

Instituut
Reinier de Graaf



Dossier borstkanker

1 Inleiding en samenvatting

Inleiding

In een persmededeling van 29 juli 2005 stelde de Wereldgezondheidsorganisatie op basis van een onderzoek van het IARC (International Agency for Research on Cancer) dat orale gecombineerde anticonceptiva en substitutietherapieën kankerverwekkend zijn (categorie 1[1]). Reeds in 1999 werden de gecombineerde orale contraceptiva (OC) in groep 1 ondergebracht als stoffen die duidelijk kankerverwekkend zijn voor de mens[2].

In juni 2005 werd door de IARC een samenkomst van experts bijeengeroepen om opnieuw de wetenschappelijke gegevens door te lichten die verband houden met kankerrisico bij de mens bij pilgebruik[3].

Een samenvatting van deze recente evaluatie door de IARC werd in 2005 gepubliceerd in *Lancet Oncology*[4].

Volgens de onderzoekers van het IARC bestaat er een lichte stijging van het risico op borstkanker bij pilgebruiksters tot tien jaar na het stoppen. Daarna zou het risico hetzelfde worden als bij vrouwen die nooit de pil gebruikt hebben. De kans op baarmoederhalskanker stijgt met de duur van het pilgebruik en ook de kans op leverkanker stijgt bij langdurig pilgebruik.

Daartegenover zou de pil beschermen tegen eierstokkanker en kanker van het baarmoederslijmvlies, vooral bij langdurig pilgebruik (tot 15 jaar na het stoppen).

Omdat wereldwijd meer dan honderd miljoen vrouwen orale contraceptie gebruiken en nog eens tienduizenden de hormonale substitutietherapie, is het belangrijk te begrijpen wat er juist aan de hand is.

Doel

In dit dossier wordt gezocht naar een verklaring van het verhoogde risico van borstkanker bij pilgebruik. Tevens wordt gekeken of de aangehaalde studies beantwoorden aan de eisen van wetenschappelijkheid en evidence based

medicine om hieruit enkele conclusies te trekken.

Achtereenvolgens wordt de biologische logica van de ontwikkeling van borstcarcinoom (borstkanker) uitgelegd.

Daarna worden de studiegegevens waarop het IARC zich gebaseerd heeft voorgesteld. Hierbij wenst de studie meteen de nodige kritieken te formuleren om de echt relevante gegevens te kunnen uitfilteren.

Gegevens

Meer dan tien cohortstudies en 60 casuscontrolestudies, met meer dan 60 000 vrouwen werden kritisch onderzocht op hun methodologische degelijkheid. Uiteindelijk werden 34 studies weerhouden voor verdere analyse.

Resultaten

Heel wat technische moeilijkheden bemoeilijken het opzetten en voltooiën van betrouwbare studies. Toch wijzen de resultaten dat de vrouw die orale contraceptiva gebruikt vóór de eerste voldragen zwangerschap (EVZ) een 40 % verhoogd risico van borstkanker loopt tegenover vrouwen die geen orale contraceptiva innemen. Dit risico stijgt indien contraceptiegebruik langer dan 4 jaar aanhoudt. Ook het risico van baarmoederhals- en leverkanker neemt toe, terwijl het verminderde risico van ovarium- en endometriumkanker dient gerelativeerd te worden. Cardiovasculaire complicaties: hartinfarkt, flebotrombose, embolie, vroegtijdige arteriosclerose vormen bijkomende problemen.

Besluit

Een verhoogd risico van borstkanker is voldoende ernstig om dit product niet zomaar aan te bieden, indien er veiliger alternatieven bestaan. Natuurlijke methodes hebben intussen aangetoond[5] dat ze even betrouwbaar zijn als de pil en zonder nevenwerkingen.

2 Een proeve van verklaring

2.1 *Ontstaan van borstkanker bij de mens*

Borstkanker maakt een derde uit van alle nieuwe kankergevallen bij de westerse vrouwen en is aldus de meest voorkomende kanker bij de vrouw.

De onmacht om deze ziekte uit te roeien is hoofdzakelijk het gevolg van het niet kennen van:

- een specifieke verwekker,
- het precieze moment van aanvang van de ziekte,
- de moleculaire mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de initiatie van kankerontwikkeling.

Aangezien er een verband is aangetoond tussen de oestrogeenconcentratie en het relatieve risico op borstkanker[6], gaan alle factoren die deze oestrogeenconcentratie beïnvloeden, tevens het risico op borstkanker in meer of mindere mate beïnvloeden. Intensieve epidemiologische, klinische, en genetische studies hebben ook een aantal biologische en sociale gegevens als risicofactoren voor borstkanker geïdentificeerd[7-10].

De belangrijkste hiervan zijn:

- een afwijking in het BRCA1-gen of het BRCA2-gen; bij 5 à 10% van de vrouwen met borstkanker gaat het om een erfelijke vorm;
- familiale geschiedenis van borst-, ovarium-, of endometriumkanker;
- zwarte huidskleur;
- persoonlijke voorgeschiedenis van borstziekten;
- gevorderde leeftijd;
- hogere socio-economische status;
- blootstelling aan overdreven bestraling;
- alcoholinname;
- roken;
- een aantal endocrinologische en reproductieve factoren :
 - vroege menarche, (langere duur van blootstelling aan oestrogenen)
 - laatijdige menopauze (idem)
 - postmenopauzale obesitas (hogere aromataseconcentratie en lagere SHBG-concentratie [Sex Hormone Binding Globulin])
 - gecombineerde (peri)-menopauzale substitutietherapie (oestrogenen + progestatieva)
 - nullipariteit of uitgestelde eerste zwangerschap (later dan 30 jaar),
 - korte of geen borstvoedingsperiode
 - (langdurig) gebruik van orale contraceptiva (OC-gebruik) [steroïden die een onmiddellijke verhoging van de bioactieve fractie van oestrogenen veroorzaken]
 - abortus provocatus

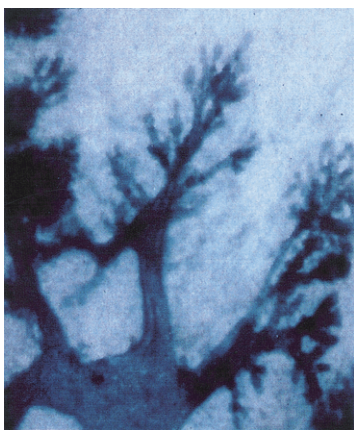
Op deze 6 laatste factoren, evenals op roken en alcoholinname heeft men meestal zelf vat.

In positieve zin kunnen we spreken van fysiologische beschermingsmechanismen tegen borstkanker: vroege leeftijd van de eerste voldragen zwangerschap, aantal voldragen kinderen en het geven van belangrijke periodes van borstvoeding[11-16]. Zelfs tegen het optreden van borstkanker na bestraling ten gevolge van de A-bom werden deze fysiologische beschermingsmechanismen vastgesteld[17, 18]. Tegenwoordig is er echter een tegenovergestelde trend in al deze beschermende factoren, wat grotendeels een rechtstreeks gevolg is van de introductie van orale contraceptie[19].

Deze studie heeft vooral oog voor de endocrinologische en reproductieve factoren. Telkens gaat het immers om een verhoogde oestrogeenconcentratie in een of andere levensfase. Hoe deze verhoogde oestrogenenconcentratie uiteindelijk tot carcinogenese leidt, werd ontdekt door Jose en Irma Russo die vier verschillende types melklobjes of lobuli in de borst onderscheiden.

2.2 Ontwikkelingspatroon van de menselijke borst van adolescentie tot volwassenheid

De ontwikkeling van de borstklier begint al vroeg. Men ziet vanaf het eerste tot en met ongeveer het dertiende levensjaar eenvoudige vertakte melkgangetjes (ductuli) met knopvormige celgroepjes aan het uiteinde. Bij jongens en meisjes is er dan geen verschil. Vanaf ongeveer het 12^e tot en met het 17^e levensjaar, ziet men bij vrouwen een toename van de vertakkingen en de aanleg van melklobjes (lobuli). Het klierweefsel bestaat uit ongeveer 12 tot 20 van deze kegelvormige melklobjes (lobule 1-type). Elk lobje heeft een melkgang (ductus lactiferus) die naar de tepel toeloopt (figuur1).



Figuur 1: Volledige preparatie van borstweefsel van een 18-jarige kinderloze vrouw met Lobule 1. Toluidineblauw, x25[20]

Onder de tepel verbreedt de gang tot een melkzakje (sinus lactiferus) dat op zijn beurt overgaat in de afvoergang. Tepel en tepelhof liggen centraal op de borst, hieronder bevinden zich de melkzakjes omringd door kringvormige spieren.

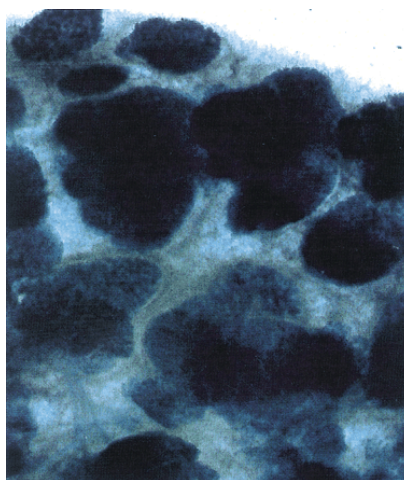
Een normale ontwikkeling van de melkgangen vereist de aanwezigheid van oestrogenen en progesteron, de 2 steroïde ovariële hormonen die op de borstklier werken langs hun respectievelijke receptoren en aldus de borstklier verder differentiëren.

De volledige differentiatie van de melkklier is een geleidelijk proces dat verloopt over vele jaren, men mag stellen dat het nooit wordt bereikt bij kinderloze vrouwen.

Naast lobule 1-type bevat het normale borstweefsel van volwassen vrouwen nog twee andere identificeerbare typen, nl. Lobule 2 en Lobule 3 (figuren 2 en 3). De overgang van Lobule 1 naar Lobule 2 en dan verder naar Lobule 3 is een geleidelijk proces waarbij nieuwe melkgangetjes uitlopen, die in aantal toenemen van ongeveer 11 in Lobule 1, tot respectievelijk 47 en 80 in Lobule 2 en Lobule 3. Naargelang het aantal melkgangetjes toeneemt, neemt eveneens de grootte van de melklobjes toe, al heeft men de indruk dat individuele melkgangetjes er dan kleiner uitzien[21, 22].



