

Gli effetti benefici della terapia contraccettiva nel breve e lungo periodo

Alessia Prati, Giulia Despini, Riccardo Bonacini, Alessandro D. Genazzani
CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO

ABSTRACT

{ITA} Dalle ultime evidenze scientifiche appare sempre più chiaro che i benefici dell'assunzione del contraccettivo orale risultano maggiori rispetto ai rischi: il controllo dei sanguinamenti uterini anomali, l'attenuazione della dismenorrea e della sindrome premestruale, il miglioramento dei segni e sintomi dell'iperandrogenismo, la regressione di cisti funzionali, la prevenzione ed il controllo di endometriosi, adenomiosi, fibromatosi uterina e PID, la riduzione del rischio di incidenza di artrite reumatoide, la posticipazione dell'insorgenza di sclerosi multipla, il miglioramento della cefalea mestruale, la riduzione del rischio di patologie mammarie benigne ma soprattutto del tumore dell'ovaio, dell'endometrio e del colon. Emerge pertanto che la terapia estroprogestinica, assunta a lungo termine, possa essere considerata una protezione valida per la donna nei confronti di un'ampia gamma di patologie a cui è fortemente esposta nell'arco della sua vita e che rappresenti dunque una terapia che può migliorarne la salute. Riguardo all'effetto causale dei contraccettivi orali sull'insorgenza di tumore ed in particolare di quello della mammella, utilizzando bassi dosaggi di estrogeni, non ci sono evidenze che esistano differenze sul rischio nelle donne utilizzatrici. Va tuttavia ricordato che l'assunzione di contraccettivo orale per più di cinque anni pare avere un ruolo sia causale che promuovente l'infezione da Papilloma Virus e conseguentemente l'insorgenza del tumore della cervice.

{ENG} Evidences have confirmed that benefits from oral contraceptives (OC) are greater than risks: abnormal menstrual bleeding, dysmenorrhea, premenstrual disorders, hyperandrogenic conditions, ovarian cysts, endometriosis, uterine myomas, pelvic inflammatory disease, benign breast diseases, but mainly cancer of the ovary, of the endometrium and of colon. Data from research disclose that long term oral contraceptives administration protect women from a large variety of diseases. No evidences exist in regards of a higher incidence of breast cancer in OC users. It seems however that the use of OC promotes a higher rate of HPV infections and of cervix cancer.

INTRODUZIONE

L'obiettivo di questa review è fornire una visione globale sugli effetti dei contraccettivi orali e un update per la pratica clinica, in modo da garantire un adeguato counselling alle pazienti al momento della prescrizione di terapie estroprogestiniche. L'idea è valutare gli aspetti positivi delle terapie contraccettive, che non sempre sono ben conosciute e considerate nella pratica clinica ginecologica, dal momento che vengono utilizzate essenzialmente a scopo contraccettivo. Cercheremo quindi di illustrare i risvolti terapeutici delle terapie estroprogestiniche, valutando nello specifico sia i diversi benefici immediati, sia gli effetti positivi a lungo termine, andando anche a considerare il possibile rapporto con l'insorgenza di tumori, nel tentativo di chiarire al meglio le idee sulla pillola e sugli eventuali effetti negativi per la salute della donna.

Innanzitutto il contraccettivo orale non rappresenta per l'organismo un elemento di disturbo purché venga assunto in assenza di controindicazioni e diventa quindi fondamentale un'accurata anamnesi. La contraccezione dunque non è soltanto valida per i suoi benefici immediati e spesso risolutivi dei problemi della donna quali seborrea, dismenorrea, acne e irsutismo, ma diventano rilevanti i benefici nel lungo periodo,

in particolare di protezione da diverse neoplasie, prima fra tutte il carcinoma ovarico.

EFFETTI BENEFICI NON CONTRACCETTIVI

Sin dalle prime formulazioni estroprogestiniche utilizzate negli anni 60 si sono evidenziati gli effetti aggiuntivi e caratteristici dei vari progestinici via via utilizzati, che hanno mostrato i molti effetti benefici delle pillole oltre al semplice effetto contraccettivo per cui sono nate[1]. E' ben noto tuttavia che alcuni degli effetti positivi indotti dai progestinici vengono potenziati dalla componente estrogenica, ad esempio l'effetto antiandrogenico di alcuni progestinici si potenzia con dosaggi più alti di EE, per esempio i 30 mcg. Va precisato comunque che la riduzione del dosaggio della componente estrogenica ha portato ad una sempre migliore tollerabilità delle terapie contraccettive con una riduzione progressiva dei fastidiosi effetti collaterali, ma è stato solo dopo circa 50 anni dalle prime formulazioni estroprogestiniche uscite in commercio che sono state sviluppate le prime pillole con estradiolo valerato o micronizzato, quelle cioè con un impatto sul metabolismo epatico migliore, con una netta riduzione del rischio tromboembolico[1]. E' evidente pertanto che a fronte di rischi sempre minori e ad un profilo di tollerabilità sempre

più alto, le terapie estroprogestiniche offrono un effetto contraccettivo con un indice di Pearl che è intorno allo 0,1% per le terapie assunte per os, in associazione a numerosi e rilevanti effetti benefici non contraccettivi ad alto valore terapeutico[1; 2]. Andiamo dunque a vedere quali sono.

» **Regolazione dei sanguinamenti uterini anomali:**

escludendo i casi che sottendono ad una patologia di tipo tumorale, indipendentemente dalla causa, i disordini mestruali, che sono estremamente comuni, possono determinare algie pelviche, anemia o in generale peggioramento della qualità di vita. Pertanto le terapie contraccettive sono state approvate dalla FDA nel trattamento dei disordini mestruali, che comprendono alterazioni della frequenza dei cicli (poli- e oligomenorrea), della quantità (ipermenorrea) e della durata (menorragia)[3]. Le preparazioni estroprogestiniche sono generalmente monofasiche e vengono assunte ciclicamente quindi con una pausa di 7 giorni ogni 21 di assunzione o con regimi estesi che prevedono solo 4 giorni di sosta dopo 24 di assunzione, garantendo in questo modo un'ulteriore inibizione sull'attività ovarica, o in maniera continua con una sosta periodica alla comparsa di spotting[4].

» **Dismenorrea:** il dolore associato alla mestruazione non correlato ad una causa secondaria è un evento alquanto frequente, con un'incidenza che sembra variare dal 30 al 90%, con un notevole impatto sulla qualità della vita della donna. La causa più comune di dismenorrea secondaria è l'endometriosi seguita dall'adenomiosi, tuttavia si associa anche a numerose condizioni quali infiammazioni pelviche, malformazioni mulleriane, retroversoflessione uterina fissa, fibromiomi uterini, polipi endometriali, cisti ovariche, presenza di dispositivi intrauterini, stenosi del canale cervicale e varicocele pelvico. Le combinazioni estroprogestiniche monofasiche vengono considerate la prima scelta nel trattamento della dismenorrea sia primaria che secondaria, meglio se assunte a cicli lunghi (3 scatole di fila con 7 giorni di sosta) o in assunzione continua[5]. A questo proposito va ricordato che proprio recentemente è stata immessa in commercio una preparazione di etnilestradiolo e levonorgestrel con il regime 84/7, che permette di mestruare ogni 3 mesi.

» **Segni e sintomi di iperandrogenismo (seborrea, acne, irsutismo, alopecia):** in generale le combinazioni estroprogestiniche sopprimono la produzione androgenica ovarica ed aumentano i livelli di SHBG (sex hormone binding globuline) riducendo la quota di androgeni liberi, cioè quelli biologicamente attivi. Ne consegue un calo dei livelli circolanti di androgeni ed una riduzione della loro azione negativa a livello delle ghiandole sebacee, dei follicoli piliferi e del cuoio capelluto[5,6]. L'effetto antiandrogenico dei contraccettivi orali va ricondotto alla componente progestinica, in particolare bisogna ricercarlo in alcune molecole come il ciproterone acetato, il dienogest, il drospireno-

ne ed il clormadinone acetato, che agiscono bloccando i recettori degli androgeni ed inibendo l'azione degli androgeni circolanti. Il progestinico con il maggior effetto antiandrogenico è il ciproterone acetato[6]. Oltre a migliorare i segni e i sintomi dell'iperandrogenismo, questi contraccettivi orali portano ad una normalizzazione della struttura ovarica e del volume ovarico nelle donne con PCOS, con una riduzione numerica dei follicoli[7,8]. Anche dopo la sospensione delle terapie contraccettive contenenti i suddetti progestinici, questi cambiamenti strutturali permangono in genere 4-6 mesi almeno ed è stato dimostrato un miglioramento del pattern del ciclo mestruale ed una maggiore probabilità di concepire se si ricerca la gravidanza[8,9].

» **Sindrome premenstruale (PMS):** soltanto con l'introduzione di contraccettivi orali contenenti drospirenone, caratterizzato da un potente effetto antimineralecorticoide, si è osservato un miglioramento di tale sindrome, specialmente con il regime 24/4 che è stato riconosciuto dalla FDA come il trattamento più idoneo per la premenstrual dysphoric disorder (PMDD)[5,10,11].

» **Cisti ovariche:** esiste una protezione garantita dai contraccettivi orali sulla formazione dei follicoli ovarici e dei corpi lutei grazie alla soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio[12].

