

Anticonceptie en de kans op borst- en/of eierstokkanker bij BRCA1/2-mutatiedraagsters

Majke van Bommel, Joanna IntHout, Marleen Kets, Joanne de Hullu, Anne van Altena, Marline Harmsen

Wanneer 2 richtlijnen over dezelfde aandoening verschillende adviezen geven, kan dit tot onduidelijkheid leiden bij patiënten en zorgverleners. Volgens de auteurs van dit opiniestuk speelt dat nu bij de herziene NHG-Standaard Anticonceptie voor BRCA1- of BRCA2-mutatiedraagsters en de richtlijn Familiair en erfelijk ovariumcarcinoom van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. De NHG-Standaard stelt dat er relatieve en absolute contra-indicaties zijn voor de anticonceptiepil bij BRCA1/2-mutatiedraagsters. De auteurs denken dat er onvoldoende gegevens zijn om die stelling te onderbouwen. Een systematische review met meta-analyse over de invloed van anticonceptie op borst- en eierstokkankerrisico bij deze groep vrouwen moet duidelijkheid scheppen.

Elke huisartsenpraktijk telt 5 tot 10 vrouwen met een BRCA1- of BRCA2-mutatie. Volgens de NHG-Standaard Anticonceptie van mei 2020 is er een *relatieve* contra-indicatie voor alle soorten hormonale anticonceptie bij BRCA1/2-mutatiedraagsters tussen de 25 en 35 jaar.¹ Er zou een *absolute* contra-indicatie zijn voor mutatie-draagsters van 35 tot 45 jaar. De richtlijn Familiair en erfelijk

ovariumcarcinoom van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) stelt dat er onder de leeftijd van 25 jaar geen bezwaar is tegen de anticonceptiepil voor vrouwen met een BRCA1/2-mutatie. Voor de andere leeftijdsgroepen worden geen adviezen (en dus geen contra-indicaties) geformuleerd.²