Figuur 2: Volledige preparatie van borstweefsel van een 24-jarige nullipare vrouw met Lobule 2. Toluidineblauw, x25

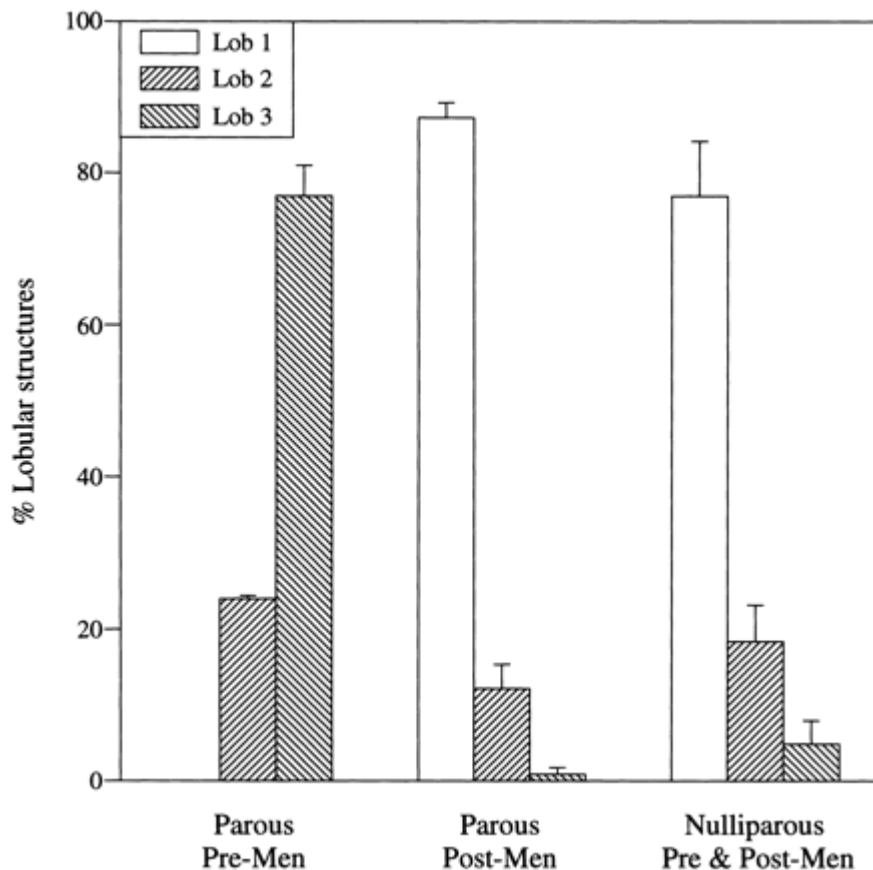


Figuur 3: Volledige preparatie van borstweefsel van een para 5- vrouw met Lobule 3. Toluidineblauw, x25

De borst van kinderloze vrouwen bevat meer ongedifferentieerde structuren, zoals terminale melkgangetjes (nog zonder melklobjes) en Lobule 1, en slechts occasioneel Lobule 2 en Lobule 3.

Bij (multi-)pare vrouwen, is de meest voorkomende structuur de meest gedifferentieerde Lobule 3, met een recordaantal tijdens de vroege vruchtbare jaren. Deze beginnen te verminderen rond de leeftijd van vijftig jaar, dan neemt de verhouding Lobule 1 opnieuw toe, en bij het intreden van de menopauze bereiken zij dezelfde waarden als de kinderloze vrouwen (figuur 4).

De meer gedifferentieerde, rijpere cellen, (lobule 2 en 3) zijn beter beschermd tegen carcinogene (kanker bevorderende) invloeden. De meeste kankers beginnen in onrijpe terminale afvoergangetjes (ductuli) die weinig of niet gedifferentieerd zijn.



Figuur 4: Percentage van lobules (Lob) type 1 (lobule 1), type 2 (lobule 2), en type 3 (lobule 3) in de borsten van pare premenopauzale (Pre-Men.), pare postmenopauzale (Post-Men), en van nullipare premenopauzale en postmenopauzale (Pre & Post-Men) vrouwen[20].

In de borst van kinderloze vrouwen, is lobule 2 in matig aantal aanwezig tijdens de jeugdijaren, om sterk terug te vallen na 23 jaar (ze worden terug lobule 1), waarbij het aantal lobule 1 significant hoger blijft. Deze waarneming doet vermoeden dat een zeker percentage lobule 1 tot lobule 2 zou kunnen geëvolueerd zijn, maar het aantal lobule 2 dat overgaat tot lobule 3 is significant lager bij kinderloze vrouwen vergeleken met (multi-)pare. Het is van belang in verband met deze (multi-)pare vrouwen te noteren dat een geschiedenis van zwangerschap tussen de leeftijd van 14 en 20 jaar geassocieerd gaat met een significant toenemen van het aantal lobule 3 dat aanwezig blijft als overheersende structuur tot de leeftijd van 40 jaar, op het ogenblik dat het aantal lobule 3 daalt, vermoedelijk door involutie naar het overheersende lobule 1 (figuur 4)[21, 22].

De cellen in lobule 1-type zijn gekenmerkt door:

- een snelle toename en gevoeligheid voor oestrogenen (een hoge graad van proliferatie en affiniteit voor oestrogenen),
- een moeilijk herstel bij DNA-fouten (lage graad van DNA-herstel) en
- een grote gevoeligheid voor kanker (genoom dat sterk onderhevig is aan carcinogenese).

Naarmate het melklobje bij een zwangerschap/borstvoeding nog verder naar type 4 differentieert, zal het melklobje bij de regressie na de zwangerschap/borstvoeding minder gevoelig worden voor oestrogenen en minder vatbaar zijn voor kanker. In deze differentiatie speelt de pariteit een belangrijke rol. Zwangerschap en a fortiori borstvoeding, zorgen immers voor een verandering binnen de populatie van de stamcellen waardoor deze minder gaan prolifereren en dus minder gevoelig worden voor mutaties. Deze hypothese wordt bevestigd in het ratmodel. Wanneer de rat blootgesteld wordt aan carcinogenen, blijkt deze meer kankers te ontwikkelen vóór de zwangerschap dan erna[23].

2.3 Hormonale invloeden op borstontwikkeling

Volgens Jose en Irma Russo[24] van het Fox Chase Cancer Center te Philadelphia, zijn de volgende mechanismen verantwoordelijk voor het verband tussen geslachtshormonen en borstkanker.

- Een eerste mechanisme zou berusten op het feit dat oestrogenen verantwoordelijk zijn voor een toegenomen proliferatie van borstcellen. Tijdens die delingen kunnen fouten ontstaan in het erfelijke materiaal. Door accumulatie van deze mutaties tijdens opeenvolgende delingen kan de cel ontaarden in een kwaadaardige cel. Hormonen zijn hier enkel promotoren van spontane mutaties.
- Een tweede mechanisme zou voortvloeien uit het feit dat het hormoon-receptor-complex samen met andere actieve stoffen (coactivatoren) bindt op het DNA. Na het beëindigen van deze binding worden hormonen afgebroken. De metabolisatie van geslachtshormonen vindt dus plaats dicht bij het DNA. Genotoxische metabolieten zouden op deze wijze het DNA kunnen beschadigen. Hier is er dus sprake van een rechtstreekse nefaste invloed van hormonen en hun metabolieten op het DNA. Deze genotoxische metabolieten zouden aneuploidie^{*} kunnen induceren door de spoelfiguur tijdens de celdeling te verstoren. De op deze wijze ontstane mutaties en aneuploidie zouden ook kunnen leiden tot kwaadaardige transformatie.

De borst is het op hormonen reagerend orgaan bij uitstek. Talloze hormonen en groeifactoren beïnvloeden haar ontwikkeling, en reageren selectief op een hormonale stimulus met ofwel celproliferatie ofwel -differentiatie. De respons van de borstklier op deze complexe hormonale en metabolische interacties resulteert in ontwikkelingswijzigingen die continu de architectuur en de biologische kenmerken van de klier veranderen. Tussen al deze complexe hormonale invloeden, worden oestrogenen beschouwd als de belangrijkste oorzaak van proliferatie van normaal en borstkankerweefsel. Oestradiol werkt lokaal op de borstklier door het stimuleren van DNA-synthese en knopvorming.

De biologische respons op oestrogenen gebeurt via welbepaalde oestrogeen receptoren (ER).

Progesteron is een andere belangrijke, doch meer omstreden speler in de borstklierbiologie.

2.4 Architecturaal patroon van de borst rond de menopauze

Na de menopauze ondergaat de borst regressie zowel bij de kinderloze als bij de multipare vrouwen. Deze regressie manifesteert zich als een toename van het aantal lobule 1 en een gelijktijdige afname van het aantal lobule 2 en lobule 3. Rond de leeftijd van zestig jaar bestaat de borst zowel bij de kinderloze als bij de multipare vrouwen hoofdzakelijk uit lobule 1[21]. Deze observaties tonen aan dat om de borstontwikkeling te begrijpen een horizontale studie noodzakelijk is waarin de verschillende groeifasen in beschouwing worden genomen. Zo zou b.v. het onderzoek van borststructuren op een gegeven ogenblik, b.v. op 50-jarige leeftijd, tot het besluit kunnen leiden dat de borsten van zowel de kinderloze als de multipare vrouwen identiek zijn. De gebeurtenissen tijdens de voorafgaande jaren hebben echter permanente veranderingen in de borst verwekt, die de vatbaarheid voor kanker wijzigen zonder uiterlijk waarneembaar te zijn.

Zo is vanuit een kwantitatief standpunt het regressieve fenomeen in de menopauzale borst verschillend naargelang het gaat om kinderloze of multipare vrouwen.

In de borst van kinderloze vrouwen in de vruchtbare leeftijd is de meest voorkomende structuur lobule 1, die 65%-80% uitmaakt van de totale lobulaire componenten,

^{*} Elke afwijking van het normale aantal door toevoeging of verlies van één of meer chromosomen wordt aneuploidie genoemd

onafhankelijk van de leeftijd. Op de tweede plaats komt lobule 2 (10%-35%), vervolgens lobule 3 (0%-5%).

In de menopauzale borst is de overheersende structuur lobule 3 die 70%-90% uitmaakt van de totale lobulaire componenten. Pas na de menopauze vermindert het aantal lobule 3 en benadert de relatieve proportie van de drie lobulaire typen die van de kinderloze vrouwen.

Volledige lobulaire differentiatie wordt enkel gezien bij (multi-)pare vrouwen vooral bij dezen die op jonge leeftijd zwanger werden. Lobulaire differentiatie bereikt bij kinderloze vrouwen zelden het lobule 3-stadium en nooit lobule 4[21].

Deze verschillen in borstontwikkelingspatroon tussen nullipare en multipare vrouwen verklaren voor een groot deel het beschermende effect van zwangerschap tegenover borstkanker.

Het is in deze interessant om te bepalen of een ongedifferentieerde lobule 1 van nullipare vrouwen verschilt van deze van multipare postmenopauzale vrouwen wat betreft de mogelijkheid om oestrogenen te metaboliseren of om genotoxische schade te herstellen[25, 26].

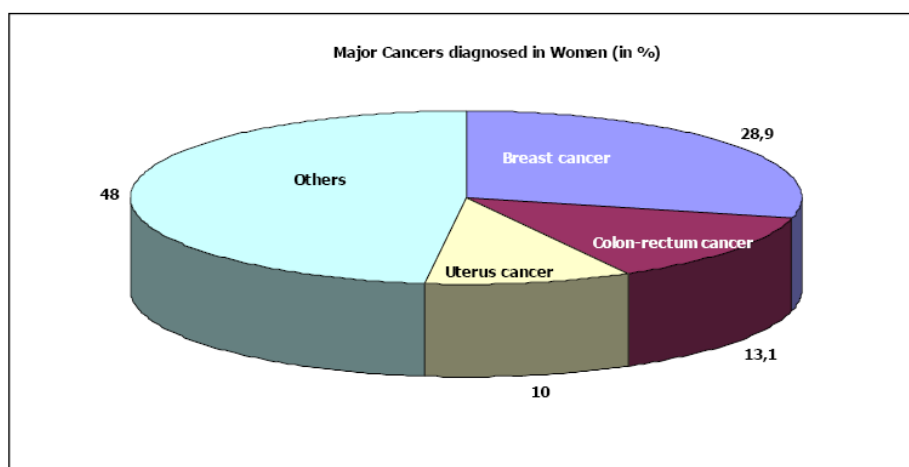
3 Studiegegevens

In dit hoofdstuk bekijken we de gegevens die aanleiding zijn geweest tot de besluiten van het IARC. Het IARC baseert zich immers op verschillende studies, waaruit een 'slightly increased' risico van borstkanker zou blijken, na tien jaar zou dit risico zelfs onbestaande zijn.