» **Endometriosi/adenomiosi:** le combinazioni estroprogestiniche, in particolare quelle contenenti alcuni tipi di progestinici, sono in grado di agire sul dolore pelvico generato dall'endometriosi[13]. Con tali indicazioni sono da preferire i regimi long-cycle che prevedono 80 giorni di assunzione continua di estroprogestinici monofasici[14] o in alternativa l'assunzione continua di progestinici come il dienogest al dosaggio di 2 mg/die. Il Royal College of Obstetrician Gynecologists raccomanda tuttavia la terapia estroprogestinica come prima scelta nel trattamento dei sintomi dell'endometriosi, considerata sicura, economica e valida alternativa alla terapia chirurgica[15]. Infatti queste terapie non soltanto sono in grado di controllare il sintomo dolore, ma impediscono l'aumento volumetrico delle lesioni endometriotiche, soprattutto se l'assunzione è continuativa[16-18]. Sono terapie da considerarsi valide anche in donne operate di endometrioma, da iniziare anche subito dopo l'intervento chirurgico allo scopo di evitare recidive, successivi interventi e più che altro per preservare la funzionalità ovarica. Anche l'adenomiosi e i sintomi ad essa correlati come la dismenorrea e i sanguinamenti mestruali abbondanti, vengono influenzati positivamente dalle terapie estroprogestiniche[19].

» **Miomi:** il rischio di formazione di miomi uterini è notevolmente ridotto durante e dopo terapia estroprogestinica in maniera proporzionale alla durata della terapia[20]. Infatti nelle donne che utilizzano il contraccettivo orale si osserva una riduzione fino al 70% del volume dei miomi e dopo interruzione della terapia,

se assunta per 7 anni o più, una riduzione volumetrica del 50%[21].

» **Malattia infiammatoria pelvica (Pelvic Inflammatory Disease):** è stato dimostrato che le terapie contraccettive orali riducono il rischio di PID dal 50 al 60%[22], consentendo una riduzione dei giorni di ospedalizzazione, degli interventi chirurgici, dell'incidenza di gravidanze ectopiche e di infertilità[23]. Inoltre recenti evidenze dimostrerebbero che la PID insorta durante terapia estroprogestinica mostra un quadro infiammatorio meno severo rispetto ai controlli[10]. La ragione di questa protezione non è stata ancora chiarita, ma sembrerebbe legata all'ispessimento del muco cervicale ed all'aumento della sua viscosità, che limita il passaggio nell'utero e nelle tube dei batteri trasportati dagli spermatozoi e alla riduzione della quantità del flusso mestruale che limita il movimento dei batteri nelle tube.

» **Artrite reumatoide:** è stato dimostrato che le terapie estroprogestiniche riducono il rischio di incidenza di artrite reumatoide del 30%[24]; nelle donne che hanno fatto uso di contraccettivi orali per più di 5 anni, il rischio relativo di sviluppare una forma severa di tale patologia è 0,10[25]. Appare tuttavia evidente come non sia in grado di influenzare la prognosi a lungo termine della malattia[26].

» **Sclerosi multipla:** di recente è stato riportato che l'età d'insorgenza dei primi sintomi della sclerosi multipla è significativamente maggiore nelle donne che assumono terapia contraccettiva rispetto alle non utilizzatrici (insorgenza a 33 anni versus 31). L'età di insorgenza è tanto più alta quanto maggiore è la durata dell'assunzione della terapia estroprogestinica[27].

» **Cefalea mestruale:** il razionale per cui la terapia ormonale riduca l'emicrania senza aura associata alla ciclicità mestruale è la riduzione degli sbalzi ormonali o la completa eliminazione di questi ultimi. In modo particolare questo si verifica eliminando i 7 giorni di sospensione del contraccettivo orale, quindi va preferita un regime continuo o long-cycle (assunzione continua per 80 giorni)[28,29].

» **Turbe della voce:** le corde vocali hanno una struttura ormonale-dipendente, pertanto negli stati di iperandrogenismo l'utilizzo di estroprogestinici con caratteristiche antiandrogeniche può determinare un miglioramento del timbro vocale. Anche in menopausa, quando si osserva una riduzione degli estrogeni con un iperandrogenismo relativo, l'assunzione di terapia estroprogestinica può rivelarsi utile per il suo effetto protettivo sulle corde vocali [30].

» **Asma:** recenti studi hanno dimostrato che l'utilizzo del contraccettivo orale riduce la sintomatologia asmatica [31]

» **Patologie mammarie benigne:** numerosi studi hanno dimostrato una riduzione del rischio di patologie mammarie benigne nelle donne che assumono contraccettivi orali rispetto alle non utilizzatrici. La riduzione del rischio di tali patologie è statisticamente significativa e proporzionale alla durata della terapia assunta precedentemente alla prima gravidanza portata a termine[22]. In uno studio condotto su 46 000 donne in giovane età, trattate con EE e progestinici 19nor-testosterone derivati, è stata dimostrata la riduzione di incidenza di fibroadenomi[32]. Un altro studio ha osservato la riduzione di incidenza di malattia fibrocistica e fibroadenomi clinicamente riscontrabili, con una riduzione del rischio proporzionale alla durata della terapia; il regime in continua ha evidenziato i rischi di incidenza più bassi, mentre è stato evidenziato che l'effetto protettivo viene meno a un anno dalla sospensione della terapia[33].

» Inoltre l'assunzione della pillola in regime continuo per più di 8 anni è stato associato ad una minor prevalenza di iperplasia duttale mammaria[33]. Rimane tuttavia di fondamentale importanza nella pratica clinica l'esecuzione di un'ecografia della mammella ogni 2 anni.

Sono dunque numerosissimi i possibili effetti benefici delle terapie estroprogestiniche, ma vanno accuratamente valutate, tramite un'accurata anamnesi, tutte le possibili controindicazioni.

Malattie tromboemboliche in atto o pregresse	Cefalea grave con aura	Epilessia-Corea-Polineuriti
Arteriopatie e flebopatie infiammatorie o degenerative	Iperensione	Glaucoma
Epatopatie in atto o pregresse	Storia di colestasi in gravidanza	Otosclerosi
Ipercolesterolemia-Ipertrigliceridemia	Lupus eritematoso sistemico	Età vicino al menarca (<2 anni)
Iperbilirubinemia congenita-porfiria	Anemia a cellule falciformi	Età oltre i 35-40 anni nelle pazienti fumatrici, ipertese, diabetiche, dislipidemiche
Nefropatie ipertensive in atto o pregresse	Tumori maligni	Associazione dell'obesità con tabagismo e ipercolesterolemia
Cardiopatie gravi valvolari o coronariche	Metrorragie di natura non accertata	Psicosi in atto o pregresse
Diabete clinico o potenziale	Gravidanza e allattamento	Nevrosi in atto o pregresse

Tabella 1. Controindicazioni o condizioni di rischio per l'uso della pillola (modificato da 'Ginecologia e Ostetricia' di Pescetto G. et al)

ESTROPROGESTINICI E RISCHIO ONCOLOGICO

Vediamo ora nel dettaglio l'effetto protettivo dei contraccettivi orali su due forme tumorali frequenti e pericolose per la donna e cioè il tumore dell'ovaio e il tumore dell'endometrio. Analizzeremo poi l'effetto sulla mammella e sulle altre forme neoplastiche.

Tumore dell'ovaio

La riduzione del rischio di tumore ovarico rappresenta uno dei maggiori benefici della terapia contraccettiva orale. Nel 2008 tutto il mondo della onco-ginecologia ha confermato all'unanimità una significativa riduzione del rischio di tumore dell'ovaio nelle utilizzatrici di contraccettivo orale[34]. In quell'anno è stata infatti pubblicata un'importante metanalisi che conteneva i dati di numerosi e validi articoli e raccoglieva 45 diversi studi che andremo ad analizzare[35]. Numerosi sono i meccanismi che teoricamente potrebbero essere alla base della cancerogenesi ovarica e ciascuno di questi potrebbe essere influenzato dalle terapie estroprogestiniche. L'ipotesi eziopatogenetica più accreditata è che l'ovulazione determini ripetuti microtraumi sulla superficie epiteliale ovarica, di conseguenza la proliferazione cellulare continua potrebbe degenerare in un danno del DNA non riconosciuto e riparato correttamente[36]: le terapie contraccettive che inibiscono l'ovulazione sono di conseguenza preventive su questo tipo di danno e quindi protettive. Va comunque precisato che nelle multipare, che quindi hanno avuto meno cicli ovulatori rispetto ad altre donne o nelle donne con patologie anovulatorie come la PCOS, non si osserva la stessa riduzione del rischio di tumore dell'ovaio pari a quello delle utilizzatrici di terapia contraccettiva[37]. Un'altra ipotesi è che possano essere gli alti livelli di gonadotropine, che agiscono a livello della superficie epiteliale ovarica, a causare una trasformazione maligna[38]: certamente le terapie contraccettive inibiscono gli alti livelli di gonadotropine, spiegandone l'effetto protettivo sul tumore ovarico. Inoltre il rialzo dei livelli di gonadotropine in menopausa spiegherebbe la più alta incidenza del tumore ovarico nell'età avanzata, ma non chiarirebbe invece il ruolo protettivo dell'allattamento, dal momento che in questa fase si osserva un incremento dell'FSH[39, 40]. L'ipotesi ormonale presume un effetto protettivo da parte degli ormoni ovarici e del progesterone in particolare, che avrebbe un effetto inibitorio sulla proliferazione delle cellule epiteliali della superficie ovarica poste in coltura di donne in pre-menopausa e post-menopausa[41]. In un trial randomizzato controllato su scimmie è stato dimostrato che il levonorgestrel induce apoptosi nelle cellule epiteliali ovariche[42]: questi dati dimostrano che l'esposizione ad alti livelli di progesterone durante la gravidanza o durante terapia estroprogestinica, determina una 'pulizia' delle cellule epiteliali della superficie ovarica che contengano DNA danneggiato grazie ad una promozione del meccanismo di apoptosi. Recentemente è stata avanzata una nuova teoria riguardante il possibile sviluppo di cellule cancerose dell'ovaio a partire da cellule precursori derivanti dai dotti mulleriani. Da questa struttura si originano infatti le tube, l'utero, la cervice e la parte superiore della vagina attraverso la regolazione mediata dai geni HOX[43].

