

Academiejaar 2012 - 2013

De contraceptieve pil en zijn invloed op borstkanker.

Pauline NAESSENS

Promotor: Prof. Dr. R. Van Den Broecke

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

“De auteur en de promotor geven de toelating dit afstudeerwerk voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit dit afstudeerwerk.”

Datum

(handtekening)

Naam (student)

(promotor)

INHOUDSOPGAVE

1. ABSTRACT	1
2. INLEIDING	2
2.1 Draaglast van borstkanker.....	2
2.2 Invloed pilgebruik	3
3. BORSTKANKER	3
3.1 Ontwikkeling en anatomie	3
3.2 Carcinogenese	4
4. HORMONEN ALS RISICOFACITOR	6
4.1 Oestrogenen	6
4.1.1 Invloed op borstweefsel	6
4.1.2 Invloed op de carcinogenese	8
4.2 Progesteron	8
4.2.1 Invloed op borstweefsel	8
4.2.2 Invloed op de carcinogenese	9
4.3 Invloed op elkaar	11
5. CONTRACEPTIEVE PIL	11
5.1 Evolutie.....	11
5.2 Werking	13
5.2.1 Oestrogenen.....	13
5.2.2 Progestagenen.....	13
5.3 Effecten.....	14
5.3.1 Gunstige effecten.....	14
5.3.2 Nevenwerkingen.....	15
5.3.3 Contra-indicaties.....	16
5.4 Types	16
5.4.1 Oestrogenen.....	16
5.4.2 Progestagenen.....	17
6. METHODOLOGIE	19
7. RESULTATEN	20
7.1 Algemeen	20

7.1.1	Gebruik	20
7.1.2	Leeftijd eerste gebruik	21
7.1.3	Duur van het gebruik	22
7.1.4	Tijd sinds eerste gebruik	24
7.1.5	Tijd sinds laatste gebruik	24
7.1.6	Gebruik voor of na eerste voldragen zwangerschap	25
7.1.7	Dosis oestrogenen.....	26
7.1.8	Types progestagenen.....	26
7.2	Tumoreigenschappen.....	28
7.2.1	In situ	28
7.2.1.1	Gebruik.....	28
7.2.1.2	Leeftijd eerste gebruik.....	28
7.2.1.3	Duur van het gebruik.....	29
7.2.1.4	Tijd sinds laatste gebruik.....	29
7.2.1.5	Gebruik voor of na eerste voldragen zwangerschap	29
7.2.1.6	Gebruik voor en/of na 1975.....	29
7.2.2	Ductaal vs lobulair	30
7.2.2.1	Gebruik.....	30
7.2.2.2	Leeftijd eerste gebruik.....	31
7.2.2.3	Duur van het gebruik.....	31
7.2.2.4	Tijd sinds laatste gebruik.....	32
7.2.3	Receptorstatus	32
7.2.3.1	Gebruik.....	32
7.2.3.2	Leeftijd eerste gebruik.....	33
7.2.3.3	Duur van het gebruik.....	34
7.2.3.4	Tijd sinds laatste gebruik.....	35
7.3	BRCA1/BRCA2-carriers	35
7.3.1	Gebruik	35
7.3.2	Leeftijd eerste gebruik	36
7.3.3	Duur van het gebruik	37
7.3.4	Tijd sinds laatste gebruik	37
7.3.5	Gebruik voor of na eerste voldragen zwangerschap	38

7.3.6	Gebruik voor en/of na 1975	38
7.3.6.1	Voor 1975.....	38
7.3.6.2	Na 1975	39
8.	DISCUSSIE	39
8.1	Algemeen	39
8.2	Tumoreigenschappen.....	42
8.2.1	In situ vs invasief.....	42
8.2.2	Ductaal vs lobulair	42
8.2.3	Receptorstatus	43
8.3	BRCA1/BRCA2-carriers	44
9.	CONCLUSIES	45
10.	REFERENTIES	46
11.	ADDENDUM	
11.1	Figuur 1 : Kankerincidentie en -mortaliteit	
11.2	Figuur 2 : Borstkankerincidentie.....	
11.3	Figuur 3 : MI-ratio.....	
11.4	Figuur 4 : Borstontwikkeling	
11.5	Figuur 5 : Opbouw borstweefsel.	
11.6	Figuur 6 : Verworven wijzigingen in het ontstaan van kanker.	
11.7	Figuur 7 : Signaaltransductie in het borstweefsel.	
11.8	Figuur 8 : Hormonaal effect op groei en differentiatie borst.(24)	
11.9	Figuur 9 : Oestrogeenmetabolieten.(83)	
11.10	Figuur 10 : Progesteronmetabolieten.	
11.11	Figuur 11 : Pathway van de progesteronmetabolieten 5 α P en 3 α HP	

1. ABSTRACT

ACHTERGROND. Borstkanker is een aandoening met een enorme maatschappelijke impact. Ze wordt geacht hormoonafhankelijk te zijn. Aangezien orale contraceptiva hormonen bevatten, bestaat dus de mogelijkheid dat pilgebruik een carcinogene invloed heeft op borstweefsel. De pil is tevens de meest gebruikte contraceptiemethode wereldwijd. Het is dan ook van groot belang om een eventuele relatie tussen orale anticonceptie en borstkanker te verklaren. Reeds vele studies werden hieromtrent gepubliceerd; de meest recente en meest relevante studies worden hier gebundeld.

METHODIEK. Met gebruik van de zoekmachines PubMed en ISI Web of Knowledge werden 38 geschikte studies gevonden, gepubliceerd sinds 2000. De meeste studies zijn case-control studies of cohortes. Het is immers niet ethisch verantwoord om een randomized controlled trial op te stellen en vrouwen bloot te stellen aan mogelijke carcinogene stoffen.

RESULTATEN. Het risico op borstkanker kan bij jonge vrouwen oplopen tot 200%. De hoogste risico's worden gezien bij eerste gebruik op jonge leeftijd. Er wordt een omgekeerd evenredige relatie waargenomen tussen de leeftijd en het risico op borstkanker. Ook het gebruik vóór een eerste voltragen zwangerschap is van groot belang en gaat gepaard met een verhoogd risico. Hoe langer het gebruik aanhoudt, hoe hoger het risico. Het risico wordt echter genormaliseerd zodra het gebruik reeds meer dan 10 jaar geleden is. Receptor-negatieve tumoren komen frequenter voor. De invloed bij BRCA-draagsters is onduidelijk, mede door de lage aantallen die in de studies worden gebruikt.

CONCLUSIE. Het basale risico bij jonge vrouwen is laag en OC-gebruik doet dit slechts met een kleine significantie stijgen. De nadelen van het gebruik van orale contraceptiva wegen niet op tegen de voordelen. Er is dus onvoldoende reden om OC-gebruik bij jonge vrouwen wereldwijd af te raden. De invloed bij BRCA-draagsters is wel onduidelijk, meer studies dienen hierbij te gebeuren en zeker studies met grotere aantallen.

2. INLEIDING

2.1 Draaglast van borstkanker

Met jaarlijks een incidentie van 1,4 miljoen, een mortaliteit van 500.000 patiënten en 15 miljoen DALY's¹, kan men stellen dat borstkanker anno 2013 een zware stempel drukt op onze samenleving.(1, 2) Het is wereldwijd de meest gediagnosticeerde kanker en daarenboven doodsoorzaak nummer 1 bij vrouwen inzake kanker (addendum figuur 1).(3)

De incidentie van borstkanker varieert sterk tussen landen. Het hoogste aantal wordt gezien in Europa - 90 gevallen per 100.000 vrouwen - en het laagste aantal in Oost-Afrika - 20 per 100.000² (addendum figuur 2).(4) Een mogelijke verklaring hiervoor is het verschil in reproductieve en hormonale factoren en screeningsmogelijkheden die een land bezit.(3) In ontwikkelde landen ziet men een daling in incidentie en mortaliteit. Dit werd mogelijk door het gebruik van hormonale substitutietherapie terug te schroeven en het voorzien van betere screenings- en behandelingsopties. In ontwikkelingslanden wordt echter een sterke stijging gezien, zowel in incidentie als mortaliteit. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn de hogere levensverwachting, toenemende urbanisatie en meer westerse levensstijl.(3, 5)

Indien men kijkt naar de MI-ratio³ ziet men net zoals bij de incidentie, een sterke variatie. In ontwikkelde landen hebben vrouwen jonger dan 50 jaar een MI-ratio van 0,2. Vrouwen ouder dan 70 jaar hebben een ratio van 0,35 in ontwikkelingslanden. De MI-ratio is wel algemeen afgenomen door het gebruik van tamoxifen en globale screening (addendum figuur 3).(6) Met een jaarlijkse prevalentiestijging van 3,1% en een verwachte incidentiestijging van 20% tegen 2020, is dit een ziekte die over de ganse wereld steeds meer impact zal krijgen.(6, 7) Tevens overschrijdt het dodenaantal ten gevolge van borst- en cervixkanker tegenwoordig de moedersterfte en worden de algemene kosten voor de behandeling van borstkanker wereldwijd geschat op zo'n 24 miljard Amerikaanse dollar.(6, 7)

Het is dus enorm belangrijk om inzicht te krijgen in de mechanismen die deze ziekte veroorzaken om zo het probleem van bij het begin te kunnen aanpakken.

¹ DALY's of te Disability Adjusted Life Years zijn het aantal jaren die verloren gaan door een vroegtijdig overlijden. Met vroegtijdig bedoelt men vóór de leeftijd van 82,5 jaar.

² Deze cijfers moeten genuanceerd worden, aangezien de incidentie gebaseerd is op de PBCR – population based cancer registries – en deze bevatten slechts 1 tot 5 % van de gegevens uit Azië, Afrika en Zuid-Amerika.

³ MI-ratio of te Mortality-to-incidence ratio zet de mortaliteit tegenover de incidentie. Dit cijfer wordt beïnvloed door de toegang tot zorg, de mogelijkheid tot screening en de therapie.

2.2 Invloed pilgebruik

Door een duidelijk hoger risico op borstkanker bij vroege menarche en late menopauze, vermoedt men dat borstkanker een grotendeels hormoondependente aandoening is. Meer ovariële cycli zorgen immers voor een hogere blootstelling aan oestrogenen en progesteron. Een contraceptieve pil zorgt ook voor hogere concentraties aan oestrogeen en progesteron in het lichaam.(8) Tevens plaatste de IARC⁴ orale contraceptiva in 2007 op de lijst van carcinogene stoffen.(9) Het lijkt er dus op dat orale contraceptiva inderdaad zorgen voor een verhoogd risico op borstkanker. Is dit echter ook de realiteit?(8)

Tegenwoordig wordt contraceptie steeds meer gebruikt en gepromoot. De laatste honderd jaar is de algemene bevolking immers verdrievoudigd en contraceptie de ideale methode is om de bevolkingsgroei een halt toe te roepen. En met succes! Zo daalde tussen 1950 en 2000 de vruchtbaarheidratio van 5.1 naar 3.7 en het wereldwijde OC-gebruik is toegenomen met zo'n 15 procent. Onder de contraceptieve middelen is de pil de meest belangrijke, meest effectieve en best aanvaarde methode. Het is dan ook van groot belang om zich bewust te zijn van de eventuele risico's die het gebruik van orale anticonceptie met zich mee kan brengen.(10, 11)

3. BORSTKANKER

3.1 Ontwikkeling en anatomie

Een volwassen vrouwenborst bestaat uit 15 à 20 lobes, opgebouwd uit verscheidene lobuli (addendum figuur 5).(8) Ze worden afgelijnd door een laag luminaire epitheelcellen, met elkaar verbonden door tight junctions. Daarrond bevindt zich een laag basale cellen die myoepitheelcellen en progenitorcellen bevatten, wat belangrijk is voor de melkejectie.(12, 13) Dit geheel wordt omgeven door een extracellulaire matrix, wat fascia en vetweefsel bevat.(12) Via een ductaal systeem, dat samenkomt in de lobaire ducti, staat de lobus in verbinding met de sinus lactiferus in de tepel.(8)

⁴ International Agency for Research of Cancer houdt zich bezig met onderzoek naar de oorsprong van kanker en de mechanismen van de carcinogenese. Ook epidemiologisch en toxicologisch onderzoek behoort tot hun taken.

De borst is een van de weinige organen die zich voornamelijk na de geboorte ontwikkelt.(12) Tijdens de embryogenese ontwikkelt de borst zich als een verdikking van de ventrale huid, dat bij geboorte uitgroeit tot een rudimentair ductaal systeem. Tot aan de puberteit groeit de borst mee met de rest van het lichaam, onafhankelijk van de concentratie hormonen in het lichaam.(13) Vanaf de eerste menstruele cycli begint het ductaal systeem te vertakken en te elongeren en worden lobulaire structuren, TDLU's⁵, gevormd.(13, 14) Tijdens de zwangerschap gaat het ductaal systeem nog meer vertakken en differentiëren. Alveoli worden geïnduceerd en zijn in staat om melk te produceren en te secreteren. Na de lactatiefase zal dit geheel involueren (addendum figuur 4).(13, 14) Een volledig gedifferentieerde vrouwenborst vormt minder ER en prolifereert minder dan een borst in ontwikkeling.(15) De meeste borsttumoren zijn afgeleid van TDLU's en hebben de morfologische eigenschappen van het luminaire celtype.(14)

3.2 Carcinogenese

Kanker is een multi-step proces waarbij cellen meerdere metabolische en gedragsveranderingen ondergaan die het complexe signaleringssysteem van een cel wijzigen.(4, 16) De belangrijkste veranderingen hierbij zijn wijzigingen in : proliferatiegraad, celadhesie, cytoskeletale moleculen, transductie van groeifactor signalen en mitogene pathways (addendum figuur 6).(17) De cellen ontsnappen aan de controle van ons immuunsysteem en aan apoptose. De levensduur van kankercellen wordt daarenboven ongelimiteerd door de verworven telomerase-activiteit.⁶(4, 16) De cellen functioneren autonoom en groei-inhibitoren worden genegeerd of vermeden.(16) Ze kunnen tevens neo-angiogenetische eigenschappen verkrijgen, d.w.z. dat ze nieuwe bloedvaten kunnen doen ontstaan. De weefsels worden zo meer doorbloed met een hogere aanvoer van zuurstof en nutriënten en hun overlevingsprofiel wordt gunstiger.(4)

⁵ TDLU's of te Terminal Ductal Lobular Units bestaan uit het einde van de terminale ductus en een cluster van ductuli die een secretoire functie hebben.

⁶ Telomerase herstelt de uiteinden van chromosomen, telomeren genoemd. Normaal worden telomeren per celcyclus zo'n 100 nucleotiden korter. Na een 30- tot 40-tal cycli blijft niks meer over van deze telomeren en gaan de cellen in apoptose. Door de verworven telomerase-activiteit behouden de telomeren hun oorspronkelijke lengte en worden ze dus onsterfelijk.

De eerste stap in de carcinogenese is vaak het ontstaan van een hyperplasie, gekenmerkt door cellen met een overmatige groei. Dit wordt als benigne beschouwd, maar kan echter uitgroeien tot een atypische hyperplasie. De cellen verliezen hierdoor hun oorspronkelijke kenmerken en verkrijgen meer maligne eigenschappen. De volgende stap is het ontstaan van een carcinoma in situ, zonder doorbraak van de basale membraan. Hierna volgt een invasieve kanker, met doorbraak van de basale membraan.(16)

Deze veranderingen ontstaan door mutaties tijdens mitosen van het genoom. Het aantal mitosen is het grootst in periodes van groei en ontwikkeling. In deze periodes gebeuren dan ook meestal de eerste stappen richting tumorigenese.(16) Schade aan het genoom kan mede veroorzaakt worden door een scala aan chemische, fysische en toxicologische substanties, die als risicofactoren worden beschouwd.(4) Maar ook erfelijke factoren en spontane fouten in de mitotische fase kunnen leiden tot genoomschade.(16)

Biologische studies omtrent borstkanker tonen aan dat stamcellen van het borstweefsel in staat zijn om spontane mutaties tijdens de mitose te ontwikkelen. Maar er bestaan ook risicofactoren die borstkanker sneller doen ontwikkelen, ook hormonen behoren hiertoe. Ze controleren de graad van mitosen en dus de graad van mutaties.(16) Andere risicofactoren zijn een hoge leeftijd, nullipariteit, alcoholgebruik, ioniserende straling, een voorgeschiedenis van benigne borstaandoeningen en genetische predispositie.(4, 16)

Bij borstkanker komen bepaalde gendefecten frequenter voor dan andere. Zo zijn EGFR, HER-2 en CCND1 oncogenen die vaak geactiveerd zijn in sporadische borstkankers en verliezen RB1, BRCA1 en BRCA2 frequent hun tumorsuppressorfunctie.(4) Ook bij p53, p16, pTEN, p27 en caveoline-1 ziet men mutaties ontstaan, waardoor hun remmende functie verloren gaat. P53 blijkt zelfs een van de eerste mutaties die ontstaan in premaligne en maligne letsels.(16)

Indien een immature stamcel mutaties ondergaat of mutaties overgeërfd worden, zullen hormonen de reproductie van deze cellen stimuleren en zal cellulaire atypie sneller ontstaan. Hierdoor is de kans op mutaties groter en zal het ontwikkelen van kanker sneller gebeuren.(16)

4. HORMONEN ALS RISICOFACITOR

De rol van sekshormonen in de borstontwikkeling is het recruterend van stamcellen, ze aansporen tot deling en ze tot differentiatie brengen.(16)

Het risico op borstkanker gaat gepaard met een verhoogde proliferatiegraad, wat wordt gezien bij een hoog aantal ovariële cycli. Hierdoor vermoedt men dat hormonen een belangrijke invloed hebben op de carcinogenese van borstkanker.(4) In een volwassen borst is de proliferatie maximaal tijdens de luteale fase van de menstruele cyclus. Dit is het moment dat zowel oestrogeen als progesteron gesecreteerd worden door het corpus luteum.(12, 18)

De receptoren voor deze hormonen bevinden zich in het lumenale epitheel, welke het meest betrokken is bij het ontstaan van borstkanker. Dit wijst opnieuw in de richting van een hormonale factor in de carcinogenese.(12)

In kankercellen wordt bovendien een gewijzigde signaaltransductie gezien. Normaal gebeurt deze via paracrine weg, waarbij een volledige dissociatie tussen de receptorexpressie en de proliferatie wordt gezien. Cellen die ER α + / PR+ zijn, zijn dus niet de cellen die zullen prolifereren. Bij kankercellen blijkt de signaaltransductie echter te verlopen via autocrine weg en prolifereren wel de cellen die ER α + / PR+ zijn (addendum figuur 7). Dit zou een van de eerste stappen zijn richting tumorigenese.(12, 14) Hormonen interageren tevens met elkaar en kunnen zo het beloop van de ziekte beïnvloeden.(13)

4.1 Oestrogenen

4.1.1 Invloed op borstweefsel

Tijdens de puberteit zijn oestrogenen de meest belangrijke mitogene stimuli.(13, 18) Ze zorgen voor ductale groei en zijn grotendeels verantwoordelijk voor de borstontwikkeling in de puberteit (addendum figuur 8). Ze zijn ook verantwoordelijk voor de pigmentatie van het tepelhof.(19) Oestrogenen zijn lipofiele moleculen die een invloed op de borst hebben d.m.v. diffusie doorheen het plasma- en nucleaire membraan en binding op de nucleaire oestrogeenreceptoren van het klierweefsel.(14, 20)

Er bestaan twee types oestrogeenreceptoren: de ER α en de ER β . Beide zijn ligand-dependente nucleaire transcriptiefactoren, maar ze hebben elk een andere chromosomale locatie.(14) De receptoren die voornamelijk aanwezig zijn, is afhankelijk van het type weefsel. De borst bevat zowel ER α als ER β .(20) De affiniteit voor oestrogenen is wel verschillend; de affiniteit van ER β is veel lager voor oestrogeen dan ER α en werkt de sensitiviteit van de α -receptor tegen. Wanneer men kijkt naar tumoren en hun receptorenbalans, dan ziet men dat invasieve tumoren veel meer ER α -receptoren dan ER β -receptoren bevatten.(21)

ER α bevindt zich slechts in 15-30% van de luminale epitheelcellen, afhankelijk van persoon tot persoon. Hoge percentages worden geassocieerd met een hogere leeftijd en een hoger risico op borstkanker.(13, 14, 21) Maar ook ter hoogte van de stromale cellen bevinden zich ER α , dit is echter geen vereiste voor een normale borstontwikkeling.(13, 14) ER α -positieve cellen secreteren amphireguline, wat EGFR⁷ bindt en activeert. Dit is belangrijk voor de elongatie van het ductale systeem. Indien de hormonenstimulatie persisteert, dan blijft de proliferatie van cellen optreden en ontstaan TEB, Terminal End Buds. Rond deze structuren gaat het basale membraan verloren. Zo komen de proliferatieve cellen in rechtstreeks contact met stromale cellen.(13) ER β is te vinden in het luminale epitheel en myoepitheelcellen, de fibroblasten en stromale cellen.(14) Als oestrogeen bindt op deze receptoren, dan ontstaan homo- of heterodimeren. Deze binden op oestrogeen-respons elementen⁸ van het DNA, waardoor ze geactiveerd worden. Zo wordt de celgroei en differentiatie geregeld.(21) De receptoren hebben echter ook isovormen die binden op verschillende activerende en stimulerende factoren. Zo kan ER β in sommige gevallen de transcriptie van ER α inhiberen.(19) De uiteindelijke respons van oestrogenen zal dan ook afhankelijk zijn van de balans tussen ER β en ER α .(20)

Het oestrogeen kan afgebroken worden via drie wegen : het 2-hydroxy, het 4-hydroxy en het 16 α -/17 β -hydroxy systeem.(21) Ook de concentratie van oestrogenen is van groot belang. Zo heeft een lage concentratie aan oestrogenen, bijvoorbeeld tijdens folliculaire fase, een lage proliferatiegraad; terwijl een hoge, luteale, concentratie aan oestrogenen de proliferatiegraad enorm stimuleert.(12)

⁷ EGFR of te Epidermal Growth Factor Receptor heeft via een uitgebreide cascade invloed op de celmigratie, adhesie en proliferatie.