"Vele epidemiologische studies hebben het verband tussen het gebruik van gecombineerde orale contraceptiva en de ontwikkeling van kanker op verschillende plaatsen bestudeerd. Voor borstkanker zijn meer dan tien cohortstudies en 50 casus-controlestudies, met meer dan 50 000 vrouwen beschikbaar. Over het algemeen is het relatieve risico om borstkanker te ontwikkelen lichtjes verhoogd bij de huidige en recente gebruikers, in vergelijking met vrouwen die nooit de pil gebruikten. Tien jaar na het stoppen van de pil lijkt het risico vergelijkbaar te zijn met dat van niet gebruikers."[27]

Intussen blijkt borstkanker sinds de vorige schattingen in 2004 de belangrijkste gediagnosticeerde kanker te zijn met 429 900 gevallen in 2006 (13,5% van alle kankers), vóór colorectale en longkanker.

Volgens dr. Boyle zou de toename van incidentie vooral te maken hebben met een vroegere detectie. Maar, en dat maakt dr. Boyle bezorgd, het aantal doden door borstkanker blijft toenemen, ondanks de betere screening (1900 doden méér dan de 130 000 in 2004). Dit zou volgens hem te wijten zijn aan de veroudering van de bevolking[28].



3.1 Voorafgaande studies

3.1.1 Orale contraceptie en borstkanker bij proefdieren

Reeds in 1972 werd aangetoond dat OC op basis van de artificiële hormonen mestranol en norethynodrel borstkanker met metastasering verwekte in een groep van 6 vrouwelijke rhesusapen[26]. Deze bevinding kwam des te zorgwekkender over daar rhesusapen zelden borstkanker vertonen. Op dat ogenblik was er enkel melding van 3 gevallen van borstkanker bij rhesusapen. Dit werd door sommigen verklaard door toeval, maar ongerustheid nam toe wanneer werd vastgesteld dat ook beagle-honden en knaagdieren borstkanker ontwikkelden indien deze blootgesteld werden aan OC's

die toen in gebruik waren, maar intussen in het Westen niet meer gebruikt worden[28-32]

3.1.2 Orale contraceptie en borstkanker bij de mens

In 1989 publiceerden Anderson et al[33] een klassieke studie omtrent de invloed van OC-gebruik op de graad van borstcelproliferatie. Zij vonden dat nullipare vrouwen die OC's innamen een significant hogere graad van borstcelproliferatie vertoonden dan nulliparen zonder OC's. Dit was van zeer groot belang daar het algemeen gekend is dat cellen die sneller prolifereren meer blootstaan aan de invloed van carcinogenen en dus meer kans lopen op kankerontwikkeling.

3.2 Definities

Voor de lezer die minder vertrouwd is met dit onderwerp en om de kritische bespreking van de diverse bronartikelen goed te kunnen begrijpen, is het belangrijk om enkele algemene begrippen te kennen. Hieronder zijn de termen aangegeven met telkens een voorbeeld ter verduidelijking. Eerst enkele veelgebruikte afkortingen:

EVZ: eerste voldragen zwangerschap

OC: orale contraceptie (de pil)

Stack effect (opstapelingseffect)

Onderzoekers bestuderen vaak een beperkt aantal jongere vrouwen met borstkanker (gevallen jonger dan 35 jaar), omdat de prevalentie van deze kanker bij jonge vrouwen laag is. Vaak worden dan meer jonge vrouwen uit dezelfde leeftijdsgroep als controlepatiënten ingebracht om de "statistische kracht te verhogen" van de bekomen data in deze jongere leeftijdsgroep.

Maar deze poging om jonge controlepatiënten in te groot aantal in te brengen ("oversampling") heeft geleid tot één van de belangrijkste en minst erkende fouten ("flaws") in talrijke belangrijke publicaties, en werd enkel ontdekt door vorsers, zoals Pike[30], Bernstein[9] Olsson[34]

Wanneer onderzoekers controlepatiënten "opstapelen" (stack) bij de jongere leeftijdsgroepen, onderschatten ze het RR voor vroeg OC-gebruik. Vrouwen in de late jaren 70 en 80 gebruikten OC vroeger en langer dan vrouwen in de late jaren 60 en vroege jaren 70. Dus indien de jongere controlepatiënten (<35 jaar) pilgebruikers zonder kanker, overmatig aanwezig zijn in vergelijking met jongere "gevallen"(met borstkanker), dan zal de "control groep" meer vrouwen bevatten met vroeg OC-gebruik wat het risico van de "control groep" artificieel zal verhogen. Maar het risico van de "control groep" artificieel doen stijgen komt neer op het artificieel verminderen van het risico van de groep "gevallen". Met andere woorden, wanneer men de control groep "opstapelt" is het eindresultaat het onderschatten van het risico van borstkanker door OC gebruik op jonge leeftijd.

Dead factor (doodfactor)

In de meeste retrospectieve studies heeft de onderzoeker uit een database een aantal vrouwen met borstkanker uitgekozen en ze dan later geïnterviewd. Enkele maanden kunnen verlopen tussen het kiezen en het interview. Sommigen, vooral deze met de meest agressieve tumoren, zijn soms reeds overleden zonder interview. Dit verstaat men onder "factor dood".

Een goed voorbeeld is te vinden in de UK National Case-Control Study van Chilvers et al.

Van alle vrouwen in de studie werd de diagnose van borstkanker gesteld tussen 1 januari 1982 en 31 december 1985. Ze werden geïnterviewd tussen januari 1984 en februari 1988. Tijdens deze periode stierven 16% van de "gevallen"[35]. Deze factor wordt zeer ernstig, wanneer men uit talrijke andere publicaties weet dat vrouwen die op jongere leeftijd OC innamen, een agressiever kankertype ontwikkelen[31, 32, 36]. Dan is het wel mogelijk dat vrouwen die stierven tijdens de 6 maanden tussen de identificatie en het interview proportioneel vaker vroeg aan de pil waren. Deze gestorven vrouwen zonder interview worden in feite "valse negatieven". Zo kunnen deze studies beweren geen verband te vinden tussen borstkanker en pilgebruik op jonge leeftijd, waar in werkelijkheid de risicofactor over het hoofd werd gezien, omdat de gestorven vrouwen misschien deze waren die OC innamen op jonge leeftijd.

Relative risk (RR)

Een risico is de kans op een 'gebeurtenis' – hier dus het krijgen van borstkanker na gebruik van de pil. Het 'Relatief Risico' (RR) is de schatting van het aantal maal dat de kans om 'ziek' (b.v. borstkanker) te worden bij blootstelling aan een bepaalde factor (OC b.v.) groter of kleiner is dan de niet blootgestelde groep.

Een auteur kan bv. tot het besluit komen dat een vrouw die op jonge leeftijd OC gebruikte, een 1.5 "relative risk" had om borstkanker te krijgen vergeleken met een vrouw die geen OC innam. Dit betekent dat vrouwen met vroeg OC-gebruik een 1.5 verhoogd risico hebben, of in andere woorden, dat zij een 50 % verhoogd risico lopen borstkanker te ontwikkelen, vergeleken met vrouwen die geen OC gebruikten. (Een RR van 2.0 zou een 100 % verhoogd risico betekenen, een 3.3 RR betekent een 230 % verhoogd risico enz.)

In de praktijk gebruikt men vaak de "odds ratio" (OR) of de Estimated Relative Risk die iets minder precies is dan de ware RR. Een auteur kan bevestigen dat vrouwen die vroeg aan de pil zijn een "licht verhoogd risico" vertonen, zonder dit cijfermatig uit te drukken, waar een RR kan worden berekend van 1.50 wat een 50% verhoogd risico betekent.

Randomised Clinical Trial (RCT)

Een Randomised Clinical Trial (een gerandomiseerde klinische studie) is een studie waarbij de onderzoekspopulatie op aselechte wijze wordt verdeeld in een interventiegroep en een controlegroep.

Hierbij wordt de groep die een medicament gebruikt vergeleken met een andere groep die ofwel niets ofwel een ander medicament of behandeling zal krijgen. Of men tot de ene of de andere groep behoort gebeurt op basis van een louter "toeval". Bij voorbeeld om beurten wordt een patiënt in de ene of de andere groep gezet. Achteraf wordt dan steeds bekeken of dit toekennen inderdaad qua kenmerken een gelijke groep heeft opgeleverd.

Case Cohort-onderzoek

In een case cohort-onderzoek wordt de voorgeschiedenis van de gevallen (borstkanker) vergeleken in een steekproef met 'niet-zieken'. De controles moeten uiteraard passen wat betreft overlevingsduur en/of duur van opvolging in vergelijking met de zieken.

Case controlonderzoek

Bij een case-controlonderzoek gaat men uit van de gevallen of cases, zij die borstkanker hebben, en de controles, zij die dat niet hebben. Men meet en vergelijkt de blootstelling aan een bepaalde risicofactor in elk van beide groepen. Het relatieve risico van blootstelling wordt in een case controlonderzoek geschat en uitgedrukt als odds-ratio.

Het lijkt dus op eerste zicht logisch vrouwen met borstkanker op een bepaalde leeftijd te vergelijken met vrouwen zonder borstkanker op diezelfde leeftijd. In de vergelijking gaat men dan na hoeveel er OC namen en hoeveel van de kankers er geen OC namen tegenover hoeveel vrouwen zonder kanker er OC namen tegenover deze die geen OC namen.

Maar onderzoekers bestuderen vaak een (te) beperkt aantal jongere vrouwen met borstkanker. De prevalentie is laag. Het op eerste zicht logisch inbrengen van meer jonge vrouwen uit dezelfde leeftijdsgroep als controls heeft geleid tot één van de belangrijkste en minst erkende fouten met name 'over sampling'.

De fundamentele vraag is: "gebruikte de groep vrouwen in de late jaren 70 en 80 al of niet vroeger en langer OC dan vrouwen in de late jaren 60 en de vroege jaren 70?". Dus indien de jongere controls (<35 jaar) overmatig aanwezig zijn in vergelijking met jongere "gevallen" (met borstkanker), dan zal de "controle groep" meer vrouwen bevatten met vroeg OC-gebruik, wat het risico van de "controle groep" artificieel zal verhogen.

Confidence interval (CI).

De 'estimated RR' of 'odds ratio' is een schatting van het werkelijke RR. Wanneer men onderzoeksdata van het hierboven aangegeven voorbeeld in een statistisch programma invoegt, zal dit programma de data analyseren en meedelen hoe betrouwbaar het 1.50 RR was of hoe dicht het RR van de studie het werkelijke RR benadert. Gaat het bv. om een beperkte studie dan kan het RR nog 1.50 of meer zijn. Maar het kan moeilijk worden om te weten of het RR klopt met de werkelijkheid, of het niet aan louter toeval te wijten is. In het algemeen geldt dat hoe groter het aantal subjecten in een studie is, hoe waarschijnlijker dat een RR een juiste schatting weergeeft van het werkelijke RR.

Als we teruggaan naar het hypothetisch voorbeeld waar we vonden dat vroegtijdig pilgebruik in een RR van 1.50 voor borstkanker resulteerde, dan zouden we volgende resultaten kunnen bekomen:

RR voor pilgebruik op jonge leeftijd is:

$$[RR= 1.50 (1.11 - 1.90)] ; 95\% CI$$

De gegevens tussen twee haakjes, worden de 95 % "confidence interval" (CI) genoemd.

Een 95 % confidence interval van 1.11 – 1.90 betekent dat op basis van de studiegegevens ingevoerd in de computer er een 95 % kans is dat het werkelijke RR ligt tussen 1.11 en 1.90.

(Omgekeerd, betekent dit dat er een 5 % kans bestaat dat het RR kleiner zal zijn dan 1.11 of groter dan 1.90. Het 5 % cijfer wordt de "*p waarde*" (*p value*) genoemd. Een p waarde van minder dan 0.05 (5 %) is een andere manier om te zeggen dat de onderzoekers RR in de 95 confidence interval ligt. Het belangrijkste waar een onderzoeker naar kijkt is of het laagste cijfer van de CI groter is dan 1.0. Indien dit niet het geval is, dan kan men niet beweren dat het RR statistisch verschilt van 1.0. Een berekend RR is enkel statistisch significant indien het laagste cijfer van de 95 % CI groter is dan 1.0.

