

Gevolgen van blootstelling aan DES op de langere termijn in Nederland

dr. J. Verloop epidemioloog, AVL/IKNL, Amsterdam

dr. M.A. Rookus epidemioloog, AVL, Amsterdam

prof.dr. F.E. van Leeuwen hoofd afdeling epidemiologie, AVL, Amsterdam

prof.dr. Th.J.M. Helmerhorst emeritus hoogleraar vrouwenziekten en verloskunde, Erasmus MC Rotterdam

De kans op een zeldzame vorm van kanker van de vagina en baarmoederhals (Clear Cell Adenocarcinoom, CCAC) is ook na het veertigste levensjaar nog verhoogd aanwezig bij zogenaamde DES-dochters. Dit blijkt uit onderzoek dat is uitgevoerd onder ruim 12.000 DES-dochters in het Antoni van Leeuwenhoek door onderzoekster Janneke Verloop, waarop zij op 20 maart j.l. promoveerde aan de VU in Amsterdam. Voor andere vormen van kanker zoals baarmoederhalskanker (niet-CCAC) en borstkanker werd geen hoog risico gevonden.

In de periode 1947-1975 is het synthetische oestrogeen DES in Nederland veelvuldig voorgeschreven aan naar schatting 120.000 zwangere vrouwen tegen een dreigende abortus of preventief bij zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van meerdere miskramen. Dochters die uit deze zwangerschappen werden geboren blijken op relatief jonge leeftijd, voor het 35e levensjaar, een zeer sterk verhoogd risico (1 op de 1000) te hebben op Clear Cell Adenocarcinoom (CCAC) van de vagina en cervix.¹ Daarnaast blijken DES-dochters vaker vormafwijkingen van de inwendige geslachtsorganen te hebben, verminderd vruchtbaar te zijn en vaker problemen tijdens de zwangerschap te hebben vergeleken met vrouwen die niet aan DES in utero zijn blootgesteld.²⁻⁵ Over de langetermijneffecten van DES-blootstelling in utero was tot dusverre nog weinig bekend. Tot op heden zijn publicaties op dit gebied voornamelijk gebaseerd op één (ander) cohort van DES-dochters dat groot genoeg is om dergelijke onderzoeksvragen te bestuderen, namelijk de DES-follow-upstudie uitgevoerd door het 'National Cancer Institute' in Bethesda (Maryland, USA).⁶ In de thesis 'Long-term health effects after DES exposure in utero' geschreven door Janneke Verloop, zijn voor het eerst de gevolgen van blootstelling aan DES op de tweede generatie (DES-dochters) en de derde generatie (DES-kleinkinderen) beschreven in de Nederlandse populatie. Er is onderzocht of 1) DES-dochters in vergelijking tot de algemene bevolking een verhoogd ri-

sico hebben op kanker en pre-invasieve afwijkingen, 2) of intensieve cytologische screening op baarmoederhals- en vaginakanker bij DES-dochters effectief is en 3) of kinderen van DES-dochters een hoger risico hebben op hypospadië en andere aangeboren urogenitale afwijkingen vergeleken met de kinderen van niet-blootgestelde vrouwen. Om deze onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden is in maart 2000 een retrospectief cohortonderzoek opgezet, de zogeheten DES-netstudie.

Methode

Om DES-dochters voor het onderzoek te benaderen, maakte de studie gebruik van de registratie van het DES Centrum in Utrecht. Deze registratie is in 1992 opgezet in verband met het verjaren van de schadeclaim. Door zich te laten registreren behielden de DES-betrokkenen het recht om een schadeclaim in te dienen. Ruim 17.000 DES-betrokkenen, van wie ruim 13.000 DES-dochters, hebben zich laten registreren bij het DES Centrum. Op het moment van registratie was het niet noodzakelijk om te beschikken over een bewijs van DES-blootstelling. In de periode maart 2000 - december 2005 is aan alle geregistreerde DES-dochters (n=13.113) een vragenlijst toegestuurd met vragen over risicofactoren voor hormoongerelateerde vormen van kanker en medische geschiedenis. Verder werd gevraagd toestemming te geven voor het opvragen van medische gegevens en een bewijs van DES-blootstelling mee te sturen met de vragenlijst. Dit kon bijvoorbeeld een kopie van het medische dossier van de moeder zijn waaruit de DES-blootstelling bleek. Als de vrouw hierover niet beschikte werd toestemming gevraagd aan de moeder om het medische dossier te mogen opvragen. De uiteindelijke respons op de vragenlijst was 61%. In november 2004 werd aan alle deelnemende DES-dochters, die één of meerdere niet aan DES blootgestelde zussen hadden gerapporteerd, gevraagd om deze zussen te benaderen als interne controlegroep (N=1.889 responders). Informatie over kankerincidentie werd verkregen via het Pathologisch Anatomisch Geautomatiseerd Archief (PALGA), en de