De verschillen tussen de adviezen in de 2 richtlijnen

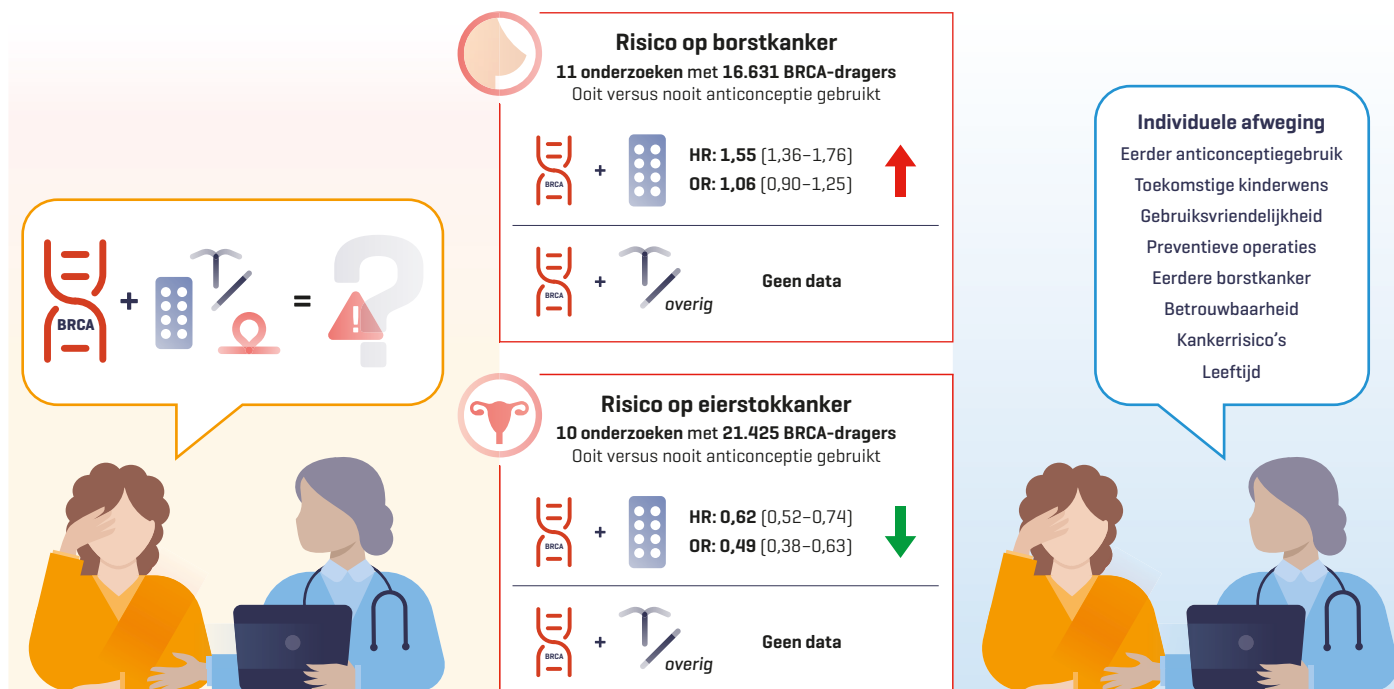


De meta-analyse naar eierstokkankerrisico liet een verlaagd risico zien bij gebruik van de anticonceptiepil.

Foto: Shutterstock

Infographic

Anticonceptie en de kans op borst- en/of eierstokkanker bij BRCA1/2-mutatiedraagsters en het hazard- en oddsratio.



zijn een gevolg van het gebrek aan uniforme en voldoende gegevens over kankerrisico's en anticonceptie in de BRCA-populatie. Om inzicht te krijgen in alle gegevens hebben wij een systematische review met meta-analyse uitgevoerd. Hiervoor includeerden we alle onderzoeken tot en met juni 2021 over het risico op borst- en/of eierstokkanker bij BRCA1/2-mutatiedraagsters in relatie tot anticonceptiegebruik.³ We vonden 11 onderzoeken naar het borstkankerrisico bij in totaal 16.631 BRCA1/2-mutatiedraagsters, en 10 onderzoeken naar het eierstokkankerrisico bij in totaal 21.425 BRCA1/2-mutatiedraagsters. De heterogeniteit tussen de onderzoeken was laag tot matig. De onderzoeken richtten zich alleen op de anticonceptiepil en tubaligatie. Er waren geen onderzoeken naar andere vormen van (hormonale) anticonceptie bij BRCA1/2-mutatiedraagsters.

RISICO OP BORSTKANKER

Uit de meta-analyse bleek dat de anticonceptiepil het risico op borstkanker mogelijk verhoogt, wat samenhangt met gebruik van een hazardratio (HR 1,55, 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,36 tot 1,76) of een oddsratio (OR 1,06, 95%-BI 0,90 tot 1,25) [infographic]. Uitgaande van een levenslang borstkankerrisico van ongeveer 70%, komt dit overeen met een absoluut risico tussen de 68 en 75% op basis van de gevonden oddsratio.⁴ Dit absolute risico moeten we voorzichtig interpreteren, want het risico is lager tijdens pilgebruik (omdat vrouwen dan nog jonger zijn). Daarnaast is de 70% waarschijnlijk gebaseerd op een mix van vrouwen met en zonder pilgebruik. Tien jaar na het laatste gebruik van de anticonceptiepil was het borstkankerrisico nog verhoogd vergeleken met vrouwen die de anticonceptiepil nooit hadden gebruikt.