⁸ Specifieke sequenties in de regulerende regio van genen die gevoelig zijn voor oestrogenen.

4.1.2 Invloed op de carcinogenese

Oestrogenen hebben zowel een directe als een indirecte invloed op de proliferatie van het klierweefsel. Zo beïnvloeden oestrogenen enzymen en proteïnes, die een rol spelen bij de mRNA-synthese. Hierdoor kunnen ze oncogenen activeren en de secretie van prolactine en groeifactoren stimuleren.(21) Dit is het bewijs waarom een vroege menarche en late menopauze gelijkstaan met een hoger risico op borstkanker. Oestrogenen hebben zo immers meer tijd om hun carcinogeen effect los te laten op het borstweefsel.(21)

Dit model gaat echter niet volledig op, anders kreeg iedere vrouw met een lange productieve periode borstkanker en dit is niet het geval. Dit kan onder andere verklaard worden door de enorme variatie aan oestrogenenconcentraties in weefsels.(21) Ook het metabolisme van oestrogenen blijkt een belangrijke rol te spelen in het borstkankerrisico. Uit onderzoek blijkt dat 4-hydroxyestrone en 16 α -hydroxyestradiol nog oestrogene kenmerken bevatten en als carcinogeen beschouwd mogen worden. Deze metabolieten zouden zelfs een belangrijkere rol spelen in de carcinogenese dan oestradiol zelf.(22) De pathways die resulteren in 2-hydroxy en 4-hydroxy metabolieten (m.u.v. 4-hydroxyestrone) worden als anticarcinogeen gezien. We kunnen dus concluderen dat vrouwen die endogeen oestrogene voornamelijk via de 16 α -/17 β hydroxylatiepathway metaboliseren, een hogere kans hebben op borstkanker (addendum figuur 8).(21)

4.2 Progesteron

4.2.1 Invloed op borstweefsel

Progesteron wordt door de ovaria geproduceerd in de tweede helft van de menstruele cyclus. Het stimuleert de ontwikkeling van de alveoli en de lobuli. Progesteron doet tevens het ductale systeem differentiëren en het stimuleert de TDLU-vorming tijdens de puberteit en zwangerschap (addendum figuur 9). Zo wordt de secretoire functie tijdens de lactatie ondersteund.(14, 16, 19, 23) Het inhibeert ook de celmitose door de concentratie aan celcyclusinhibitoren te verhogen. A.d.h.v. deze bevindingen lijkt de rol voor progesteron binnen de carcinogenese eerder beperkt.(16)

Progesteron kan echter ook een proliferatieve functie hebben.(13) De uiteindelijke functie is afhankelijk van de betrokken cel, het betrokken orgaan en de soort waarin het zijn effect kan uitoefenen en de concentratie.(9, 18)

Progesteron is een lipofiele molecule en diffundeert doorheen het plasma- en nucleaire membraan vooraleer het aan zijn nucleaire receptor kan binden.(14) Wanneer progesteron bindt, ondergaat de receptor een dimerisatie en wordt het heat shock proteïne vrijgelaten. Zo komt het DNA-bindend domein vrij. De receptor bindt op specifieke DNA-sequenties met de synthese van een nieuw mRNA tot gevolg.(19, 23)

Ook hier bestaan twee vormen : de PR_A en de PR_B, beide uit hetzelfde gen ontstaan. Tijdens de transcriptie worden echter andere promotors gebruikt. PR_B is de actieve receptor die zorgt voor transcriptie, terwijl PR_A ofwel een inactieve receptor is ofwel een inhibitor van PR_B.(12, 14) De receptoren bevinden zich slechts in 15 tot 30% van de cellen in het lumenale epitheel. Uit immunohistochemisch onderzoek is gebleken dat deze cellen dezelfde zijn als de cellen die ER α + zijn.(14)

Progesteron is een precursor voor andere steroidhormonen, oa oestrogenen. Zo zorgt progesteron ook onrechtstreeks voor een invloed op het borstweefsel. Het borstweefsel bevat tevens enzymes (oa 5 α -reductase en 3 α -HSD) die zorgen voor de omzetting van progesterone in actieve metabolieten. Zo zijn verschillende pathways goed beschreven waaronder de 5 α -reductase pathway (die irreversibel is) en de 4-pregnenes pathway (d.m.v. 3 α -HSD) (addendum figuur 10).(17)

4.2.2 Invloed op de carcinogenese

Progesteron zelf heeft geen invloed op de proliferatiegraad van het borstweefsel.(12) De actieve metabolieten daarentegen blijken wel een belangrijke rol te spelen (addendum figuur 11)! (17)

De *3 α -hydroprogesterone pathway* heeft een downregulerend effect op de celproliferatie door het stimuleren van de apoptose. Op deze manier wordt een daling van het totale aantal cellen bewerkstelligd. Ook de cel-celadhesie wordt gestimuleerd zodat cellen zich moeilijker losmaken van elkaar en dus een lagere kans op metastasering.(17)

De *5 α -progesterone pathway* stimuleert de mitose en zorgt voor een daling in de apoptose, waardoor een stijging ontstaat in het aantal cellen. Cellen die behandeld worden met 5 α P, hebben een gedaalde vinculine-expressie en minder gepolymeriseerde actine-vezels. Wat normaal gezien verantwoordelijk is voor een goeie cytoskeletale opbouw. De cel-celadhesie is tevens verminderd, waardoor metastasering makkelijker tot stand kan komen. 5 α P stimuleert ook de MAPK-pathway. Zo wordt signaaltransductie van celproliferatie en –adhesie aangepast en verliezen de cellen controle. Cave, dit ganse gebeuren is dosisafhankelijk!(17)

In normaal borstweefsel domineert de omzetting naar 4-pregnenes (door 3 α HP), terwijl in borsttumoren een verandering wordt waargenomen van deze ratio en meer progesterone via de 5 α -reductase pathway wordt afgebroken. Men suggereert dat deze verschuiving, door een verandering in genexpressie, een oorzaak kan zijn in de etiopathogenese van borstkanker.(17)

Niet enkel de concentratie van deze progesteronmetabolieten is van belang, ook het aantal receptoren waarop deze metabolieten kunnen binden speelt een belangrijke rol.(17) De expressie van de PR stijgt bij een toenemende atypie.(14) Daarenboven ziet men dat een 24u-blootstelling aan oestradiol of 5 α P resulteert in een dosisafhankelijke stijging in de 5 α P-receptoren, terwijl 3 α HP zorgt voor een daling in het aantal 5 α P-receptoren.(17)

Ook de oestrogenreceptoren worden beïnvloed door progesteronmetabolieten. Bij blootstelling aan 5 α P wordt een stijging gezien in het aantal, terwijl 3 α HP ook hier voor een daling zorgt. Dit ganse gegeven is opnieuw dosisafhankelijk.(17)

Progesteron kent ook een belangrijke invloed op enzymes die betrokken zijn bij de metabolisatie van steroïden.

- Het inhibeert het oestrogen sulfatase, dat duidelijk verhoogd is bij borstkanker en een rol speelt in de lokale synthese van oestradiol.
- Ook het 17 β -HSD type 1, dat oestrone omvormt tot het actieve oestradiol wordt geïnhibeerd. Zo daalt de concentratie aan oestradiol in borstkankerweefsel. Dit blijkt prognostisch een belangrijke factor te zijn: de tumoren die positief zijn voor 17 β -HSD1 hebben een korter ziektevrij-interval en een slechtere prognose.

- Progesteron en zijn derivaten stimuleren de oestrogene SULT – sulfotransferase- activiteit in borstkanker. Ze verplaatsen een sulfaatgroep zodat de molecules sneller worden uitgescheiden.
- 20α -dihydroprogesteron, een metaboliet van progesteron, kan daarenboven de aromatase-activiteit blokkeren.

Uit deze afleidingen blijkt dat progesteron een oestrogeenverlagend effect heeft, en zo een anti-proliferatie effect bewerkstelligd.(22)

4.3 Invloed op elkaar

De concentratie oestrogenen zorgt tijdens de puberteit voor het induceren van de PR-expressie, zodat ook progesteron zijn invloed kan uitoefenen op het borstweefsel. Oestrogeen kan dus als primer gezien worden voor progesteron-gevoelige weefsels.(13)

Progesteron stimuleert de expressie van ER α .(13)

Prolactine stimuleert proliferatie van de epitheliale cellen, in aanwezigheid van oestrogenen. Bij aanwezigheid van progesteron, zorgt prolactine mee voor de lobulo-alveolaire differentiatie. Het zorgt tevens voor een progesteronsynthese en transcriptie van ER α .(13)

Bij afwezigheid van anterieure hypofysehormonen, kunnen oestrogenen hun werk niet naar behoren uitvoeren. Om borstontwikkeling te onderhouden hebben ze nood aan mediators zoals het groeihormoon en IGF-1, insuline growth factor-1 (addendum figuur 8).(24)

5. CONTRACEPTIEVE PIL

5.1 Evolutie

Gecombineerde orale contraceptiva bevatten zowel een oestrogene als een progestagene component.(25) Ze onderdrukken de endogene productie van deze hormonen.(26)

Sinds de introductie van de contraceptieve pil in de jaren 60 is reeds heel wat veranderd. Zowel op vlak van doseringen als van types contraceptiva zijn belangrijke evoluties op te merken. Zo ziet men een duidelijke dosisreductie van oestrogenen over de jaren heen.(8)

Ook de dosis progestagenen is door de jaren heen gedaald. Maar tevens werden veel nieuwe molecules ontwikkeld met minder androgene en metabole effecten.(11)

Omwillen van de gekende gezondheidsrisico's en bijwerkingen die geassocieerd zijn met hoge dosissen COC's, werden ook nieuwe doseringschema's ontwikkeld. Zo kan gebruik gemaakt worden van een bi- of zelfs trifasische pil. Hierbij is de concentratie aan hormonen variabel gedurende de cyclus, met als doel de totale dosis aan hormonen te kunnen verlagen en de natuurlijke cyclus te benaderen. De voordelen van multifasische doseringen worden op vlak van veiligheid en effectiviteit nog steeds in twijfel getrokken.(8, 11)

Er worden ook steeds meer andere regimes dan het klassieke 21/7-regime, waarbij 21 dagen actieve bestanddelen gebruikt worden, gevolgd door 7 pilvrije dagen, gebruikt. Dit om bijwerkingen te vermijden en compliantie te doen toenemen.

De omschakeling van een 21/7- naar een 24/4-regime wordt frequent toegepast. Dit regime bestaat eruit dat een vrouw 24 opeenvolgende dagen actieve bestanddelen toegediend krijgt, gevolgd door 4 dagen placebo.(10, 27) De folliculaire groei wordt hierdoor meer onderdrukt, de ontrekkingsbloeding is korter en bloedverlies treedt minder hevig op in deze periode. Het risico op ongewenste bloedingen is hierbij wel groter.(11)

Vrouwen kunnen ook volgens een uitgebreide cyclus contraceptie gebruiken. Daarbij gebruiken ze 84 dagen actieve bestanddelen, gevolgd wordt door 7 pilvrije dagen. Dit regime heeft een gelijkaardige effectiviteit als het klassieke regime, maar reduceren daarenboven symptomen bij menstruatie en de bloedingen. Ook hier worden ongewenste bloedingen frequenter vermeld.(11)

Een continue cyclus zonder duidelijk pilvrij interval is ook een optie. Zo hebben vrouwen minder bloedverlies en minder neveneffecten zoals hoofdpijn en migraine. Deze neveneffecten ontstaan door het plotse wegvallen van een hoge concentratie aan hormonen.(10) Aangezien een pilvrije periode strikt genomen niet noodzakelijk is, maar voornamelijk omwille van psychologische redenen wordt ingeschakeld; kan deze omschakeling dan ook zonder problemen gebeuren.(10, 27) Daarenboven komt het gebruik zonder pilvrij interval de compliantie alleen maar ten goede.(11)

5.2 Werking

Het oorspronkelijke doel van de contraceptieve pil is ovulatie remming, dit gebeurt aan de hand van verschillende mechanismen.(8) Wanneer een COC correct en consequent wordt ingenomen, is de protectie nagenoeg 100 procent. In de realiteit is dit echter niet het geval.(28)

5.2.1 Oestrogenen

Oestrogenen onderdrukken de secretie van FSH ter hoogte van de anterieure hypofyse en zo ook de groei, uitrijping en selectie van follikels.(8, 28, 29) Oorspronkelijk werden oestrogenen aan COC's toegevoegd om het endometrium te stabiliseren en zo een betere cycluscontrole en effectiviteit te bewerkstelligen.(11, 30) Later bleek dat oestrogenen daarenboven minder doorbraakbloedingen veroorzaken en een eigen anti-ovulatoir effect hebben.(31) Ze verhogen de concentratie progesteronreceptoren en stimuleren zo de inhibitie van het LH.(29) Ze produceren echter ook SHBG, Seks Hormone Binding Globulin, zodat de invloed op de concentratie aan progestagenen moeilijk te voorspellen valt.(32)

Na opname door het gastro-intestinale systeem, worden oestrogenen gedeeltelijk door de lever geconjugeerd en reeds geïnactiveerd nog voor het enige functie heeft kunnen uitvoeren. Enkel het deel dat in de systeemcirculatie terechtkomt zonder tussenkomst van de lever, bereikt de doelorganen en kan zijn activiteit uitvoeren. Hoe groot dit gedeelte is, hangt af van de individuele metabolisering. Er is dus een grote inter-, maar ook intrapersonlijke variatie. Inactivatie gebeurt ook d.m.v. hydroxylatie.(8)

5.2.2 Progestagenen

Progestagenen werken in op de pulsatiele secretie van het GnRH, Gonadotroop Releasing Hormoon. De positieve feedback van oestrogenen op de LH-secretie en dus het genereren van een LH-ovulatiepiek, worden op deze manier tegengewerkt.(8) Bovendien verdikken ze de cervicale mucus en doen de motiliteit van de eileiders dalen. Hierdoor daalt de kans op bevruchting, indien een ovulatie toch heeft kunnen plaatsvinden.(8, 29)

Progestagenen hebben ook een invloed op de opbouw en omvorming van het endometrium, door een reductie van het aantal oestrogene receptoren.(8, 11, 28) Een inactief en atrof endometrium wordt gevormd.(33) Het type progestagenen, de dosis en de behandelingsduur zijn hierbij van belang.(23)

Progesteron wordt slecht geabsorbeerd bij orale toediening. Daarom werden steroïden ontwikkeld met een actieve, chemische component die ook na orale toediening een sterk progesteronachtig effect heeft.(31) Progestagenen worden weinig tot niet geconjugeerd door de lever, maar worden voornamelijk geïnactiveerd door hydroxylatie op verschillende plaatsen. Ongeveer vijftig procent is gebonden aan SHBG, waarvan de concentratie afhankelijk is van de concentratie oestrogenen. Het progestageen effect staat dus in verband met de concentratie oestrogenen aanwezig in het lichaam.

Ook hier bestaat een inter- en intra-individuele variatie, zij het minder dan die van oestrogenen.(8)

5.3 Effecten

5.3.1 Gunstige effecten

De contraceptieve pil heeft heel wat indicaties, zowel op contraceptief als op niet-contraceptief vlak.

- Ze controleert de cyclus.
- Het bloedverlies vermindert, waardoor de kans op ijzerdeficiëntie daalt.
- Dysmenorroe treedt minder op. Dit zou te maken hebben met een lagere vrijstelling aan prostaglandines.
- De incidentie benigne en maligne endometriumaandoeningen kent een significante daling en het aantal ovarium- en borstcysten wordt teruggedrongen.
- Anti-androgene progestagenen kunnen gebruikt worden om symptomen van hyperandrogenisme zoals acne en hirsutisme te behandelen.
- Het risico op een buitenbaarmoederlijke zwangerschap daalt vanwege de afwezigheid van ovulaties.
- Progestagenen zorgen voor een betere gemoedstoestand.(8, 29)
- Ze zijn beschermend voor neuronen en stimuleren de myeline-regeneratie.(27)

- Uit onderzoek blijkt dat orale contraceptiva vrouwen beschermen tegen vrijwel alle endometriumcarcinomen en epitheliale ovariumcarcinomen.(8, 11) Dit voornamelijk bij langdurig gebruik van lage dosissen progestagenen en nullipare vrouwen. COC's kunnen zelfs tot 20 jaar na het beëindigen van hun inname bescherming bieden.(29) De invloed op colorectalkanker is twijfelachtig.(8, 11)

5.3.2 Nevenwerkingen

Maar natuurlijk is er ook een keerzijde aan de medaille.

- Het risico op trombosen en embolieën is het belangrijkste neveneffect van OC-gebruik. Anticonceptiepillen doen het risico toenemen met een factor 2 tot 4, door zowel een oestrogeen als progestageen effect. Globaal gezien komen deze eventen zeldzaam voor en ook na een verviervoudiging van het risico blijven ze eerder zeldzaam.(8) Het is dus onvoldoende reden om het gebruik van COC's af te raden; aangezien ook zwangerschap, roken, een stijgende leeftijd en andere factoren een verhoogd risico op VTE's hebben.(29)
- De vroegere combinatiepreparaten hadden een bewezen verhoogd cardiovasculair risico met o.a. een hogere incidentie infarcten en hypertensie. Door de komst van de moderne preparaten zijn deze ernstige neveneffecten tot een minimum teruggedrongen.(8)
- Oestrogenen verhogen HDL- en VLDL- cholesterol en verlagen LDL-cholesterol. Natuurlijke oestrogenen worden steeds meer verkozen omdat deze geen invloed hebben op VLDL. De progestagene invloed op cholesterol is afhankelijk van de dosis, de androgeniciteit en de toedieningsperiode van het product. Androgene progestagenen doen de positieve invloeden van oestrogenen teniet en laten daarenboven de totale cholesterol stijgen.(29, 34) Door de dosis van zowel oestrogenen als progestagenen te verlagen, werden de schadelijke metabole effecten tot een minimum beperkt.(8, 11)
- OC's hebben een bewezen negatief effect op de insulineresistentie en verhogen het risico op CVD en diabetes type 2. Dit wordt vooral gezien bij androgene progestagenen. De rol van oestrogenen is afhankelijk van de androgeniciteit van de geassocieerde progestagenen.(29, 34) Diabetes kan moeilijker te regelen zijn bij gebruik van orale contraceptiva.(29)
- Oestrogenen zorgen o.a. voor nausea, mastodynie en veneuze stuwning.(8)

- Progestagenen kunnen hoofdpijn, acne, een toegenomen gewicht en libidoverlies veroorzaken.(8)

5.3.3 Contra-indicaties

Doordat de contraceptieve pil te kampen heeft met heel wat bijwerkingen, zijn er toch wat contra-indicaties, voornamelijk gerelateerd aan oestrogene effecten.

