

Borstkanker, baarmoederhalskanker en de pil

Een commentaar

W. A. VAN VEEN*

In twee recente artikelen, gepubliceerd in de *Lancet*, wordt een verband gelegd tussen het gebruik van orale contraceptiva en het optreden van borstkanker respectievelijk baarmoederhalskanker. Dergelijke berichten veroorzaken om begrijpelijke redenen veel onrust. In deze bijdrage wordt getracht de resultaten van beide onderzoeken op hun waarde te schatten en na te gaan in hoeverre zij consequenties hebben voor het handelen van de huisarts.

Inleiding

Al jarenlang wordt de relatie onderzocht tussen borstkanker en het gebruik van orale contraceptiva. Gezien het wijdverbreide gebruik van de pil, als ook de betrekkelijke hoge frequentie van borstkanker, zou reeds een betrekkelijk geringe risicoverhoging als gevolg van pilgebruik, verstreckende consequenties hebben.

Tot dusver is een duidelijke associatie tussen pilgebruik en borstkanker niet aangetoond, noch in positieve noch in negatieve zin.¹ Deze bevinding wordt echter gerelativeerd door een tweetal overwegingen:

- in de meeste landen is de pil rond 1960 geïntroduceerd, zodat de eventuele invloed van langdurig pilgebruik zich nog nauwelijks heeft kunnen manifesteren.
- in de tweede plaats zijn er enige aanwijzingen dat bepaalde categorieën pilgebruiksters wél een verhoogd risico op borstkanker hebben; een van die categorieën wordt gevormd door vrouwen die op jeugdige leeftijd, vóór de eerste voldragen zwangerschap, de pil gebruikt hebben.

Over deze categorie vrouwen verscheen onlangs in de *Lancet* een artikel dat, tezamen met een in dezelfde aflevering gepubliceerd artikel over pilgebruik en (pre)maligne afwijkingen van de cervix uteri, tot enige beroering heeft geleid. Het zou echter niet de eerste keer zijn, als op het eerste gezicht verontrustende

berichten over de risico's van pilgebruik, later zouden moeten worden teruggenomen.

In dit commentaar wordt geprobeerd na te gaan welke betekenis beide publicaties hebben voor het huisartsgeneeskundig handelen.

Borstkanker en de pil

Pike et al. vergeleken het gebruik van de pil bij 314 vrouwen bij wie vóór het 37e jaar borstkanker werd vastgesteld, en een even grote controlegroep van dezelfde leeftijd en sociale achtergrond.² In dit case-control onderzoek bleken inderdaad verschillen te bestaan. Deze vloeiden voornamelijk voort uit het gebruik en de gebruiksduur vóór het 25e jaar van combinatiepreparaten met een relatief hoge progestagene „potentie”, aangeduid als 5⁺-preparaten. Op een enkele uitzondering na bevatten deze preparaten overigens ook een zware oestrogene component.

Vóór het 25e jaar hadden de vrouwen met borstkanker vaker (38 procent) en gemiddeld langer (11,8 maanden) 5⁺-preparaten gebruikt dan de vrouwen in de controlegroep (21 procent respectievelijk 4,9 maanden). Bovendien nam het risico op borstkanker duidelijk toe met de gebruiksduur van 5⁺-preparaten vóór het 25e jaar: bij een gebruik gedurende vier tot zes jaar was dit risico ongeveer vier maal zo groot als dat voor vrouwen die een lichtere pil of in het geheel geen orale contraceptiva hadden gebruikt vóór het 25e jaar, terwijl negen vrouwen met borstkanker langer dan zes jaar een 5⁺-preparaat hadden ge-

bruikt vóór de leeftijd van 25 jaar, tegen geen enkele vrouw uit de controlegroep.

De auteurs konden geen extra risico vaststellen voor het gebruik van 5⁺-preparaten na het 25e jaar. Voor andere pilpreparaten kon in het geheel geen risicoverhoging worden vastgesteld.

Bespreking. Dit onderzoek omvat, als een van de eerste studies op dit gebied, een betrekkelijk groot aantal vrouwen die op jeugdige leeftijd, vóór de eerste zwangerschap, de pil hebben gebruikt. De positieve associatie tussen borstkanker en het gebruik van 5⁺-preparaten vóór de leeftijd van 25 jaar berust echter op kleine aantallen. Dit geldt vooral voor langdurig gebruik: voor slechts 29 vrouwen met borstkanker en zes vrouwen uit de controlegroep was de gebruiksduur langer dan vier jaar.