RISICO OP EIERSTOKKANKER

De meta-analyse naar eierstokkankerrisico liet een verlaagd risico zien bij gebruik van de anticonceptiepil (HR 0,62, 95%-BI 0,52 tot 0,74 en OR 0,49, 95%-BI 0,38 tot 0,63) [infographic]. Als we dit vertalen naar een absoluut risico voor BRCA1-mutatiedraagsters – met alle genoemde mitsen en maren – dan betekent dit een eierstokkankerrisico van 23-33% bij anticonceptiepilgebruik, vergeleken met 44% kans op eierstokkanker voor BRCA1-mutatiedraagsters in het algemeen.⁴ Voor BRCA2-mutatiedraagsters is het eierstokkankerrisico ongeveer 17%.⁴ Door de anticonceptiepil wordt het absolute risico dan 7-11% op basis van de OR. Het beschermende effect verdwijnt na het stoppen van de anticonceptiepil.

INTERNATIONALE RICHTLIJNEN

Daarnaast plaatsten we alle internationale relevante richtlijnen betreffende anticonceptie en BRCA in een overzicht. Dertien van de 14 richtlijnen van 6 landen hanteren geen contra-indicatie voor hormonale anticonceptiva bij BRCA1/2-mutatiedraagsters. Zoals gezegd doet de NHG-Standaard dat wel. De meeste richtlijnen adviseren een geïndividualiseerd counselingsgesprek om de voor- en nadelen te bespreken.

BESCHOUWING

Onze bevindingen komen overeen met eerdere meta-analyses, die telkens een beschermend effect op het eierstokkankerrisico vinden bij gebruik van de anticonceptiepil bij BRCA1/2-mutatiedraagsters.⁵⁻¹⁰ Meta-analyses van het borstkankerrisico en de anticonceptiepil zijn minder consistent en variëren van een verhoging van het risico tot geen significant effect, vergelijkbaar met onze meta-analyse.^{5-7,10}

De bevindingen over het effect op het kankerrisico door de anticonceptiepil in de BRCA1/2-populatie komen overeen met die in de algemene populatie.^{11,12} De effecten op kankerrisico's zijn echter wel relevanter voor vrouwen die al een verhoogd kankerrisico hebben, omdat eenzelfde relatief risico resulteert in een grotere absolute toename van het risico.

Bij de counseling over anticonceptie bij BRCA1/2-mutatiedraagsters dienen verschillende factoren die een rol spelen bij het kankerrisico aan de orde te komen: leeftijd, betrouwbaarheid van het anticonceptivum, een mogelijke kinderwens, eerder gebruik van anticonceptiva, gebruiksvriendelijkheid, het effect op vaginaal bloedverlies, eventuele eerdere borstkanker en het hebben of willen ondergaan van preventieve chirurgie van mammae en/of tubae en ovaria. Op jonge leeftijd (tot ongeveer 25 jaar) weegt het belang van adequate anticonceptie zwaarder dan een mogelijk verhoogd kankerrisico. In Nederland ondergaat 98,5% van alle BRCA1/2-mutatiedraagsters een preventieve adnexectomie op het moment dat er daadwerkelijk een hoger risico is op eierstokkanker.¹³ De vraag is dus wat het slikken van de anticonceptiepil in de jaren ervoor bijdraagt aan de verlaging van het eierstokkankerrisico. Voor het borstkankerrisico geldt dat de mogelijke nadelen van de anticonceptiepil op het borstkankerrisico waarschijnlijk verwaarloosbaar zijn wanneer een vrouw een preventieve

mastectomie heeft ondergaan. We konden geen extra analyses doen voor verschillende leeftijdsgroepen omdat gegevens hierover ontbreken.