Le terapie contraccettive potrebbero interferire con i meccanismi di cancerogenesi attraverso numerosi meccanismi, ad esempio bloccando la trasformazione dell'epitelio endome-

triale e tubarico e riducendo il rischio che queste cellule trasformate, derivanti dai dotti mulleriani, possano insinuarsi a livello ovarico determinando la neoplasia. Probabilmente sono numerosi i meccanismi che si sovrappongono nella carcinogenesi del tumore ovarico e nessuna di queste teorie da sola è in grado di spiegare completamente l'epidemiologia di tale tumore. Certamente anche gli estroprogestinici agiranno in senso protettivo mediante numerosi meccanismi. Sin dal 1970 è stato discusso un possibile effetto positivo dei contraccettivi orali sulla riduzione del rischio di tumore ovarico e successivamente moltissimi studi hanno concordato questa teoria. Un'importante metanalisi del 2008[35], che concordava con le precedenti metanalisi e che includeva 45 studi pubblicati dal 2006, ha analizzato 23 257 casi e 87 303 controlli, confermando una significativa riduzione del rischio relativo di tumore ovarico nelle utilizzatrici di terapia estroprogestinica. È stata inoltre osservata una correlazione tra riduzione del rischio relativo e durata della terapia, calcolato del 20% ogni 5 anni di terapia[35].

Tra i fattori confondenti più determinanti, in grado di influenzare l'insorgenza di tumore ovarico, vi sono l'allattamento e la parità ed è quindi importante comprendere se questi possano inficiare l'effetto protettivo dei contraccettivi[44, 45]: ad oggi la maggior parte degli studi non ha evidenziato differenze dipendenti da questi fattori riproduttivi. Inoltre nella metanalisi sopracitata, che considerava fattori di rischio per tumore ovarico quali l'etnia, il BMI, il fumo, non si osservavano differenze riguardo alla riduzione del rischio relativo di tumore assumendo la terapia contraccettiva, fatta eccezione per l'età avanzata al momento della diagnosi e lo stato menopausale[35]. Quindi la terapia contraccettiva ridurrebbe il rischio di insorgenza del tumore ovarico in modo pressoché indipendente sia dai fattori protettivi che dai quelli promuoventi.

L'incidenza del tumore ovarico aumenta con l'aumentare dell'età con un picco a 70 anni. La terapia contraccettiva assunta durante l'età fertile, riducendo il rischio di insorgenza del tumore, ha evidentemente un effetto prolungato nel tempo, infatti lo studio di Beral del 2008 ha mostrato un effetto protettivo che inizia a ridursi lentamente dopo 10 anni dalla sospensione ma si prolunga anche oltre i 20-30 anni dall'interruzione della terapia. Certamente è cruciale che l'effetto protettivo si prolunghi in epoca menopausale, essendo il periodo in cui la donna è più a rischio. Il più importante fattore in grado di determinare la durata dell'effetto protettivo è la durata del periodo di assunzione del contraccettivo, essendo uno dei pochi fattori in grado di interferire con la riduzione del rischio relativo di tumore nelle utilizzatrici di terapia[35]: se infatti in epoca pre-menopausale la riduzione del RR è del 27% ogni 5 anni di terapia, in epoca post-menopausale è del 16%. Va ricordato tuttavia che alcuni studi non hanno evidenziato il prolungamento dell'effetto protettivo in epoca post-menopausale o comunque solo in una piccola percentuale di casi[46, 47].

La riduzione del rischio è simile per i quattro principali istotipi di tumori epiteliali (sieroso, endometrioidico, mucinoso, a cellule chiare), ma non cambia per i tumori a cellule germinali[10]. Considerando la diversa epidemiologia, è ragionevole pensare inoltre che l'utilizzo del contraccettivo orale riduca in misura minore il rischio di tumore mucinoso invasivo [48, 49]. Gli stessi risultati vengono confermati dalla metanalisi di Beral e

mostrano una riduzione del rischio superiore al 20% dopo 5 anni di terapia per carcinoma sieroso ed endometriode, ma una riduzione di solo il 12% per il tumore mucinoso. L'effetto protettivo della terapia estroprogestinica contraccettiva si esercita anche sui tumori ovarici borderline che insorgono generalmente in età più giovanile rispetto ai tumori invasivi [48, 50, 51], anche se non è ancora chiaro quale sia il grado di efficacia. La metanalisi di Beral ha confermato comunque un effetto protettivo dei contraccettivi orali simile sia sui tumori sierosi invasivi sia sui borderline, anche se i risultati non sono altamente significativi.

Nella metanalisi del 2008 di Beral, che comprendeva studi che includono donne tra i 50 e i 70 anni, solo il 20% delle pazienti con tumore ovarico aveva utilizzato il contraccettivo orale nei precedenti 10 anni [35]. Andando a valutare la composizione dei contraccettivi orali, la maggior parte degli studi inclusi nella metanalisi confrontava la differenza tra formulazioni contenenti dosaggi maggiori di 50 mcg di etinilestradiolo (EE) (o dosi equivalenti di mestranolo) con dosaggi più bassi, facendo quindi un excursus sull'effetto protettivo dei contraccettivi orali dagli anni 60 agli anni 80: è emerso un rischio relativo comparabile di 0.52-0.55, pertanto la riduzione progressiva del dosaggio di EE in 30 anni di progressi non ha comunque indebolito l'effetto protettivo. Va detto tuttavia che questi dati non riguardano i dosaggi di EE inferiori ai 35 mcg, che sono stati commercializzati dopo gli anni 80 [35]; solo 4 studi hanno indagato gli effetti delle formulazioni con dosaggi inferiori ai 35 mcg, ma non sono emerse differenze nella riduzione del rischio di neoplasia ovarica rispetto a formulazioni con alti dosaggi [52, 53, 54]. La valutazione sul ruolo della componente progestinica è resa complicata dalla larga varietà dei componenti utilizzati e dall'assenza di una chiara classificazione sulla potenza dei progestinici. I risultati più recenti sono divergenti, infatti mentre alcuni studi hanno riscontrato una paragonabile riduzione del rischio indipendentemente dal tipo di progestinico [55], altri hanno evidenziato una protezione più forte utilizzando formulazioni con progestinici più potenti [53, 56]. In conclusione, limitatamente al numero ridotto di soggetti inclusi in questi studi, possiamo affermare che l'effetto protettivo delle terapie estroprogestiniche viene mantenuto anche con dosaggi di EE inferiori a 35 µg.

Le donne con aumentato rischio di tumore ovarico, in particolare le portatrici della mutazione BRCA 1 e 2, rappresentano un target importante per la protezione conferita dalle terapie estroprogestiniche. Dal 1998 sono stati condotti 6 studi sull'utilizzo dei contraccettivi orali nelle donne portatrici della mutazione BRCA e soltanto uno di questi non ha confermato un effetto protettivo su questo gruppo di pazienti [57]. Si trattava di uno studio caso-controllo su donne ebreiche, in cui è stato dimostrato un effetto protettivo delle terapie contraccettive sulla popolazione generale, ma non nelle donne portatrici della mutazione BRCA. Tutti gli altri cinque studi caso-controllo hanno mostrato una riduzione del rischio di tumore ovarico nelle utilizzatrici di contraccettivo orale e portatrici della mutazione BRCA 1 e 2 [58-62]. In particolare lo studio di McLaughlin, che includeva 670 donne portatrici della mutazione BRCA 1 e 128 donne portatrici della mutazione BRCA 2, mostrava una notevole riduzione del rischio di tumore ovarico in questo gruppo di pazienti con una OR di 0.53 (CI 95%:0.43-0.66).

In conclusione le donne con aumentato rischio genetico di tumore ovarico, che non stiano cercando la gravidanza o che non accettino l'annessiectomia bilaterale profilattica, beneficiano notevolmente dell'effetto protettivo delle terapie contraccettive, in particolare per le portatrici della mutazione BRCA 1.