Absolute contra-indicaties zijn vrouwen met een verhoogd risico op een trombo-embolie, systemische lupus erythematosus of leveraandoeningen. Vrouwen die last hebben van migraine met aura worden ook uitgesloten door hun verhoogd risico op beroertes. Ook borstkanker wordt als absolute contra-indicatie beschouwd; of dit een terechte contra-indicatie is, zullen we in deze scriptie uitgebreider bekijken.(8, 35)

De *relatieve contra-indicaties* hebben te maken met cardiovasculaire en metabole aandoeningen. Zoals eerder vermeld zijn de risico's verbonden aan OC-gebruik tegenwoordig sterk gereduceerd. Toch is het nemen van voorzorgen nog steeds aan te raden. Vrouwen die roken, frequent last hebben van hoofdpijn of lijden aan hypertensie of diabetes, worden aangeraden om over te schakelen op een ander contraceptief middel. Ook bij varices of gal- en leverlijden wordt de contraceptieve pil afgeraden.(8, 29)

5.4 Types

5.4.1 Oestrogenen

Het type oestrogenen is van belang voor het progestageen effect ter hoogte van het endometrium, het effect op de lipiden, de bloedvaten en mogelijks ook het borstweefsel.(23)

- Het *natuurlijke oestradiol* (E_2) wordt via orale weg slecht geabsorbeerd en snel door de lever geïnactiveerd. Het geeft een slechte cycluscontrole en zorgt voor menstruele onregelmatigheden. Daarom werd gezocht naar alternatieven en tegenwoordig zijn drie oestrogene varianten op de markt.(11, 25)

- *Mestranol* is een prodrug die via de lever omgezet wordt in EE en zo zijn activiteit uitvoert. Het is het eerste oestrogeen die ooit in COC's werd gebruikt.(25)
- *Ethinyl Oestradiol(EE)* is een variant van het natuurlijke oestradiol en wordt het meest frequent gebruikt in orale contraceptiva. Door zijn extra ethinyl-groep is het resistenter tegen degradatie en dus vele malen actiever dan het natuurlijke oestradiol. EE passeert ongewijzigd de gastro-intestinale tractus, wordt slechts voor een deel door de lever geconjugeerd en maakt gebruik van een entero-hepatische cyclus.(8, 25) Hierdoor vertraagt het hepatische metabolisme en wordt de synthese van globulines, waaronder SHBG en stollingsfactoren, in de lever gestimuleerd. Zo ontstaan de trombo-embolische processen die als neveneffect bij OC-gebruik worden gezien.(11, 23, 36) De wijze van toediening is hierbij van geen belang.(23) Er ontstaat ook een hogere productie van het angiotensinogeen in de lever, wat verantwoordelijk is voor hypertensie.(31)
- *Oestradiol Valeraat* is slechts recent op de markt gekomen. Het wordt in het lichaam omgezet naar het natuurlijke 17 β -oestradiol en bindt zo aan de oestrogeenreceptoren. Merkwaardig genoeg zorgt een monotherapie met oestradiol valeraat voor onvoldoende cycluscontrole. Dit wordt opgelost door het te combineren met dienogest, een progestageen, in een quadrifasische cyclus.(11, 25) Oestradiol valeraat zou een lagere impact hebben op verschillende metabole en hemostatische parameters ten opzichte van contraceptiva die EE bevatten.(32) Als bijwerkingen worden wel hoofdpijn, onregelmatige bloedingen, gespannen borsten, nausea en braken, acne en toegenomen gewicht vermeld.(37)

5.4.2 Progestagenen

Alle progestagenen die ooit op de markt werden gebracht binden aan de progesteronreceptor, maar verschillen in affiniteit voor andere steroidreceptoren.(11) Op deze receptoren kunnen ze een agonistische of antagonistische werking hebben.(27)

Er zijn twee mogelijke indelingen. De meest gebruikte is de “generatie-indeling”, die gebaseerd is op de periode waarin de producten op de markt werden gebracht. Er zijn reeds negen verschillende progestagenen op de markt met elk hun eigen eigenschappen en effecten.(25)

- De *eerste generatie-contraceptiva* worden “estranes” genoemd en omvatten norethindrone, norethindrone acetaat en ethynodiol diacetaat.(25, 30) Ze hebben een invloed op het levermetabolisme en doen HDL en triglyceriden dalen.(26) De dosis werd op termijn zo sterk gereduceerd, dat vrouwen last kregen van onregelmatige bloedingen en spotting. Dit was de aanleiding om de tweede generatie te ontwikkelen, de “gonanes”.(25, 30)
- De *tweede generatie-progestagenen* omvatten norgestrel en levonorgestrel. Ze worden snel geabsorbeerd, zijn niet afhankelijk van een first-pass effect, hebben een grotere activiteit en een langere halfwaardetijd dan de eerste generatie.(33) Ze hebben een groter androgeen effect waardoor het vooral wordt gebruikt bij vrouwen die reeds last hebben van hirsutisme⁹, acne of een lipidenstoornis vóór het gebruik van orale contraceptiva.(25) Ze beïnvloeden tevens het metabolisme in de lever en verlagen zo de concentratie HDL en triglyceriden.(26)
- De *derde generatie* omvat desogestrel en norgestimaat en werd ontwikkeld om de progestagene effecten op te drijven en de androgene te onderdrukken.(25) Op metabool vlak hebben ze een lagere impact, een invloed op de lever werd niet gevonden. Trombo-embolische processen worden echter wel meer vermeld.(11, 26, 30, 31)
- Drospirenone (DRSP) en dienogest (DNG) vormen samen de *vierde generatie* en binden specifiek op de progesteronreceptor zonder enig effect uit te oefenen op andere steroidreceptoren. Daarom worden ze ook wel “hybride progestagenen” genoemd.(10, 25) Op vlak van lipiden zijn ze voordeliger dan andere progestagenen.(27) Het dienogest heeft een bewezen anti-androgeen effect.(10) Het bindt niet aan SHBG, waardoor de vrije concentratie dienogest hoog is. SHBG kan zo meer testosteron binden en de vrije testosteronconcentratie laag houden.(10, 27) Drospirenone, afgeleid van spironolactone, heeft antimineralecorticoïde en anti-androgene effecten. Het wordt dan ook voornamelijk geïndiceerd bij vrouwen die last hebben van vochtretentie, toegenomen gewicht en acne.(10, 27) Het zorgt voor een milde natriurese en hyperkaliëmie en werkt EE t.h.v. de lever tegen. Zo daalt de vorming van angiotensinogeen, waardoor het de concentratie aldosteren daalt en een verhoogde water- en zoutexcretie optreedt.(23, 27, 37)

⁹ Hirsutisme : overbehaarig bij vrouwen volgens het mannelijke type.

Voor ons is een andere indeling van groter belang, de “indeling volgens herkomst”. Zo bekomt men drie groepen progestagenen: de testosteron-derivaten, de progesteron-derivaten en de spironolactone-derivaten. Iedere groep heeft zijn eigen specifieke werking, terwijl de “generatie-indeling” bepaalde progestagenen in eenzelfde categorie zet terwijl ze een verschillende impact hebben.(11) De meeste progestagenen zijn afgeleid van testosteron en hebben een affiniteit voor de androgene receptor. De afgeleiden van progesteron en spironolactone werden dan ook ontwikkeld om de androgene effecten van de testosteron-derivaten zoals vochtretentie tegen te gaan en hoger veiligheidsprofiel te verkrijgen.(36)

6. METHODOLOGIE

Om een algemeen beeld te krijgen over de impact van het probleem, werd via Google gezocht naar betrouwbare websites en organisaties die cijfergegevens over borstkanker het gebruik van orale contraceptiva konden weergeven. Ook enkele boeken die in de opleiding geneeskunde worden aangeboden, bevatten relevante informatie die in deze masterproef werd verwerkt. Om een volwaardige kadering van het probleem te schetsen, werden 37 relevante bronnen in deze scriptie verwerkt.

Als zoekmachines werden ISI Web of Knowledge en PubMed gebruikt. Met trefwoorden als ‘oral contraception’, ‘breast cancer’ en ‘influence’ werden reeds heel wat artikels gevonden. De meest recente artikels werden geselecteerd. Artikels die vóór 2000 zijn gepubliceerd, werden geschrapt. Bij deze artikels werd gekeken naar de citaties en referenties. Ook bij de referenties werd gekeken naar publicaties die pas na 2000 gepubliceerd werden. Om meer gedetailleerde informatie te verkrijgen, werden ook nog trefwoorden als ‘BRCA-carriers’ en ‘histologic type’ gebruikt. Finaal werden 38 studies gebruikt, die voornamelijk case-control of cohorte-studies zijn.

7. RESULTATEN

7.1 Algemeen

7.1.1 Gebruik

* Althuis 2003 toont een significant verdubbeld risico op borstkanker bij vrouwen, jonger dan 35 jaar, die ooit OC hebben gebruikt. Deze significantie gaat verloren in de groep van 35 tot 44-jarigen. Bij de totale groep ziet men nog steeds een significant verhoogd risico, zij het marginaal. Hoe hoger de leeftijd van de persoon in kwestie, hoe minder orale contraceptiva een rol spelen in het ontstaan van borstkanker. Zo ziet men steeds hogere en significante risico's bij de leeftijdscategorie jonger dan 35 jaar t.o.v. deze in de categorie 35-44 jaar.(38)

* Hunter 2010 ziet bij huidig OC-gebruik een significant verhoogd risico, voornamelijk bij vrouwen die reeds langer dan 8 jaar orale contraceptiva gebruiken. Dit risico houdt stand bij premenopauzale vrouwen.(39)

* Dumeaux 2003 vindt een significant verhoogd risico op borstkanker bij het gebruik van orale contraceptiva.(40)

* Delort 2007 ziet dat borstkanker significant vroeger ontstaat bij vrouwen die gebruik maken van orale anticonceptie. Dit vooral bij vrouwen die geboren zijn in de jaren '10 en '20 van de 20^{ste} eeuw.(41)

* Ghiasvand 2011 vindt een significant hoger risico op borstkanker bij het gebruik van orale contraceptiva, bij Iraanse vrouwen onder de 50 jaar. Deze significantie wordt slechts gevonden na aanpassing voor mogelijke confounders.(42)

* Yavari 2005 vindt een significant verhoogd risico op borstkanker bij het gebruik van orale contraceptiva. Deze bevinding houdt stand na correctie voor mogelijke confounders.(43)

* Kumle 2002 toont aan dat het ooit gebruiken van orale contraceptiva een significant verhoogd risico inhoudt, zowel bij recent als vroeger gebruik. Dit risico is hoger in de groep vrouwen tussen de 30 en 39 jaar t.o.v. de groep vrouwen tussen de 40 en 49 jaar.(44)

* Dolle 2009 vindt een significant verhoogd risico op borstkanker bij het gebruik van OC en dit langer dan 1 jaar. Dit risico kan vooral bij vrouwen jonger dan 40 jaar aangetoond worden.(45)

* Van Hoften 2000 vindt een niet-significant verhoogd risico bij het gebruik van orale contraceptiva. Het hoogste risico wordt gezien bij vrouwen die ouder zijn dan 55 jaar bij het krijgen van de diagnose borstkanker. Ook dit risico is niet significant.(46)

- * Marchbanks 2002 ziet bij vrouwen ouder dan 35 jaar, geen significant hoger risico op borstkanker bij het gebruik van orale contraceptiva.(47)
- * De cohorte-studie van Hannaford 2007 toont geen significant verhoogd risico op borstkanker bij het gebruik van orale contraceptiva.(48)
- * Vessey 2006 vindt geen verhoogd risico door OC-gebruik.(49)
- * Dorjgochoo 2009 vindt geen verhoogd risico bij het gebruik van orale contraceptiva.(50)
- * Volgens Fabre 2007 doet het gebruik van progestagenen het risico op borstkanker niet stijgen.(51)
- * Silvera 2005 vindt geen significant verhoogd risico op borstkanker bij het gebruik van orale contraceptiva.(52)
- * Shantakumar 2007 kan geen verhoogde risico's aantonen voor OC-gebruik op het ontstaan van borstkanker. Hoewel de resultaten aangepast volgens leeftijd, wel een significant verhoogd risico aantonen bij premenopauzale vrouwen.(53)
- * Moorman 2001 vindt zowel bij blanke vrouwen als bij Afro-Amerikaanse vrouwen geen significant verhoogd risico op borstkanker door het gebruik van orale contraceptiva. Bij vrouwen jonger dan 50 jaar wordt een niet-significant verhoogd risico gevonden. Bij vrouwen ouder dan 50 jaar, is een eventuele daling van het risico waarneembaar. Maar ook dit is niet-significant.(54)

7.1.2 Leeftijd eerste gebruik

- * Delort 2007 toont een associatie met de leeftijd van het eerste gebruik van OC en de leeftijd waarop borstkanker ontstaat. Zo hebben vrouwen die jonger zijn dan 23 jaar in deze studie een significant hoger risico op het vroegtijdig ontstaan van borstkanker.(41)
- * De studie van Kumle 2002 toont een significant verhoogd risico bij vrouwen die op 20-24 jarige leeftijd beginnen met pilgebruik. Wanneer OC vóór de leeftijd van 20 jaar minder dan 12 maanden werd gebruikt, dan vindt de studie ook hier een significant hoger risico.(44)
- * Jernström 2005 vindt een hoger risico bij vrouwen die reeds orale contraceptiva gebruikten vóór de leeftijd van 20 jaar. Het risico bij vrouwen die ouder zijn bij hun eerste gebruik, is niet significant. Gebruik vóór 20 jarige leeftijd blijkt tevens een goede voorspeller voor early-onset borstkanker. Ieder jaar dat de pil vóór de leeftijd van 20 jaar wordt gebruikt, zorgt voor een diagnose die met 9 maand vervroegt.(55)

- * Volgens de studie van Dolle 2009 hebben vrouwen die reeds vóór de leeftijd van 18 jaar OC gebruikten, een hogere kans op borstkanker. Bij jonge vrouwen wordt dit risico reeds gezien bij vrouwen die jonger dan 22 jaar waren bij hun eerste gebruik.(45)
- * Volgens Shantakumar 2007 is het risico hoger naarmate de leeftijd van het eerste gebruik toeneemt. Deze cijfers zijn niet significant.(53)
- * Imkampe 2012 merkt op dat hoe vroeger met OC wordt gestart, hoe eerder borstkanker zal ontstaan. Dit geldt zowel voor nullipare als voor vrouwen die pas met orale contraceptiva zijn begonnen na hun eerste zwangerschap. Dit zou tot een 4 jaar vroegere diagnose van borstkanker leiden.(56)
- * Marchbanks 2002 toont geen associatie tussen het risico op borstkanker en de leeftijd bij eerste gebruik. Bij het bestuderen van de leeftijdscategorie 45-64 jaar, ziet Marchbanks 2002 een daling van het risico. Men kan echter geen duidelijke trend herkennen.(47)
- * Dorjgochoo 2009 ziet dat het starten met orale contraceptie na de leeftijd van 29 jaar een significante stijging van het risico inhoudt. Het starten vóór de leeftijd van 29 jaar toont een marginaal significante daling.(50)
- * Moorman 2001 vindt op geen enkel gebied een stijging of daling van het risico op borstkanker door het gebruik van orale contraceptiva.(54)

7.1.3 Duur van het gebruik

* Rosenberg 2009 vindt in elke categorie een significant verhoogd risico, waarbij de hoogste risico's te vinden zijn bij gebruik dat langer duurt dan 10 jaar. Deze bevinding houdt stand bij vrouwen die op het moment van de studie ouder zijn dan 50 jaar. Bij vrouwen onder de 50 jaar ziet men dat 5-9 jaar en 10-14 jaar gebruik een hoger risico inhoudt. Langer gebruik dan 15 jaar is niet significant.

Bij blanken wordt de trend gezien dat hoe langer het gebruik wordt aangehouden, hoe hoger het risico is. Het gebruik langer dan 15 jaar is niet geassocieerd aan een significant hoger risico. Bij vrouwen van Afro-Amerikaanse oorsprong ziet men meer dan een verdubbeling van het risico op borstkanker indien orale contraceptiva langer dan 5 jaar worden gebruikt. Alle risico's bij Afro-Amerikaanse vrouwen zijn hoger dan bij blanke vrouwen.(57)

- * Volgens Kumle 2002 gaat elke categorie gepaard met een verhoogd risico. Het hoogste risico wordt gezien bij gebruik van 10 tot 14 jaar lang. De significantie is hierbij marginaal.(44)
- * Fabre 2007 kan geen significante cijfers voorleggen bij het gebruik van progestagenen. De algemene trend van het risico t.o.v. duur van het gebruik toont echter wel significante cijfers. Per jaar dat orale contraceptiva langer worden gebruikt, stijgt het risico met 3%. Wanneer men kijkt naar de subcategorieën wordt een duidelijk verhoogd risico gezien bij huidige gebruikers van progestagenen en dit reeds meer dan 4.5 jaar.(51)
- * Dumeaux 2003 vermeldt een significant verhoogd risico bij kort gebruik - minder dan 4 jaar - en bij langdurig gebruik - meer dan 10 jaar.(40)
- * Dolle 2009 vindt significante cijfers zodra orale contraceptie langer dan 3 jaar worden ingenomen. Bij vrouwen jonger dan 40 jaar wordt in elke categorie een verhoogd risico gevonden. Vrouwen tussen 41 en 45 jaar vertonen in geen enkele categorie een hoger risico.(45)
- * Bij gebruik langer dan 61 maand, vindt Shantakumar 2007 een significant verhoogd risico op borstkanker bij premenopauzale vrouwen. Postmenopauzale vrouwen, ouder dan 65 jaar, vertonen een significante daling van het risico bij gebruik tussen de 6 en 12 maanden.(53)

- * Volgens Vessey 2006 is de duur van het gebruik van orale contraceptiva van weinig belang voor het risico op borstkanker.(49)
- * Marchbanks 2002 ziet geen verschil naargelang de duur van het gebruik.(47)
- * Van Hoften 2000 vindt enkel een significant verhoogd risico bij vrouwen, ouder dan 55 jaar bij diagnose, die langer dan 10 jaar orale contraceptiva hebben gebruikt. Gebruik tussen 1 en 10 jaar vertoont ook een hoger risico. Deze cijfers zijn echter niet significant, maar wel gelijkaardig in de ganse populatie en de afzonderlijke leeftijdscategorieën. Een trend dat een langere duur gelijkstaat aan een verhoogd risico, kan bij Van Hoften 2000 niet aangetoond worden.(46)
- * Silvera 2005 ziet een daling van het risico bij vrouwen die langer dan 84 maanden orale contraceptiva innemen. Hoe langer de duur, hoe lager het risico.(52)
- * Moorman 2001 ziet een significante daling bij Afro-Amerikaanse vrouwen die ouder zijn dan 50 jaar en orale contraceptie gebruikt hebben voor 5 à 9 jaar lang. Bij Afro-Amerikaanse vrouwen jonger dan 50 jaar, is een langduriger gebruik geassocieerd met een niet-significant hoger risico. In andere categorieën wordt geen stijging of daling van het risico gezien.(54)
- * Volgens Ma 2006 is er een risicodaling bij OC-gebruik van 5 tot 9 jaar lang.(58)