Tabel 1 Risico op kanker bij DES-dochters*

Type kanker	Obs	Exp	SIR	95% BI
Totaal †	348	343,3	1,01	0,91 - 1,13
Borst	165	156,5	1,05	0,90 - 1,23
Cervix	15	20,4	0,74	0,41 - 1,21
Vagina	6	0,4	16,42	6,02 - 35,74
Vagina and cervix	21	20,8	1,01	0,63 - 1,55
'Clear cell' adenocarcinoom	6	0,3	24,23	8,89 - 52,74
Plaveiselcel carcinoom	10	15,7	0,64	0,31 - 1,17
Adenocarcinoom	4	3,8	1,06	0,29 - 2,71
Adenosquameus carcinoom	1	0,7	1,39	0,04 - 7,76
Vulva	2	1,6	1,27	0,15 - 4,59
Corpus uteri	9	7,1	1,27	0,58 - 2,41
Ovarium	10	10,8	0,92	0,44 - 1,7
Placenta	2	0,3	7,10	0,86 - 25,64
Long	11	20,4	0,54	0,27 - 0,96
Melanoom	48	35,3	1,36	1,00 - 1,8
Colon, rectum, anus	15	17,6	0,85	0,48 - 1,41
Schildklier	6	6,5	0,92	0,34 - 2,01
Hodgkin lymfoom	3	3,6	0,84	0,17 - 2,47
Non-Hodgkin lymfoom	8	8,3	0,96	0,42 - 1,9
Hersenen	8	6,3	1,28	0,55 - 2,52
Leukemie	0,3	5,7	0,52	0,11 - 1,53

n = 12.091 DES-dochters; 180.941 persoonsjaren

* SIR, Gestandaardiseerde incidence ratio, gedefinieerd als het aantal geobserveerde patiënten met kanker vergeleken met het aantal verwachte gevallen van kanker in de algemene bevolking van dezelfde leeftijd; 95%BI = 95% betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op een Poisson verdeling, obs = geobserveerde aantal kankerpatiënten; exp = verwachte aantal kankerpatiënten

† 27 gevallen van kanker zijn geïncludeerd in kanker totaal maar niet afzonderlijk vermeld: Lip (1), Tong (1), Mond (2), Speekselklieren (1), Maag (3), Anus (1), Pancreas (2), Strottehoofd (1), Luchtpijp (1), Sarcoom (2), Huid (9), Mesothelioom (1), Nier (1), Blaas (2), Oog (1), Centraal zenuwstelsel (1), Plasma cel tumor (1), Onbekend of niet gespecificeerd (6).

8 tweede tumoren werden geïncludeerd: Long (2), Sarcoom (1), Melanoom (1), Huid, plaveiselcel (1), Ovarium (1), Centraal zenuwstelsel (1), Non-Hodgkin lymfoom(1)

Nederlandse Kankerregistratie (NKR). De privacycommissies van PALGA en de NKR verleenden ons toestemming om zowel responders als non-responders te koppelen met PALGA en de NKR, onder strikte privacyvoorwaarden. Uiteraard werden vrouwen die weigerden om deel te nemen aan de studie (5%), uitgesloten. De follow-up startte bij de datum van registratie bij het DES Centrum (1992 voor de meeste vrouwen) en eindigde op 30 november 2008, de datum van diagnose of datum van overlijden, afhankelijk van welke gebeurtenis het eerste optrad.