In conclusione l'uso dei contraccettivi orali ha un significativo effetto protettivo sulla riduzione del rischio di tumore ovarico e questa riduzione è dipendente dalla durata del suo utilizzo. In particolare dopo 10 anni di terapia si ha una riduzione del rischio dell'80% e la riduzione del rischio relativo è del 6% per ogni anno di assunzione di terapia contraccettiva [63]. Non è stato appurato con certezza quale sia il meccanismo d'azione principale, ma il più importante pare essere l'inibizione dell'ovulazione, in associazione all'abbattimento dei livelli delle gonadotropine. La riduzione del rischio relativo di tumore dell'ovaio viene inoltre mantenuto per decenni dopo la sospensione della terapia, ma sembra comunque ridursi nella post-menopausa. La riduzione del rischio di tumore ovarico riguarda vari istotipi ad eccezione del tumore mucinoso e del tumore a cellule germinali. I dati disponibili confermano l'effetto protettivo anche per dosaggi di EE inferiori a 35 mcg. Dati recenti inoltre dimostrano che le terapie contraccettive estroprogestiniche sono valide come prevenzione primaria nei casi di tumore ovarico familiare, come nei casi di mutazione dei geni BRCA 1 e BRCA 2, in particolare si è osservata una forte protezione nell'assunzione prolungata oltre i 6 anni [64]. Anche nelle donne con endometriosi, che presentano un rischio aumentato di tumore ovarico rispetto alla popolazione generale, si è osservata una riduzione del rischio nei casi di utilizzo di terapie contraccettive estroprogestiniche per più di 10 anni [65].

Iperplasia endometriale/tumore dell'endometrio

Le donne che utilizzano terapie estroprogestiniche mostrano una riduzione del rischio di tumore endometriale del 50% circa rispetto alle non utilizzatrici dopo un solo anno di terapia. Questo effetto protettivo aumenta all'aumentare del periodo di assunzione della terapia e persiste per più di 20 anni dall'interruzione [10, 66]. Nel 2006 negli USA sono stati diagnosticati 41.000 nuovi casi di tumore dell'endometrio. Vengono riconosciuti due principali tipi istopatologici di tumore: quelli estrogeno-dipendenti di tipo I (endometriode) comprendenti il 70-80% dei casi e quelli non estrogeno-dipendenti di tipo II (come i papillari sierosi e a cellule chiare). Riguardo all'effetto determinato dalle terapie estroprogestiniche sulle cellule endometriali, gli estrogeni stimolano la divisione cellulare, mentre i progestinici bloccano tale effetto. In particolare durante terapia contraccettiva orale viene modificato il pattern proliferativo e secretivo fino ad una sorta di atrofizzazione del tessuto endometriale; viene inoltre modificato il rapporto tra tessuto ghiandolare e tessuto stromale, cambiano i fattori stromali, l'architettura strutturale del tessuto, la cellularità ghiandolare, la componente citoplasmatica cellulare, l'attività mitotica, l'angiogenesi tumorale [67-69]. Tutti questi cambiamenti agiscono favorevolmente nel ridurre il rischio di tumore dell'endometrio.

Una delle prime review che valutava l'associazione tra tumore dell'endometrio ed utilizzo di terapie contraccettive è stato pubblicato nel 1995 [70] e comprendeva 13 studi caso-con-

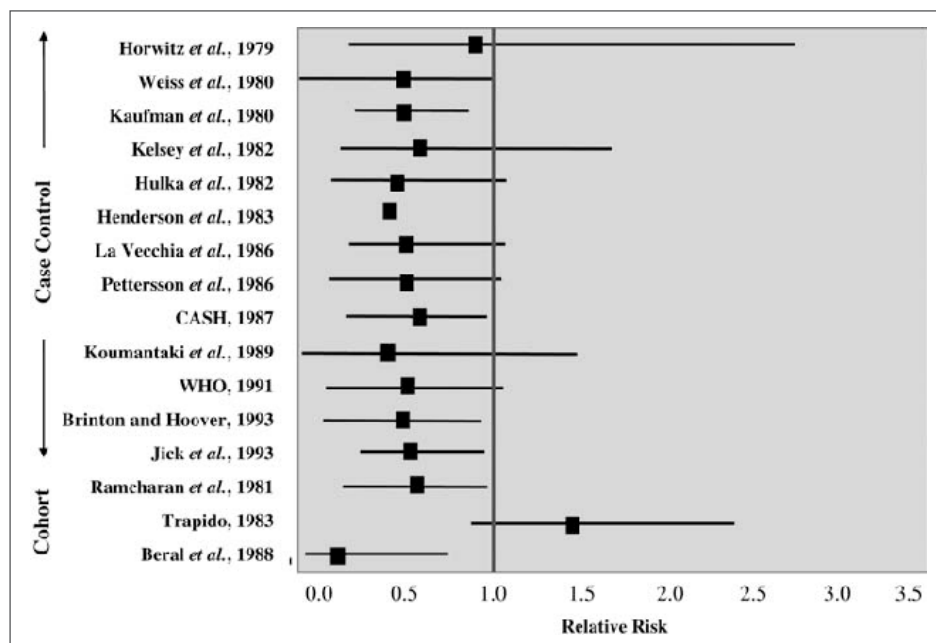


Figura 1. Effetto dell'utilizzo dei contraccettivi orali sul rischio di tumore dell'endometrio (adattato da Grimes and Economy, 1995)

trollo (Fig. 1). Soltanto uno studio di coorte del 1983 [71] ha riscontrato un modesto e non significativo aumento del rischio di tumore dell'endometrio, ma nello studio venivano utilizzate delle preparazioni sequenziali con alti dosaggi di EE (superiori a 100 mcg) in combinazione a basse dosi di progestinici, non più disponibili in commercio da oltre vent'anni. Altri due studi di coorte riportavano invece un significativo effetto protettivo (Fig. 1) delle terapie contraccettive nella prevenzione del tumore dell'endometrio [72, 73]. Uno fra i più importanti studi di coorte, che includeva un largo numero di pazienti, è il RCGP Oral Contraception Study [73], che ha evidenziato una riduzione del rischio nelle utilizzatrici di terapia contraccettiva dell'80% rispetto alle non utilizzatrici (RR 0,2; 95% CI: 0,0-0,7). Un altro studio condotto su una coorte di 46 000 donne, seguite in follow up per 38 anni [74], ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa di tumore dell'endometrio nelle donne utilizzatrici di terapia contraccettiva rispetto alle non utilizzatrici, con un RR di 0,58 (95% CI: 0,42-0,79), con un'incidenza di 11,3:100.000 donne nelle utilizzatrici contro 19,53:100.000 nelle non utilizzatrici (con correzioni in base a età, parità, fumo, stato sociale). Inoltre il rischio è risultato dipendente dalla durata dell'assunzione di terapia estroprogestinica, ovvero più basso nelle donne che la avevano assunta per periodi più lunghi. Dal momento che soltanto 566 donne avevano utilizzato formulazioni contenenti dosaggi superiori ai 50 mcg di EE, questo studio non chiarisce se la riduzione del rischio sia dipendente dalla potenza del contraccettivo. Lo studio della WHO [75] classificava le terapie contraccettive utilizzate in base al dosaggio di EE rapportato alla potenza del progestinico, evidenziando che il rischio non era correlato alla scelta di utilizzare alti o bassi dosaggi di EE (OR 0,59; 95% CI: 0,26-1,30), ma che un'importante riduzione del rischio si otteneva con alti dosaggi di progestinico (OR 0,21; 95% CI: 0,05-0,84).

Nel Cancer and Steroid Hormone Study [76, 77], che aveva posto particolare attenzione alla potenza ormonale, confrontando le non utilizzatrici di terapia contraccettiva con le utilizzatrici e distinguendo tra utilizzo di progestinici forti e deboli, si osser-

vava una riduzione del rischio di tumore dell'endometrio significativa (OR 0,21; 95% CI: 0,10-0,43 e OR 0,39; 0,25-0,60), ma per le donne con BMI superiore a 22 solo i progestinici forti conferivano l'effetto protettivo (OR 0,31; 95% CI: 0,11-0,92). In uno studio caso-controllo svedese, che comprendeva un'ampia popolazione di donne [78], l'utilizzo di contraccettivo con progestinico a dosaggio alto, medio o basso riduceva il rischio di tumore dell'endometrio in modo significativo solo per concentrazioni alte o medie (OR corretto 0,7; 95% CI: 0,5-0,9). Questo effetto protettivo era simile per tutti i gradi di differenziazione e di invasività del tumore. Dal momento che il campione comprendeva solo donne in post-menopausa tra i 50 e 74 anni, era stato considerato se l'eventuale utilizzo di terapie ormonali sostitutive potesse modificare l'effetto protettivo conferito dalle terapie contraccettive, ma non si è osservato tale riscontro. La riduzione del rischio era misurabile dopo 3 anni di utilizzo di terapia estroprogestinica (OR 0,5; 95% CI: 0,3-0,7) ed aumentava al progredire dell'assunzione della terapia, raggiungendo un riduzione del rischio dell'80% dopo 10 anni di assunzione (OR 0,2; 0,1-0,4) e, come nello studio CASH, con un effetto protettivo che persisteva per 15-20 anni dopo l'interruzione della terapia estroprogestinica. Risultati del tutto simili sono stati riscontrati in un altro studio caso-controllo [79]: la riduzione del rischio era paragonabile per tutte le formulazioni contraccettive utilizzate, con OR corretto di 0,36; 95% CI: 0,28-0,45, comprese quelle a bassi dosaggi di progestinici. L'effetto protettivo iniziava dopo 5 anni di utilizzo, incrementava all'aumentare del tempo di utilizzo, raggiungendo il 75% di riduzione del rischio dopo 10 anni di terapia, con una persistenza di efficacia anche superiore a 10 anni dopo la sospensione. Dati del tutto sovrapponibili sono stati osservati in uno studio caso-controllo cinese [80]: il rischio di tumore dell'endometrio nelle utilizzatrici di terapia contraccettiva si riduceva rispetto alle non utilizzatrici con una OR di 0,75; 95% CI 0,60-0,93, con un effetto protettivo che aumentava in base alla durata di assunzione ed una persistenza di efficacia di 25 anni dopo la sospensione. Una update del 2006 dell'Oxford FPA, che ha seguito 17 032 donne e

