-IUS og p-stav (etonogestrel (Implanon®/Nexplanon®)).

### Kodning:

## Referenceliste:

1. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/brystsygdomme/tilstande-og-sygdomme/kvinder/brystkraeft/>. Brystkræft. Sundheddk. 2018.
2. Al-Ajmi K, Lophatananon A, Ollier W, Muir KR. Risk of breast cancer in the UK biobank female cohort and its relationship to anthropometric and reproductive factors. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201097.
3. cancer.dk.
4. Lindh I, Skjeldestad FE, Gemzell-Danielsson K, Heikinheimo O, Hognert H, Milsom I, et al. Contraceptive use in the Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(1):19-28.
5. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard O. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228-39.
6. Cancer CGoHFIB. 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*. 1996:1713-27.
7. Elebro K, Butt S, Dorkhan M, Jernstrom H, Borgquist S. Age at first childbirth and oral contraceptive use are associated with risk of androgen receptor-negative breast cancer: the Malmo Diet and Cancer Cohort. *Cancer Causes Control*. 2014;25(8):945-57.
8. Beaber EF, Malone KE, Tang MT, Barlow WE, Porter PL, Daling JR, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014;23(5):755-64.
9. Bethea TN, Rosenberg L, Hong CC, Troester MA, Lunetta KL, Bandera EV, et al. A case-control analysis of oral contraceptive use and breast cancer subtypes in the African American Breast Cancer Epidemiology and Risk Consortium. *Breast cancer research : BCR*. 2015;17:22.
10. Busund M, Bugge NS, Braaten T, Waaseth M, Rylander C, Lund E. Progestin-only and combined oral contraceptives and receptor-defined premenopausal breast cancer risk: The Norwegian Women and Cancer Study. *International journal of cancer*. 2018;142(11):2293-302.
11. 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(26):2025-32.
12. Toss A, Grandi G, Cagnacci A, Marcheselli L, Pavesi S, De Matteis E, et al. The impact of reproductive life on breast cancer risk in women with family history or BRCA mutation. *Oncotarget*. 2017;8(6):9144-54.
13. Thorbjarnardottir T, Olafsdottir EJ, Valdimarsdottir UA, Olafsson O, Tryggvadottir L. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and breast cancer risk: a cohort study of 16 928 women 48 years and older. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2014;53(6):752-8.
14. 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(6):580.e1-.e9.
15. Beaber EF, Buist DS, Barlow WE, Malone KE, Reed SD, Li CI. Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age. *Cancer Res*. 2014;74(15):4078-89.
16. Samson ME, Adams SA, Mulatya CM, Zhang J, Bennett CL, Hebert J, et al. Types of oral contraceptives and breast cancer survival among women enrolled in Medicaid: A competing-risk model. *Maturitas*. 2017;95:42-9.

17. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, Maenpaa J, Paavonen J, Joensuu H, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2016;55(2):188-92.
18. Samson M, Porter N, Orekoya O, Hebert JR, Adams SA, Bennett CL, et al. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast cancer research and treatment*. 2016;155(1):3-12.

**Appendikser:**

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere

Appendiks 2: Søgeprofiler

Appendiks 3: Evidenstabeller