Regression analysis

Met deze term wordt bedoeld dat het statistisch programma rekening houdt met verschillende andere factoren die het risico van borstkanker beïnvloeden (bv. roken, erfelijke aanleg, andere kankers, abortus,...).

De handeling waardoor men aanpassingen doet voor alle andere factoren bij het berekenen van het aangepaste RR noemt men regression analysis.

Latentieperiode

Onder 'latentieperiode' verstaan we de tijd tussen de blootstelling aan een bepaald risico en de kanker die het verwekt (bv. borstkanker en vroeg gebruik van OC). Vaak is de latentieperiode tussen een risicofactor en kanker 15 tot 20 jaar of meer (bv. in het verband tussen sigaretten en longkanker).

Als men bijvoorbeeld in een studie vaststelt dat tien jaar na het stoppen met OC het aantal kankergevallen niet of slechts licht gestegen is, dan is dit mogelijk te wijten aan een te korte latentieperiode. De kans bestaat dat de meeste kankergevallen pas in het daaropvolgende decennium tot uiting zullen komen.

3.3 Overzicht en bespreking van de belangrijkste retrospectieve studies

Er zijn vooreerst de vier grootste retrospectieve studies waarvan de gegevens dateren van na 1980, rond vrouwen die OC gebruikten vóór een EVZ.

3.3.1 De CASH-studie

Oorspronkelijk, in 1983 toonde een zeer grote Amerikaanse studie – de CASH-studie (Cancer And Steroid Hormone-studie) – aan dat “OC-gebruik vóór een EVZ het risico van borstkanker niet significant deed verhogen. Doch, na verloop van tijd, en naarmate er meer data werden toegevoegd aan de studie werden zeer storende resultaten gevonden. Bij uitbreiding van de studie werden OC gestart op steeds jongere leeftijd en voor langere perioden vóór de EVZ. Uiteindelijk werden 2 089 vrouwen onder de 45 jaar in deze studie gevolgd.

In 1993 werd aangetoond dat vrouwen die OC gebruikten vóór hun EVZ en jonger waren dan 44 jaar een 40 % verhoogde kans op borstkanker vertoonden, dit risico was statistisch significant in de leeftijdscategorie 35 tot 40 jaar[31]. Vrouwen in de leeftijdsgroep 20 tot 34 jaar vertoonden een 1.4 (0.9-2.4) risico.

Vrouwen in de leeftijdsgroep 35 tot 44 jaar vertoonden een 1.4 (1.1-1.8) risico, dus een 40 % verhoging van het risico. Er werd echter geen globale berekening verricht op de groep 20 tot 44 jaar. En omdat de groep 35 tot 44 ongeveer tien keer meer vrouwen bevatte dan de groep 20 tot 34, zou een globale berekening een statistisch significant risico van 40 % hebben opgeleverd voor de ganse leeftijdsgroep 20 tot 44 jaar.

Twee onderzoekers hebben nuttige inzichten geleverd in verband met de CASH-studie. Peto[29] deed een heranalyse van de vrouwen tussen 20 en 44 jaar in de CASH-studie en vond een relatief risico (RR) van 1.29 bij vrouwen met 0 tot 3 jaar pilgebruik vóór hun EVZ en een RR van 1.48 bij vrouwen met 4 of meer jaar pilgebruik vóór hun EVZ. Hij concludeerde dat de CASH-studie, ten minste voor pilgebruik vóór de EVZ, een causaal verband aantoonde tussen borstkanker en pilgebruik. Pike en Bernstein[30] steunden de bevindingen van Peto.

Doch spijs deze bevindingen schreef Phyllis Wingo de hoofdauteur van de CASH-studie in haar abstract:

“De beschikbare data brengen geen enkele reden aan het licht om iets aan de voorschrijfgewoonten of het gebruik van OC te veranderen op gebied van borstkanker.”

Daarenboven vertoont de CASH-studie nog tweemaal een significant stack-effect, er werd geen rekening gehouden met de “doodfactor” en er is een tamelijke korte latentieperiode. Elk van deze effecten kunnen een nog hoger risico verbergen zodat een risico van 40 % voor vroeg pilgebruik bij vrouwen onder de 44 jaar in feite een zeer voorzichtige raming is. Wanneer men de duur van OC gebruik in rekening zou brengen zou deze studie ook een andere uitkomst kunnen geven.

3.3.2 De Rosenbergstudie

Rosenberg[37] bestudeerde in de periode 1977-1992 zo'n 1427 vrouwen met OC-gebruik vóór de EVZ. Zoals in de CASH-studie werden ook hier de data van de leeftijdsgroep 25 tot 34 jaar en 35 tot 44 jaar niet samengevoegd. Wanneer men echter wel deze data combineert, komt men tot een 88 % verhoogd risico van OC-gebruik vóór de EVZ bij vrouwen van 24 tot 44 jaar (berekend op basis van de studiegegevens). Er vallen echter nog drie belangrijke zwakheden te noteren die alle drie neigen naar een vermindering van het risico waardoor 88 % een zeer voorzichtig cijfer wordt.

1. Er speelde een bijzonder significant stack-effect: 20 % van de “controlepatiënten” waren 25 tot 34 jaar oud, tegenover slechts 9% van de “gevallen”, waardoor het risico van borstkanker door OC-gebruik op jonge leeftijd werd onderschat.
2. De studie had slechts een korte latentieperiode. Sommige data kwamen uit de late jaren 70, waarbij nauwelijks vijftien jaar nadien zich nog geen kanker had kunnen manifesteren.
3. De studie werd gesponsord door de farmaceutische industrie (Merrill-Dow Inc. later overgenomen door Hoechst Inc. en Hoffman-La Roche).

3.3.3 De White and Dalingstudie

White and Daling[38] 1994 toonden een 50% verhoogd RR (of 1.50 (1.1-2.2)) bij 747 vrouwen met kinderen die OC gebruikten gedurende ten minste 1 jaar in de eerste 5 jaar na de menarche.

1. Ook hier speelde het stack-effect. 17% bij de "controlepatiënten" in de jonge leeftijdsgroep van 21 tot 30 jaar tegen 9 % bij de "gevallen". Zie zelfde uitleg als bij de Rosenberg studie
2. Er was een significante "doodfactor". Meer dan 10% van de "gevallen" stierven of waren te ziek om geïnterviewd te worden, zodat een mogelijk verband met OC-gebruik niet kon worden achterhaald.
3. De studie was beperkt tot blanke vrouwen. Zwarte vrouwen werden uitgesloten. bij deze laatsten ligt het risico van borstkanker ten gevolge van vroegtijdig OC-gebruik echter veel hoger dan bij blanke vrouwen. Dit risico geldt ook voor een abortus vóór EVZ en vroeg uitgevoerd in de reproductieve leeftijd. Het is meer dan redelijk aan te nemen dat deze twee risicofactoren de laatste 20 jaar voor een deel verantwoordelijk zijn voor de belangrijke toename in incidentie en mortaliteit van borstkanker bij jonge zwarte vrouwen vergeleken met blanke.

Had men met deze 3 factoren rekening gehouden, dan zou het RR mogelijk nog hoger komen te liggen.

3.3.4 De Brintonstudie

De laatste uitgebreide studie die 1648 vrouwen jonger dan 45 jaar bestudeerde, werd in 1995 door Brinton et al[35] verricht. Deze studie heeft als significant voordeel een lange latentieperiode. Brinton noteerde de RR voor vrouwen die OC vóór hun EVZ gebruikten gedurende perioden van verschillende duur. De vier subgroepen vertoonden een verhoogd risico van borstkanker, waarvan twee statistisch significant waren. Brinton toonde een 42% verhoogd risico aan voor vrouwen die OC innamen tussen 6 maanden en 2 jaar vóór hun EVZ, waar vrouwen die OC gebruikten tussen 4 en 5 jaar vóór hun EVZ een 67% verhoogd risico vertoonden (berekend op basis van de studiegegevens).

Brinton vond eveneens een 210 % verhoogd risico van borstkanker bij jonge vrouwen (< 35 jaar) die meer dan 10 jaar orale contraceptiva innamen, indien ze ermee begonnen waren vóór de leeftijd van 18 jaar [RR=3.1 (1.4-6.7)] of indien ze langer dan 15 jaar de pil gebruikten (RR=3.2 (1.4-7.0))[35].

auteur	jaren van de studie	omvang studie	resultaten
CASH-studie	12/80-82	2089 onder 45 jaar	40% toename leeftijd 20-44 jaar
Rosenberg	1977-1992	1427 onder 45 jaar	88% toename
White	1983-1990	747 onder 45 (met kinderen)	50% toename voor gebruik binnen 5 jaar na menarche
Brinton	5/90-12-92	1648 onder 45 jaar	42% toename

Tabel samengesteld door Chris Kahlenborn[39]

3.4 Andere retrospectieve studies

Naast deze vier grootste studies zijn er nog twee andere grote retrospectieve studies die ten minste 750 vrouwen jonger dan 45 jaar bestudeerden:

3.4.1 De Chilversstudie

In Engeland publiceerde Chilvers[36] et al een andere uitgebreide studie (755 vrouwen), de UK National Study. Zij toonden aan dat jonge vrouwen onder de 36 jaar die OC innamen gedurende ten minste 4 jaar vóór hun EVZ een 44% risicoverhoging van borstkanker vertoonden (berekend op basis van de studiegegevens).

3.4.2 De Pikestudie

In 1981 vonden Pike et al[40] dat vrouwen (163 met diagnose borstkanker vóór de leeftijd van 32 jaar) die OC innamen gedurende ten minste 4 jaar vóór een EVZ, een 2.25-voudige statistisch significant risico vertoonden (125% verhoogd risico). Zij die OC innamen gedurende 8 jaar of meer vóór de EVZ hadden een 250% risicoverhoging. Dit ontstelde de wetenschapswereld en was aanleiding tot verder onderzoek.

Samenvattende tabel

	aantal	latentietijd	Stack-effect	Dood-effect	RR 20-34	RR 35-44	OC-duur voor EVZ
Cash 1980-1982	2 089 < 45 jr	kort	+	+			0 – 3 jr :RR 1.29 > 4 jr :RR 1,48
Cash 1993		kort	+	+	1,4 (0,9-2,4)	1,4 (1,1-1,8)	
Rosenbergh 1977-1992 gesponsord	1 427 < 45 jr	te kort < 15 jr	25-34 20% controls 9% cases	–	1,88 88 % Verhoogd risico (berekend)	1,88 88 % Verhoogd risico (berekend)	(
White and Daling Blanken 1983- 1990	747 < 45 jr		21-30 17% controls 9% cases	>10%	1,5 50 %	1,5 50 %	> 1jr gebruik tijdens de eerste 5 jaar na de menarche (bij pare vrouwen)
Brinton 1990-1992	1648 < 45 jr	lang			1.42 42 % berekend	1.42 42 % berekend	>6 md – 2 jr RR 1,42 4-5 jr RR: 1,67
Chilvers 1982-1985	755 < 36 jr				<36 jr 1,44		0_4 jr RR 1.02 4_8 jr RR 1.51 > 8 jr vr EVZ 1.44
Pike 1981	163 < 32 jr				<32 jr 2,25 250 %		> 4 jr vr EVZ : 125% risico > 8 jr vr EVZ :250% risico

Wanneer men nu de uitslagen van alle retrospectieve “case/control” studies die praktisch allen na 1980 werden verricht, op een rij zet, dan zien we dat 18 op de 20 een verhoogde trend of een significant verhoogd risico voor de ontwikkeling van borstkanker aantonen als gevolg van OC-gebruik vóór de EVZ. In feite tonen de meeste studies een verhoogd risico groter dan 40%.