VERSCHILLENDE SOORTEN ANTICONCEPTIEPILLEN

In de samenstelling van de anticonceptiepil is de laatste decennia veel veranderd (lagere doseringen, andere typen steroïden). Een eerdere meta-analyse onder BRCA1/2-mutatiedraagsters liet zien dat het borstkankerrisico bij gebruik van anticonceptiepillen van ná 1975 lager is dan bij anticonceptiepillen van vóór 1975.⁵ Het eierstokkankerrisico bleek lager bij BRCA1-mutatiedraagsters die de anticonceptiepil van vóór 1975 gebruikten en er was geen significant effect van de pil ná 1975 ten opzichte van geen gebruik.¹⁴ Voor BRCA2-mutatiedraagsters bleken deze bevindingen precies omgekeerd: de anticonceptiepil van vóór 1975 had geen effect op eierstokkankerrisico, terwijl die van ná 1975 het eierstokkankerrisico verlaagde.¹⁴ Wij konden geen analyses doen voor de verschillende soorten anticonceptiepillen omdat gegevens hierover ontbraken. De effecten van de huidige anticonceptiepillen zijn nog onvoldoende onderzocht. Ook zijn er geen gegevens over continu gebruik versus pilgebruik met een stopweek.

ANDERE ANTICONCEPTIVA

In maart 2022 werd het eerste onderzoek gepubliceerd naar het effect van andere anticonceptiva op eierstokkankerrisico bij BRCA1/2-mutatiedraagsters.¹⁵ Dit *matched case-control*-onderzoek met 1733 paren liet zien dat een etonogestrel-implantatiestaafje een beschermend effect heeft op eierstokkankerrisico (OR 0,30, 95%-BI 0,12 tot 0,73). De prikpil, hormoonhoudende spiraal en koperspiraal hadden geen significant effect op het eierstokkankerrisico. Omdat onze bevindingen bij de BRCA1/2-mutatiedraagsters vergelijkbaar zijn met die in de algemene populatie, zouden we kunnen stellen dat vergelijkbare effecten gelden voor de andere anticonceptiemethoden. In de algemene populatie vond onderzoek namelijk eerder een verlaagd eierstokkankerrisico bij gebruik van een spiraal (zowel koper als hormoonhoudend) of implantatiestaafje.¹⁶⁻²⁰ Het borstkankerrisico in de algemene populatie bleek verhoogd bij de *progestogen-only pill* (minipil) en bij de hormoonhoudende spiraal. Er was geen effect te zien op borstkankerrisico bij de prikpil, het implantatiestaafje, de vaginale ring en de anticonceptiepleister.^{12,21} Het effect van deze veelgebruikte anticonceptiemethoden op kankerrisico's bij BRCA1/2-mutatiedraagsters verdient verder onderzoek.

CONCLUSIE

Op basis van ons onderzoek concluderen we dat de anticonceptiepil het borstkankerrisico bij BRCA1/2-mutatiedraagsters mogelijk verhoogt. De anticonceptiepil verlaagt het eierstokkankerrisico. Wij zijn van mening dat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om een (absolute) contra-indicatie voor de anticonceptiepil bij BRCA1/2-mutatiedraagsters te onderbouwen, terwijl de NHG-Standaard Anticonceptie wel een contra-indicatie hanteert. We bevelen aan om:

- op jonge leeftijd (≤ 25 jaar) betrouwbare anticonceptie aan te bieden;
- vanaf 25 jaar bij de counseling van BRCA1/2-mutatiedragers over anticonceptie, naast andere overwegingen, ook kankerrisico's te bespreken. Omdat patiënten vele factoren dienen af te wegen, kunnen huisartsen patiënten hiervoor naar de gynaecoloog of klinisch geneticus verwijzen. Vanaf 25 jaar vindt ook vaak de counseling over het testen op dragerschap plaats;
- de anticonceptiepillen alleen te overwegen voor de preventie van eierstokkanker in het uitzonderlijke geval dat iemand *niet* voor een preventieve adnexectomie kiest.