Dergelijke kleine aantallen maken voornamelijk een betrouwbare schatting van het risico onmogelijk. Onderzoeken met grotere aantallen moeten worden afgewacht.

Een tweede kanttekening heeft betrekking op het feit dat de uiteindelijke 314 vrouwen met borstkanker die in het onderzoek zijn betrokken, afkomstig zijn uit een groep van in totaal 510 (blanke) vrouwen bij wie, blijkens de kankerregistratie van Los Angeles County, in de periode 1972-1982 borstkanker werd vastgesteld op een lagere leeftijd dan 37 jaar. Bijna 40 procent kon dus niet in het onderzoek worden betrokken (wegens overlijden, weigering of andere redenen).

Pike et al. menen zelf dat hun bevindingen niet kunnen worden toegeschreven aan de selectie-bias die kan zijn opgetreden als gevolg van dit hoge percentage uitvallers, maar zij geven geen argumenten ter staving van hun bewering. Toch zijn er verscheidene gronden om met deze vorm van vertekening rekening te houden, zoals de mogelijk gunstige invloed van pilgebruik op de levensverwachting van vrouwen met borstkanker.³

Een volgende opmerking is dat Pike et al. slechts gedeeltelijk rekening hebben gehouden met de versturende invloed van bekende risicofactoren voor borstkanker: wél met de leeftijd bij de diagnose en de leeftijd bij de geboorte van het eerste kind, maar niet met bijvoorbeeld de leeftijd bij de menarche, de pariteit en de belasting van de familieanamnese met borstkanker.

Voorts werd geen poging ondernomen om het gerapporteerde pilgebruik te verifiëren. Telefonisch verzamelde in-

* Arts. De auteur is werkzaam op de stafafdeling Epidemiologie en Informatica van het Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur; hij schreef dit artikel op persoonlijke titel.

formatie over een periode van vaak langer dan twaalf jaar geleden is niet op voorhand erg betrouwbaar te achten. Zijn de bevindingen van Pike et al. nu biologisch plausibel? Hun redenering komt neer op het volgende.

De langdurige, vaak anovulatoire cycli die kenmerkend zijn voor de eerste jaren na de menarche, hebben een beschermend effect ten aanzien van het optreden van borstkanker. De mitotische activiteit van borstklierweefsel is tijdens de eerste fase van normale cycli erg gering, wordt niet beïnvloed door de pre-ovulatoire oestradiolpiek, en is hoog tijdens de tweede fase. Indien progesteron, tezamen met oestradiol, van belang is voor de verhoging van de mitotische activiteit, en indien combinatiepreparaten het risico op borstkanker verhogen, zal dit vooral zijn te verwachten van preparaten met een hoge progestagene potentie. Voorts hebben combinatiepreparaten een beschermend effect ten aanzien van het optreden van endometrium- en ovariumcarcinoom. Dit zou eveneens kunnen worden verklaard door een beïnvloeding, nu een vermindering, van de mitotische activiteit van de betrokken weefsels, samenhangend met een verschil tussen endometrium- en borstklierweefsel in het cyclische patroon van mitotische activiteit, respectievelijk met het onderdrukken van de ovulatie.

Op het eerste gezicht bieden Pike et al. hiermee een aantrekkelijk verklaringsmechanisme voor uiteenlopende bevindingen. De wetenschappelijke onderbouwing vertoont evenwel belangrijke lacunes.

Een zeer zwak punt is de gehanteerde classificatie van orale contraceptiva. Deze berust op een berekening door Mishell⁴ van de progestagene potentie op basis van resultaten van Greenblatt⁵ met de *menses-delay test*. Greenblatt gebruikte een dosis van 100 microgram mestranol of ethinyloestradiol, als oestrogene component. Gezien het potentiërend effect van oestrogenen op progestagene stoffen, zijn bij andere doses volstrekt andere testresultaten te verwachten.⁶ Overigens heeft de *menses-delay test* slechts beperkte betekenis als indicator voor de progestagene potentie van orale contraceptiva op het endometrium. Een verantwoorde classificatie van orale contraceptiva op basis van dergelijke tests lijkt nog niet mogelijk, zeker niet bij toepassing op een ander weefsel dan dat waarop de test is gericht.