3.5 Meta-analyses

3.5.1 De Oxfordstudie

De Oxford-studie verscheen in beknopte vorm in *The Lancet*[41] en in extenso in *Contraception*[42]. Deze studie was de grootste meta-analyse (d.i. een synthese van alle belangrijke studies verricht in een bepaald domein, met als doel een globaal risico te bepalen voor de betrokken studies) voor de studies omtrent OC en borstkanker. Vóórsers van over geheel de wereld bestudeerden en combineerden de gegevens van 54 studies waar 25 landen en 53 297 vrouwen met borstkanker in betrokken waren. Het besluit luidde:

"Vrouwen die aan de pil zijn of die ze de laatste tien jaren hebben gebruikt, vertonen een licht verhoogd risico geconfronteerd te worden met de diagnose van borstkanker. Er is geen aanwijzing dat een toename in borstkankers zou optreden tien jaar of meer na het stopzetten van het gebruik...."

Spijtig genoeg is deze studie beter gekend voor wat zij meedeelde dan voor wat zij verzwegen. Deze studie bevatte verschillende belangrijke zwakheden.

De bijzonderste zwakheid was (a) het niet rapporteren van het risico van OC-gebruik vóór een eerste voldragen zwangerschap bij vrouwen onder de 45 jaar, de groep die het grootste risico loopt in het licht van het hedendaagse pilgebruikpatroon van jonge vrouwen. Zo werd de vraag dus niet gesteld: wat is het risico van langdurig OC-gebruik (bvb langer dan 4 jaar) vóór de EVZ?

Een andere belangrijke zwakheid (b) was het feit dat de Oxford-studie oudere studies aan de meta-analyse toevoegde waar vrouwen werden opgenomen met borstkanker daterend uit begin of midden de jaren 70.

(a): de vrouwelijke borst is bijzonder gevoelig voor carcinogene invloed vóór haar eerste zwangerschap omdat de borst een rijpingsproces ondergaat tijdens een eerste zwangerschap. (zie hoofdstuk 2) Door de invloed van OC-gebruik vóór de EVZ van een premenopausale vrouw niet in rekening te brengen, houdt de Oxford-studie geen rekening met juist deze groep vrouwen die theoretisch de grootste kans lopen borstkanker te krijgen na OC-gebruik, namelijk de vrouwen die OC innamen vóór de EVZ (veel tieners en vrouwen in de twintiger jaren).

(b): de tweede zwakheid, het inbrengen van oudere studies uit de jaren 1970, sluit een voldoende lange latentieperiode uit. Hoewel vrouwen in de U.S. OC begonnen te gebruiken in de jaren 1960, namen ze deze pas voor langere perioden en op vroegere leeftijd in vanaf de jaren 1970. Het is evident dat enkel studies die data bevatten van de jaren 1980 en 1990 of later een voldoende lange latentieperiode voorzien om aldus met de invloed van vroeg OC-gebruik rekening te houden.

(c) : de onderzoekers van de Oxfordstudie gebruikten voor de meta-analyse een 99% "confidence interval" in plaats van 95% die op praktisch alle medische studies waarop de Oxford studie is gebaseerd, werd toegepast. De reden hiertoe is volgens de auteurs het groot aantal schattingen die vereist waren. Hierdoor maakten ze het minder waarschijnlijk dat verhoogd risico door OC-gebruik zou geregistreerd worden als "statistisch significant".

(d): daar de studie een samenrapen is van verschillende studies waaronder velen een significant doodfactor vertonen, speelt dit uiteraard een rol in de meta-analyse, met als gevolg een onderschatting van het risico van vroeg OC-gebruik.

Er bestaan nog drie andere meta-analyses van retrospectieve studies die het risico van jonge OC-gebruikers nagingen en die correct werden opgesteld.

3.5.2 De Thomasstudie

Thomas et al, in 1991[43] vonden dat vrouwen die gedurende lange tijd vóór de EVZ OC innamen een 44 % verhoogd risico vertoonden [RR=1.44 (1.23-1.69)].

3.5.3 De Romieustudie

Romieu et al[44] beperkten hun onderzoek tot de studies uitgevoerd na 1980. Deze studie toonde aan dat vrouwen jonger dan 45 jaar die gedurende 4 jaar of meer vóór de EVZ OC innamen 72% meer borstkanker ontwikkelden (RR 1.72 (1.36-2.19)).

3.5.4 De Mayostudie

Een recente studie uit de bekende Mayo Clinic, Rochester[45], komt tot het besluit dat er een meetbaar en statistisch significant verband bestaat tussen pilgebruik en borstkanker risico bij de vrouw vóór de menopauze. Deze uitgebreide studie toont een 44 % risico verhoging aan bij pare (ooit zwangere) vrouwen die OC innamen vóór hun eerste zwangerschap.

De opzet van deze onafhankelijke en zorgvuldige studie probeert precies de vraag te beantwoorden die ons bezig houdt: heeft pilgebruik iets te maken met borstkanker bij de jonge (premenopauzale) vrouw?

Methodologie: een onderzoek in Medline, Pubmed en bibliographie overzichten werd verricht op zoek naar “case-control” studies van OC’s en premenopauzale borstkanker gepubliceerd in of na 1980. Studies in alle talen werden toegevoegd. 34 studies beantwoordden aan deze criteria. Door 2 onderzoekers werden data geput uit de oorspronkelijke artikels of uit data rechtstreeks bezorgd door de auteurs.

Resultaat: Pil gebruik gaat gepaard met verhoogd risico van premenopauzale borstkanker in het algemeen (OR, 1.19; CI, 1.09-1.29) en doorheen verschillende gebruikspatronen. Van de studies die afzonderlijk nullipare en pare vrouwen bestudeerden, was pilgebruik geassocieerd met toegenomen borstkanker risico zowel bij pare (OR, 1.29; 95% CI, 1.20-1.40) als bij nullipare (OR, 1.24; 95% CI, 0.92-1.67) vrouwen. De duur van pilgebruik veranderde bijna niets aan het risico bij nullipare vrouwen (OR, 1.29; 95% CI, 0.85-1.96). Bij de pare vrouwen was de associatie sterker na pilgebruik vóór de EVZ (OR, 1.44; 95% CI, 1.28-1.62) dan erna (OR, 1.15; 95% CI, 1.06-1.26). De belangrijkste associatie tussen pilgebruik en borstkanker was te vinden bij pare vrouwen na pilgebruik vóór de EVZ gedurende 4 jaar of langer (OR, 1.52; 95% CI, 1.26-1.82).

Besluit: Pilgebruik gaat gepaard met verhoogd risico voor premenopauzale borstkanker, vooral na gebruik vóór de EVZ bij pare vrouwen.

Tijdens de laatste 4 decennia, zijn de gevallen van borstkanker wereldwijd geleidelijk toegenomen vooral in de meer ontwikkelde landen, en dan hoofdzakelijk bij jongere vrouwen. Het verband tussen pilgebruik en borstkanker risico is over de jaren heen gewijzigd in de wereld literatuur. Van de studies uitgevoerd vóór 1980 toonde maar 1 op 15 een positief verband. Recentere studies toonden een verhoging van het risico bij pilgebruiksters vooral deze die de pil innamen vóór de EVZ. Het verschil tussen oudere en meer recente gegevens heeft vermoedelijk iets te maken met een veranderde gebruikswijze: vrouwen die de pil namen van de late zeventiger jaren tot de negentiger namen ze doorgaans meer vóór de EVZ en voor langere perioden dan vrouwen uit de jaren 60 en vroege 70.

3.6 Prospectieve studies

Een tiental prospectieve studies werden vóór 1996 uitgevoerd. Maar in het algemeen is het moeilijk om deze studies te analyseren in verband met de OC/borstkankerconnectie voor verschillende redenen:

1. zij onderzoeken oudere patiënten en verdelen zelden hun data onder in leeftijdsgroepen die specifiek kijken naar die vrouwen die jonger waren dan 45 in of vóór 1995. Door oudere vrouwen in de studie op te nemen betekent dit, dat er weinig kans was dat zij vroeg OC konden gebruiken, zodat deze variabele niet kon gemeten worden;
2. een hoge drop-out rate.

3. een korte follow-up periode, vaak is die periode maar 10 jaar of minder, wat niet voldoende is om laattijdige invloeden in rekenschap te brengen.
4. deze studies kunnen lijden aan “follow-up differentiatie”, waarbij de “cohort” (in dit geval de vrouwen die OC gebruikten) gedurende een kortere periode worden gevolgd dan de “controlepatiënten”. Een prospectieve studie begint met duizenden vrouwen maar enkel een klein percentage zal borstkanker ontwikkelen. Zo bv. de studie van Vessey et al. die 17 032 vrouwen bestudeerde, waarvan 72 borstkanker kregen in de leeftijdsgroep van 35 tot 47 jaar[46]. Dit maakt het zeer moeilijk om valabele conclusies te trekken op basis van dit gering aantal.
5. Post-menopauzale populatie. Een aantal van deze prospectieve studies bestudeerden de invloed van hormonen inname bij post-menopauzale vrouwen, die dus ouder zijn dan 45 jaar en die dus niet relevant zijn voor wat betreft OC risico bij vrouwen onder de 45 jaar.
6. ontbreken van aanpassing voor andere variabelen. Veel prospectieve studies stellen geen vragen omtrent vroegere abortus, alcoholgebruik, familiale anamnese, wat nadelig is voor de kwaliteit van de studie, daar deze 3 variabelen belangrijke risico factoren zijn.

Samenvattend, de bekomen informatie uit de prospectieve studies voor de leeftijdsgroep onder de 45 jaar is zeer beperkt. Verschillende van deze studies vertonen een beperkte risicoverhoging in specifieke categorieën maar dit dan bij oudere vrouwen. Een studie van Kay et al[47], toonde een statistisch significante risicotoenname bij vrouwen met borstkanker in de leeftijdsgroep 30 tot 34 jaar (RR 3.33 in ooit tegenover nooit gebruik).

3.6.1 De Harvardstudie

In 1997 werd een belangrijke prospectieve studie gepubliceerd door onderzoekers van Harvard[48] die data gebruikten van de *Nurses Health Study* en vonden dat er geen verhoogd risico voor borstkanker was bij vrouwen die 5 jaar of meer OC hadden gebruikt vóór de EVZ, vergeleken met vrouwen die nooit OC hadden ingenomen.

[RR=0.57 (0.24-1.31)]. Doch de besluiten van de studie bleken te steunen op een foutieve analyse.

De onderzoekers vergeleken vrouwen met borstkanker aan de pil gedurende 5 jaar of langer vóór de EVZ [groep A] met vrouwen met borstkanker die nooit OC innamen [groep B]. Deze groepen waren echter niet vergelijkbaar: de vrouwen uit groep A hadden immers een lagere gemiddelde leeftijd en een kortere follow-up dan de vrouwen in groep B.

Het is bekend dat vrouwen in de jaren 80 en 90 OC innamen gedurende langere perioden en vroeger in hun reproductief leven dan in de jaren 60 en 70. (zie Oxfordstudie).

Groep A heeft dus naar alle waarschijnlijkheid OC gebruikt in de late tien en twintiger jaren in de jaren 80 en 90, waar groep B vermoedelijk een spreiding bevatte van vrouwen in de late tien en twintiger jaren in ofwel de jaren 60 of 70, 80 of 90. En dit staaft sterk de bewering dat vrouwen in groep A een lagere gemiddelde leeftijd en een kortere follow-up hadden dan de vrouwen in groep B wat de besluiten van de studie waardeloos zou maken.