Op basis van de zeer beperkte literatuur over andere anticonceptiemethoden (deels geëxtrapoleerd uit de algemene populatie) lijken er geen contra-indicaties te zijn voor de prikpil, het implantatiestaafje, de vaginale ring en de anticonceptiepleister. Op basis van onderzoeken in de algemene populatie kunnen we niet uitsluiten dat de progestogen-only pill en hormoonspiraal een nadelig effect op borstkanker hebben. Wij vinden dat BRCA1- of BRCA2-mutatiedragers individuele counseling moeten krijgen zodat ze een weloverwogen keuze kunnen maken, zonder dat de huisarts hierbij relatieve of absolute contra-indicaties hanteert. ■

LITERATUUR

1. NHG-werkgroep Anticonceptie. NHG-Standaard Anticonceptie. Utrecht: NHG, 2020. Richtlijnen.nhg.org. Geraadpleegd op 15 mei 2022.
2. Integraal Kankercentrum Nederland. Richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2015. Geraadpleegd op 6 oktober 2020.
3. Van Bommel MHD, IntHout J, Veldmate G, Kets CM, De Hullu JA, Van Altena AM, et al. Contraceptives and cancer risks in BRCA1/2 pathogenic variant carriers: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2023;29:197-217.
4. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317:2402-16.
5. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275-84.
6. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:4188-98.
7. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju091.
8. Rice MS, Murphy MA, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: a meta-analysis. *J Ovarian Res* 2012;5:13.
9. Cibula D, Widschwendter M, Májek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:55-67.
10. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:1197-207.
11. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371:303-14.
12. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:2228-39.
13. Harmsen MG, Arts-de Jong M, Horstik K, Manders P, Massuger L, Hermens R, et al. Very high uptake of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers: a single-center experience. *Gynecol Oncol* 2016;143:113-9.
14. Schrijver LH, Antoniou AC, Olsson H, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Azarang L, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk for BRCA1/2 mutation carriers: an international cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225:51.e1-17.
15. Xia YY, Gronwald J, Karlan B, Lubinski J, McCuaig JM, Brooks J, et al. Contraceptive use and the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol* 2022;164:514-21.
16. Urban M, Banks E, Egger S, Canfell K, O'Connell D, Beral V, et al. Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African women: case-control study. *PLoS Med* 2012;9:e1001182.
17. Wilailak S, Vipupinyo C, Suraseranivong V, Chotivanich K, Kietpeerakool C, Tanapat Y, et al. Depot medroxyprogesterone acetate and epithelial ovarian cancer: a multicentre case-control study. *BJOG* 2012;119:672-7.
18. Wheeler LJ, Desanto K, Teal SB, Sheeder J, Guntupalli SR. Intrauterine device use and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2019;134:791-800.
19. Balayla J, Gil Y, Lasry A, Mitric C. Ever-use of the intra-uterine device and the risk of ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol* 2021;41:848-53.
20. Phung MT, Lee AW, Wu AH, Berchuck A, Cho KR, Cramer DW, et al. Depot-medroxyprogesterone acetate use is associated with decreased risk of ovarian cancer: the mounting evidence of a protective role of progestins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30:927-35.
21. Conz L, Mota BS, Bahamondes L, Teixeira Dória M, Mauricette Derchain SF, Rieira R, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:970-82.
22. Lees ook: Damen Z, et al. Huidig anticonceptiebeleid bij dragers van BRCA-genmutaties volstaat. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2411-8.



Lees ook: Damen Z, et al. Huidig anticonceptiebeleid bij dragers van BRCA-genmutaties volstaat. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2410-9.

Van Bommel MHD, IntHout J, Kets CM, De Hullu JA, Van Altena AM, Harmsen MG. Anticonceptie en de kans op borst- en/of eierstokkanker bij BRCA1/2-mutatiedragers. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2411-8.
 Radboud universitair medisch center Nijmegen, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Nijmegen: M.H.D. van Bommel, arts en promovendus, Majke.vanBommel@radboudumc.nl; dr. J.A. de Hullu, gynaecologisch oncoloog; dr. A.M. van Altena: gynaecologisch oncoloog; dr. M.G. Harmsen: gynaecoloog in opleiding. Afdeling Health Evidence: dr. J. IntHout, biostatisticus. Afdeling Genetica: dr. C.M. Kets: klinisch geneticus. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.