7.1.4 Tijd sinds eerste gebruik

* Dolle 2009 vindt significante cijfers bij vrouwen die meer dan 15 jaar geleden gestart zijn met OC. Dit zijn vrouwen die vóór 1978 orale contraceptiva gebruikten. De dosissen in deze orale contraceptiva waren dan ook hoger. Bij vrouwen jonger dan 40 jaar, maakt de tijd sinds eerste gebruik weinig uit; iedere categorie toont een verhoogd risico. Dit werd niet teruggevonden bij vrouwen tussen 41 en 45 jaar.(45)

* Fabre 2007 vindt geen opmerkelijke en significante cijfers.(51)

7.1.5 Tijd sinds laatste gebruik

* In de studie van Althuis 2003 ziet men dat hoe langer OC-gebruik is geleden, hoe lager het risico op borstkanker. Indien het gebruik minder dan 5 jaar geleden is, wordt dit als recent gebruik gezien en is het risico in alle categorieën significant verhoogd. Ook vrouwen waarbij het gebruik reeds 6 tot 10 jaar geleden is, hebben een significant hoger risico, voornamelijk bij vrouwen jonger dan 35 jaar. Gebruik van meer dan 10 jaar geleden vertoont geen significante verhoogd risico.(38)

* Rosenberg 2009 vindt bij elk gebruik een significant hoger risico, een trend is hierbij echter afwezig. Het hoogste risico ligt bij vrouwen die 5 à 9 jaar geleden gestopt zijn. Indien men rangschikt volgend leeftijd wordt bij jonge vrouwen een significante verhoging gezien bij gebruik dat 5 à 14 jaar geleden is. Bij oudere vrouwen wordt een verhoogd risico getoond bij gebruik meer dan 15 jaar geleden. Bij blanke vrouwen is er een significant verhoogd risico indien gebruik langer dan 5 jaar geleden is. Afro-Amerikaanse vrouwen hebben in iedere categorie een verhoogd risico, behalve bij gebruik van 10 à 14 jaar geleden.(57)

* Hunter 2010 deelt het gebruik niet in volgens specifieke periodes, maar als vroeger of huidig gebruik. Uit de studies blijkt dat vroeger gebruik, geen significant hoger risico inhoudt. Zo ook in de categorie premenopauzale vrouwen.(39)

* Kumle 2002 ziet in elke categorie een hoger risico. De significantie is hierbij marginaal of zelfs afwezig.(44)

* Shantakumar 2007 vindt verhoogde risico's bij recent gebruik, maar niet bij vroeger gebruik.(53)

- * Dumeaux 2003 ziet een significant verhoogd risico bij gebruik van OC dat reeds 5-9 jaar geleden is en dat 5-9 jaar heeft geduurd. Ook bij OC-gebruik dat meer dan 10 jaar geleden plaatsvond en slechts 0-4 jaar heeft geduurd, vertoont een verhoogd risico. Aantallen in deze subgroepen zijn laag.(40)
- * Dolle 2009 kan geen trend in de risico's vinden, maar vindt wel een verhoogd risico bij vrouwen waarbij het gebruik 1-5 jaar of 10-15 jaar geleden is. Indien wordt gekeken naar vrouwen jonger dan 40 jaar, dan wordt een verhoogd risico gevonden indien gebruik 1-15 jaar geleden is. Bij vrouwen tussen 41-45 jaar wordt nooit een hoog risico gevonden.(45)
- * In de studie van Moorman 2001 wordt een significante stijging gezien bij Afro-Amerikaanse vrouwen die jonger zijn dan 50 jaar en waarbij het gebruik 5 à 9 jaar is geleden. Aantallen in deze subgroep zijn beperkt. De andere subgroepen vertonen geen opmerkingen.(54)

- * Marchbanks 2002 ziet geen risicoverschil wanneer de tijd sinds laatste gebruik oploopt. Alle cijfers schommelen rond een relatief risico van 1 en zijn niet significant. De algemene trend is een hoger risico bij huidig gebruik dan bij vroeger gebruik.(47)
- * Vessey 2006 toont geen verschil in risico tussen de categorieën.(45)
- * Hannaford 2007 vindt slechts een significant verhoogd risico bij gebruik dat reeds 181 tot 240 maanden geleden is, maar een trend in deze risico's kan niet worden gevonden.(48, 49)
- * Fabre 2007 toont geen significant verhoogde cijfers.(51)

7.1.6 Gebruik voor of na eerste voldragen zwangerschap

- * Jernström 2005 vindt een verhoogd risico op borstkanker bij het gebruik van orale contraceptie vóór een eerste voldragen zwangerschap, nadien is dit risico niet meer aanwezig.(55)
- * Moorman 2001 ziet bij Afro-Amerikaanse vrouwen, jonger dan 50 jaar een verdubbeling van het risico indien ze vóór hun zwangerschap langer dan 2 jaar orale contraceptiva gebruikten. In andere categorieën wordt deze bevinding niet gezien.(54)

7.1.7 Dosis oestrogenen

* Althuis 2003 toont aan dat een hogere dosis oestrogenen, een hoger risico op borstkanker inhoudt. Dit geldt voor alle leeftijdscategorieën. Mestranolgebruik bij 35 tot 44-jarigen toont deze relatie niet aan. Hierbij ziet men dat gebruik van 50µg of meer, een lager risico heeft dan gebruik van minder dan <50µg. Bij gebruik van EE ziet men bij een dosis lager dan 35µg een significante verhoging bij jonge vrouwen. Verhoging van deze dosis, zorgt voor een verdubbeling van dat risico. In de groep 35 tot 44-jarigen, ziet men ook een stijgende trend, maar geen enkel cijfer wordt significant bevonden. Dit zorgt ervoor dat in de totale groep, enkel het gebruik van dosissen die meer dan 35µg EE bevatten, een significant risico inhouden.(38)

* Marchbanks 2002 toont bij vrouwen tussen de 35 en de 64 jaar een daling van het risico bij gebruik van hoge dosis oestrogenen. Voornamelijk bij vrouwen ouder dan 45 jaar die ooit OC gebruikten. Bij recente gebruiksters en bij vrouwen tussen de 35 en de 44 jaar, wordt deze trend niet significant waargenomen.(47)

* Dumeaux 2003 vindt een significante verhoging van het risico bij het gebruik van een cumulatieve dosis lager dan 50 of hoger dan 100 mg.(40)

7.1.8 Types progestagenen

* Bij het gebruik van ethynodiol diacetaat, een eerste-generatieprogestageen, ziet Althuis 2003 een sterk verhoogd en significant risico dat kan oplopen tot een 12 keer verhoogd risico. Dit wordt enkel gezien bij jonge vrouwen. Vanaf de leeftijd van 35 jaar, wordt dit risico niet meer gezien. Het gebruik van stoffen zoals norethindrone en levonorgestrel houdt ook een verhoogd risico in. Dit wordt slechts met marginale significantie aangetoond, maar wordt wel in alle leeftijdscategorieën gezien. Dit bij vrouwen die deze types progestagenen gedurende 5 jaar voorafgaand aan het onderzoek innamen.(38)

* Marchbanks 2002 ziet een duidelijke risicoverhoging bij recente gebruiksters van ethynodiol diacetaat. Het risico kan tot 3 maal toenemen. Het aantal vrouwen die deze preparaten gebruikten was laag. Alle andere preparaten gebruikt bij vrouwen tussen 35 en 64 jaar, houden geen extra risico's in.(47)

* Volgens Hunter 2010 is recent gebruik van het trifasische middel, dat ethinyl oestradiol en levonorgestrel combineert, het enige contraceptivum dat een significant verhoogd risico inhoudt. Het risico kan tot 3 maal hoger zijn. In trifasische formules worden oestrogenen echter frequenter met norethindrone gecombineerd, wat geen verhoogd risico inhoudt. Vroeger gebruik van trifasische samenstellingen met EE en LNG toont geen verhoogd risico indien het gebruik kortdurend was. Ook gebruik meer dan 4 jaar geleden of gebruik van levonorgestrel in andere formules vertonen geen verhoogd risico. Norgestrel, ook een tweede generatieprogestageen, heeft een marginaal significant hoger risico. De aantallen zijn in dit specifieke deel van de studie niet zo groot.(39)

* Volgens Dumeaux 2003 hebben gebruiksters van orale contraceptiva die een eerste generatieprogestageen bevatten een hoger risico, indien deze pil minder dan 3 jaar wordt gebruikt. Een tweede generatieprogestageen met langduriger gebruik dan 3 jaar, vertoont ook een hoger risico op borstkanker.(40)

* Bij Kumle 2002 wordt geen verhoogd risico gevonden bij het gebruik van een progesteron-only pil, maar wel bij het gebruik van gecombineerde orale contraceptiva. Recente gebruiksters tonen een marginaal significant verhoogd risico bij beide categorieën. Het hoogste risico wordt gevonden bij vrouwen die recent gecombineerde orale contraceptiva innemen en de leeftijd hebben tussen 30 en 39 jaar.(44)

* Bij het combineren van 1 mg norethindrone met een mestranolconcentratie van 80µg, dan ziet Marchbanks 2012 een significante daling van het risico; voornamelijk bij kortdurend gebruik reeds meer dan 5 jaar geleden. Wanneer de mestranolconcentratie wordt opgedreven tot 100µg en de norethindroneconcentratie tot 2 mg, dan wordt bij gebruik dat langer dan 2 jaar aanhoudt een significante daling van het risico gezien. Een trifasische pil met norethindrone toont een daling in het risico bij vroeger gebruik dat langer dan 2 jaar werd aangehouden en nu meer dan 5 jaar is geleden. Indien ethinyl oestradiol als oestrogeen wordt gebruikt in een concentratie van 50µg samen met 0.5 mg norgestrel, dan ziet men een significante daling bij langduriger gebruik dan 2 jaar. Andere combinaties geven geen tot opmerkelijke cijfers.(59)

* Fabre 2008 bemerkt geen verschil tussen de types progestagenen op vlak van histologie en hormoonreceptoren.(60)

7.2 Tumoreigenschappen

7.2.1 In situ

7.2.1.1 Gebruik

* Nichols 2007 ziet bij vroeger gebruik van orale contraceptiva een significant hoger risico op carcinoma in situ, maar niet bij ooit OC-gebruik. Huidig gebruik lijkt wel samen te gaan met een daling van het risico, maar kan niet significant aangetoond worden. De aantallen in deze subgroep zijn laag.(61)

* Hunter 2010 ziet geen verschil in risico tussen carcinoma in situ of een invasief borstcarcinoom, dit zowel bij gebruik van monofasische als van trifasische contraceptiva.(39)

* Gill 2006 vindt geen significante verhoging van het risico op borstkanker bij het ooit gebruiken van de contraceptieve pil. Indien men kijkt volgens leeftijd, pariteit en ras vindt men geen significante verschillen. De aantallen in elke categorie zijn laag.(62)

* Nyante 2008 ziet geen verhoogd risico op het ontstaan van DCIS bij ooit gebruik. Bij invasieve carcinomen worden wel significant hogere risico's gezien door OC-gebruik. Orale contraceptiva lijken bij het lobulaire type invloed te hebben op de in situ-carcinomen, maar cijfers zijn niet significant.(63)

* Claus 2003 vindt in geen enkele categorie een significant verhoogd risico op het ontstaan van DCIS bij gebruik van orale contraceptiva.(64)

* Trentham-Dietz 2000 ziet geen verhoogd risico op carcinoma in situ. De kans op invasieve tumoren is wel met enige significantie verhoogd.(65)

7.2.1.2 Leeftijd eerste gebruik

* Nichols 2007 vindt het hoogste risico bij vrouwen die jonger dan 19 jaar of ouder dan 29 zijn bij hun eerste OC-gebruik. Significantie kon hier niet aangetoond worden.(61)

* Het hoogste risico dat Gill 2006 vindt, is bij vrouwen die op de leeftijd van 20- 24 jaar waren, voor het eerst orale contraceptie gebruikten. Dit resultaat was niet significant aan te tonen.(62)

7.2.1.3 Duur van het gebruik

* Volgens Nichols 2007 is het voornamelijk kortdurend orale contraceptiegebruik dat zorgt voor een hoger risico. Wanneer vrouwen 2 tot 4,4 jaar de pil gebruiken, dan wordt een significant hoger risico op borstkanker gezien. Ook in de categorie 1 tot 1,9-jarig gebruik ziet men een hoger risico, deze is echter niet significant.(61)

* Trentham-Dietz 2000 vindt een verhoogd risico op invasieve tumoren indien het gebruik minder dan 2 jaar duurt. Andere risico's konden niet met significantie aangetoond worden.(65)

7.2.1.4 Tijd sinds laatste gebruik

* Nichols 2007 vindt bij de categorie vrouwen die reeds 21 tot 25 jaar gestopt zijn met pilgebruik, een hoger risico hebben dan de andere categorieën. Dit is ook het enige significante resultaat in dit subdomein. Indien men kijkt wanneer dit gebruik dan precies was, dan ziet men dat deze vrouwen de contraceptieve pil namen tijdens de periode 1972-1980.(61)

* Gill 2006 vindt geen significante cijfers.(62)

7.2.1.5 Gebruik voor of na eerste voldragen zwangerschap

* Wanneer men kijkt naar de cijfers van Nichols 2007 die rekening houden met de leeftijd van de vrouw en de regio waarin ze woont, dan ziet men een significant hoger risico op het ontstaan van borstkanker bij vrouwen die reeds orale contraceptiva gebruikten vóór hun eerste voldragen zwangerschap. Als men de studie meer opentrekt en rekening houdt met talrijke confounders, valt dit risico weg.(61)

* Gill 2006 vindt geen hogere risico's hieromtrent.(62)

7.2.1.6 Gebruik voor en/of na 1975

* Nichols 2007 bestudeert de invloed van gebruik tussen 1960 en 1976. Hier is de dosis aan oestrogenen stukken hoger, maar er werd geen significant verschil gezien met de huidige orale contraceptiva.(61)

* Volgens Gill 2006 maakt het niet uit of er hoge dosissen of lage dosissen worden gebruikt in de orale contraceptiva en ook de duur van het gebruik maakt weinig verschil. In de subcategorieën zijn de aantallen laag.(62)

7.2.2 Ductaal vs lobulair

7.2.2.1 Gebruik

* Voor ductale carcinoma in situ ziet Nichols 2007 een toegenomen risico bij vrouwen die ooit orale contraceptiva hebben gebruikt. Voor het lobulaire type is geen hoger risico teruggevonden.(61)

* De studie van Nyante 2008 ziet een significant verhoogd risico op ductale carcinomen bij het ooit gebruiken van orale contraceptiva, dit voornamelijk bij vrouwen die recent orale contraceptie gebruiken. Bij lobulaire carcinomen wordt deze significante associatie niet gezien, integendeel, bij recente gebruiksters wordt eerder een daling van het risico gezien.(63)

* Trentham-Dietz 2000 vindt geen verhoogde risico's bij in situ-carcinomen bij vrouwen die orale contraceptiva gebruiken. Indien men kijkt naar LCIS vs DCIS, dan is het risico op ductale tumoren toch het hoogst, zij het niet significant.(65)

* Fabre 2008 ziet over het algemeen dat gebruik van progestagenen in orale contraceptiva een significant hoger risico op lobulaire carcinomen inhoudt. Dit voor zowel huidig gebruik als voor ooit gebruik van orale contraceptie. Fabre 2008 ziet geen verschil in histologie wanneer de types progestagenen afzonderlijk worden bekeken.(60)

* Newcomer 2003 toont een verhoogd risico op lobulaire carcinomen bij het huidig gebruiken van orale contraceptiva. Aantallen in deze subgroep zijn laag.(66)

* Claus 2003 vindt geen bewijs dat het gebruik van orale contraceptiva een hoger risico geeft op het ontstaan van DCIS.(64)

7.2.2.2 Leeftijd eerste gebruik

* Nichols 2007 ziet bij OC-gebruik vóór de leeftijd van 23 jaar een significant hoger risico op het ontstaan van een DCIS¹⁰. Bij LCIS¹¹ wordt deze significantie niet gezien, mogelijks door de lage aantallen.(61)

* Volgens Nyante 2008 stijgt het risico op ductale carcinomen met de leeftijd van eerste gebruik. Slechts bij vrouwen die reeds 25 jaar of ouder zijn bij eerste gebruik, is het risico significant verhoogd. Deze trend wordt ook gezien bij lobulaire carcinomen, maar kan niet significant aangetoond worden.(63)

* Newcomer 2003 vindt meer lobulaire tumoren bij vrouwen die pas met orale contraceptie beginnen na de leeftijd van 30 jaar. De significantie is hierbij marginaal. De invloed op ductale carcinomen zou verwaarloosbaar zijn.(66)

7.2.2.3 Duur van het gebruik

* In de studie van Nichols 2007 wordt bij DCIS het hoogste risico gezien bij vrouwen die orale contraceptie nemen tussen de 2 en de 4,4 jaar. Bij LCIS wordt deze trend niet gezien, maar opnieuw kunnen de lage aantallen in deze groep een belangrijke rol spelen.(61)

* Tumoren van het ductale type komen volgens Fabre 2008 meer voor indien OC op het moment van de studie nog worden ingenomen en dit reeds langer dan 4,5 jaar. Het aantal vrouwen in deze subcategorie is laag.(60)

* Volgens Nyante 2008 is de invloed van orale contraceptiva op het ontstaan van ductale borstkanker significant geassocieerd met de duur van het gebruik. Hoe langer men OC gebruikt, hoe hoger het risico. Enkel bij gebruik langer dan 4 jaar wordt het risico significant bevonden. Bij lobulaire carcinomen wordt het omgekeerde gevonden. Hoe langer het gebruik, hoe lager het risico.(63)

* Bij Newcomer 2003 wordt zowel voor lobulaire als voor ductale carcinomen een verhoogd risico gevonden indien het gebruik minder dan 1 jaar aanhoudt.(66)

¹⁰ DCIS : Ductaal Carcinoma In Situ.

¹¹ LCIS : Lobulair Carcinoma In Situ.