77 casi di tumore dell'endometrio, ha mostrato una riduzione del rischio del 50% nelle utilizzatrici di terapia contraccettiva (RR=0,1; 95% CI: 0,0-0,4) ed un effetto protettivo che durava più di 20 anni dopo la sospensione[81]. La maggior parte degli studi considerati sino ad ora ha evidenziato una dipendenza dell'effetto protettivo delle formulazioni estroprogestiniche sul tumore dell'endometrio legata al tempo di utilizzo delle stesse. Una metanalisi sistematica[82], che includeva 10 studi caso-controllo ed uno studio di coorte del RCGP[73], ha calcolato una riduzione significativa del rischio con RR 0,44, 0,33, 0,28 dopo 4, 8, 12 anni di terapia contraccettiva rispettivamente, con una correzione effettuata in base all'età, al BMI, alla parità e all'uso di terapia ormonale sostitutiva ed ha osservato dunque un trend di riduzione del rischio altamente significativo all'aumentare del tempo di assunzione. Nella stessa metanalisi è stata verificata una persistenza dell'efficacia protettiva per 20 anni dopo la sospensione del contraccettivo con una riduzione del rischio attorno al 50% (RR 0,33, 0,41, 0,51 dopo 5, 10, 20 anni dalla sospensione): questo effetto protettivo prolungato si protrae quindi fino alla menopausa, in un'epoca in cui il rischio di tumore dell'endometrio è maggiore.

Nonostante i numerosi studi abbiano corretto i risultati ottenuti in base a fattori confondenti quali l'età, la storia familiare, il BMI, la parità e il fumo, sono comunque limitati da un numero ristretto del campione studiato[83]. In base ai dati attualmente disponibili pare comunque che tali fattori abbiano una scarsa influenza sui risultati.

In pratica quindi più di 15 studi caso-controllo e 4 studi di coorte hanno dimostrato una riduzione del rischio di tumore dell'endometrio del 50% circa nelle utilizzatrici di terapia contraccettiva. Nella maggior parte di questi studi l'effetto protettivo si protrae per più di 20 anni dopo la sospensione di tale terapia e l'effetto protettivo è maggiore all'aumentare della durata del periodo di assunzione. Gli effetti benefici sono indipendenti dal tipo di formulazione estroprogestinica, anche se nei pazienti che presentano maggiori fattori di rischio per tumore dell'endometrio, le formulazioni con progestinici a maggior potenza sembrano essere più efficaci. È rilevante notare

che l'effetto protettivo sull'iperplasia endometriale, tipica delle donne con PCOS, può essere facilmente prevenuta mediante l'utilizzo di contraccettivi orali grazie all'effetto progestogenico della componente progestinica, che agisce atrofizzando l'endometrio. Infatti la riduzione del rischio arriva fino all'80% nei casi di utilizzo di contraccettivi con progestinici fortemente progestogenici[84] e il successivo utilizzo di terapie ormonali sostitutive non modifica l'effetto protettivo a lungo termine.

Tumore della mammella

Rappresenta il tumore più diffuso nella popolazione femminile in tutto il mondo con un'incidenza di 1/8. È una malattia multifattoriale. I maggiori fattori di rischio con un aumento del rischio relativo di più di 4 volte sono la familiarità, un'aumentata densità della mammella, una precedente diagnosi di iperplasia atipica e la radioterapia del torace. Altri fattori come gli ormoni endogeni ed esogeni aumentano lievemente il rischio[85]. Con l'aumento progressivo dell'età della prima gravidanza nel mondo occidentale si è largamente diffuso l'utilizzo del contraccettivo orale, che viene progressivamente assunto per un numero sempre maggiore di anni.

Studi sperimentali suggeriscono che gli estrogeni possano avere un ruolo nello sviluppo e nella crescita del tumore della mammella. Gli estrogeni promuovono lo sviluppo del tumore mammario nei topi ed esercitano effetti proliferativi sia diretti che indiretti in coltura. Il ruolo dei progestinici è più controverso anche se recenti pubblicazioni [86] suggeriscono che sarebbero invece queste molecole ad avere un effetto proliferativo, legandosi a diversi recettori steroidei ed essendo convertiti in metaboliti con proprietà differenti, che potrebbero spiegare i numerosi effetti del progesterone sul tessuto mammario.

Riportiamo di seguito due metanalisi ed alcuni studi osservazionali che indagano l'associazione tra utilizzo di estroprogestinici e tumore della mammella. La metanalisi del Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [88], che univa 54 studi di 25 paesi, affermava che l'utilizzo corrente o recente, piuttosto che l'utilizzo prolungato, di estroprogestinici potesse determinare un piccolo aumento del rischio relativo di carcino-

Studi	Numeri		RR	95%CI
	Casi	Controlli		
Oxford meta-analysis (CGHFBC, 1996)	53 297	100 239	Current/recent users: 1.24	1.15-1.33
Nurses' (cohort) (Hankinson et al., 1997)	3383		1.11 >5 years use 0.96	0.94-1.32 0.65-1.43
RCGP (cohort) (Hannaford et al., 2007)	46 000 (744 000 women-years)		0.98	0.87-1.10
Oxford Family Planning (cohort) (Vessey and Painter, 2006)	17 032		1.0	0.8-1.1
Women's CARE (Marchbanks et al., 2002)	4575	4682	1.0	0.8-1.1
Women's Lifestyle and Health study (cohort) (Kumle et al., 2002)	103 027		Former users: 1.2 Current/recent users: 1.6	1.1-1.4 1.2-2.0
Mayo Clinic (meta-analysis) (Kahlenborn et al., 2006)	Premenopausal breast cancer		Ever users: 1.19	1.09-1.29

Tabella 2. Effetti dell'utilizzo del contraccettivo orale sul rischio di tumore alla mammella (modificato da Cibula et al. 2010[87])

ma mammario, che scompare dopo 10 anni dall'interruzione. Questo potrebbe suggerire un effetto promoter della terapia contraccettiva ormonale su lesioni della mammella preesistenti o un bias nella selezione delle donne del campione. Il rischio relativo aumentava se la terapia contraccettiva veniva iniziata prima dei 20 anni. Inoltre i tumori che venivano evidenziati avevano una buona prognosi, essendo istologicamente ben differenziati[88]. In seguito altre pubblicazioni hanno confermato che l'utilizzo di terapia estroprogestiniche non aumentava o determinava un piccolo aumento del rischio di tumore al seno. Il Nurses' Health study ha riportato 3383 casi di tumore della mammella con un follow-up di 1.6 milioni di persone all'anno[89]. Sono state arruolate donne di età compresa tra i 30 e i 55 anni, di cui il 6% in terapia estroprogestinica, il 40% che la aveva utilizzata in passato e il 54% che non l'aveva mai assunta. Gli autori non hanno osservato un aumento del rischio nell'intera popolazione di donne, in coloro che avevano utilizzato il contraccettivo per più di 10 anni, in un sottogruppo di donne di età inferiore ai 45 anni o nelle donne che lo avevano utilizzato per più di 5 anni[89]. Il Royal College of General Practitioners' (RCGP) che aveva reclutato 46 000 donne sin dal 1968[90], non ha evidenziato un aumento del rischio di tumore della mammella nelle utilizzatrici di contraccettivo orale: il 75% di esse aveva utilizzato un dosaggio di EE di 50 mcg e il 63% di esse aveva meno di 30 anni quando aveva iniziato ad assumere la pillola[90]. In modo analogo nello studio dell'Oxford Family Planning Association (FPA), che includeva 17 032 donne tra i 25 e i 39 anni tra il 1968 e il 1974, non si è osservato nessun incremento del rischio relativo[91]. Lo studio della Women's Contraceptive and Reproductive Experiences (Women's CARE) non ha osservato nessun aumento del rischio relativo di tumore della mammella in tutte le coorti studiate[92]: in più di 2500 donne che avevano iniziato la terapia contraccettiva prima dei 20 anni non è stato osservato un incremento del rischio relativo. Va precisato che in questo studio la maggior parte delle donne ha utilizzato formulazioni estroprogestiniche più recenti rispetto a quelle utilizzate negli studi della Oxford metanalisi, particolare che avrebbe potuto spiegare eventuali differenze nei risultati. Inoltre è stata evidenziata una piccola ma significativa riduzione del rischio relativo di tumore della mammella in donne tra i 45 e i 64 anni, che hanno sempre utilizzato il contraccettivo orale[92]. In uno studio complementare al precedente è emerso un aumento del rischio di tumore della mammella nelle utilizzatrici di contraccettivo orale che avevano avuto un menarca precoce, infertilità, primo figlio in età avanzata e una parente di I grado affetta. Un rischio aumentato esisteva anche in quelle donne che assumevano l'estroprogestinico per indicazioni diverse dalla contraccezione, come la dismenorrea, le irregolarità mestruali, l'endometriosi, condizioni che potrebbero suggerire che questa tipologia di pazienti possano essere predisposte alla malattia. Lo studio Women's Lifestyle and Health ha osservato un aumento del rischio nelle donne che avevano utilizzato la terapia contraccettiva per più di 5 anni[93]: in questo studio sono state arruolate 103 027 donne tra il 1991 e il 1999 in Norvegia e in Svezia ed è stato evidenziato un piccolo incremento del rischio nelle donne che utilizzavano l'estroprogestinico, in quelle che lo avevano utilizzato recentemente e nelle donne che lo utilizzavano per la prima volta. Il rischio relativo di tumore