Het is inderdaad bevreemdend dat het Harvard-team geen data vrijgaf noch voor de gemiddelde leeftijd van de vrouwen in beide groepen, noch voor de respectievelijke duur van follow-up voor beide groepen. Over een periode van 6 maanden werden bij drie verschillende vorsers betrokken in de Harvard-studie, via e-mail, telefoon en aangetekend schrijven verwoede pogingen gedaan om een antwoord te krijgen op drie fundamentele vragen:

- 1) Hoeveel vrouwen waren in de groep jonger dan 45 jaar die OC gebruikten gedurende 5 jaar of meer vóór de EVZ ? Wat was de gemiddelde leeftijd van de vrouwen in deze groep?
- 2) Hoeveel vrouwen waren in de groep jonger dan 45 jaar en die nooit OC gebruikten? Wat was hun gemiddelde leeftijd?
- 3) Hoeveel vrouwen waren in de groep jonger dan 45 jaar en die OC gebruikt hadden in totaal gedurende 10 jaar of langer?

Had het Harvard-team deze vragen beantwoord dan had de gemiddelde leeftijd en de lengte van de follow-up periode van groep A en groep B makkelijk berekend kunnen worden.

Gezien echter de onderzoekers van Harvard weigeren hun data bekend te maken moeten de besluiten van de studie als verdacht worden beschouwd.

3.6.2 De Beralstudie

Een belangrijke Engelse prospectieve studie van Beral et al[49] beweerde dat een "cohort" (de groep die in een prospectieve studie wordt onderzocht) van 23 000 vrouwen die OC gebruikte geen groter risico van borstkanker vertoonde dan 23 000 vrouwen die geen OC innamen. Het hoofdprobleem met deze studie bestaat erin dat vrouwen in de studie werden opgenomen tussen 1968 en 1969. Veel van deze vrouwen namen OC nadat ze een EVZ doorgemaakt hadden en zoals vroeger reeds aangehaald, gebruikten vrouwen in de jaren 60 en 70 OC voor kortere perioden en later in hun reproductief leven dan in de jaren 80 en 90[50]. Het besluit van de studie dat OC-gebruik geen lange termijnrisico meebracht kan zeker niet worden toegepast op de deelgroep die OC innam gedurende langere perioden vóór de EVZ.

3.7 Studies rond progestagenen

Progestagenen zijn een groep vrouwelijke seksuele hormonen de laatste 25 jaar wereldwijd door miljoenen vrouwen gebruikt. Als contraceptiva komen zij voor onder verschillende vormen:

- uitsluitend progestagene minipil (Microlut: 30 microg. levonorgestrel p.d.);
- hoger gedoseerde minipil (Cerazette op basis van desogestrel 75 microg.p.d.);
- inspuibare langwerkende Depo-Provera (actieve ingredient is het progestageen depot-medroxyprogesterone acetaat of DMPA: 150mg. i.m. voor 3 maanden werking);
- progestageen in implantaat, heelkundig onderhuids te plaatsen:
 - Norplant, (levonorgestrel implant) in ongenade na talrijke gerechtszaken wegens zware verwickelingen en nevenwerkingen;
 - Implanon, (etonogestrel 68 mg implant, voor 3-jaar werking);
- morning after pill of emergency contraception: (Norlevo 1 tablet van **1,5 mg**);
- progestageen intra-uterien : Mirena, levonorgestrel 52 mg (20 microg per 24 uur gedurende 5 jaar).

Wat is er gekend omtrent OC waarbij enkel een progestageen wordt gebruikt bvb de "laag gedoseerde" minipil (Microlut) of langwerkende Depo-Provera?

Skegg et al[50] combineerde de twee grootste studies (WHO en Nieuw Zeeland studies) betreffende vrouwen die gedurende een lange tijd Depo-Provera gebruikten.

Hij vond dat vrouwen die DMPA tussen 2 en 3 jaar en vóór de leeftijd van 25 jaar hadden gebruikt een statistisch significant risico op borstkanker vertoonden van 310 % [RR=4.1 (1.6-10.90)]. Vrouwen die DMPA ingenomen hadden gedurende meer dan 3 jaar vóór hun 25 jaar ten minste een verhoogd risico vertoonden van 190 %, wat eveneens significant was [RR=2.9 (1.2-7.1)].

Betreffende de minipil (levonorgestrel) noteerde de Oxfordstudie een algemeen verhoogd risico van 19 % RR=1.19 [(0.89-1.49)] bij vrouwen die minipillen gebruikt hadden gedurende 4 jaar of langer. Er werd echter niets gezegd over het gebruik bij jonge vrouwen, vooral zij die ze innamen vóór de EVZ[50].

Als men het feit in acht neemt dat de morning after pill (Norlevo) dezelfde samenstelling heeft als de minipil, nl. levonorgestrel, maar dan in zeer hoge dosis, (1 Norlevo tablet: **1,5 mg** = 50 tabletten: **30 µg** Microlut) dan gaat men onmiddellijk op zoek naar studies die de veiligheid bewijzen bij o.a. jonge vrouwen 14-18 jaar of jonger, waar het lichaam nog in volle ontwikkeling is. De Oxfordstudie doet inderdaad een ernstig vermoeden rijzen dat deze groep jonge vrouwen die EC gebruiken vóór de EVZ aan een bijzonder risico blootstaan. Omtrent de veiligheid van levonorgestrel in hoge dosis bij jonge meisjes op lange termijn bestaat echter geen enkele studie, en toch wordt alom verkondigd dat Norlevo "super veilig" is. Dit preparaat kan zonder voorschrift worden

bekomen door elk jong meisje en vrouw zonder leeftijdsbeperking en dit gratis tot 21 jaar, zonder de minste medische controle op herhaalde inname. De minipil daarentegen (Microlut) mag enkel op voorschrift worden afgeleverd.

Besluit: synthetische progestagenen kunnen eveneens het borstkankerrisico doen toenemen.

4 Juridische aspecten

Vertrekkende vanuit de vaststelling dat geboorteregeling geen medische act is, stellen zich een aantal juridische problemen. Vruchtbaarheid is immers geen ziekte en behoeft dus geen therapie. In tegendeel mag men algemeen aannemen dat vruchtbaarheid integraal deel uitmaakt van het menszijn en feitelijk een positief element is. Het is eerder onvruchtbaarheid die moet beschouwd worden als het gevolg van een ziekte of afwijking.

Geboorteregeling mag men wel beschouwen als een optie voor de vrije mens. Deze hoeft echter niet noodzakelijk op een kunstmatige manier te gebeuren en moet zeker niet ingrijpen in de integriteit van het menselijk lichaam, in de gezondheid van de persoon zelf. Natuurlijke methodes, waarbij de partners zich in de vruchtbare periode van seksuele gemeenschap onthouden, staan duidelijk los van elke medische act en bieden een vergelijkbare betrouwbaarheid als de kunstmatige OC[5].

Los van deze vaststelling moet wel in ieder geval rekening gehouden worden met de rechten van de patiënt.

Deze wet vertrekt van de volgende premissen: Artikel 2,2° “gezondheidszorg: diensten verstrekt door een beroepsbeoefenaar met het oog op het bevorderen, vaststellen, behouden, herstellen of verbeteren van de gezondheidstoestand van een patiënt [...]”. En verder Artikel 5 “de patiënt heeft, met eerbiediging van zijn menselijke waardigheid en zijn zelfbeschikking [...] recht op kwaliteitsvolle dienstverlening die beantwoordt aan zijn behoeften.”

De rechten zelf worden als volgt omschreven. Artikel 7,§1 stelt: “De patiënt heeft tegenover de beroepsbeoefenaar RECHT op ALLE hem betreffende INFORMATIE die nodig is om inzicht te krijgen in zijn gezondheidstoestand en de vermoedelijke evolutie ervan.”

§ 2. “De communicatie met de patiënt geschiedt in een duidelijke taal.”

In verband met tussenkomsten van de beroepsbeoefenaar – in dit geval het voorschrijven van OC – stelt Artikel 8 §1 “de patiënt heeft recht om geïnformeerd, voorafgaandelijk vrij toe te stemmen [...]”; §2 “de inlichtingen [...] hebben betrekking op het doel, de aard, de graad van urgentie, de duur, de frequentie, de voor de patiënt relevante tegenaanwijzingen, nevenwerkingen en risico's verbonden aan de tussenkomst, de nazorg, de mogelijke alternatieven en de financiële gevolgen.” §3 “De [...] informatie wordt voorafgaandelijk en tijdig verstrekt.”

Het recht op informatie staat op zichzelf, zonder dat er sprake moet zijn van een voorgenomen behandeling[51]. Voor de patiënt moeten dus alle relevante tegenaanwijzingen, nevenwerkingen en risico's verduidelijkt worden alsook de mogelijke alternatieven worden aangeboden. In casu gaat het om het bekendmaken van de bijwerkingen – hier een verhoogd risico van borstkanker – en het aanbieden van moderne natuurlijke geboorteregeling (NFP of gelijkwaardige methoden) als alternatief.

5 Discussie

Tijdens de laatste 4 decennia, zijn de gevallen van borstkanker wereldwijd vooral in de meer ontwikkelde landen geleidelijk toegenomen, en dan hoofdzakelijk bij jonge premenopauzale vrouwen. De belangrijke toename van borstkanker van 2.5 tot 3 maal is als sinds 1981 aangetoond[52, 53]. Een toename met 100% wordt algemeen aanvaard.

De voorgaande kritische analyse[36-38, 40-42, 47, 48] toont enerzijds heel wat technische moeilijkheden aan bij het opzetten en voltooiën van betrouwbare studies, anderzijds is het niet denkbeeldig dat de objectiviteit van het onderzoek in dit domein in het gedrang komt wegens de enorme belangenvermenging van de farmaindustrie en van ideologische lobbygroepen.

Het is dan ook niet te verwonderen dat studie-uitkomsten niet altijd met mekaar vergelijkbaar zijn. Dit verheldert het debat omtrent het al of niet nemen van orale contraceptie niet. Niettemin kunnen valide conclusies getrokken worden, die het cancerogene karakter van hormonale contraceptiva bevestigen[1].

Uit de kritische analyse van de belangrijkste betrokken studies zijn er duidelijke indicatoren dat de vrouw die orale contraceptiva gebruikt vóór de eerste voldragen zwangerschap (EVZ) een 40 % verhoogd risico loopt van borstkanker tegenover vrouwen die geen orale contraceptiva innemen[29-31, 35-38, 41, 43, 44, 54]. Haar risico kan nog verder oplopen indien ze orale contraceptiva gebruikt gedurende vier jaar of meer[36]. Vooral nullipare vrouwen die orale contraceptiva gebruiken gedurende 4 jaar of langer zijn hiervoor gevoelig[36]. Vrouwen die orale contraceptiva gebruiken waren gedurende lange tijd en ermee begonnen waren op jeugdige leeftijd, zouden zelfs nog een groter risico lopen[50]. Maar ook vrouwen die na de leeftijd van 25 jaar orale contraceptiva gebruiken vertonen een verhoogd risico. De inname van progestagenen alleen, doet het risico van borstkanker niet verminderen[42, 50].

Sommige studies leggen de nadruk op een positieve invloed van OC op endometrium- en ovariumkanker. De incidentie van endometriumkanker is echter veel lager dan deze van borstkanker, komt meestal voor op latere leeftijd, en is minder agressief dan borstkanker op jonge leeftijd. Multipariteit en borstvoeding zijn beschermende factoren tegenover borstkanker, bescherming die evenredig toeneemt met het aantal zwangerschappen en met de duur van borstvoeding[55]. De ovulatiestimulerende hormonen gebruikt bij IVF (In Vitro Fertilisatie) zouden daarentegen het risico op ovariumkanker verhogen. Kinderloosheid, uitgestelde zwangerschap en IVF-behandelingen zijn alledrie factoren die sterk bevorderd worden door vroegtijdig gebruik van hormonale contraceptie, waardoor het risico van borstkanker effectief onnodig toeneemt alsook het risico van ovariumkanker.

