

Instituut
Reinier de Graaf



Dossier borstkanker

Samenvatting en besluit

1 Inleiding en samenvatting

Inleiding

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

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

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

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

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

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

Doel

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

medicine om hieruit enkele conclusies te trekken.

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

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

Gegevens

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

Resultaten

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

Besluit

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

5 Discussie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6 Besluit

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

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

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

7 Ter overweging

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

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

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

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

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

Bibliografische verwijzingen

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

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

38. White, E., et al., *Breast cancer among young U.S. women in relation to oral contraceptive use*. J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(7): p. 505-14.
39. Kahlenborn, C., *Breast Cancer. Its Link to Abortion and the Birth Control Pill*. 2000: New Hope.
40. Pike, M.C. and B.E. Henderson, *Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women*. Br J Cancer, 1981. **43**: p. 72-76.
41. *Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*. Lancet, 1996. **347**(9017): p. 1713-27.
42. *Breast cancer and hormonal contraceptives: further results*. Contraception, 1996. **54**(3Suppl): p. S1-S106.
43. Thomas, D.B., *Oral contraceptives and breast cancer: review of the epidemiologic literature*. Contraception, 1991. **43**(6): p. 597-642.
44. Romieu, I., J.A. Berlin, and G. Colditz, *Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis*. Cancer, 1990. **66**(11): p. 2253-63.
45. Kahlenborn, C., et al., *Oral Contraceptive Use as a Risk Factor for Premenopausal Breast Cancer: A Meta-analysis*. Mayo Clin Proc, 2006. **81**(10): p. 1290-1302.
46. Vessey, M.P., K. McPherson, and R. Doll, *Breast cancer and oral contraceptives: findings in Oxford-Family Planning Association contraceptive study*. Br Med J (Clin Res Ed), 1981. **282**(6282): p. 2093-4.
47. Kay, C.R. and P.C. Hannaford, *Breast cancer and the pill--a further report from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study*. Br J Cancer, 1988. **58**(5): p. 675-80.
48. Hankinson, S.E., et al., *A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States)*. Cancer Causes Control, 1997. **8**(1): p. 65-72.
49. Beral, V., et al., *Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study*. Bmj, 1999. **318**(7176): p. 96-100.
50. Skegg, D.C., et al., *Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand studies*. Jama, 1995. **273**(10): p. 799-804.
51. in *Assurinfo, weekblad van de beroepsvereniging der verzekeringsondernemingen*. 2003.
52. Eaton, S.B., et al., *Women's reproductive cancers in evolutionary context*. Q Rev Biol, 1994. **69**(3): p. 353-67.
53. Ursin, G., L. Bernstein, and M.C. Pike, *Breast cancer*. Cancer Surv, 1994. **19-20**: p. 241-64.
54. Stadel, B.V. and S. Lai, *Oral contraceptives and breast cancer*. Lancet, 1989(158).
55. Whittemore, A.S., R. Harris, and J. Itnyre, *Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group*. Am J Epidemiol, 1992. **136**(10): p. 1212-20.
56. Hankinson, S.E., et al., *A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer*. Obstet Gynecol, 1992. **80**(4): p. 708-14.

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