Conclusie. Gezien de grote onzekerhe-

den rond het onderzoek van Pike et al. in methodologisch, statistisch en biologisch opzicht, kunnen hun bevindingen niet anders dan als zeer voorlopig worden beschouwd. Hieraan zijn geen directe consequenties voor het contraceptiebeleid van de huisarts te verbinden. Hoogstens zou de huisarts bij een contraceptie-advies, het zekere voor het onzekere nemend (en voorzover dat nog niet op grond van andere argumenten gebeurde) een sub 50-preparaat verkiezen boven een „zwaardere” pil. Sub 50-preparaten bevatten, zoals de naam reeds aangeeft, een lichter gedoseerde oestrogene component dan het prototype, maar ook over het algemeen een lichter gedoseerde progestagene component.

De pil en (pre)maligne cervixafwijkingen

Vessey et al. onderzochten in een cohortonderzoek het optreden van histologisch bevestigde (voorstadia van) baarmoederhalskanker bij vrouwen die de pil, en vrouwen die een IUD als contraceptiemethode gebruiken.⁷

De onderzochte vrouwen werden geselecteerd uit ruim 17.000 gehuwde, blanke vrouwen in de leeftijdscategorie van 25-39 jaar. Zij hadden in de periode 1968-1974 in totaal zeventien bureaus voor geboortenregeling in Engeland en Schotland bezocht. Het onderzoek werd beperkt tot vrouwen met een of meer kinderen. Ruim 6.800 vrouwen die minstens vijf maanden de pil gebruikten, en ongeveer 3.150 vrouwen die minstens vijf maanden een IUD hadden én voordien nooit de pil hadden gebruikt, werden toegelaten tot het onderzoek. Vrouwen die bij het begin van het onderzoek barrièremethoden (pessarium, condoom) gebruikten, bleven buiten beschouwing, omdat deze methoden een beschermend effect hebben ten aanzien van baarmoederhalskanker.

De follow-up duurde ongeveer tien jaar en was nagenoeg volledig. De belangrijkste resultaten waren als volgt:

In de pil-groep werden per 10.000 vrouwjaren twee nieuwe gevallen van invasief cervixcarcinoom vastgesteld (absoluut 13) en in de controlegroep niet één. Het verschil is statistisch significant ($p < 0,005$). Ook het carcinoma in situ en dysplasie werden vaker bij pilgebruiksters vastgesteld dan in de controlegroep: 7,2 respectievelijk 7,7, tegen 4,5 respectievelijk 5,3 per 10.000 vrouwjaren. Deze verschillen zijn echter niet significant. Voor de drie (pre)maligne afwijkingen tezamen bleek het

verschil tussen beide groepen wel significant ($p < 0,02$).

Verder waren er significant meer afwijkingen in de pilgroep, naarmate de pil langer was gebruikt ($p < 0,01$). De kans op (pre)maligne afwijkingen van de cervix liep geleidelijk op van 8,6 per 10.000 vrouwjaren bij ten hoogste twee jaar pilgebruik, tot 22,1 bij een gebruiksduur langer dan 8 jaar. Voor IUD-gebruiksters werd het risico niet beïnvloed door de gebruiksduur; de kans op (pre)maligne afwijkingen fluctueerde rond een niveau van 10 per 10.000 vrouwjaren. Anders dan in het onderzoek van Pike et al. werd geen verband vastgesteld tussen het type pil (in een „hoog” percentage combinatiepreparaten met 50 microgram of meer oestrogene stof!) en de kans op afwijkingen.²

Vessey et al. concluderen dat hun bevindingen een sterke steun vormen voor de veronderstelling dat langdurig pilgebruik het risico op (pre)maligne cervixafwijkingen verhoogt.

Bespreking. Zoals Vessey et al. zelf reeds aangeven, kunnen zij niet uitsluiten dat het geconstateerde verband tussen pilgebruik en (pre)maligne cervixafwijkingen berust op de versturende invloed van factoren die zowel met het pilgebruik als met de cervixafwijkingen samenhangen. Zo hebben zij geen rekening kunnen houden met eventuele verschillen in seksueel gedrag tussen beide groepen.