De beschermende invloed van OC-gebruik op ovariumkanker steunt overigens op 'bewijzen' die terug te voeren zijn op de eerste, hooggedoseerde pillen, genomen in de jaren 1960 en 1970[56]. De verlaging van de dosering heeft echter geleid tot een verhoogde ovariële activiteit, waardoor de positieve invloed van de huidige OC's erg onwaarschijnlijk wordt[57].

Tegelijk verhoogt dan weer het risico op baarmoederhals- en leverkanker[58-60]. Zo bv. onderzocht de grootste studie tot op vandaag, verricht door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), 2300 vrouwen en vond dat pilgebruik vóór 25 jaar het risico op invasieve baarmoederhalskanker met 45% doet toenemen[61].

De kans op baarmoederhalskanker stijgt met het aantal partners, de duur van het pilgebruik. Ook de kans op leverkanker en op het goedaardig leveradenoom stijgt bij langdurig pilgebruik.

Men mag echter niet uit het oog verliezen dat in de westerse wereld meer vrouwen aangetast worden door borstkanker (nl. meer dan een kwart en 17% van alle vrouwelijke kankersterften) dan door alle andere bedoelde kankers samen, waardoor borstkanker het hoogste risico uitmaakt voor de westerse contreien⁶².

Borstkanker bij premenopauzale vrouwen betekent enerzijds agressievere tumoren maar tevens moeilijke vroegtijdige opsporing, gezien de zeer hoge densiteit van het borstklierweefsel bij jonge vrouwen. Enerzijds is de mammografie een uitstekende preventieve onderzoeksmethode voor de postmenopauzale vrouw wegens gevorderde involutie van het klierweefsel. (Dit laatste wordt over de jaren geleidelijk vervangen door goed doorzichtig vetweefsel, dus geringere densiteit en meer accurate interpretatie), Anderzijds laat deze methode al eens wat steken vallen bij jongere vrouwen wegens overlapping van de dense klierstructuren waardoor het beeld abnormaliteiten kan suggereren die in feite niet aanwezig zijn (valse positieven) maar ook andersom kunnen de borststructuren elkaar overlappen waardoor een letsel onzichtbaar kan worden (valse negatieven) Dit zijn beperkingen eigen aan een bidimensioneel beeld. Zo had in een studie aan het Breast Center Massachusetts Hospital één op vijf vrouwen die borstkanker kregen, een negatieve mammografie in het voorafgaande jaar[62].

Om dit probleem te verhelpen en preventie te optimaliseren wordt alle hoop gesteld op de nog steeds experimentele tomosynthese: een 3-dimensionele techniek die het probleem van overlappend weefsel uitschakelt. Initiële studies geven aan dat 16 % meer borstkankers kunnen worden aangetoond dan met de conventionele mammografie en dat valse positieven met 85 % kunnen worden verminderd.

Dit dossier raakt slechts één aspect van oraal contraceptiegebruik en moet nog vervolledigd worden met. de kritische analyse van de associatie OC-inname en verhoogd risico op cardiovasculaire nevenwerkingen: hartinfarkt, trombose, embolie, vroegtijdige arteriosclerose bij jongeren (vaak in combinatie met roken).

De wereldwijde bezoedeling van het drinkwater door de dagelijkse oestrogenentoevoer langs de urine van meer dan honderd miljoen vrouwen met als gevolg ecologische degradatie en progressieve sperma-asthenie[63].

Op zijn minst zouden de vrouwen, in overeenkomst met de standards van "informed consent", in kennis moeten worden gesteld van het potentiële risico van premenopauzale borstkanker alvorens OC-gebruik aan te vatten. Tegelijk moet hen natuurlijke alternatieven worden aangeboden, die ze uiteraard op eigen verantwoordelijkheid mogen weigeren.

6 Besluit

Reeds in 1999 werden de gecombineerde orale contraceptiva (OC) door de Wereldgezondheidsorganisatie op basis van een onderzoek van het IARC (International Agency for Research on Cancer) geklasseerd als stoffen die duidelijk kankerverwekkend zijn voor de mens[1, 3, 4, 27, 64].

- Uit de studies blijkt inderdaad dat de vrouw die orale contraceptiva gebruikt vóór de eerste voldragen zwangerschap (EVZ) tenminste een 40 % verhoogd risico loopt van borstkanker tegenover vrouwen die geen orale contraceptiva innemen. Vrouwen die orale contraceptiva gebruikers waren gedurende lange tijd en ermee begonnen waren op jeugdige leeftijd, zouden zelfs nog een groter risico lopen[42, 65, 66].
- De huidige lifestyle die grotendeels de beschermende mechanismen (vroegere leeftijd van de eerste voldragen zwangerschap, aantal voldragen kinderen en het geven van belangrijke periodes van borstvoeding) neutraliseert is het rechtstreekse gevolg van het invoeren van orale contraceptie.
- Het verband tussen pilgebruik en borstkankerrisico is over de jaren heen gewijzigd in de wereldliteratuur. Recentere studies tonen een verhoging van het risico bij pilgebruiksters vooral deze die de pil innamen vóór de EVZ. Het verschil tussen oudere en meer recente gegevens heeft vermoedelijk iets te maken met een veranderde gebruikswijze: vrouwen die de pil namen van de late zeventiger jaren tot de negentiger namen ze doorgaans meer vóór de EVZ en voor langere perioden dan vrouwen uit de jaren 60 en vroegere 70.
- De beschermende invloed van OC-gebruik tegenover ovarium- en endometriumkanker dient gerelativeerd te worden.
- OC-gebruik verhoogt het risico van baarmoederhals- en leverkanker.
- Bij jonge vrouwen zijn de vroege opsporingsmogelijkheden van borstkanker beperkt wegens de grote densiteit van de borstklieren waardoor de klassieke mammografie veel minder performant wordt.
- Cardiovasculaire verwickelingen: hartinfarkt, flebo-thrombose, embolie, vroegtijdige arteriosclerose zijn materie voor een bijkomend dossier.
- Informed consent en eerlijke informatie is een patiëntenrecht dat gehonoreerd moet worden.
- Als onrechtstreeks gevolg van OC-gebruik door miljoenen vrouwen komt nog de bezoedeling van het drinkwater met oestrogenen, zelf oorzaak van toeneemende spermo-asthenie[63].
- Een verhoogd risico van borstkanker is voldoende ernstig om dit product niet zomaar aan te bieden, indien er veiliger alternatieven bestaan. Natuurlijke methodes hebben intussen aangetoond[5] dat ze even betrouwbaar zijn als de pil en zonder nevenwerkingen.

Concreet betekent dit dat een verhoogd risico van borstkanker voldoende ernstig is om dit product niet zomaar aan te bieden, indien er veiliger alternatieven bestaan. Natuurlijke methodes hebben intussen aangetoond[5] dat ze even betrouwbaar zijn als de pil en moeten zeker bij voorkeur worden aangeboden met het oog op de bescherming van de volksgezondheid en het milieu. Er dient meer onderzoek te worden gedaan naar alternatieven of de verbetering van bestaande (natuurlijke) alternatieven, en de bevolking moet volledige en eerlijke informatie krijgen, vooral ook de jongere bevolking die momenteel tegen beter weten in wordt misleid.

7 Ter overweging

Het verhogen van een risico zoals borstkanker op jonge leeftijd en het niet in overweging nemen deze medicatie terug te trekken, staat in schril contrast met het wel in de reumatologie doen terugtrekken, van COX-2-inhibitoren Vioxx en Celebrex wegens de eveneens levensbedreigende cardiale neveneffecten.

Een toename van 2 à 3 maal borstkanker is te vergelijken met een toename van vasculaire verwickelingen door Vioxx en Celebrex met een vergelijkbaar risicocijfer (x 3,6). Zwitserse en Britse researchers trokken daaruit het besluit dat Merck het medicament had moeten stoppen op het ogenblik dat deze data bekend werden in 2000, in plaats van vier jaar later[67]. Voor de pil zijn we nu 25 jaar later!

Belangrijke veiligheidsproblemen bij gebruik van medicatie zouden moeten onderschept worden door voldoende kwaliteitsvolle officiële controlemechanismen. Ernstig onderzoek naar de kwaliteit van deze controle enerzijds, maar anderzijds ook naar bindingen met de farmaceutische industrie is hier op zijn plaats. Het dossier rond COX-2 inhibitoren heeft dit aangetoond[68].

In het Seroxatdossier was de verhoogde frequentie aan geweld en suïcide bij plots stopzetten van dit product aanleiding om op korte termijn het product van de markt te halen. Voor OC minimaliseert de literatuur quasi op systematische wijze de verwickelingen door b.v. te zeggen dat het 'slechts' gaat om 1 geval op 7000 voor borstkanker, hoewel de incidentie driemaal toeneemt tussen 30-35 jaar en 1 op 3000 voor baarmoederhalskanker.

Uit het verslag van een Parlementaire Commissie in het Britse Lagerhuis, leren we dat bij de invoering van een nieuw farmaceutisch preparaat maatschappijen en regelgevers vooral steunen op de data van het dossier wanneer dit wordt voorgelegd voor goedkeuring. Met name de klinische studies van het effect van een geneesmiddel op een geselecteerde groep patiënten in een zeer sterk gecontroleerde opstelling komen dan aan bod. Uiteraard zijn deze studies uit de aard van de organisatie zelf door de industrie opgezet en gestuurd. Omdat juist deze gegevens (en deze gegevens alleen ?) als wetenschappelijk worden beschouwd, ontstaat de neiging om gegevens die in de na het op de markt brengen van het product worden verzameld, eerder als anekdotes op een hoop worden gegooid. Het gevolg is dat de eerste gegevens van klinische proeven gebruikt worden als basis om de voordelen van een bepaald product aan te geven, evenals zijn risico-profiel, en de zo ontstane teksten gedurende jaren ongewijzigd blijven bestaan na goedkeuring van een medicament.

Een deel van het probleem volgt uit het feit dat het borstkanker/contraceptiedebat ingewikkeld is zodat de meeste mensen moeten voortgaan op wat de "experts" hen zeggen. Wanneer de toonaangevende medische tijdschriften en de medische associaties de gevaren van vroeg pilgebruik verzwijgen, wordt contraceptiegebruik als veilig ervaren.

Maar waaraan is het succes van de orale contraceptie te danken? Waarom wordt deze medicatie die zelfs niet eens voor een ziekte gegeven wordt maar exclusief dient om gezonde jonge vrouwen hun fertiliteit te ontnemen, als zo noodzakelijk beschouwd dat ze als onmisbaar wordt ervaren ten koste van belangrijke bewezen morbiditeit en mortaliteit?