7.2.2.4 Tijd sinds laatste gebruik

* Nichols 2007 vindt bij gebruik dat reeds 21 tot 25 jaar is geleden, een significant hoger risico. Dit bij zowel ductale als lobulaire carcinoma in situ.(61)

* Nyante 2008 vindt een opmerkelijk verschil. Bij ductale carcinomen wordt gezien dat hoe langer het gebruik geleden is, hoe lager de invloed van OC is op het ontstaan van borstkanker. Bij lobulaire gevallen wordt het omgekeerde waargenomen. Beide trends zijn niet significant.(63)

* Newcomer 2003 vindt een verhoogd risico bij vrouwen met een lobulaire tumor, waarbij het minder dan 5 jaar geleden is. Deze cijfers gaan zelfs tot een verdrievoudiging van het basale risico. De invloed op ductale carcinomen is niet significant aangetoond.(66)

7.2.3 Receptorstatus

7.2.3.1 Gebruik

* Fabre 2008 ziet in zijn studie dat ER+ tumoren frequenter voorkomen bij huidige gebruiksters van progestagenen.(60)

* Rosenberg 2009 vindt bij alle categorieën, behalve bij de ER-/PR+ tumoren, een verhoogd risico. Het hoogste risico wordt gevonden bij ER+/PR- tumoren.(57)

* Rosenberg 2010 vindt bij het gebruik van gecombineerde orale contraceptiva een significant verhoogd risico op ER-/PR- tumoren. Indien men kijkt naar andere risicofactoren voor borstkanker, wordt opgemerkt dat orale contraceptiva bij veel van deze een hoger risico op ER-/PR- tumoren induceren in vergelijking met nooit-gebruiksters.(67)

* Ma 2010 vindt geen verschil in ontstaan van triple-negatieve, ER-/PR-/HER2+, lumbinale A en B-tumoren door het gebruik van orale contraceptiva. Dit geldt voor zowel 35-44 jarige vrouwen als voor 45-64 jarige vrouwen.(68)

* Dolle 2009 vindt een stijging van 250% bij triple-negatieve tumoren¹². Dit wordt zowel in de algemene populatie en bij vrouwen jonger dan 40 jaar waargenomen. Bij vrouwen tussen de 41 en de 45 jaar, worden geen significante risico's getoond. Wanneer afzonderlijk wordt gekeken naar ER- en HER2- tumoren, wordt hetzelfde waargenomen. De risico's zijn hierbij lager dan triple-negatieve tumoren. Bij ER-/HER2- is ook een verhoogd risico te vinden, maar niet bij ER+/HER2+, ER-/HER2+ en ER+/HER2-.(45)

7.2.3.2 Leeftijd eerste gebruik

* Dolle 2009 toont aan dat hoe jonger de vrouwen zijn bij hun eerste gebruik, hoe hoger het risico op triple-negatieve tumoren is. Dit gaat van een verdubbeling van het risico bij 22-plussers tot een stijging van 370% bij de vrouwen jonger dan 18 jaar bij eerste gebruik. Bij ER- tumoren wordt hetzelfde gezien. Bij de niet triple-negatieve tumoren wordt enkel een hoger risico gezien bij vrouwen jonger dan 18 jaar bij eerste gebruik. Dit voornamelijk bij vrouwen die op het moment van de studie jonger zijn dan 40 jaar. Dit risico is echter laag in vergelijking met de triple-negatieve tumoren. Bij HER2- tumoren wordt een significant risico gevonden bij <22 jaar, maar niet bij 22-plussers. Ook bij HER2+ tumoren wordt een significant verhoogd risico gevonden indien vrouwen jonger dan 18 jaar zijn bij eerste gebruik. ER-/HER2- tumoren vertonen een verhoogd risico in elke categorie, maar ook hier voornamelijk in de categorie jonger dan 18 jaar. Dit geldt voor vrouwen jonger dan 40 jaar en vrouwen in het algemeen. In de categorie 41 tot 45-jarigen wordt geen verhoogd risico waargenomen. Bij ER-/HER2+ wordt dit risico ook gezien, maar niet bij ER+/HER2- en ER+/HER2+.(45)

* Ma 2010 vindt geen significante cijfers, maar wel mogelijke associaties. Bij triple-negatieve tumoren daalt het risico indien de leeftijd van eerste gebruik stijgt. Voor ER-/PR-/HER2+ wordt het omgekeerde waargenomen. Bij luminale A en B-tumoren worden geen opmerkelijke tendens waargenomen. Bij vrouwen tussen 45 en 64 jaar, valt een risico op dat bijna 3 keer hoger is als het baseline-risico op triple-negatieve tumoren indien de vrouwen jonger zijn dan 18 jaar bij eerste gebruik. De andere categorieën vertonen geen opmerkelijke cijfers.(68)

¹² Triple-negatief : de tumor bezit geen oestrogenreceptoren, geen progesteronreceptoren of HER2/Neu-eigenschappen.

7.2.3.3 Duur van het gebruik

* Bij ER+/PR+ toont volgens Fabre 2008 huidig gebruik dat reeds langer dan 4,5 jaar aanhoudt, een significant hoger risico op ontstaan van borstkanker. Bij ER+/PR- tumoren vindt de studie dat algemeen huidig gebruik en huidig gebruik minder dan 4,5 jaar aan een stuk, een significante verhoging van het risico inhoudt. De aantallen in deze subcategorieën zijn niet talrijk.(60)

* Rosenberg 2010 vindt specifiek voor de groep vrouwen die 10 tot 14 jaar lang OC gebruikten een significant hoger risico. Gebruik langer dan 15 jaar toont ook een hoger risico, maar is niet significant. Dit kan komen door het beperkt aantal vrouwen in de groep. Wanneer Rosenberg 2010 een associatie maakt tussen de tijd sinds laatste gebruik en de duur van gebruik, ziet men bij ER+/PR+ tumoren dat gebruik dat minder dan 5 jaar geleden is en langer dan 10 jaar heeft geduurd, een significant hoger risico hebben. Gebruik dat 5 à 9 jaar is geleden en minder dan 5 jaar aan een stuk heeft geduurd, heeft een verdubbeling van het algemene risico.

Rosenberg 2010 vindt geen daling of stijging van het risico bij ER+/PR- tumoren, de aantallen zijn beperkt. Voor ER-/PR- tumoren wordt wel een positieve correlatie tussen de duur van OC-gebruik en het risico op borstkanker gezien. Alle cijfers zijn significant, behalve voor de groep die 'slechts' 5 à 9 jaar orale contraceptiva gebruikten. Wanneer men kijkt naar de correlatie tijd sinds laatste gebruik, duur van gebruik én ER-/PR-, dan ziet men een significant verhoogd risico bij vrouwen die OC langer dan 10 jaar gebruiken, indien het gebruik minder dan 5 of meer dan 10 jaar geleden is. Vrouwen waarbij gebruik reeds meer dan 10 jaar geleden is en minder dan 5 jaar heeft geduurd, vertonen ook een significant hoger risico.(67)

* Dolle 2009 vindt voor triple-negatieve tumoren bijna een verdrievoudiging van het risico, indien gebruik langer dan 3 jaar werd aangehouden. Ook bij ER-, HER2- en ER-/HER2- tumoren wordt een significant verhoogd risico gevonden. Vrouwen die op het moment van de studie jonger zijn dan 40 jaar, hebben in elke categorie een verhoogd risico. Vrouwen tussen 41 en 45 jaar vertonen geen enkel verhoogd risico. Andere tumoren vertonen geen verhoogd risico.(45)

* Ma 2010 vindt bij geen enkel tumortype een significante stijging of daling van het risico. Dit geldt zowel voor vrouwen tussen 35 en 44 jaar als voor vrouwen tussen 45 en 64 jaar.(68)

* Ma 2006 vindt een significante daling van het risico bij ER+/PR+ tumoren bij gebruik van 5 tot 9 jaar lang. Deze bevinding wordt niet gezien bij ER-/PR- tumoren, maar het risico wordt steeds groter indien het gebruik langer aanhoudt. Dit is zonder enige significantie.(58)

7.2.3.4 Tijd sinds laatste gebruik

* Rosenberg 2010 vindt voor ER-/PR- tumoren een significante stijging van het risico indien gebruik minder dan 5 jaar of meer dan 10 jaar geleden is. Gebruik dat 5 à 10 jaar geleden is, geeft geen significant hoger risico. Deze subgroep heeft een bijzonder laag aantal vrouwen. De hoogste risico's worden gezien bij recent gebruik.(67)

* Dolle 2009 vindt een verhoogd risico op ER-/PR-/HER2- tumoren indien de vrouwen minder dan 15 jaar pilvrij zijn. De hoogste risico's worden gezien bij vrouwen jonger dan 40 jaar en vrouwen die slechts 1 à 5 jaar geleden gestopt zijn met OC-gebruik. Hetzelfde wordt gevonden bij ER-/HER2- tumoren. Indien gebruik bij vrouwen met een niet triple-negatieve tumor en ER-/HER2+ tumoren 1 tot 5 jaar geleden is, wordt ook een verhoogd risico gezien. Bij ER- tumoren ziet men verhoogde risico's bij gebruik dat 1 tot 15 jaar geleden is. Het hoogste risico wordt gezien in de groep van 1 tot 5 jaar. Bij de HER2- tumoren wordt een verhoogd risico gezien bij vrouwen die 1-5 jaar of 10-15 jaar geleden zijn gestopt met de OC. Ook bij HER2+ tumoren is de groep vrouwen die 1 tot 5 jaar pilvrij zijn, gekend met een hoger risico. Bij ER+/HER2+ en ER+/HER2- tumoren worden geen verhoogde risico's waargenomen.(45)

* Ma 2010 vindt geen opmerkelijke cijfers, enkel bij vrouwen die ouder zijn dan 45 jaar en minder dan 5 jaar geleden gestopt zijn met orale contraceptie. In deze groep wordt een daling van het risico op lumbinale A-tumoren gezien.(68)

7.3 BRCA1/BRCA2-carriers

7.3.1 Gebruik

* Bernholtz 2011 toont sterk significant aan dat draagsters die ooit orale contraceptiva gebruikten, vroeger borstkanker ontwikkelen. Dit geldt zowel voor draagsters van een BRCA1-mutatie als voor draagsters van een BRCA2-mutatie. In deze studie ziet men dat de diagnose zo'n 6 jaar vroeger gesteld wordt bij gebruiksters ten opzichte van draagsters die nooit orale contraceptiva hebben gebruikt.(69)

* Volgens Pasanisi 2009 heeft een draagster van een BRCA-mutatie een hoger risico op borstkanker bij het gebruiken orale contraceptiva, dan vrouwen die geen draagster zijn en orale contraceptiva nuttigen.(70)

* Brohet 2007 toont een significante stijging bij draagsters van een BRCA-mutatie. Wanneer de mutaties afzonderlijk worden bekeken, dan ziet men dat draagsters van BRCA1 hogere risico's hebben op borstkanker en dat de stijging bij draagsters van BRCA2 niet significant is.(71)

* Narod 2002 vindt bij BRCA1 een significante stijging in het risico, maar niet bij BRCA2.(72)

* Haile 2006 vindt verhoogde risico's bij BRCA2-mutaties, deze bevinding is niet significant. Bij BRCA1-carriers worden geen verhoogde risico's teruggevonden bij het gebruik van orale contraceptiva. Er wordt zelfs een daling van het risico vermoed.(73)

* Milne 2005 vindt een significante daling van het risico bij draagsters van een BRCA1-mutatie.(74)

7.3.2 Leeftijd eerste gebruik

* Brohet 2007 toont aan dat draagsters die vóór de leeftijd van 25 jaar zijn gestart met orale contraceptiva, een significant verhoogd risico hebben op borstkanker. Na de leeftijd van 25 jaar worden geen significante cijfers gevonden. Wanneer men naar de mutaties apart kijkt, dan wordt het risico marginaal significant bij BRCA1-carriers die orale contraceptiva hebben gebruikt vóór de leeftijd van 20 jaar. De andere categorieën (21-24 jaar en >25 jaar) tonen een duidelijk significante stijging. Bij BRCA2-carriers worden geen significante cijfers aangetroffen.(71)

* Volgens Pasanisi 2009 is het hoogste risico bij het starten met orale contraceptiva op de leeftijd van 18-20 jaar. Na die leeftijd gaat het risico alleen maar dalen.(70)

* Volgens Haile 2006 heeft de leeftijd van eerste gebruik op het eerste zicht weinig gevolgen, zowel voor BRCA1 als voor BRCA2. Indien men enkel kijkt naar vrouwen jonger dan 40 jaar, dan ziet men bij BRCA1-carriers wel een significante daling bij vrouwen die ouder waren dan 20 jaar bij eerste gebruik.(73)

* De studie van Milne 2005 vindt een daling van het risico, zowel bij vrouwen ouder dan 20 jaar bij eerste gebruik, als vrouwen jonger dan 20 jaar. De grootste daling wordt gezien in de categorie ouder dan 20 jaar.(74)

7.3.3 Duur van het gebruik

* Bernholtz 2011 ziet in zijn studie een hoger risico bij vrouwen die reeds 5 jaar of langer de pil nemen, maar ook korte termijngebruik is niet vrij van risico's.(69)

* Brohet 2007 toont een stijging van het risico, voornamelijk significant bij langdurig gebruik. Dit geldt voor vrouwen met een BRCA1- én voor vrouwen met een BRCA2-mutatie. Bij BRCA2-carriers is enkel bij het gebruik van 4 tot 8 jaar de significant.(71)

* Bij Haile 2006 hebben vrouwen met een BRCA2-mutatie een hoger risico op borstkanker door pilgebruik. Tevens ziet men dat hoe langer het gebruik aanhoudt, hoe hoger het risico wordt. In deze studie is gebruik langer dan 5 jaar geassocieerd met een significant verhoogd risico. Wanneer men kijkt naar vrouwen jonger dan 40 jaar, dan ziet men deze significantie verdwijnen. Bij BRCA1-carriers is er een daling van het risico, ongeacht de duur van het gebruik. De daling is niet significant.(73)

* Milne 2005 kan de significantie van de daling bij draagsters van een BRCA1-mutatie aantonen.(74)

* Narod 2002 kan weinig significante cijfers voorleggen, noch voor BRCA1-carriers noch voor BRCA2- carriers. Enkel gebruik tussen 5 en 9 jaar bij BRCA1-carriers is in deze studie significant verhoogd.(72)

7.3.4 Tijd sinds laatste gebruik

* De studie van Haile 2006 doet vermoeden dat BRCA2-draagsters een verhoogd risico hebben indien gebruik minder dan 10 jaar geleden is. Dit kan niet significant aangetoond worden. Bij BRCA1-carriers wordt een daling van het risico aangetoond. Deze significantie verdwijnt in de subgroep 'vrouwen jonger dan 40 jaar'.(73)

* Wanneer Milne 2005 dit onderzoekt, wordt de conclusie getrokken dat een pilvrije periode van minder dan 5 jaar, een daling in het risico bij BRCA1-carriers veroorzaakt. De andere categorieën tonen ook een daling, maar geen significante. Bij BRCA2-carriers kan de significantie niet aangetoond worden, maar de studie doet een verhoogd risico vermoeden indien gebruik reeds langer dan 5 jaar geleden is.(74)

* Brohet 2007 vindt dat er een verhoogd risico is indien het gebruik meer dan 1 jaar geleden is.(71)

* Narod 2002 toont een evenredige relatie tussen de tijd sinds laatste gebruik en het risico. Enkel de personen die reeds langer dan 10 jaar zijn gestopt, hebben een significant verhoogd risico.(72)

7.3.5 Gebruik voor of na eerste voldragen zwangerschap

* Haile 2006 toont bij BRCA2-carriers een sterk significante stijging van het risico indien de pil langer dan 4 jaar vóór een eerste voldragen zwangerschap wordt gebruikt. Ook in de subgroep ‘vrouwen onder de 40 jaar’ wordt deze significantie teruggevonden. Bij BRCA1-carriers worden geen opvallende cijfers vermeld.(73)

* Brohet 2007 ziet in zijn studie een verhoogd risico vanaf 4 jaar OC-gebruik vóór een eerste voldragen zwangerschap. Het risico is tevens evenredig geassocieerd met de duur van gebruik. Dit geldt voor beide mutatiegroepen, maar is sterkst in de BRCA2-groep.(71)

7.3.6 Gebruik voor en/of na 1975

7.3.6.1 Voor 1975

* Lee 2008 toont een verhoogd risico bij vrouwen jonger dan 45 jaar die reeds gebruik maakten van orale contraceptiva vóór 1975. Deze orale contraceptiva bevatten hoge concentraties aan hormonen. Door het lage aantal cases in deze categorie, kan dit echter niet significant aangetoond worden. De leeftijd van deze vrouwen op het moment van de studie, is een mogelijke confounder aangezien dit risico niet wordt aangetoond bij vrouwen ouder dan 45 jaar.(75)

* Milne 2005 toont een vermoedelijk sterk verhoogd risico bij contraceptiegebruik voor 1975, maar ook in deze studie ontbreekt significantie.(74)

* Brohet 2007 kan dit algemeen bevestigen d.m.v. significante cijfers. Bij draagsters van een BRCA2-mutatie ontbreken deze bevindingen.(71)

7.3.6.2 Na 1975

* Volgens Haile 2006 hebben BRCA2-carriers een significant hoger risico op borstkanker indien orale contraceptiva langer dan 1 jaar worden ingenomen na 1975. De significantie van deze cijfers is vooral te danken aan de groep vrouwen die orale contraceptiva langer dan 5 jaar innemen. Bij vrouwen onder de 40 jaar worden geen significante cijfers gezien.(73)

* In de studie van Milne 2005 daalt het risico significant bij vrouwen die draagster zijn van een BRCA1-mutatie én orale contraceptiva gebruiken. Deze daling wordt ook in de algemene populatie van BRCA1-carriers gezien, ook indien ze nooit orale contraceptiva hebben gebruikt.(74)

* De studie van Brohet 2006 toont een significante stijging van het risico bij gebruik van orale contraceptiva na 1975. Ook hier kan dit te maken hebben met een algemeen verhoogd risico en niet met het moment van gebruik. Het is wel opmerkelijk dat het risico van OC-gebruik na 1975 groter is dan het risico van OC-gebruik vóór 1975.(71)

8. DISCUSSIE

8.1 Algemeen

De meeste studies tonen een verhoogd risico bij gebruiksters jonger dan 35 jaar. Borstkanker ontstaat in deze groep in ieder geval enkele jaren vroeger. Studies die deze bevindingen aantonen vinden een algemeen verhoogd risico van 25% tot 50%.(40, 42, 43, 45, 53) Één studie vermeldt zelfs een verdubbeling van het basale risico. Het aantal vrouwen jonger dan 35 jaar is echter beperkt t.o.v. het aantal vrouwen ouder dan 35 jaar.(38) Ook andere studies vinden hogere risico's bij jonge vrouwen, echter zonder significante gegevens.(44, 54) Studies die dit verhoogde risico niet aantonen, includeren geen vrouwen jonger dan 35 jaar of maken geen onderscheid tussen de leeftijd van gebruiksters.(39, 46-50, 52) Sommige studies kijken enkel naar de invloed van progestagenen en niet naar het gebruik van gecombineerde orale contraceptiva.(51) Soms kunnen de risico's per regio ook nogal verschillen, wat kan wijzen op mogelijks een invloed van andere factoren.(47) Één studie werd bij deze analyse achterwege gelaten, vanwege het moeilijk bepalen van de leeftijd van de dames op het moment van de studie.(41)

Reviews kunnen het verhoogd risico bij jonge vrouwen ondersteunen.(76-78) Als reden kan gegeven worden dat oudere vrouwen andere en belangrijkere risicofactoren hebben. Bovendien hebben ze een hoger baseline risico.(76) De prognose van borstkanker ontwikkeld bij OC-gebruik is echter beter dan de prognose van borstkanker in het algemeen. De kankers zouden beter gedifferentieerd zijn, zich in een lager stadium bevinden en minder verspreid zijn in de borst.(9, 78-80)

Dat orale contraceptiva weldegelijk een invloed hebben op de proliferatie van het borstepitheel, blijkt ook uit immunohistochemische studies.(18) Zo worden frequenter hoog-risico patronen gezien op mammografieën van vrouwen die orale contraceptiva gebruiken.(81)

Het basale risico bij jonge vrouwen is relatief laag. Zo hebben 20-jarige vrouwen 1 kans op 1681 (0.06%) om binnen 10 jaar borstkanker te ontwikkelen. Dertigjarigen hebben een kans van 1 op 232 (0.43%).(82) De toename door het gebruik van orale contraceptiva zal dus een kleine invloed hebben.