Aanvankelijk was het doel om zoveel mogelijk medische dossiers van de moeders met daarin het bewijs van DES-blootstelling op te sporen. In de praktijk bleek dit onhaalbaar omdat veel medische dossiers uit de periode 1947-1975 zijn vernietigd. Ook het feit dat DES door zowel gynaecologen als huisartsen is voorgeschreven, maakte het opsporen van de dossiers uitermate ingewikkeld en arbeidsintensief. Uit een pilot-studie bij 183 DES-dochters met kanker bleek in driekwart van de gevallen het dossier van de moeder onvindbaar. Een tweede pilot-studie in ziekenhuisarchieven (dus zonder de archieven van huisartsen hierbij te betrekken) wees uit dat de overeenstemming tussen zelfgerapporteerde en werkelijke DES-blootstelling acceptabel was (>76%). Daarom werd besloten om de moederdossiers niet langer actief op te sporen en zijn alle bij het DES-centrum geregistreerde

vrouwen, ook die zonder bewezen DES-blootstelling, geïncludeerd in de DES-netstudie. Hetzelfde geldt voor de andere studies die in dit proefschrift zijn beschreven.

Resultaten

Kanker bij DES-dochters

De analyses naar het langetermijnsrisico van kanker zijn gebaseerd op 12.091 DES-dochters, onder wie zich in de periode 1992-2008 in totaal 348 nieuwe gevallen van kanker voordeden.⁷ De mediane leeftijd van de DES-dochters bij het einde van de follow-up was 44 jaar. De kans op kanker (alle types) is niet verhoogd ten opzichte van de algemene bevolking (gestandaardiseerde incidentie ratio (SIR)=1,01, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)=0,91-1,13), zie tabel 1. Bij de bestudering van de afzonderlijke types van kanker bleek het risico op Clear Cell Adenocarcinoom van de vagina en de baarmoederhals statistisch significant verhoogd te zijn (SIR=24,23, 95%BI=8,89-52,74), ook op oudere leeftijd (boven de 40 jaar). Verder bleek het risico op melanoom voor het 40e jaar verhoogd te zijn ten opzichte van de algemene populatie (SIR=1,59, 95%BI=1,08-2,26). De incidentie van plaveiselcelkanker van de baarmoederhals of de vagina is daarentegen enigszins verlaagd ten opzichte van de algemene bevolking (SIR=0,64, 95%BI=0,31-1,17). Voor de

overige tumorlocaties, inclusief borstkanker, werden geen verhoogde risico's gevonden. In vergelijking met de Amerikaanse studie vielen de risico's in de DES-netstudie lager uit, wat verklaard zou kunnen worden door het gebruik van een externe controlegroep (in plaats van een interne) waardoor correctie voor confounding niet mogelijk was. Daarnaast kunnen de risico's enigszins lager zijn ingeschat omdat de DES-blootstelling niet kon worden gevalideerd en dus mogelijk ook een aantal niet-blootgestelde vrouwen zijn geïncludeerd. De kans op baarmoederhalskanker en melanoom bij DES-dochters is nog niet eerder gerapporteerd in de literatuur.

Dysplasie van de baarmoederhals bij DES-dochters

Om te onderzoeken of het verlaagde risico op baarmoederhalskanker (van het plaveiselceltype) mogelijk verklaard kan worden door verhoogde detectie en behandeling van pre-invasieve laesies van de baarmoederhals bij DES-dochters, hebben we het risico op CIN en baarmoederhalskanker (waarbij CCAC werd uitgesloten) bij 11.895 DES-dochters vergeleken met de gescreende algemene bevolking. Pre-invasieve laesies werden gedefinieerd als de aanwezigheid van een cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN), die per definitie histologisch is bevestigd. Een CIN wordt gekenmerkt door een gestoorde uitrijping, abnormale celdeling en kernafwijkingen van het plaveiselepitheel van de baarmoederhals. Afhankelijk van de uitgebreidheid van de afwijking wordt een CIN geclassificeerd als een CIN1 (lichte dysplasie, graad 1), CIN2 (matige