della mammella prima della prima gravidanza portata a termine e sotto i 20 anni d'età non correlava con l'utilizzo o meno del contraccettivo orale[93]. Una metanalisi che raccoglieva 34 studi, pubblicata nel 2006[94], che ha valutato il rischio di tumore della mammella nelle donne in pre-menopausa, ha evidenziato nelle donne multipare che avevano utilizzato il contraccettivo orale prima della prima gravidanza portata a termine un OR di 1,44 (95% CI: 1,28-1,62), più alta rispetto alle donne che avevano iniziato ad assumerlo dopo la nascita del primo figlio. Un utilizzo superiore ai 4 anni prima della prima gravidanza portata a termine aumentava ulteriormente il rischio con un OR di 1,52 (95% CI 1,26-1,82). Le nullipare tuttavia non mostravano un rischio aumentato all'aumentare degli anni di assunzione. Questo studio suggerisce quindi un possibile ruolo della gravidanza nella slatentizzazione di lesioni della mammella promosse dalle terapie estroprogestiniche[94]. In tutti gli studi riportati il tasso di mortalità per tumore della mammella, diagnosticato nelle donne che utilizzavano il contraccettivo, era più basso o uguale alle non utilizzatrici, in quanto si trattava di tumori ben differenziati. Solo pochi studi imputano alle terapie estroprogestiniche un ruolo nella patogenesi del tumore della mammella: fra i vari istotipi non sono state evidenziate grandi differenze, in particolare tra i sottotipi duttali o lobulari. In conclusione, gli unici fattori predittivi che possono aumentare il rischio di tumore della mammella nelle donne che utilizzano il contraccettivo orale sono un lungo utilizzo prima della prima gravidanza portata a termine o la giovane età. Tuttavia il clinico deve valutare tutte le specifiche condizioni che possano associarsi ad un aumentato rischio di tumore della mammella prima di prescrivere una terapia contraccettiva, che potrebbe aumentare questo rischio di base già maggiore. Andiamo quindi a valutarle.

Numerosi studi documentano un effetto protettivo delle terapie estroprogestiniche sulle patologie benigne della mammella come i fibroadenomi e la malattia fibrocistica, con un'efficacia tanto maggiore quanto più è lungo il periodo di assunzione[95], ma ovviamente in assenza di cellule atipiche sulle quali la terapia perde il suo effetto protettivo: infatti il progestinico potrebbe avere un effetto mutageno sulle cellule atipiche trasformate ed uno antiproliferativo sulle cellule normali non trasformate. Quindi è controindicato prescrivere la pillola in caso di malattia fibrocistica associata a lesioni proliferative. L'effetto delle terapie contraccettive sulle donne con familiarità per tumore della mammella, in particolare nel caso di un parente di I o II grado affetto, rimane controverso. Nel 2001 il Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [96] ha raccolto i dati di 54 studi che coinvolgevano donne con parenti di I grado affetti da tumore mammario (58 209 donne con tumore della mammella e 101 986 senza il tumore), dimostrando che il rischio relativo di tumore della mammella aumenta se esiste familiarità, ma che l'utilizzo del contraccettivo non altera questo rischio. Anche in donne sotto i 50 anni con una parente affetta, il RR di insorgenza del tumore era simile nelle donne che avevano utilizzato il contraccettivo orale nei precedenti 10 anni ed in quelle che non lo avevano assunto[96]. Anche nello studio Nurses' Health non sono state osservate associazioni tra l'utilizzo del contraccettivo orale e la storia familiare di tumore della mammella[97]. Numerosi recenti studi mostrano dati discordanti sul rischio relativo di tumore della mammella nelle

donne con mutazione BRCA 1/2 che assumono il contraccettivo orale. Per altro questi studi presentano numerosi limiti: sono per la maggior parte retrospettivi, le informazioni non sono precise, talvolta nei controlli non era effettivamente presente la mutazione, il numero dei casi è molto limitato, inoltre numerose sono le donne che hanno scelto di sottoporsi alla mastectomia profilattica durante il follow-up. Nella maggior parte degli studi pubblicati si osserva un lieve o moderato incremento del rischio relativo nelle donne che utilizzano il contraccettivo, come in un importante studio pubblicato nel 2002 in cui si è osservato un lieve aumento di tale rischio nelle donne portatrici della mutazione BRCA 1 che assumevano terapia estroprogestinica. Quindi, nonostante risultino controversi i risultati, in questa categoria di pazienti il rischio relativo è debolmente aumentato in caso di prescrizione di contraccettivo, anche se va ricordato l'importante effetto protettivo a livello ovarico ed è indispensabile pertanto fare un bilancio tra rischi e benefici[87]. Ancora poco si sa degli effetti delle nuove terapie contraccettive a bassi dosaggi, anche se per ora non ci sono evidenze che esistano differenze sul rischio di insorgenza del tumore della mammella dal momento che i follow-up devono essere a lungo termine, considerando che la maggior parte degli studi condotti fin ad oggi ha utilizzato come dosaggio di EE i 50 mcg[87]. Nella maggior parte degli studi non si è osservato un aumento del rischio di tumore della mammella nelle donne che utilizzano il contraccettivo orale. Di fatto l'assunzione del contraccettivo per un tempo prolungato in giovane età prima della prima gravidanza portata a termine sembra essere il più importante fattore di rischio, in quanto probabilmente gli ormoni a questa età riducono la differenziazione dei tessuti. Tuttavia il numero di eventi attribuibile alle terapie contraccettive rimane basso, sotto l'1% dei casi totali di tumore della mammella[88]. L'aumento del rischio relativo risulta dunque piuttosto basso e potrebbe riguardare esclusivamente la prima generazione di formulazioni contraccettive. Inoltre bisogna sempre valutare che numerosi sono i possibili fattori confondenti e i bias e molteplici le possibili cause patogenetiche, oltre all'utilizzo del contraccettivo di per sé. Nessuno studio ha dunque mostrato un ruolo causale del contraccettivo orale sull'insorgenza del tumore della mammella, anche se risulta evidente un piccolo aumento del rischio utilizzando la terapia estroprogestinica nelle donne con mutazione BRCA 1/2, anche se la stessa esercita un importante effetto protettivo a livello ovarico.

Tumore della cervice

Il ruolo causale dell'infezione dell'HPV nel carcinoma cervicale è stato ampiamente dimostrato[98-100]. I cofattori che modificano il rischio di infezione da HPV nelle donne includono anche il metodo contraccettivo, il fumo, la parità elevata e precedenti esposizioni ad altre malattie sessualmente trasmissibile come la *C. trachomatis* e l'HSV2. Lo IARC (International Agency for Research on Cancer) ha condotto uno studio tra il 1985 e il 1993 in 10 nazioni, includendo circa 2000 casi di carcinoma cervicale ed un numero simile di controlli sani, reclutati in aree di alto rischio per tumore cervicale come Colombia, Brasile, Perù, Paraguay, Marocco, in aree di rischio intermedio come Thailandia e Filippine e in una nazione a basso rischio, la Spagna con lo scopo di iden-

tificare questi cofattori promotori del cancro cervicale nelle donne con infezione da HPV. Visto il forte e determinante effetto causale dell'infezione da HPV, erano stati selezionati soggetti affetti dal virus. Due sono i reports pubblicati dallo IARC: uno riguarda gli effetti della parità[101], l'altro l'effetto dell'utilizzo delle terapie estroprogestiniche[102]. I dati hanno mostrato che le donne che avevano dai cinque figli in su avevano un rischio di cancro cervicale 3 volte maggiore rispetto alle nullipare e che le donne che avevano utilizzato il contraccettivo orale per più di 5 anni avevano un rischio 3 volte maggiore rispetto alle non utilizzatrici. L'impatto della parità è stato verificato in una successiva metanalisi[103] e potrebbe parzialmente spiegare le differenze dell'incidenza di cancro cervicale tra le nazioni sviluppate e quelle in via di sviluppo. Una review sistematica della letteratura[104] confermava l'associazione tra l'utilizzo a lungo termine di contraccettivo orale e l'aumentato rischio di cancro cervicale e nel 2005 un gruppo di lavoro dello IARC classificava il contraccettivo orale come "carcinogenico" per la cervice uterina[98, 99]: i giudizi dello IARC erano basati sui risultati di studi clinici, di studi in vitro e sugli animali e suggerivano che estrogeni e progestinici potrebbero favorire l'espressione di certi geni HPV correlati e stimolare la proliferazione delle cellule cervicali attraverso elementi ormone-dipendenti nel genoma virale e attraverso meccanismi recettore-mediati. Tuttavia, sebbene il cancro cervicale sia causato dall'infezione dell'HPV, l'esposizione genitale al virus non è indipendente dall'utilizzo dei contraccettivi orali[105], dato che le donne utilizzatrici di contraccettivo orale raramente usano il condom e sono più facilmente esposte all'HPV rispetto a quelle che utilizzano metodi contraccettivi di barriera o che non hanno rapporti sessuali. Le formulazioni estroprogestiniche utilizzate negli anni 60 e 70 inoltre contenevano dosaggi alti di EE e differenti dosi e tipi di progestinici rispetto alle attuali formulazioni: così le utilizzatrici a lungo termine di contraccettivi orali probabilmente hanno iniziato l'assunzione di questi farmaci inizialmente a più alti dosaggi, mentre oggi sono passate a dosaggi molto più bassi. L'incidenza di tumore della cervice aumenta con l'età e il contributo del contraccettivo orale sulla speranza di vita delle donne con tumore cervicale dipende dal numero di anni di assunzione. La domanda chiave è per quanto tempo duri l'effetto negativo delle terapie contraccettive dopo la loro sospensione. Uno studio del 2006 dell'Oxford FPA suggeriva infatti che alcuni effetti negativi dei contraccettivi orali sul cancro cervicale potrebbero persistere per molti anni dopo la cessazione del suo utilizzo[91]. Meno convincente è l'aggiornamento fornito dallo studio di coorte sui contraccettivi orali del RCGP, che sosteneva che tali terapie non aumentano il rischio di cancro invasivo, sebbene un trend significativo di crescita in termini di rischio relativo sia stato riscontrato nel sottogruppo di donne che hanno utilizzato terapie estroprogestiniche per più di 8 anni (2,73; 1,61-4,61)[74]. La recente metanalisi su studi epidemiologici del tumore della cervice ha prodotto la più importante informazione sull'effetto della durata della terapia contraccettiva: si tratta di informazioni raccolte da 24 studi, condotti a livello mondiale, includendo dati individuali di 16 573 donne con cancro cervicale e 35 509 senza cancro cervicale. Il rischio relativo di tumore è stato calcolato stratificando la popolazione in base al livello di istruzione, all'età,