In verschillende studies merkt men op dat hoe jonger men begint met orale contraceptiva, hoe hoger het risico op borstkanker is.(41, 44, 45, 55, 56, 70) Er zijn daarentegen ook studies die beweren dat vrouwen, die op latere leeftijd met OC-gebruik starten, een hoger risico lopen. Deze studies kunnen geen significante cijfers aantonen en de aantallen zijn laag. Hierdoor kan de relevantie van de cijfers in twijfel getrokken worden.(50, 53) Studies die geen verband aantonen tussen de leeftijd van eerste gebruik en het ontstaan van borstkanker, tonen ook algemeen geen associatie tussen pilgebruik en borstkanker. Dit mede door het niet includeren van vrouwen jonger dan 35 jaar.(47, 54)

De CASH-studie ondersteunt de bevinding dat voornamelijk het eerste gebruik op jonge leeftijd gelijkstaat met een verhoogd risico bij gebruik van orale contraceptiva.(78, 80, 83)

Bij de duur van OC-gebruik wordt gezien dat de hoogste risico's bij langdurig gebruik te vinden zijn.(39, 40, 44-46, 51, 53, 57) De risico's kunnen niet altijd significant aangetoond worden.(51) Studies die deze trend niet aantonen, beschikken over een laag aantal vrouwen en hebben dus een lage betrouwbaarheid.(54) Andere studies vinden geen enkele invloed omtrent duur of tonen zelfs een significante daling bij langduriger gebruik, terwijl voldoende rekening gehouden wordt met potentiële confounders.(47, 49, 52, 58)

Reviews kunnen bevestigen dat de duur van het gebruik recht evenredig is met het risico op borstkanker.(76) Volgens anderen waaronder de CARE-studie is de duur niet van belang.(78, 83)

Het risico op borstkanker blijkt omgekeerd evenredig met de tijd sinds laatste gebruik.

Voornamelijk recent gebruik toont het grootste risico op het ontstaan van borstkanker. Dit wordt frequent aangetoond, met al dan niet significante cijfers.(38, 39, 44, 47, 51, 53, 57) Studies waarbij dit niet wordt gevonden, gebruiken een beperkte populatie vrouwen. De betrouwbaarheid van de cijfers is dan ook beperkt.(40, 48, 54) Één studie toont geen enkele trend, nochtans wordt voldoende rekening gehouden met mogelijke confounders.(49) Twee studies zien veranderingen in het risico, maar kunnen geen bepaalde lijn in deze risico's aantonen. De verklaring hiervoor is niet duidelijk.(45, 48) Ook in reviews wordt gezien dat voornamelijk huidig en recent gebruik geassocieerd is met de hoogste risico's op borstkanker. Gebruik tot 9 jaar geleden gaat gepaard met een verhoogd risico.(9, 78, 80, 83)

Dit gegeven zou erop kunnen wijzen dat orale contraceptie reeds bestaande lesies meer tot expressie laat komen. Een bias in borstkankerscreening bij gebruiksters is echter niet uit te sluiten.(9)

Gebruik vóór of na een eerste voldragen zwangerschap toont een significant verschil. Studies zien een verhoogd risico bij het gebruik van orale contraceptiva vóór een eerste voldragen zwangerschap.(54, 55) Reviews kunnen dit bevestigen.(9, 77) Ook op mammografie worden meer hoog-risico patronen gezien bij nullipare vrouwen.(81)

Een mogelijke uitleg hiervoor is dat nullipare vrouwen nog geen volledige differentiatie van de borst hebben ondergaan en dat ongedifferentieerde lobuli meer ontvankelijk zijn voor carcinogene effecten.(9, 77)

Een hoge dosis oestrogenen lijkt een hoger risico te hebben op het ontwikkelen van borstkanker. De relevantie van deze cijfers dient in twijfel getrokken te worden door het lage aantal vrouwen die een hoge dosis oestrogenen innamen en geïnccludeerd werden in de studie.(38, 40) Bij een studie met grotere aantallen, wordt deze trend niet gezien.(47) Ook de CARE-studie vindt geen verschil in risico naargelang de dosis.(83) Op mammografie worden minder hoog-risico patronen gezien bij gebruik van lage dosissen.(81)

Bij progestagenen moet wél een onderscheid gemaakt worden. Zo zorgen 1^{ste} en 2^{de} generatie-progestagenen voor een significant verhoogd risico, de specifieke moleculen verschillen van studie tot studie.(38-40, 47) De meest significante cijfers worden gezien bij ethynodiol diacetaat en het trifasisch gebruik van orale contraceptiva die levonorgestrel bevatten.(38, 39, 47) Één studie bespreekt verschillende combinatiepillen die courant gebruikt worden. De opgezette setting zorgt voor een laag aantal vrouwen per subgroep, waardoor de aangetoonde cijfers in twijfel kunnen getrokken worden.(59)

Immunohistochemische studies vinden eveneens een positieve correlatie tussen proliferatie van het borstepitheel en de concentratie levonorgestrel.(18)

8.2 Tumoreigenschappen

8.2.1 In situ vs invasief

De meeste studies vinden voor BCIS geen verhoogd risico door het gebruik van orale contraceptiva. Wel dient opgemerkt dat sommige populatie-aantallen beperkt zijn.(62-65) Er is slechts één studie die een verhoogd risico op in situ-carcinomen aantoonst bij het vroeger gebruiken van orale contraceptiva. Dit kan te maken hebben met het gebruik van contraceptiva die hoge dosissen hormonen bevatten.(61) Voor invasieve carcinomen wordt een verhoogd risico aangetoond.(65) Één studie vindt geen verschillende invloed tussen het ontwikkelen van een borstcarcinoom in situ en het ontwikkelen van een invasieve tumor. De exacte cijfers worden hierbij niet weergegeven.(39)

Volgens reviews is er een positieve associatie met invasieve types, deze evidentie is echter zwak.(9)

8.2.2 Ductaal vs lobulair

De meeste studies zien een invloed op borstkanker door het gebruik van orale contraceptiva, waarbij het hoogste risico wordt gezien bij het ductale type, voornamelijk carcinomata in situ.(61, 63, 65) Één studie vindt deze associatie niet.(64) Andere studies spreken dit tegen, zij zien eerder een verhoogd risico bij het lobulaire type. Het aantal vrouwen met lobulaire carcinomen zijn echter heel beperkt, waardoor de data niet als volledig betrouwbaar kunnen beschouwd

worden.(66) Progestagenen zouden het risico op lobulaire carcinomen doen toenemen.(60) De leeftijd bij eerste OC-gebruik toont geen duidelijke invloed aan, ook mede door de lage aantallen die de subcategorieën van de studies bevatten. De duur van gebruik zou wel van belang zijn. Zo zou kortdurend gebruik het risico op lobulaire carcinomen verhogen en langdurig gebruik het risico op ductale carcinomen.(60, 63) Dit wordt niet door alle studies bevestigd, maar opnieuw kunnen de lage aantallen hiermee te maken hebben.(61, 66) Wel dient opgemerkt dat in de algemene populatie lobulaire carcinomen weinig frequent voorkomen. Het in situ-carcinoom wordt niet als maligne beschouwd en het invasieve lobulaire carcinoom neemt slechts 10% van alle invasieve borstcarcinomen voor zijn rekening.(8)

De invloed van orale contraceptiva en het histologische type borstkanker dat ontstaat, is onduidelijk. De aantallen in de beschikbare studies zijn te klein om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen.

8.2.3 Receptorstatus

De hoogste risico's worden gezien bij ER- en PR- tumoren.(45, 67, 68) Één studie vindt geen verschil tussen de verschillende tumortypes, maar vermeldt tevens dat dit niet compatibel is met andere studies en kan een mogelijke selectiebias niet uitsluiten.(57) Progestagenen gaan gepaard met een verhoogde incidentie van ER+ tumoren bij huidig gebruik.(60) Een omgekeerd evenredige relatie wordt gezien bij het risico op borstkanker en de leeftijd bij eerste gebruik. Hoe jonger de vrouw, hoe hoger het risico op een receptor-negatieve tumor. Dit voornamelijk bij triple-negatieve tumoren.(45, 68)

De laagste risico's worden gezien bij OC-gebruik dat 5 à 9 jaar aanhoudt.(58, 67, 68) Kortdurend gebruik (<1 jaar) en langdurig gebruik (>10jaar) zorgt voor hogere risico's bij receptor-negatieve tumoren. Hoe langer het gebruik hierbij aanhoudt, hoe hoger de risico's.(58, 67, 68) Één studie kunnen we niet kaderen omwille van andere indelingen volgens duur.(45) De tijd sinds laatste gebruik kent geen specifieke trend, maar er wordt wel een daling van het risico gezien indien gebruik meer dan 15 jaar geleden is.(45, 67, 68)

Immunohistochemische studies vinden dat de concentratie ER lager is bij borstepitheel van vrouwen die de pil gebruiken. De concentratie PR is onveranderd.(18)

8.3 BRCA1/BRCA2-carriers

De studies zijn niet eenduidig, integendeel. Sommige studies zien dat het algemene risico op borstkanker verhoogd is bij draagsters van zowel BRCA1- en BRCA2-mutaties die orale contraceptiva gebruiken.(69-71) Andere studies bewijzen dat BRCA1-carriers een verlaagd risico op borstkanker hebben door het gebruik van orale contraceptiva, terwijl dit niet wordt gezien bij draagsters van het BRCA2-gen. De aantallen zijn steeds beperkt.(73, 74) De hoogste risico's worden gezien bij draagsters van het BRCA2-gen, maar deze zijn niet steeds significant.(69, 71, 73, 74) Slechts enkele studies vinden het hoogste risico bij BRCA1-carriers.(71, 72)

Zoals in de algemene populatie wordt ook hier gezien dat hoe hoger de leeftijd bij eerste gebruik, hoe lager het risico op het ontstaan van een borstcarcinoom. Dit geldt zowel voor BRCA1- als voor BRCA2-draagsters.(70, 73, 74) Één studie vindt het hoogste risico bij gebruik dat is gestart tussen 21 en 24 jaar.(71)

Hoe langer een draagster van het borstkankergen de contraceptieve pil inneemt, hoe hoger haar risico wordt. Deze risico's zijn echter weinig significant.(69, 71-74) Wanneer men kijkt naar de tijd sinds laatste gebruik van orale contraceptiva, ziet men verrassend een stijging van het risico naarmate de tijd verstrijkt.(71-74) In sommige studies wordt voor draagsters van een BRCA2-mutatie het omgekeerde gevonden.(71, 73) Ook in deze categorieën zijn de aantallen beperkt en kan men dus weinig cijfers als betrouwbaar beschouwen. Een gebruik van langer dan 4 jaar vóór een eerste voldragen zwangerschap, leidt bij BRCA2-carriers tot een verhoogd risico op borstkanker.(71, 73)

Er zijn studies die een hoger risico vinden bij vrouwen die orale contraceptiva hebben gebruikt voor 1975.(74, 75) Andere studies vinden dan weer net het tegenovergestelde.(71) Hierbij zijn de aantallen ofwel heel beperkt ofwel zijn de verschillen tussen beide groepen heel klein. Dit doet vermoeden dat een hoge of lage dosis oestrogenen weinig verandert aan het risico.

9. CONCLUSIES

Algemeen kan geconcludeerd worden dat de contraceptieve pil wel degelijk een invloed heeft op borstweefsel; voornamelijk bij jonge vrouwen en vrouwen waarbij het gebruik op jonge leeftijd heeft plaatsgevonden. Ook wanneer orale contraceptiva vóór een eerste voldragen zwangerschap worden gebruikt, stijgt het risico op borstkanker significant. Al deze risico's worden gezien bij recent en huidig gebruik en worden tot nul gereduceerd indien het gebruik reeds meer dan 10 jaar is geleden. Omwille van het lage basale risico die deze jonge vrouwen hebben, kunnen deze gegevens geen afdoende reden zijn om het gebruik van orale contraceptiva af te raden. Zeker omdat gebruik van orale contraceptiva het risico op andere carcinomen doet dalen en de netto-balans voordelig is.

Receptor-negatieve tumoren worden meest teruggevonden bij het gebruik van orale contraceptiva. Dit zijn tumoren die een slechte therapeutische prognose hebben. Nochtans is de prognose van borstkanker bij vrouwen die orale contraceptiva gebruiken beter dan bij vrouwen die nog nooit orale contraceptiva hebben gebruikt. Mogelijks worden deze beter gescreend en nauwkeuriger opgevolgd.

Omtrent andere specifieke borstkankertypes is geen duidelijkheid.

De invloed bij draagsters van gekende borstkankergenen toont nog heel wat onduidelijkheid, dit mede daar de beperkte die deelnemen aan de studies. Dat het invloed lijkt te hebben, staat zo goed als vast; welke precies, is niet duidelijk. Ook de invloed op het histologische type dient verder onderzocht.

10. REFERENTIES

1. GLOBOCAN 2008 Cancer Fact Sheet France: International Agency for Research on Cancer; 2008 [updated 2010]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. World Cancer Factsheet. London: International Agency for Research on Cancer and Cancer Research UK, 2012.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. English.
4. World cancer report. France: International Agency for Research on Cancer, 2008 2010. Report No.: 978 92 832 0423 7.
5. WHO. Breast cancer: prevention and control 2013. Available from: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>.
6. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2011 Oct 22;378(9801):1461-84.
7. Breakaway: The global burden of cancer - challenges and opportunities. the Economist Intelligence Unit, 2009.
8. Dhont M, Devroey P, Gerris J, Jacquemin Y, Vergote I. *Handboek Gynaecologie*. 2nd ed2009. 397 p.
9. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Human Reproduction Update*. 2010 Nov-Dec;16(6):631-50.
10. Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. Contraception today. In: Creatsas G, Mastorakos G, Chrousos GP, editors. *Women's Health and Disease: Gynecologic, Endocrine, and Reproductive Issues*. Annals of the New York Academy of Sciences. 10922006. p. 1-32.
11. Burkman R, Bell C, Serfaty D. The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio. *Contraception*. 2011 Jul;84(1):19-34.
12. Clarke RB. Steroid receptors and proliferation in the human breast. *Steroids*. 2003 Nov;68(10-13):789-94. English.
13. Brisken C, O'Malley B. Hormone action in the mammary gland. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2010 Dec;2(12):a003178. Epub 2010/08/27. eng.
14. Anderson E. The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. *Breast cancer research : BCR*. 2002;4(5):197-201. Pubmed Central PMCID: PMC138744. Epub 2002/09/12. eng.
15. Druckmann R. Progestins and their effects on the breast. *Maturitas*. 2003;46:59-69.
16. Wren BG. The origin of breast cancer. *Menopause (New York, NY)*. 2007 Nov-Dec;14(6):1060-8. Epub 2007/05/24. eng.
17. Wiebe JP. Progesterone metabolites in breast cancer. *Endocr-Relat Cancer*. 2006 Sep;13(3):717-38. English.
18. Isaksson E, von Schoultz E, Odland V, Soderqvist G, Csemiczky G, Carlstrom K, et al. Effects of oral contraceptives on breast epithelial proliferation. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2001 Jan;65(2):163-9.
19. Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23rd ed2010.
20. Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, et al. Estrogen receptors: How do they signal and what are their targets. *Physiol Rev*. 2007 Jul;87(3):905-31. English.
21. Clemons M, Goss P. Mechanisms of disease - Estrogen and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2001 Jan 25;344(4):276-85.
22. Pasqualini JR. Breast cancer and steroid metabolizing enzymes: The role of progestogens. *Maturitas*. 2009 Dec;65:S17-S21. English.
23. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Human Reproduction Update*. 2006 Mar-Apr;12(2):169-78.
24. Swerdloff R. Gynecomastia: Etiology, Diagnosis, and Treatment 2011 [updated 2011/06/202013/04/06]. Available from: <http://www.endotext.org/male/male14/maleframe14.htm>.
25. Borgelt LM, Martell CW. Estradiol Valerate/Dienogest: A Novel Combined Oral Contraceptive. *Clinical Therapeutics*. 2012 Jan;34(1):37-55.
26. de Lignieres B, Silberstein S. Pharmacodynamics of oestrogens and progestogens. *Cephalalgia*. 2000 Apr;20(3):200-7.

27. Sitruk-Ware R, Nath A. The use of newer progestins for contraception. *Contraception*. 2010 Nov;82(5):410-7.
28. Aitken RJ, Baker MA, Doncel GF, Matzuk MM, Mauck CK, Harper MJK. As the world grows: contraception in the 21st century. *Journal of Clinical Investigation*. 2008 Apr;118(4):1330-43.
29. Kiley J, Hammond C. Combined oral contraceptives: A comprehensive review. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2007 Dec;50(4):868-77.
30. Szarewski A, Mansour D, Shulman LP. 50 years of "The Pill": celebrating a golden anniversary. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*. 2010 Oct;36(4):231-8.
31. Dhont M. History of oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010 Dec;15:S12-S8. English.
32. Fruzzetti F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception*. 2010 Jan;81(1):8-15.
33. Benagiano G, Carrara S, Filippi V. Safety, efficacy and patient satisfaction with continuous daily administration of levonorgestrel/ethinylestradiol oral contraceptives. *Patient Preference and Adherence*. 2009;3:131-43.
34. Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2011 Jun;12(2):63-75.
35. Blumenthal PD, Edelman A. Hormonal contraception. *Obstetrics and Gynecology*. 2008 Sep;112(3):670-84.
36. Mueck AO, Sitruk-Ware R. Norgestrel acetate, a novel progestogen for oral contraception. *Steroids*. 2011 May;76(6):531-9.
37. Kim SL, Wasik M. Contraceptive treatments: A review of current hormone options and newer agents for women. *Formulary*. 2011 Feb;46(2):54-63.
38. Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, et al. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *British Journal of Cancer*. 2003 Jan;88(1):50-7. English.
39. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W, et al. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer: A Prospective Study of Young Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2010 Oct;19(10):2496-502.
40. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: A large Norwegian cohort study. *International Journal of Cancer*. 2003 Jul;105(6):844-50.
41. Delort L, Kwiatkowski F, Chalabi N, Satih S, Bignon Y-J, Bernard-Gallon DJ. Risk factors for early age at breast cancer onset - The "COSA program" population-based study. *Anticancer Research*. 2007 Mar-Apr;27(2):1087-94.
42. Ghiasvand R, Maram ES, Tahmasebi S, Tabatabaee SHR. Risk factors for breast cancer among young women in Southern Iran. *International Journal of Cancer*. 2011 Sep 15;129(6):1443-9.
43. Yavari P, Mosavizadeh M, Sadrol-Hefazi B, Mehrabi Y. Reproductive Characteristics and the Risk of Breast Cancer - A Case-control Study in Iran. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2005;6:370-5.
44. 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 Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2002 Nov;11(11):1375-81.
45. Dolle JM, Daling JR, White E, Brinton LA, Doody DR, Porter PL, et al. Risk Factors for Triple-Negative Breast Cancer in Women Under the Age of 45 Years. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009 Apr;18(4):1157-66.
46. Van Houten C, Burger H, Peeters PHM, Grobbee DE, Van Noord PAH, Leufkens HGM. Long-term oral contraceptive use increases breast cancer risk in women over 55 years of age: The DOM cohort. *International Journal of Cancer*. 2000 Aug;87(4):591-4.
47. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jun;346(26):2025-32.
48. 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 Practitioners' oral contraception study. *British Medical Journal*. 2007 Sep;335(7621):651-4A.
49. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *British Journal of Cancer*. 2006 Aug;95(3):385-9.
50. Dorjgochoo T, Shu X-O, Li H-L, Qian H-Z, Yang G, Cai H, et al. Use of oral contraceptives, intrauterine devices and tubal sterilization and cancer risk in a large prospective study, from 1996 to 2006. *International Journal of Cancer*. 2009 May 15;124(10):2442-9.