Het is bekend dat bij vrouwen die op zeer jeugdige leeftijd hun eerste heteroseksuele contact hadden, en bij vrouwen met wisselende partners vaker baarmoederhalskanker optreedt. Ook is bekend dat het seksueel gedrag samenhangt met de methode van contraceptie die wordt gekozen.^{8,9} Daarom mag het constateren van een statistische samenhang tussen pilgebruik en cervixafwijkingen niet worden geïnterpreteerd in termen van oorzaak en gevolg, zonder dat de versturende invloed van de factor seksueel gedrag is verdisconteerd. Nader onderzoek op dit punt lijkt gewenst.

Er is nog een tweede alternatieve verklaring mogelijk voor de (met de jaren sterker wordende) samenhang tussen pilgebruik en cervixafwijkingen. Bij het gebruik van de pil komt de „overgangszone” tussen cylinder- en plaveiselepiheel dieper in het endocervicale kanaal te liggen. Verreweg de meeste cervixafwijkingen vinden hun oorsprong in deze overgangszone. Het is dus denkbaar dat pilgebruik het opsporen van cervixafwijkingen bemoeilijkt. Dit zal dan voor-

al gelden voor de voorstadia en voor cervixcarcinoom met nog slechts een zeer beperkte uitbreiding.

In de twee groepen die Vessey et al. vergeleken, waren in de jaren voorafgaande aan het onderzoek in vergelijkbare mate uitstrijken verricht. Indien pilgebruik het opsporen van afwijkingen inderdaad bemoeilijkt, introduceert dit een *misclassification bias* (vertekening als gevolg van foutieve classificatie) in die zin, dat bij het begin van het onderzoek onder de groep pilgebruiksters afwijkingen schuilgingen die in de controlegroep wél zijn opgespoord, en dus tot uitsluiting van deelname hebben geleid. Wanneer in de loop van het onderzoek deze „gemiste” afwijkingen alsnog aan het licht komen, zullen in de groep pilgebruiksters relatief veel afwijkingen worden vastgesteld. Ook wanneer pilgebruik als zodanig geen oorzaaklijk verband heeft met het ontstaan van (pre)maligne afwijkingen, kan al dus toch een (schijn)samenhang worden gevonden tussen deze afwijkingen en pilgebruik, en mogelijk zelfs de gebruiksduur.

Conclusie. Gezien deze tegenwerpingen kan thans zeker niet worden geconcludeerd dat langdurig pilgebruik het ontstaan van (pre)maligne afwijkingen van de cervix uteri bevordert. Zelfs de voorzichtiger geformuleerde conclusie van Vessey et al. (een sterke aanwijzing in deze richting) lijkt voorbarig. De beroering die de publicatie van Vessey et al. heeft teweeggebracht, hangt samen met het feit dat in het Verenigd Koninkrijk zowel het aantal ernstige cervixafwijkingen, als de sterfte aan baarmoederhalskanker in het afgelopen decennium is toegenomen in de leeftijdsgroepen jonger dan 35 jaar. Noch het een, noch het ander is in Nederland vastgesteld¹⁰. Verder moet worden bedacht dat het merendeel van de door Vessey et al. vermelde afwijkingen bestond uit afwijkingen die als voorstadia van cervixcarcinoom worden beschouwd. En voor zover baarmoederhalskanker zelf in het geding was, kon de afwijking praktisch steeds worden opgespoord door middel van een uitstrijk en afdoende worden behandeld.

Consequenties voor het handelen van de huisarts

Hiermee zijn wij gekomen bij het handelen van de huisarts. In hoeverre vormen de bevindingen van Pike et al. en Vessey et al. een rechtvaardiging voor wijziging van het beleid?

Het streven was en blijft er op gericht het gebruik van orale contraceptiva zoveel mogelijk te beperken tot laag gedoseerde preparaten. Er is geen reden om vrouwen die een sub 50-preparaat gebruiken, te adviseren daarmee te stoppen of een preparaat met een andere samenstelling te gaan gebruiken. Vooral vrouwen die enkele jaren een relatief „zwaar” preparaat hebben gebruikt, kunnen verontrust zijn door de berichten over kanker en de pil. Een verhoging van de kans op borst- of baarmoederhalskanker door pilgebruik is echter zeer onzeker. Indien er al een verhoogd risico in dit opzicht zou bestaan, zou dit overschaduw worden door het beschermend effect van de pil ten aanzien van maligne neoplasmata van endometrium en ovarium.