al numero di partners sessuali, agli anni intercorsi dal primo rapporto sessuale, alla parità, al fumo e all'adesione allo screening: tra utilizzatrici correnti di contraccettivo orale, il RR di cancro cervicale invasivo aumentava con l'aumentare della durata dell'uso (con più di 5 anni di terapia il RR risultava di 1,90 ; 95% CI: 1,69-2,13). Il rischio si riduceva dopo averne cessato l'uso e dopo 10 anni dalla sospensione ritornava ai livelli delle donne che non lo avevano mai utilizzato. Un simile pattern del rischio era valido sia per il cancro invasivo, che in situ e pure in donne HPV positive per sottotipi ad alto rischio. L'interpretazione data dagli autori è che il rischio relativo di cancro cervicale sia aumentato nelle utilizzatrici correnti di contraccettivo orale e declini dopo averne cessato l'uso. Dieci anni di utilizzazione di terapia estroprogestinica dai 20 ai 30 anni, si stima che aumenti l'incidenza di cancro cervicale invasivo dall'età di 50 anni in su da 7,3 a 8,3 per mille nelle nazioni meno sviluppate e da 3,8 a 4,5 per mille nelle nazioni più sviluppate.

In conclusione il cancro cervicale è causato dall'infezione dell'HPV, ma è di ovvia importanza ricordare quali fattori influiscano sullo sviluppo del carcinoma della cervice in donne esposte all'infezione. L'esposizione genitale all'HPV è significativamente correlata alla promiscuità del partner e al metodo contraccettivo, con effetto protettivo utilizzando il condom per prevenire l'infezione e migliorando l'effetto delle cure; occorre inoltre ricordare che lo IUD/LNG-IUD non ha un impatto significativo sullo sviluppo del cancro. Nonostante esistano fattori confondenti di tipo non ormonali, anche i più recenti studi dimostrano un'associazione sia causale che promuovente con l'utilizzo a lungo termine di terapia estroprogestinica (più di 5 anni). L'associazione si riduce dopo la sospensione della terapia contraccettiva ed è molto debole dopo 10 anni dalla sospensione, di conseguenza le utilizzatrici a lungo termine devono essere molto attente ad aderire pedissequamente ai programmi di screening del cancro cervicale. Migliori sono i programmi di screening e più efficiente l'avvio delle vaccinazione per l'HPV nell'adolescenza, maggiori garanzie possono essere fornite nel controllo del cancro cervicale.

Tumore del colon

otto studi caso-controllo dimostrano una riduzione del rischio relativo di tumori colon-rettali dell'81% nelle utilizzatrici di terapia estroprogestinica[10]. Tale effetto tuttavia non permane nel tempo. In uno studio del Royal College il rischio relativo di tumore colon-rettale nelle utilizzatrici di terapia contraccettiva è di 0,72; 95% CI 0,58-0,90[41]. Altri studi evidenziano invece solo una modesta riduzione del rischio di tale tumore[1].

Ricapitolando quanto esposto sin'ora, appare chiaro che i benefici dell'assunzione del contraccettivo orale risultano maggiori rispetto ai rischi: il controllo dei sanguinamenti uterini anomali, l'attenuazione della dismenorrea e della sindrome premestruale, il miglioramento dei segni e sintomi dell'iperandrogenismo, la regressione di cisti funzionali, la prevenzione e il controllo di endometriosi, adenomiosi, fibromatosi uterina, PID, la riduzione del rischio di incidenza di artrite reumatoide, la posticipazione dell'insorgenza di sclerosi multipla, il miglioramento della cefalea mestruale, la riduzione del rischio di patologie mammarie benigne ma soprattutto del tumore dell'ovaio, dell'endometrio e del colon. Emerge pertanto che una terapia estroprogestinica assunta a lungo termine possa essere considerata una protezione valida per la donna verso un'ampia gamma di patologie a cui è fortemente esposta nell'arco della sua vita e che rappresenti dunque una terapia che migliora la salute della donna. Riguardo all'effetto dei contraccettivi orali sulla mammella non esistono risultati certi, dal momento che ad oggi sono state testate terapie a lungo termine soltanto con dosaggi di EE di 50 mcg: al momento, utilizzando terapie contraccettive con bassi dosaggi di estrogeni, non ci sono evidenze che esistano differenze sul rischio di insorgenza del tumore della mammella nelle donne utilizzatrici di contraccettivo orale. L'assunzione del contraccettivo per un tempo prolungato in giovane età prima della prima gravidanza sembra essere il più importante fattore di rischio, in quanto la terapia ormonale riduce la differenziazione del tessuto mammario. Tuttavia il numero di eventi attribuibile alle terapie contraccettive rimane basso, sotto l'1% dei casi totali di tumore della mammella, quindi l'aumento del rischio secondo le ultime evidenze riguarderebbe soltanto le formulazioni contraccettive con dosaggio elevati di EE. Probabilmente il principale rischio attribuito al contraccettivo orale andrà dunque via via sfatato, quando sempre più studi confermeranno questi primi risultati che ci sono pervenuti. Va tuttavia ricordato che l'assunzione di contraccettivo orale per più di 5 anni può avere un ruolo sia causale che promuovente l'infezione da Papilloma Virus correlata all'insorgenza del tumore della cervice: in questo caso la prevenzione e quindi uno screening accurato consente il controllo della malattia.

Poiché la sicurezza della prescrizione della pillola si lega soprattutto ad una corretta valutazione clinica della paziente occorrerà un'anamnesi accurata ed una visita approfondita; spetterà quindi al ginecologo la scelta del dosaggio ideale di EE e della molecola progestinica più adatta, valutando non soltanto la problematica per cui viene consigliato il contraccettivo orale, ma anche peso, comorbidità e caratteristiche fenotipiche della paziente.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Non-contraceptive Benefits of Oral Hormonal Contraceptives. Adolf E Schindler. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(1)
2. Fraser IS. Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems. *Contraception.* 2010;82(5):396-403.
3. Asbell B. *The pill: a biography of the drug that changed the world.* Random House New York. 1995.
4. Jensen JT. The benefits of reduced menstrual bleeding associated with the use of contraceptive methods. *Gynecol Forum.* 2010;15:10-4.
5. Schindler AE. Non-contraceptive use of hormonal contraceptives for women with various medical problems. *J Pediatr Obstet Gynecol.* 2008;34:183-200.
6. Schindler AE. Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;112:136-41.
7. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16(1):36-42.
8. Venturoli S, Paradisi R, Saviotti E, Porcu E, Fabbsi R, Orsini LF. Ultrasound study of ovarian and uterine morphology in women with PCOS before, during and after treatment with CPA and EE. *Arch Gynecol.* 1987;237:1-10.
9. Schindler AE, Mangold K, Friedrich E, Keller E, Göser R. Therapy of androgenic symptomatology with cyproterone acetate and ethinyl estradiol. *Arch Gyn Obst.* 78;225(2):103-7.
10. Huber JC, Bentz EK, Ott J, Tempfer CB. Non-contraceptive benefits of oral contraceptives. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(13):2317-25.
11. Sillem M. Yasminelle((R)): a new low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone. *Womens Health (Lond Engl).* 2006;2(4):551-9.
12. Westhoff C, Clark CJ. Benign ovarian cysts in England and Wales and in the United States. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(4):329-32.
13. Schindler AE. Pathophysiology, diagnosis and treatment of endometriosis. *Minerva Ginecol.* 2004;56(5):419-35.
14. Adamson D. Endometriosis: traditional perspectives, current evidence and future possibilities. *Int J Fertil Womens Med.* 2001;46(3):151-68.
15. Haider Z, D'Souza R. Non-contraceptive benefits and risks of contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(2):249-62.
16. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frasca C, Elmakky A, et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(11):2729-35.
17. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1375-87.
18. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs.* 2009;69(6):649-75.
19. Maia H, Jr., Casoy J, Correia T, Freitas L, Pimentel K, Athayde C. Effect of the menstrual cycle and oral contraceptives on aromatase and cyclooxygenase-2 expression in adenomyosis. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(10):547-51.
20. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293(6543):359-62.
21. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(8):857-60.
22. Burkman RT. Oral contraceptives: current status. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44(1):62-72.
23. Kaunitz AM. Oral contraceptive health benefits: perception versus reality. *Contraception.* 1999;59(1 Suppl):29S-33S.
24. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytic epidemiological studies using meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(11):1221-30.
25. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(2):94-8.
26. Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, van Zeben D, Breedveld FC, Hazes JM. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(5):405-8.
27. Holmqvist ST, Hammar M, Lindblom AM, Brynhirdsen J. Age at onset of Multiple sclerosis is correlated to use of combined oral hormonal contraceptives and child birth before diagnosis. *Fert Steril.* 2010;94:2835-7.
28. Kuhl H, Birkhauser M, Mueck A, Neulen J, Thaler C, Kiesel L, et al. [Long-cycle treatment in oral contraception]. *Ther Umsch.* 2009;66(2):101-8.
29. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache.* 2007;47(1):27-37.
30. La FM, Ledger WL, Davidson JW, Howard DM, Jones GL. The effects of a third generation combined oral contraceptive pill on the classical singing voice. *J Voice.* 2007;21(6):754-61.