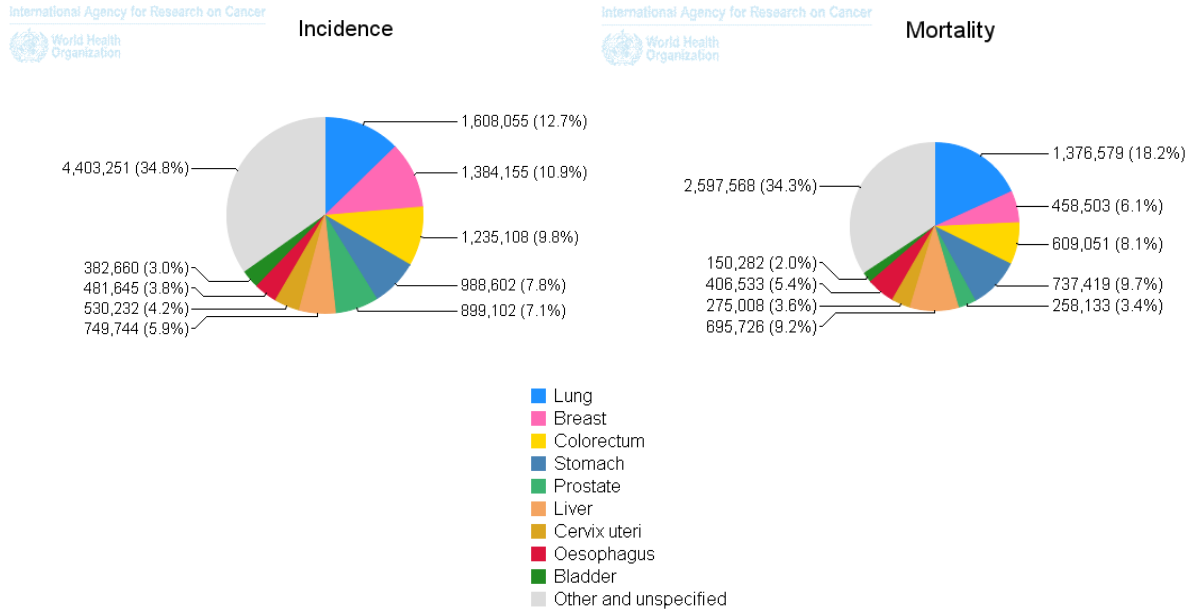
51. Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Desreux J, Gompel A, Boutron-Ruault MC, et al. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *British Journal of Cancer*. 2007 Mar;96(5):841-4.
52. Silvera SAN, Miller AB, Rohan TE. Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: A prospective cohort study. *Cancer Causes & Control*. 2005 Nov;16(9):1059-63.
53. Shantakumar S, Terry MB, Paykin A, Teitelbaum SL, Britton JA, Moorman PG, et al. Age and menopausal effects of hormonal birth control and hormone replacement therapy in relation to breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology*. 2007 May;165(10):1187-98.
54. Moorman PG, Millikan RC, Newman B. Oral contraceptives and breast cancer among African American women and white women. *Journal of the National Medical Association*. 2001 Sep;93(9):329-34.
55. Jernstrom H, Loman N, Johannsson OT, Borg A, Olsson H. Impact of teenage oral contraceptive use in a population-based series of early-onset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing. *European Journal of Cancer*. 2005 Oct;41(15):2312-20.
56. Imkampe A-K, Bates T. Correlation of Age at Oral Contraceptive Pill Start with Age at Breast Cancer Diagnosis. *Breast Journal*. 2012 Jan-Feb;18(1):35-40.
57. Rosenberg L, Zhang Y, Coogan PF, Strom BL, Palmer JR. A Case-Control Study of Oral Contraceptive Use and Incident Breast Cancer. *American Journal of Epidemiology*. 2009 Feb 15;169(4):473-9.
58. Ma HY, Bernstein L, Ross RK, Ursin G. Hormone-related risk factors for breast cancer in women under age 50 years by estrogen and progesterone receptor status: results from a case-control and a case-case comparison. *Breast Cancer Research*. 2006;8(4).
59. Marchbanks PA, Curtis KM, Mandel MG, Wilson HG, Jeng G, Folger SG, et al. Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. *Contraception*. 2012 Apr;85(4):342-50.
60. Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Gompel A, Desreux J, Berrino F, et al. Progestagens use before menopause and breast cancer risk according to histology and hormone receptors. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2008 Oct;17(10):2723-8.
61. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Newcomb PA. Oral contraceptive use and risk of breast carcinoma in situ. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2007 Nov;16(11):2262-8.
62. Gill JK, Press MF, Patel AV, Bernstein L. Oral contraceptive use and risk of breast carcinoma in situ (United States). *Cancer Causes & Control*. 2006 Nov;17(9):1155-62.
63. Nyante SJ, Gammon MD, Malone KF, Daling JR, Brinton LA. The association between oral contraceptive use and lobular and ductal breast cancer in young women. *International Journal of Cancer*. 2008 Feb;122(4):936-41.
64. Claus EB, Stowe M, Carter D. Oral contraceptives and the risk of ductal breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2003 Sep;81(2):129-36.
65. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Remington PL. Risk factors for carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2000 Jul;9(7):697-703.
66. Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Longnecker MP, Greenberg R. Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *International Journal of Cancer*. 2003 Oct;106(6):961-4.
67. Rosenberg L, Boggs DA, Wise LA, Adams-Campbell LL, Palmer JR. Oral Contraceptive Use and Estrogen/Progesterone Receptor-Negative Breast Cancer among African American Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2010 Aug;19(8):2073-9.
68. Ma HY, Wang YP, Sullivan-Halley J, Weiss L, Marchbanks PA, Spirtas R, et al. Use of Four Biomarkers to Evaluate the Risk of Breast Cancer Subtypes in the Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. *Cancer Research*. 2010 Jan;70(2):575-87.
69. Bernholtz S, Laitman Y, Kaufman B, Shimon SP, Friedman E. Cancer risk in Jewish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Effects of oral contraceptive use and parental origin of mutation. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011 Sep;129(2):557-63.
70. Pasanisi P, Hedelin G, Berrino J, Chang-Claude J, Hermann S, Steel M, et al. Oral Contraceptive Use and BRCA Penetrance: A Case-Only Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009 Jul;18(7):2107-13. English.
71. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: A report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Sep;25(25):3831-6.
72. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002 Dec;94(23):1773-9.

73. Haile RW, Thomas DC, McGuire V, Felberg A, John EM, Milne RL, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2006 Oct;15(10):1863-70.
74. Milne RL, Knight JA, John EM, Dite GS, Balbuena R, Ziogas A, et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2005 Feb;14(2):350-6.
75. Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, Van Den Berg D, Bernstein L, Henderson BE, et al. Effect of Reproductive Factors and Oral Contraceptives on Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers and Noncarriers: Results from a Population-Based Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2008 Nov;17(11):3170-8.
76. Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004 Apr;190(4):S5-S22.
77. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: A meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006 Oct;81(10):1290-302.
78. La Vecchia C, Bosetti C. Benefits and risks of oral contraceptives on cancer. *European Journal of Cancer Prevention*. 2004 Dec;13(6):467-70.
79. Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatsas G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. In: Creatsas G, Mastorakos G, Chrousos GP, editors. *Women's Health and Disease: Gynecologic and Reproductive Issues*. Annals of the New York Academy of Sciences. 997. New York: New York Acad Sciences; 2003. p. 199-208.
80. Hannaford P. Health consequences of combined oral contraceptives. *British Medical Bulletin*. 2000;56(3):749-60.
81. Gram IT, Funkhouser E, Nordgard L, Tabar L, Ursin G. Oral contraceptive use and mammographic patterns. *European Journal of Cancer Prevention*. 2002 Jun;11(3):265-70.
82. Breast Cancer Facts & Figures, 2011-2012 Atlanta: American Cancer Society Inc.; 2012 [cited 2013 11/04/2013]. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-030975.pdf>.
83. Bernstein L. The risk of breast, endometrial and ovarian cancer in users of hormonal preparations. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2006 Mar;98(3):288-96.

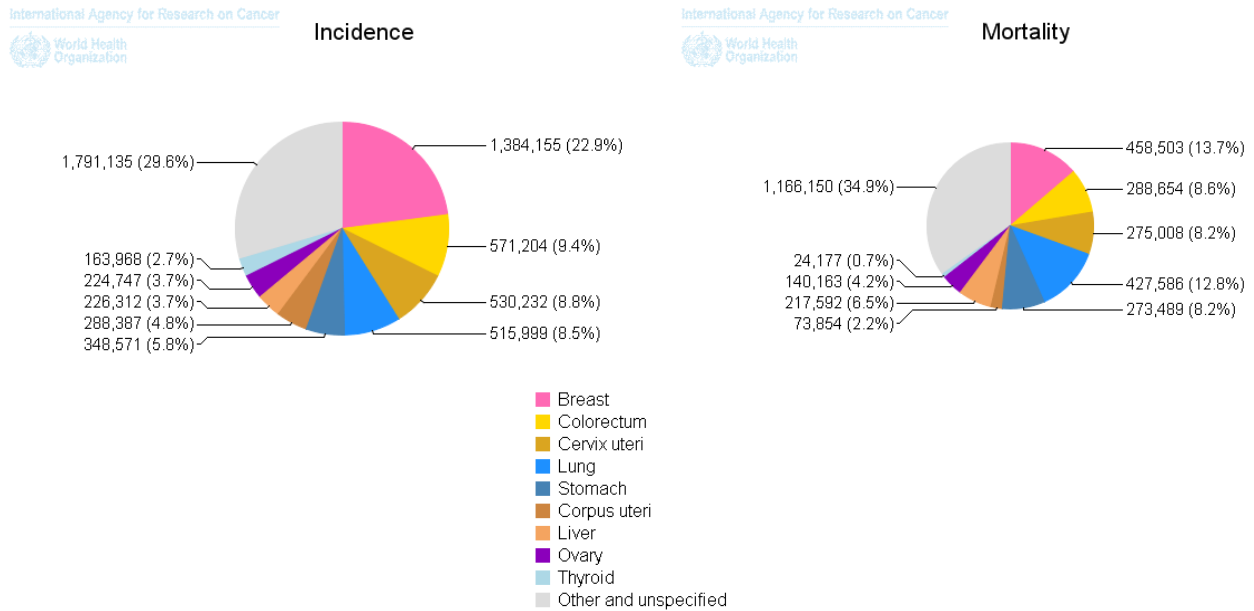
11. ADDENDUM

11.1 Figuur 1

Beide seksen

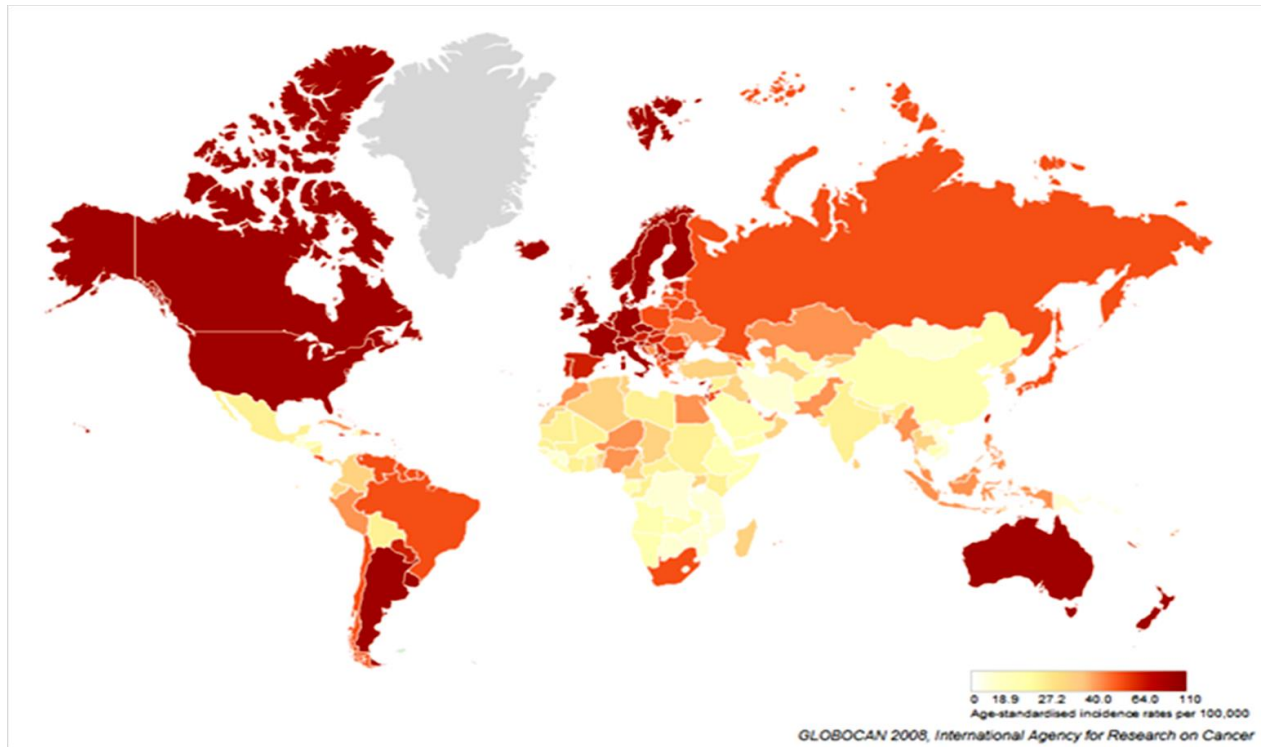


Vrouwen



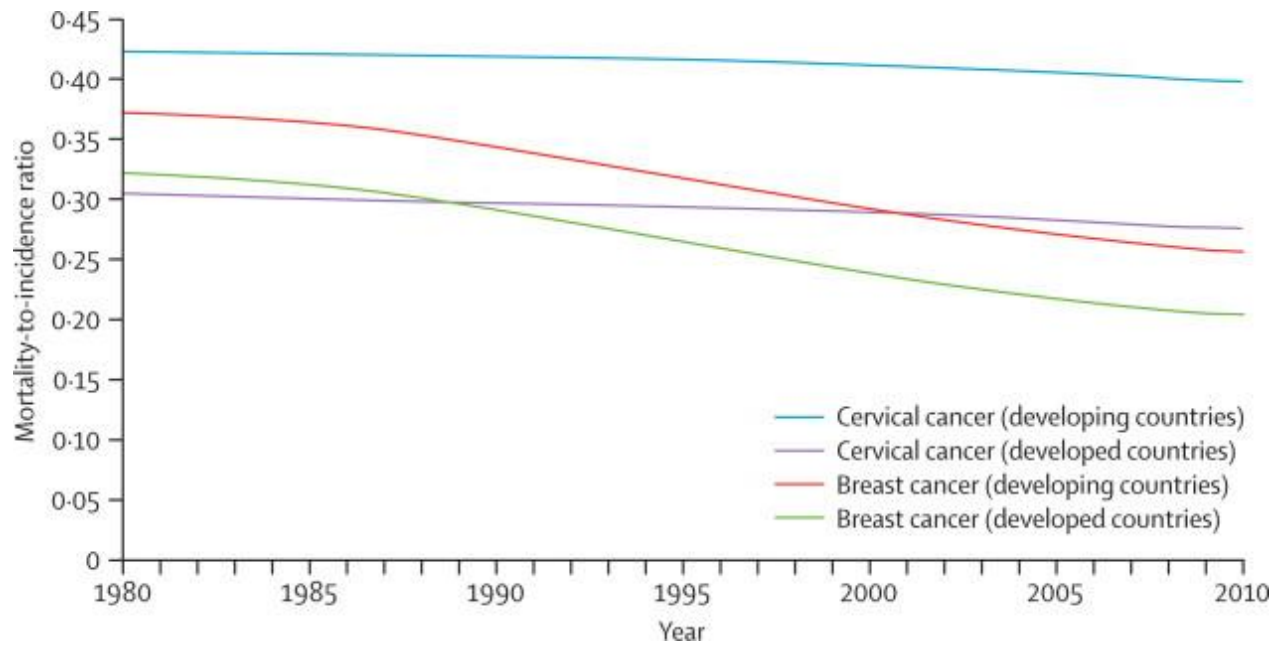
Figuur 1 Wereldwijde kankerincidentie en mortaliteit volgens type kanker, in beide seksen als bij vrouwen afzonderlijk.
(GLOBOCAN 2008 Cancer Fact Sheet France: International Agency for Research on Cancer; 2008 [updated 2010]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.)

11.2 Figuur 2



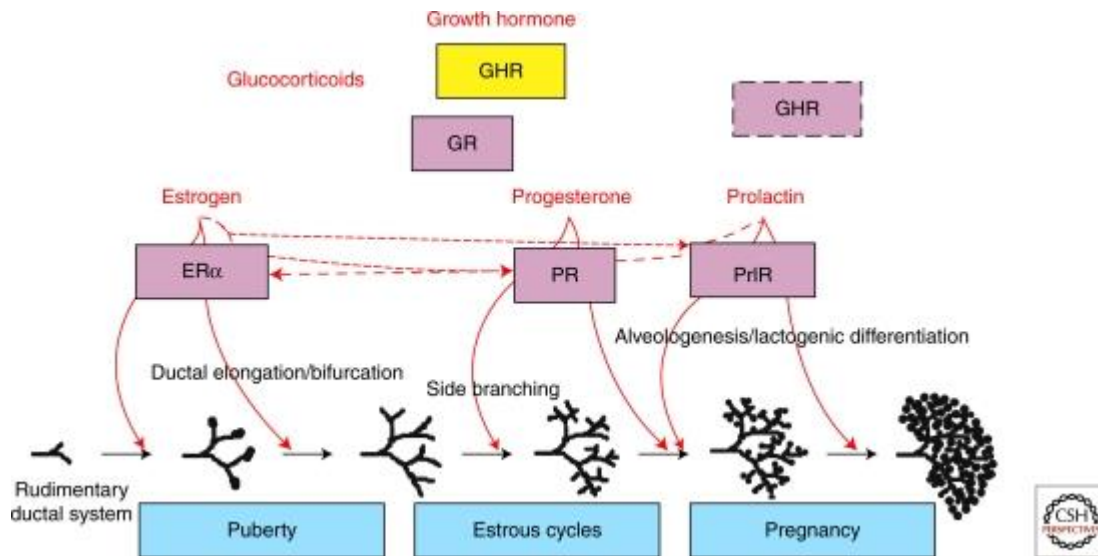
Figuur 2 Verdeling van de borstkankerincidentie wereldwijd.
(GLOBOCAN 2008 Cancer Fact Sheet France: International Agency for Research on Cancer; 2008 [updated 2010]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>)

11.3 Figuur 3



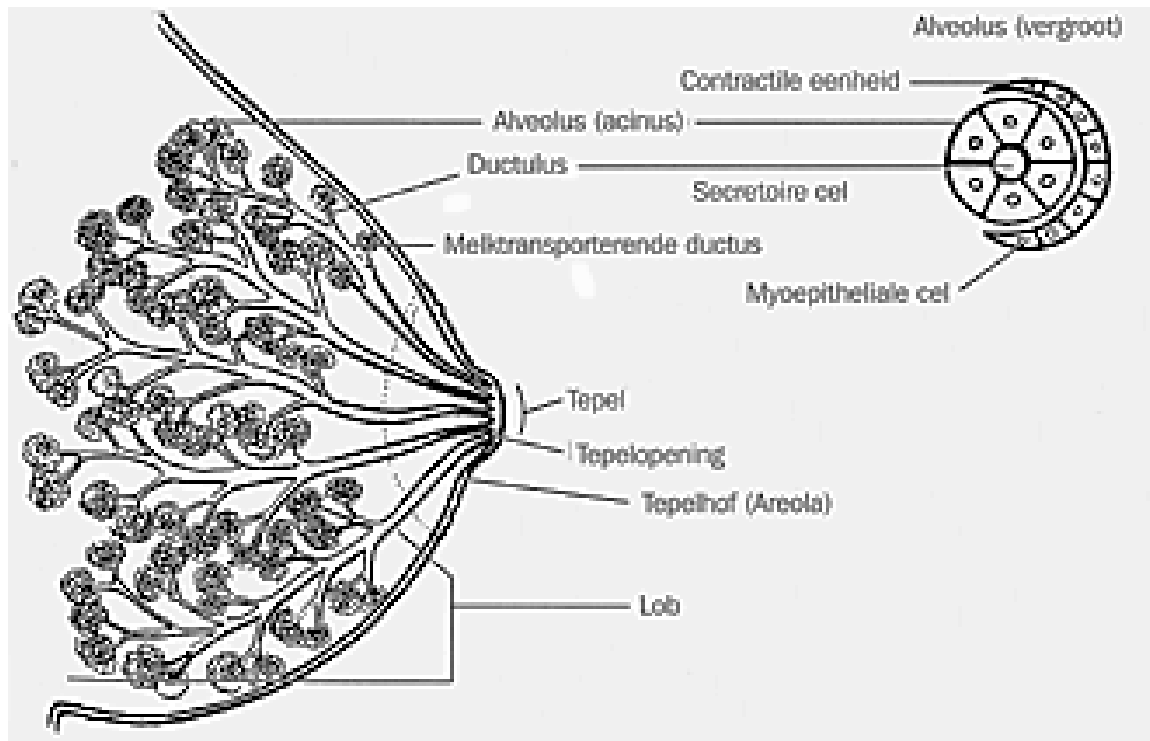
Figuur 3 Voor leeftijd-gestandaardiseerde MI-ratio voor borst- en baarmoederhalskanker in ontwikkelde en ontwikkelingslanden bij individuen van 15 jaar en ouder, 1980-2010.
(Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2011 Oct 22;378(9801):1461-84)