Met professor Bart Fauser (Rijksuniversiteit Utrecht) stellen we vast: *'De hormonen in de pil hebben invloed op ongelofelijk veel systemen in ons hele lichaam. Van de huid tot verschillende organen en de hersenen. En door dat laatste ook op stemming en seksualiteit. Over die invloed wordt de laatste jaren steeds meer bekend. De huidige vorm van hormonale anticonceptie is eigenlijk slaan met een moker op een mug.'*[69]

Prof. Fauser maakt echter niet de fout die de WHO reeds jaren maakt: nl. de bijwerkingen van ondermeer de pil vergelijken met de risico's van een zwangerschap[70]. De WHO gebruikt nog steeds het argument dat de pil veiliger is in vergelijking tot de risico's van een zwangerschap. Zwangerschap is echter geen ziekte maar een fysiologisch gebeuren. Hoe risicovol dit ook al zou mogen zijn, zwangerschap lijkt een noodzaak om het menselijk geslacht verder een kans te geven. Wil men risico's vergelijken, dan moet men vergelijken met niet zwangere vrouwen en niet met zwangere uiteraard, want het is net de bedoeling van contraceptiegebruik om niet zwanger te worden. Medicijnen hebben bijwerkingen, maar die zijn te verantwoorden bij een ernstige ziekte. *'Bij de anticonceptiepil gaat het echter om honderdduizenden miljoenen kerngezonde vrouwen die vele jaren lang permanent medicatie gaan gebruiken. In dat geval zijn die bijwerkingen natuurlijk veel minder acceptabel.'* Het is dus duidelijk dat we de risico's en bijwerkingen moeten afwegen tegenover risico's van kerngezonde vrouwen en niet met bijvoorbeeld die van zwangeren, die een kind wensen en waarvan de hormoonhuishouding aangepast is aan de zwangerschap. *'Al is de dosis hormonen in de huidige pil een stuk lager dan in de jaren zestig, toch is de pil niet wezenlijk veranderd. Terwijl de geneeskunde in de tussentijd enorme vorderingen heeft gemaakt, zitten we op het gebied van anticonceptie nog steeds met een concept van vijftig jaar oud. Onbegrijpelijk dat er nooit iets ontwikkeld is dat de hormoonhuishouding van de vrouw intact laat.'*

Wellicht hebben de vele vrouwen die spontaan de pil stoppen, een natuurlijke gezond verstandreactie, omdat het aantal vrouwen in hun omgeving met borstkanker, zo opvallend wordt, dat ze de pil ondanks alle propaganda niet vertrouwen. Wel dienen deze vrouwen een andere betrouwbare geboorteregelingmethode te zoeken en niet over te stappen op abortus provocatus, wat nog meer borstkanker veroorzaakt dan de pil.

Bibliografische verwijzingen

1. IARC, *Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007.
2. Schneider, H.P., A.O. Mueck, and H. Kuhl, *IARC monographs program on carcinogenicity of combined hormonal contraceptives and menopausal therapy*. *Climacteric*, 2005. **8**(4): p. 311-6.
3. IARC, *Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, in press. **91**.
4. Cogliano, V., et al., *Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment*. *Lancet Oncol*, 2005. **6**(8): p. 552-3.
5. Frank-Herrmann, P., et al., *The effectiveness of a fertility awareness based method to avoid pregnancy in relation to a couple's sexual behaviour during the fertile time: a prospective longitudinal study*. *Hum Reprod*, 2007. **22**(5): p. 1310-9.
6. Henderson, B.E., R. Ross, and L. Bernstein, *Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture*. *Cancer Res*, 1988. **48**(2): p. 246-53.
7. Mettlin, C., *Global breast cancer mortality statistics*. *CA Cancer J Clin*, 1999. **49**(3): p. 138-44.
8. Pike, M.C., et al., *Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk*. *Epidemiol Rev*, 1993. **15**(1): p. 17-35.
9. Bernstein, L. and R.K. Ross, *Endogenous hormones and breast cancer risk*. *Epidemiol Rev*, 1993. **15**(1): p. 48-65.
10. Hu, Y.F., I.H. Russo, and J. Russo, *Prevention of human breast cancer*. *J Woman's Cancer*, 2000.
11. Kamarudin, R., S.A. Shah, and N. Hidayah, *Lifestyle factors and breast cancer: a case-control study in Kuala Lumpur, Malaysia*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2006. **7**(1): p. 51-4.
12. Kelsey, J.L. and G.S. Berkowitz, *Breast cancer epidemiology*. *Cancer Res*, 1988. **48**(20): p. 5615-23.
13. Spicer, D.V., E.A. Kreckler, and M.C. Pike, *The endocrine prevention of breast cancer*. *Cancer Invest*, 1995. **13**(5): p. 495-504.
14. Velentgas, P. and J.R. Daling, *Risk factors for breast cancer in younger women*. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1994(16): p. 15-24.
15. Love, R.R., *Prevention of breast cancer in premenopausal women*. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1994. **16**: p. 61-5.
16. Ma, H., et al., *Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies*. *Breast Cancer Res Treat*, 2006. **8**(4): p. 43.
17. Land, C.E., et al., *A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. II. Interactions with radiation dose*. *Cancer Causes Control*, 1994. **5**(2): p. 167-76.
18. Land, C.E., et al., *A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. I. Main effects*. *Cancer Causes Control*, 1994. **5**(2): p. 157-65.

19. Greenblatt, R.B., *Oral contraceptives: the state of the art*. Clin Ther, 1985. **8**(1): p. 6-27.
20. Russo, J., et al., *Developmental, Cellular, and Molecular Basis of Human Breast Cancer*. Journal of the National Cancer Institute Monographs, 2000. **2000**(27): p. 17-37.
21. Russo, J., R. Rivera, and I.H. Russo, *Influence of age and parity on the development of the human breast*. Breast Cancer Res Treat, 1992. **23**(3): p. 211-8.
22. Russo, J. and I.H. Russo, *Development of human mammary gland*. 1987.
23. Russo, J., L.K. Tay, and I.H. Russo, *Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis*. Breast Cancer Res Treat, 1982. **2**(1): p. 5-73.
24. Russo, J. and I.H. Russo, *Meeting of the International Menopause Society*. 2005: Buenos Aires.
25. Tay, L.K. and J. Russo, *Formation and removal of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene--nucleic acid adducts in rat mammary epithelial cells with different susceptibility to carcinogenesis*. Carcinogenesis, 1981. **2**(12): p. 1327-33.
26. Tay, L.K. and J. Russo, *In vitro metabolism of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene in mammary epithelial cells from rats with different susceptibilities to carcinogenesis*. Carcinogenesis, 1983. **4**(6): p. 733-8.
27. IARC, *Hormonal Contraception and Post-menopausal Hormonal Therapy*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1999. **72**.
28. Olsson, H., et al., *Early oral contraceptive use and premenopausal breast cancer--a review of studies performed in southern Sweden*. Cancer Detect Prev, 1991. **15**(4): p. 265-71.
29. Peto, J., *Oral contraceptives and breast cancer: is the CASH study really negative?* Lancet, 1989. **1**(8637): p. 552.
30. Pike, M.C. and L. Bernstein, *Oral contraceptives and breast cancer*. Lancet, 1989: p. 158.
31. Wingo, P.A., et al., *Age-specific differences in the relationship between oral contraceptive use and breast cancer*. Cancer, 1993. **71**(4 Suppl): p. 1506-17.
32. Olsson, H., et al., *Her-2/neu and INT2 proto-oncogene amplification in malignant breast tumors in relation to reproductive factors and exposure to exogenous hormones*. J Natl Cancer Inst, 1991. **83**(20): p. 1483-7.
33. Anderson, T.J., et al., *Oral contraceptive use influences resting breast proliferation*. Hum Pathol, 1989. **20**(12): p. 1139-44.
34. Olsson, H. and J. Ranstam, *Breast cancer and oral contraceptives*. Lancet, 1985. **2**: p. 1181.
35. Brinton, L.A., et al., *Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women*. J Natl Cancer Inst, 1995. **87**(11): p. 827-35.
36. Chilvers, C. and K. McPherson, *Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women (UK National Case-Control Study Group)*. Lancet Oncol, 1989: p. 973-82.
37. Rosenberg, L., et al., *Case-control study of oral contraceptive use and risk of breast cancer*. Am J Epidemiol, 1996. **143**(1): p. 25-37.

38. White, E., et al., *Breast cancer among young U.S. women in relation to oral contraceptive use*. J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(7): p. 505-14.
39. Kahlenborn, C., *Breast Cancer. Its Link to Abortion and the Birth Control Pill*. 2000: New Hope.
40. Pike, M.C. and B.E. Henderson, *Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women*. Br J Cancer, 1981. **43**: p. 72-76.
41. *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**(9017): p. 1713-27.
42. *Breast cancer and hormonal contraceptives: further results*. Contraception, 1996. **54**(3Suppl): p. S1-S106.
43. Thomas, D.B., *Oral contraceptives and breast cancer: review of the epidemiologic literature*. Contraception, 1991. **43**(6): p. 597-642.
44. Romieu, I., J.A. Berlin, and G. Colditz, *Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis*. Cancer, 1990. **66**(11): p. 2253-63.
45. Kahlenborn, C., et al., *Oral Contraceptive Use as a Risk Factor for Premenopausal Breast Cancer: A Meta-analysis*. Mayo Clin Proc, 2006. **81**(10): p. 1290-1302.
46. Vessey, M.P., K. McPherson, and R. Doll, *Breast cancer and oral contraceptives: findings in Oxford-Family Planning Association contraceptive study*. Br Med J (Clin Res Ed), 1981. **282**(6282): p. 2093-4.
47. Kay, C.R. and P.C. Hannaford, *Breast cancer and the pill--a further report from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study*. Br J Cancer, 1988. **58**(5): p. 675-80.
48. Hankinson, S.E., et al., *A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States)*. Cancer Causes Control, 1997. **8**(1): p. 65-72.
49. Beral, V., et al., *Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study*. Bmj, 1999. **318**(7176): p. 96-100.
50. Skegg, D.C., et al., *Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand studies*. Jama, 1995. **273**(10): p. 799-804.
51. in *Assurinfo, weekblad van de beroepsvereniging der verzekeringsondernemingen*. 2003.
52. Eaton, S.B., et al., *Women's reproductive cancers in evolutionary context*. Q Rev Biol, 1994. **69**(3): p. 353-67.
53. Ursin, G., L. Bernstein, and M.C. Pike, *Breast cancer*. Cancer Surv, 1994. **19-20**: p. 241-64.
54. Stadel, B.V. and S. Lai, *Oral contraceptives and breast cancer*. Lancet, 1989(158).
55. Whittemore, A.S., R. Harris, and J. Itnyre, *Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group*. Am J Epidemiol, 1992. **136**(10): p. 1212-20.
56. Hankinson, S.E., et al., *A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer*. Obstet Gynecol, 1992. **80**(4): p. 708-14.

57. Goldzieher, J.W., *Are low-dose oral contraceptives safer and better?* Am J Obstet Gynecol, 1994. **171**(3): p. 587-90.
58. Ebeling, K., P. Nischan, and C. Schindler, *Use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer in previously screened women.* Int J Cancer, 1987. **39**(4): p. 427-30.
59. Kenya, P.R., *Oral contraceptive use and liver tumours: a review.* East African Medical Journal, 1990. **67**: p. 146-153.
60. Thomas, D.B. and R.M. Ray, *Oral contraceptives and invasive adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.* Am J Epidemiol, 1996. **144**(3): p. 281-9.
61. Thomas, D.B., *Invasive squamos-cell cervical carcinoma and combined oral contraceptives: Results from a multinational study.* International Journal of Cancer, 1993. **53**: p. 228-236.
62. Rafferty, E., *Tomosynthesis: New Weapon in Breast Cancer Fight*, in *Imaging Economics*. 2004.
63. Cadbury, D., *Stervend Sperma*. 1997, Utrecht: Het Spectrum.
64. *ACOG practice patterns. Emergency oral contraception. Number 3, December 1996 (Replaces No. 2, October 1996).* American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet, 1997. **56**(3): p. 290-7.
65. Kay, C.R., *The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study: some recent observations.* Clin Obstet Gynaecol, 1984. **11**(3): p. 759-86.
66. Kay, C.R., *Latest views on pill prescribing.* J R Coll Gen Pract, 1984. **34**(268): p. 611-4.
67. Horton, R., *Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA.* Lancet, 2004. **364**(9450): p. 1995-6.
68. Commons, H.o., *The Influence of the Pharmaceutical Industry*. 2005, House of Commons: London.
69. Versluis, K., *Weg met de pil*, in *Intermediair.nl*. 2005.
70. WHO, *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 2004.