dysplasie, graad 2) of een CIN3 (ernstige dysplasie, graad 3). Een CIN geeft vrijwel nooit klachten en wordt dus pas gevonden indien een biopt is genomen naar aanleiding van abnormale cytologische of colposcopische bevindingen. Het is dus van belang om in dit soort onderzoek rekening te houden met de frequentie van de screening. Informatie over nieuwe gevallen van CIN en baarmoederhalskanker in de periode januari 2000 - november 2008 werd verkregen via PALGA. Deze incidentie werd vergeleken met de algemene bevolking, informatie afkomstig van de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg van het Erasmus MC in Rotterdam, waar de evaluatie van het landelijk bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker plaatsvindt. Hier beschikt men over gegevens van PALGA die speciaal voor deze evaluatiedoeleinden zijn bewerkt. Conform het eerdere resultaat, gebaseerd op een vergelijking met de kankerregistratie, vonden we een verlaagd risico op baarmoederhalskanker (exclusief CCAC) vergeleken met de algemene bevolking (SIR=0,29, 95%BI=0,04-1,0). Als echter de pre-invasieve laesies, CIN2 en CIN3, en invasieve kanker worden samengenomen (CIN2+), wordt geen verlaagd of verhoogd risico ten opzichte van de gescreende algemene bevolking gevonden (SIR=1,1, 95%BI=0,95-1,4), zie tabel 2. Een andere opmerkelijke bevinding is het verhoogde risico op CIN1 (SIR=2,8, 95%BI=2,3-3,4) ten opzichte van de algemene bevolking. Toen we de analyses beperkten tot vrouwen met DES-gerelateerde afwijkingen (zoals adenosis, squameuze metaplasie, vaginale richels, hanekam van de baarmoederhals,

Tabel 2 Risico op cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN) en baarmoederhalskanker bij DES-dochters vergeleken met de gescreende algemene bevolking, diagnose periode 2000-2008

	PJ†	CIN1				CIN2+*				Cervical cancer*			
		Obs	Exp	SIR	95%BI	Obs	Exp	SIR	95%BI	Obs	Exp	SIR	95%BI
Totaal	50.987	118	42	2,8	2,3-3,4	126	110	1,1	0,95-1,4	2	7	0,29	0,04-1,0
DES-gerelateerde aandoeningen‡													
Geen afwijkingen	35.339	65	28,5	2,3	1,8-2,9	74	75,2	1,0	0,77-1,2	1	4,8	0,21	0,01-1,2
1-2 episodes§	16.190	9	12,9	0,7	0,32-1,3	32	33,6	0,95	0,65-1,3	1	2,2	0,45	0,01-2,5
>2 episodes	19.149	56	51,6	3,6	2,7-4,6	42	41,6	1	0,73-1,4	0	2,6		
DES-gerelateerde afwijkingen	15.647	53	13,0	4,1	3,0-5,3	52	34,9	1,5	1,1-2,0	1	2,2	0,5	0,01-2,6
1-2 episodes	4.227	16	3,5	4,6	2,6-7,5	8	9,2	0,87	0,38-1,7	0	0,6		
>2 episodes	11.421	37	9,6	3,9	2,7-5,3	44	25,7	1,7	1,2-2,3	1	1,6	0,63	0,02-3,5

* CIN1: Milde dysplasie CIN2+: combinatie van CIN2 (matige dysplasie), CIN3 (ernstige dysplasie/carcinoom in situ) en kanker (exclusief clear-cell adenocarcinoom). Kankermorfologie: 1 plaveiselcel carcinoom en 1 adenocarcinoom.

† PJ=persoonsjaren, Obs=geobserveerde aantal patiënten, Exp=verwachte aantal patiënten op basis van de algemene bevolking van dezelfde leeftijd, SIR = gestandaardiseerde incidentie ratio, gedefinieerd als aantal geobserveerde kankerpatiënten gedeeld door aantal verwachte kankerpatiënten; 95%BI = 95 procent betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op een Poisson verdeling.

‡ Definitie (medisch geverifieerde) DES-gerelateerde aandoeningen: Anatomische afwijkingen zoals vaginale richels, hanekam, pseudo poliepen, hypoplastische cervix, baarmoederholte afwijkingen en afwijkingen aan de tuba. Celbekledingsafwijkingen zoals adenosis and squameuze metaplasie van cervix en vagina.

§ Episode wordt gebruikt als proxy voor het aantal screeningsronden. Een episode start met een primaire uitstrijk al dan niet gevolgd door vervolgstrijken indien de uitslag abnormaal is. Zodra de follow-up is afgerond start een nieuwe episode.