31. Mandhane PJ, Hanna SE, Inman MD, Duncan JM, Greene JM, Wang HY, et al. Changes in exhaled nitric oxide related to estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Chest*. 2009;136(5):1301-7.
32. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Effect on hypertension and benign breast disease of progestogen component in combined oral contraceptives. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Effect on hypertension and benign breast disease of progestogen component in combined oral contraceptives. *Lancet*. 1977;1:624.
33. Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, Yeates D. Risk factors for benign breast disease. *Am J Epidemiol*. 1981;113(3):203-14.
34. Winer E, Gralow J, Diller L, Karlan B, Loehrer P, Pierce L, Demetri G, Ganz P, Kramer B, Kris M et al. Clinical cancer advances 2008: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening—a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2009;27:812–826.
35. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371:303–314.
36. Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2:163.
37. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996;88:554–559.
38. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. J proliferation of human ovarian surface epithelial cells. *Hum Reprod* 2001;16:18–23.
39. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *J Am Med Assoc* 2003;290:1739–1748.
40. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369:1703–1710.
41. Ivarsson K, Sundfeldt K, Brannstrom M, Hellberg P, Janson PO. Diverse effects of FSH and LH on proliferation of human ovarian surface epithelial cells. *Hum Reprod* 2001;16:18–23.
42. Rodriguez GC, Walmer DK, Cline M, Krigman H, Lessey BA, Whitaker RS, Dodge R, Hughes CL. Effect of progestin on the ovarian epithelium of macaques: cancer prevention through apoptosis? *J Soc Gynecol Investig* 1998;5:271–276.
43. Cheng W, Liu J, Yoshida H, Rosen D, Naora H. Lineage infidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract. *Nat Med* 2005;11:531–537.
44. Gwinn ML, Lee NC, Rhodes PH, Layde PM, Rubin GL. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1990;43:559–568.
45. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, Moore SP, Bain CJ, Gertig DM, Webb PM. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int* 2008;19:237–243.
46. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Combined oral contraceptive use and epithelial ovarian cancer risk: time-related effects. *Epidemiology* 2008;19:237–243.
47. Moorman PG, Calingaert B, Palmieri RT, Iversen ES, Bentley RC, Halabi S, Berchuck A, Schildkraut JM. Hormonal risk factors for ovarian cancer in premenopausal and postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1059–1069.
48. Risch HA, Marrett LD, Jain M, Howe GR. Differences in risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic type. Results of a case-control study. *Am J Epidemiol* 1996;144:363–372.
49. Soegaard M, Jensen A, Hogdall E, Christensen L, Hogdall C, Blaakaer J, Kjaer SK. Different risk factor profiles for mucinous and nonmucinous ovarian cancer: results from the Danish MALOVA study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1160–1166.
50. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, Persson IR. Risk factors for epithelial orderlineovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol* 2001;83:575–585.
51. Huusom LD, Frederiksen K, Hogdall EV, Glud E, Christensen L, Hogdall CK, Blaakaer J, Kjaer SK. Association of reproductive factors, oral contraceptive use and selected lifestyle factors with the risk of ovarian borderline tumors: a Danish case-control study. *Cancer Causes Control* 2006;17:821–829.
52. Royar J, Becher H, Chang-Claude J. Low-dose oral contraceptives: protective effect on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2001;95:370–374.
53. Pike MC, Pearce CL, Peters R, Cozen W, Wan P, Wu AH. Hormonal factors and the risk of invasive ovarian cancer: a population-based case-control study. *Fertil Steril* 2004;82:186–195.
54. Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol* 2007; 109:597–607.
55. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, Schlesselman JJ, Silberzweig S, Vergona R, Morgan M, Wheeler JE. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. *Steroid hormones and Reproductions*. *Am J Epidemiol* 2000;152:233–241.
56. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman PG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:32–38.

57. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U, Ben-Baruch G, Fishman A, Menczer J, Ebbers SM et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345:235–240.
58. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Provencher D, Heimdal K, Moller P, Robson M et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773–1779.
59. McGuire V, Felberg A, Mills M, Ostrow KL, DiCioccio R, John EM, West DW, Whittemore AS. Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations. *Am J Epidemiol* 2004;160:613–618.
60. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, Daly M, Usinowicz MB, Garlinghouse-Jones K, Ponder BA et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2004;91: 1911–1915.
61. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Neuhausen SL et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007;8:26–34.
62. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S, Cook M, Evans DG, Eeles R, Nogues C et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:601–610.
63. Siskind V, Green A, Bain C, Purdie D. Beyond ovulation: oral contraceptives and epithelial ovarian cancer. *Epidemiology* 2000;11(2):106–10.
64. Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995;85(5 Pt 1):793–801.
65. Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):733–40.
66. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod Update* 2005;11(5):513–25.
67. Portman DJ, Symons JP, Wilborn W, Kempfert NJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study that assessed the endometrial effects of norethindrone acetate plus ethinyl estradiol versus ethinyl estradiol alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:334–342.
68. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491–505.
69. Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol* 2007;31:988–998.
70. Grimes DA, Economy KE. Primary prevention of gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:227–235.
71. Trapido EJ. A prospective cohort study of oral contraceptives and cancer of the endometrium. *Int J Epidemiol* 1983;12:297–300.
72. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu JP. The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: A Prospective Study of the Side Effects of Oral Contraceptives. Bethesda: National Institutes of Child Health and Human Development, 1981
73. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1988;2:1331–1335.
74. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *Br Med J* 2007;335:651.
75. WHO. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer* 1991;49:186–190.
76. CASH. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med* 1987;316:650–655.
77. Maxwell GL, Schildkraut JM, Calingaert B, Risinger JJ, Dainty L, Marchbanks PA, Berchuck A, Barrett JC, Rodriguez GC. Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol* 2006;103:535–540.
78. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999;10:277–284.
79. Heinemann K, Thiel C, Mohner S, Lewis MA, Raff T, Kuhl-Habich D, Heinemann LA. Benign gynecological tumors: estimated incidence. Results of the German Cohort Study on Women's Health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:78–80.
80. Tao MH, Xu WH, Zheng W, Zhang ZF, Gao YT, Ruan ZX, Cheng JR, Gao J, Xiang YB, Shu XO. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2006;119:2142–2147.

81. Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet* 2003;362:185–191.
82. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1851–1863.
83. Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Hoover RN. Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993; 54:243–248.
84. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*. 1999;10(4):277–84.
85. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, Browner WS, Cuzick J, Ziv E, Vogel V, Shepherd J, Vachon C, Smith-Bindman R et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:384–398.
86. Cordina-Duvenger Emilie, Thérèse Truong, Antoinette Anger, Marie Sanchez, Patrick Arveux, Pierre Kerbrat, Pascal Guénel. Risk of Breast Cancer by Type of Menopausal Hormone Therapy: a Case-Control Study among Post-Menopausal Women in France. Published: November 1, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0078016.
87. D. Cibula, A. Gompel, A.O. Mueck, C. La Vecchia, P.C. Hannaford, S.O. Skouby, M. Zikan, and L. Dusek. Hormonal contraception and risk of cancer. *Human Reproduction Update*, Vol.16, No.6 pp. 631–650, 2010
88. CGHFBC. 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
89. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control* 1997;8:65–72.
90. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *Br Med J* 2007;335:651.
91. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer* 2006;95:385–389.
92. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G, Strom BL et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:2025–2032.
93. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1375–1381.
94. 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.
95. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception* 2007; 76:418–424.
96. CGHFBC. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358:1389–1399.
97. Lipnick RJ, Buring JE, Hennekens CH, Rosner B, Willett W, Bain C, Stampfer MJ, Colditz GA, Peto R, Speizer FE. Oral contraceptives and breast cancer. A prospective cohort study. *J Am Med Assoc* 1986; 255:58–61.
98. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005a;6:204.
99. Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005b;6:552–553.
100. Leppaluoto PA. The pillOC and cervical cancer: the causal association. *Acta Cytol* 2006;50:704–706.
101. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1093–1101.
102. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359: 1085–1092.
103. ICESCC. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;119:1108–1124.
104. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1159–1167.
105. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, Westenenk PJ, Meijer CJ. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003;107: 811–816.