Is het nu wenselijk om, met betrekking tot cytologische screening op (pre)maligne afwijkingen van de cervix, strengere richtlijnen te gaan hanteren voor (ex-)pilgebruiksters dan in het algemeen gelden? The Committee on Gynaecological Cytology, het adviesorgaan van de Britse overheid op dit terrein, meent van wel. De CGC gaf, direct in aansluiting op de publicatie van Vessey et al., als voorlopig advies om reeds vanaf het eerste pilconsult regelmatig uitstrijken te maken.¹¹

Dit is opmerkelijk, omdat de CGC ook zelf vaststelt dat een causaal verband tussen pilgebruik en baarmoederhalskanker niet is aangetoond. In andere landen is afgezien van een dergelijk advies. Vooralsnog zijn er geen overtuigende argumenten om af te wijken van de thans voor *screeningsdoeleinden* geldende leeftijdsgrenzen (35-54 jaar) en van het gebruikelijke screeningsinterval (3 jaar).

Op het gebied van borstkanker is de wenselijkheid van verschillende screeningsmodaliteiten nog volop in onderzoek. Vooralsnog heeft mammografie voor screeningsdoeleinden nog geen plaats verworven, ook niet bij (ex-)pilgebruiksters.

Abstract

Veen WA van. Breast cancer, cancer of the cervix uteri and the pill. Huisarts en Wetenschap 1984; 27: 88-90.

The *Lancet* recently published two articles relating cancer to the use of oral contraceptives. This comment attempts to assess the merits of these two studies.

1. Pike et al. conclude from a case control study that there are indications that long-term use before age 25 of combination-type OC's with a prostatic potency of 5 or more (5⁺ compounds) substantially increases the risk of breast cancer.²

Although this study is the first to comprise a relatively large number of women who made protracted use of the pill at an early age, the results can only be regarded as very preliminary:

- the principal conclusion from the study is based on relatively small numbers;
- the possibility of a serious selection bias has not been taken into account;
- confounding by other known risk factors has been only partly taken into account;
- the classification of oral contraceptives used invites serious criticism.

2. On the basis of a cohort study Vessey et al. conclude that their data offer considerable support to the view that long-term oral contraceptive use may increase the risk of cervical neoplasia.⁷

This study, too, accounts insufficiently for the influence of confounding known risk factors (sexual behaviour) and ignores the possibility of a misclassification bias: the observed relationship between the use of the pill and the development of (pre)malignant changes of the cervix uteri may well be a spurious relationship.

Neither study marshals adequate arguments for a change in the general practitioner's strategy with regard to contraception and screening for cancer.

Address of author: Haagweg 135, 2681 PD Monster, The Netherlands.

¹ Kelsey JL. A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiol Rev* 1979; 1: 74-109.

² Pike MC, Henderson BE, Krailo MD, Duke A, Roy S. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 1983; ii: 926-30.

³ Vessey MP, Doll R, Jones K, McPherson K, Yeates D. An epidemiological study of oral contraceptives and breast cancer. *Br Med J* 1979; i: 1757-60.

⁴ Mishell DR. Oral steroids. In: Mishell DR, Davajan V, eds. *Reproductive endocrinology, infertility and contraception*. Philadelphia: Davis, 1979.

⁵ Greenblatt RB. Progestational agents in clinical practice. *Med Sci* 1967; 18: 37-49.

⁶ Swyer GIM. Letter to the editor. *Lancet* 1983; ii: 1019.

⁷ Vessey MP, Lawless M, McPherson K, Yeates D. Neoplasia of the cervix uteri and contraception: a possible adverse effect of the pill. *Lancet* 1983; ii: 930-4.

⁸ Swan SH, Petitti DB. A review of problems of bias and confounding in epidemiologic studies of cervical neoplasia and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 10-8.

⁹ Hulka BS. Risk factors for cervical cancer. *J Chronic Dis* 1982; 35: 3-11.

¹⁰ Boon ME, Rietveld WJ, Krik RS. Investigation of possible changes in the detection of cervical carcinoma in patients of Dutch general practitioners. *Tumori* 1982; 68: 299-305.

¹¹ Burslem RW. Cervical cytological screening for users of oral contraceptives. *Lancet* 1983; ii: 968.