11.4 Figuur 4



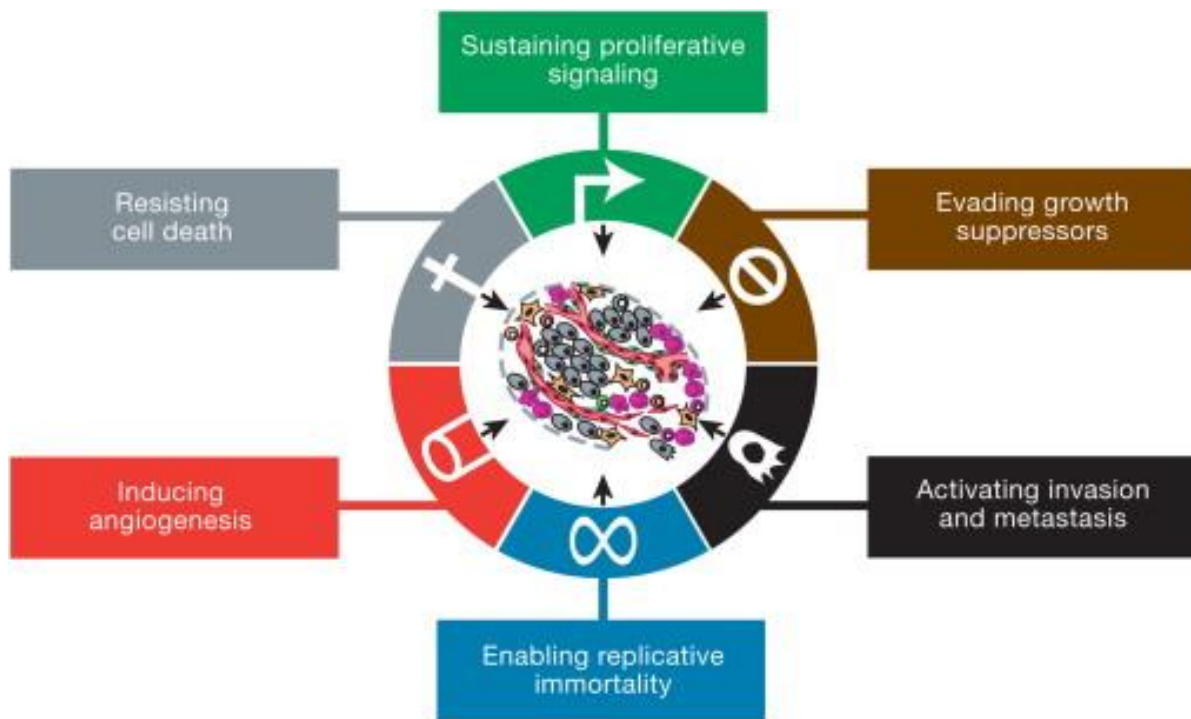
Figuur 4 Borstontwikkeling onder controle van hormonen. Alle hormoonreceptoren (roze kaders) worden vereist in het borstepitheel, behalve het GHR dat vereist wordt in het stroma, maar ook belangrijk is voor signalisatie in het epitheel. De rode pijlen duiden aan welke hormonen onder invloed van het groeihormoon en andere glucocorticoïden, nodig zijn om een normale borstontwikkeling te hebben. De stippellijnen duiden de regulatie van de receptorexpressie aan.
 (Briskin C, O'Malley B. Hormone action in the mammary gland. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2010 Dec;2(12):a003178. Epub 2010/08/27. eng.)

11.5 Figuur 5



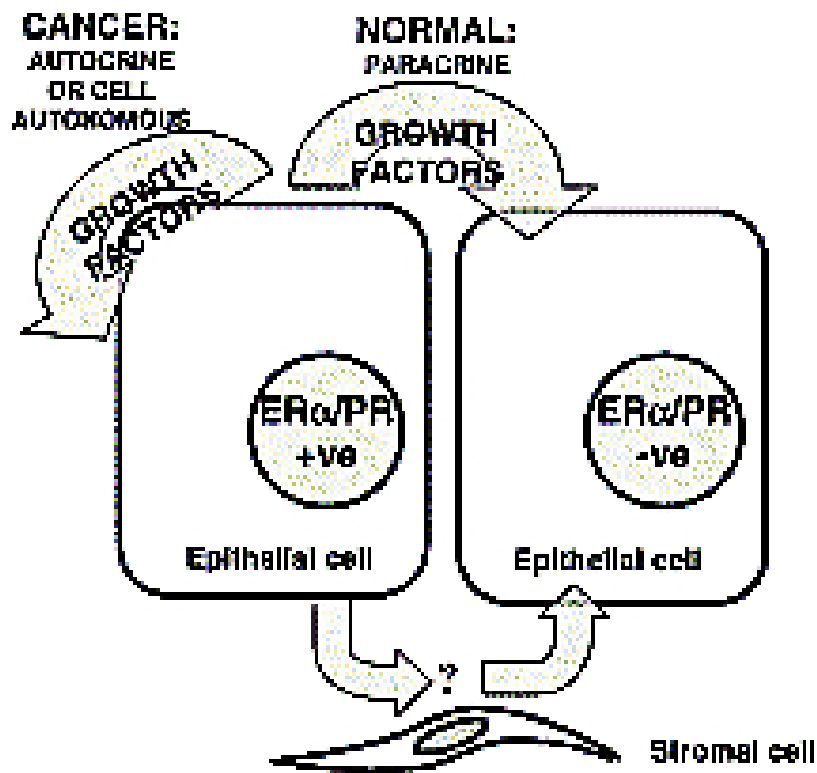
Figuur 5 Anatomische opbouw van de borst.
(Multidisciplinaire richtlijn borstvoeding 2011 [cited 2013 10/04/2013]. Available from:
<http://www.richtlijnborstvoeding.nl/richtlijn/anatomie-en-fysiologie.>)

11.6 Figuur 6



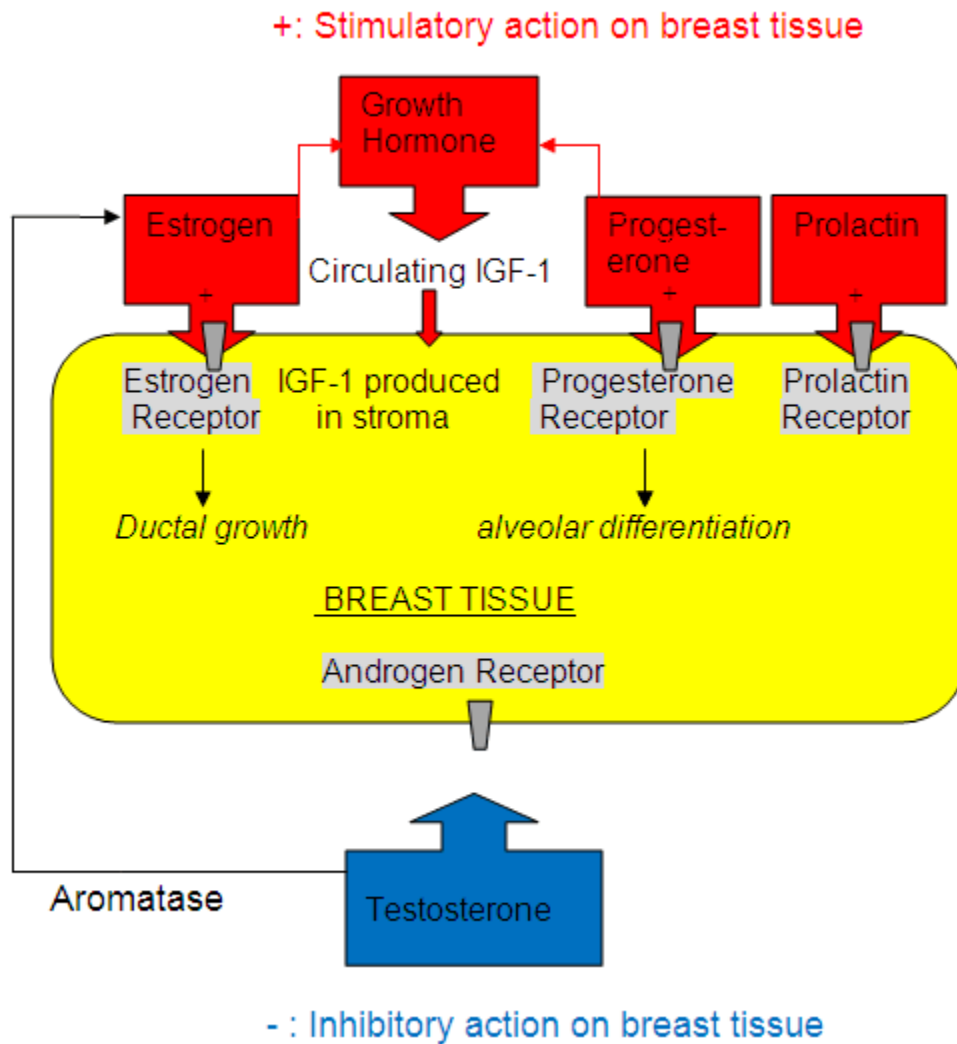
Figuur 6 De meest frequente verworven wijzigingen die een cel ondergaat om zich als een kankercel te kunnen manifesteren : continue proliferatie, groei-inhibitie ontwijken, invasie, onsterfelijkheid, neo-angiogenese, afwezige apoptose
(Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011 Mar;144(5):646-74. English.)

11.7 Figuur 7



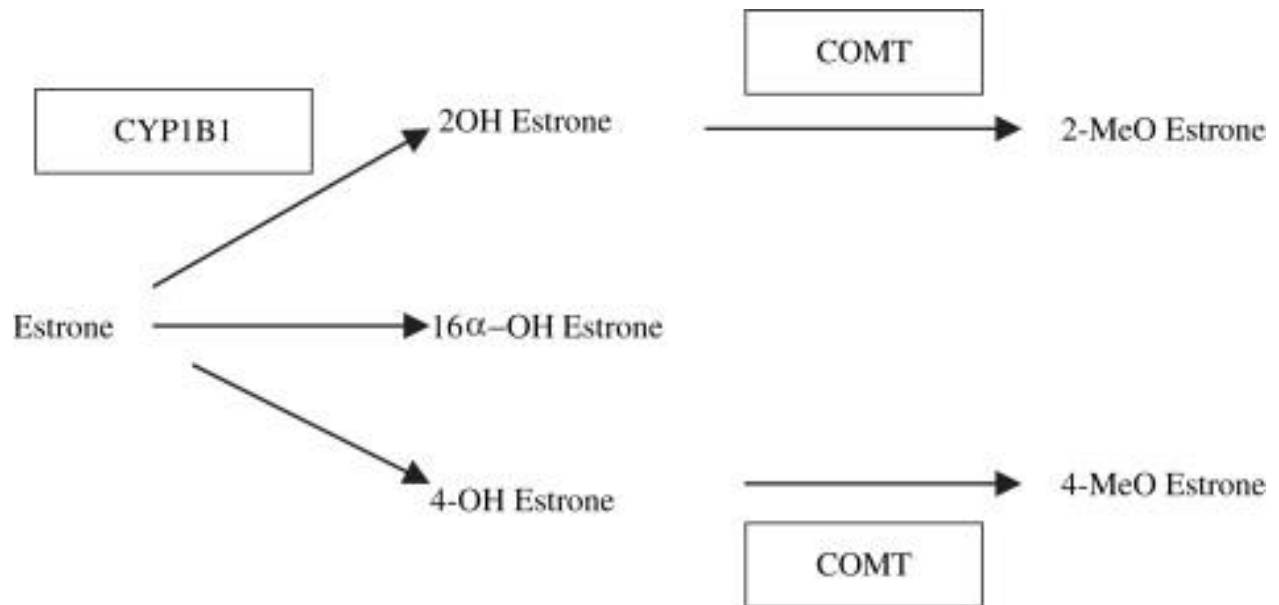
Figuur 7 Signaaltransductie in het borstweefsel. Hormonale stimulatie in de borstontwikkeling in normaal vs maligne epitheel. In normaal borstepitheel diffunderen de steroïden in de cellen en binden met hun nucleaire receptoren die in 10 tot 15% van de cellen tot uiting komen. Deze binding activeert bepaalde genen, inclusief groeifactoren. Deze groeifactoren induceren proliferatie via paracrine weg. In borstkankercellen worden de ERα+/PR+ cellen zelf proliferatief, wat een autocrine signaaltransductie of autonome proliferatie doet vermoeden.
(Clarke RB. Steroid receptors and proliferation in the human breast. *Steroids*. 2003 Nov;68(10-13):789-94. English.)

11.8 Figuur 8



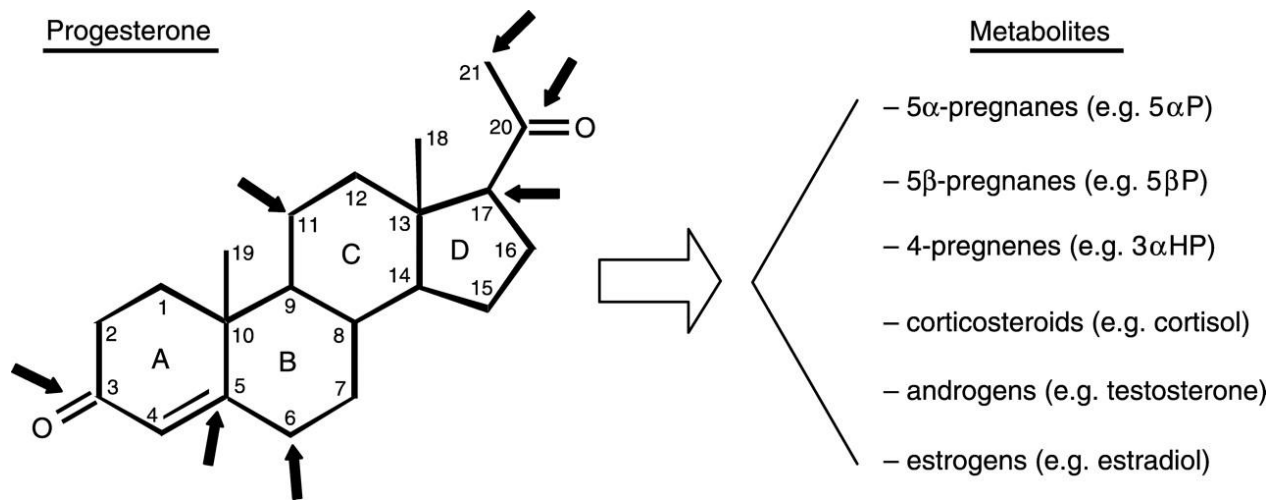
Figuur 8 De fysiologische effecten van hormonen op het borstweefsel : ontstaan van groei en differentiatie.
(Swerdloff R. Gynecomastia: Etiology, Diagnosis, and Treatment 2011 [updated 2011/06/202013/04/06].
Available from: <http://www.endotext.org/male/male14/maleframe14.htm>)

11.9 Figuur 9



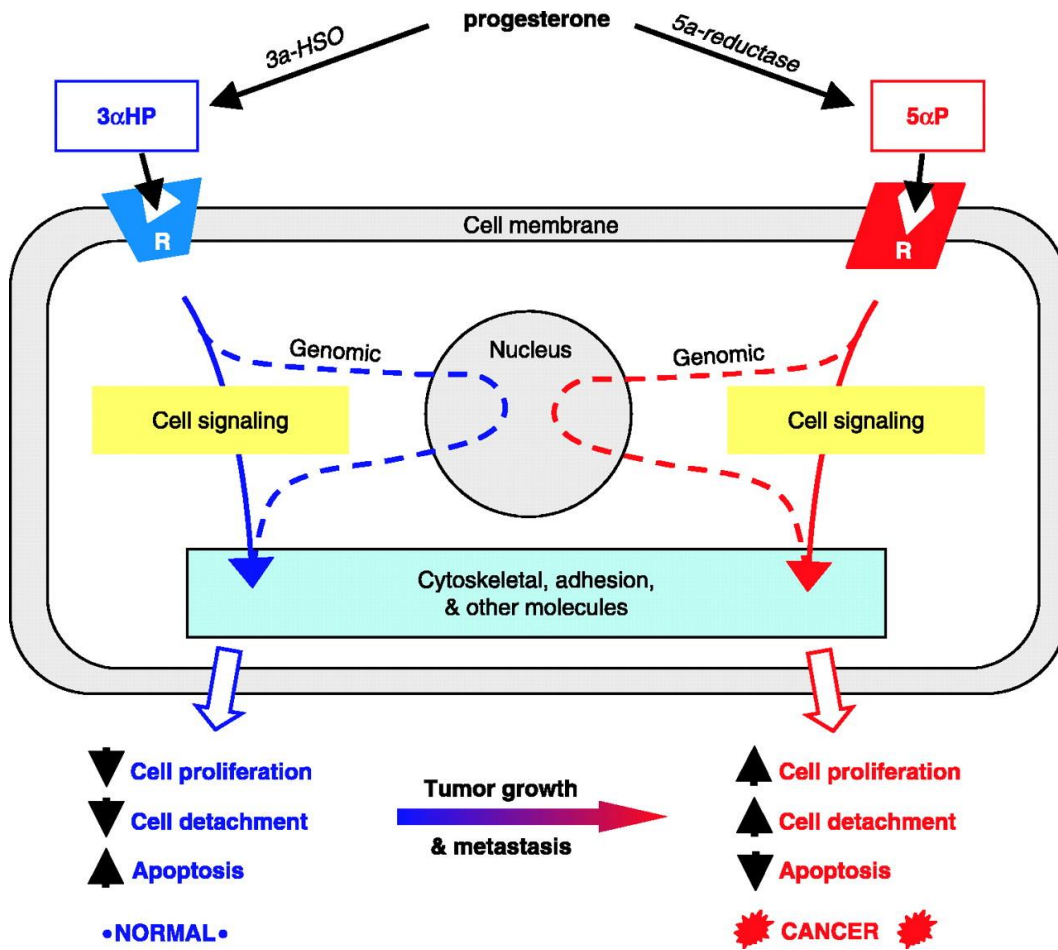
Figuur 9 Mogelijke pathways om oestrogeen te metaboliseren.
(Chen WY. Exogenous and endogenous hormones and breast cancer. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008 Aug;22(4):573-85. English.)

11.10 Figuur 10



Figuur 10 Mogelijke pathways progesteron te metaboliseren.
(Wiebe JP. Progesterone metabolites in breast cancer. *Endocr-Relat Cancer*. 2006 Sep;13(3):717-38. English)

11.11 Figuur 11



Figuur 11 De 5αP- en 3αHP-pathways om progesteron te metaboliseren. Acties van de progesteronmetabolieten 5αP en 3αHP in het borstweefsel en hun rol binnen de carcinogenese. De specifieke celsignalisatie zorgt voor stijgingen of dalingen in celproliferatie, apoptose of adhesie. Het onderhouden van normaal borstweefsel wordt gezien bij hoge concentraties 3αHP. De progressie richting neoplasie en metastasering wordt gezien bij hoge cocentraties 5αP. (Wiebe JP. Progesterone metabolites in breast cancer. *Endocr-Relat Cancer*. 2006 Sep;13(3):717-38. English)