Tabel 3 Effectiviteit van de cytologische screening op baarmoederhals- en vaginakanker bij DES-dochters

	Aantal patiënten	Controle	Odds ratio (95% CI)
Totaal	39	186	
Niet gescreend gedurende 5 jaar voorafgaand aan diagnose*	6	39	1.00
Gescreend gedurende 5 jaar voorafgaand aan diagnose*	33	147	1.48 (0.56-3.9)
Gescreend, normale uitstrijk †	8	94	1.00
Gescreend, abnormale uitstrijk †	25	53	5.5 (2.3-13.1)
Milde dysplasie †	15	49	3.5 (1.4-8.9)
Matige/ernstige dysplasie †	10	4	29.3 (7.5-115)

* Definitie screening: tenminste 1 uitstrijk (cervix en/of vagina) gedurende het tijdsinterval 5,5 tot 0,5 jaar voorafgaande aan de diagnose.

† Referentie groep bestaat uit gescreende vrouwen. Definitie van een normale uitstrijk: pap1, abnormale uitstrijk: milde dysplasie: pap2, pap3a1; matige dysplasie: pap3a2 en ernstige dysplasie: ≥ pap3b.

‡ Baarmoederhalskanker morfologie: 5 clear cell adenocarcinoma's, 15 plaveiselcel carcinomen, 7 adenocarcinoma's en 1 adenosquameus carcinoom. Vaginakanker morfologie: 9 clear cell adenocarcinoma's en 2 plaveiselcel carcinomen

afwijkingen van de baarmoederholte, afwijkingen van de eileiders) vonden we een sterk verhoogd risico op CIN1 vergeleken met de (even vaak) gescreende algemene bevolking (SIR=4,6, 95%BI=2,6-7,5), terwijl het risico op CIN2+ in deze subgroep niet verhoogd is (SIR=0,87, 95%BI=0,38-1,7). Verder bleek de detectie van CIN (alle graden) sterk te worden bepaald door de frequentie van cytologische screening. In tegenstelling tot onze resultaten is in de Amerikaanse studie een tweemaal verhoogd risico op CIN2+ gevonden.^{6,8} Beide studies zijn echter lastig te vergelijken omdat ze qua opzet verschillen. In de Amerikaanse studie zou onvolledige correctie voor screening het verhoogde risico kunnen verklaren, terwijl in het DES-netproject de onvolledigheid van het DES-bewijs de risico's mogelijk heeft verdund. Concluderend kan gezegd worden dat in onze studie een verhoogd risico op CIN1 werd gevonden bij DES-dochters, waarbij het risico het duidelijkst verhoogd is bij vrouwen met DES-gerelateerde afwijkingen. Het risico op CIN2+ (inclusief kanker) is niet verhoogd. DES-dochters lijken dus geen verhoogd risico te hebben op baarmoederhalskanker (exclusief CCAC).

Effectiviteit van screening bij DES-dochters

Vanwege hun verhoogde kans op CCAC van de vagina en cervix wordt DES-dochters geadviseerd om zich regelmatig gynaecologisch te laten onderzoeken met als doel eventuele (pre)maligne afwijkingen tijdig op te sporen en te behandelen.⁹ We hebben de effectiviteit van de cytologische screening bij DES-dochters geëvalueerd met behulp van een geneste case-controlestudie. In deze studie hebben we 39 DES-dochters met baarmoederhals- of vaginakanker ('cases'), die waren gediagnosticeerd in de periode 1989-2007, vergeleken met 186 DES-dochters zonder kanker ('controles'). Iedere patiënt was gematcht met vijf controles op leeftijd en geboortedatum. Een vrouw werd aangemerkt als zijnde gescreend als zij in de

periode van 5,5 jaar tot een half jaar voor de (pseudo) diagnose een uitstrijk had laten maken. Uitstrijken die gemaakt waren binnen een half jaar voor de (pseudo) diagnose werden gezien als diagnostische uitstrijken en werden daarom niet meegeteld. In tegenstelling tot onze verwachting, bleek het risico op vagina- en baarmoederhalskanker niet verlaagd te zijn voor vrouwen die waren gescreend, vergeleken met niet gescreende vrouwen (OR=1,48, 95%BI=0,56-3,9), zie tabel 3.

De stadiumverdeling voor baarmoederhalskanker bij de gescreende patiënten in ons onderzoek bleek wel iets gunstiger vergeleken met de patiënten in de algemene bevolking, hoewel dit verschil niet statistisch significant was (stadium I bij respectievelijk 87% en 77% van de patiënten met baarmoederhalskanker, $p=0,15$). De meerderheid van de vrouwen met vaginakanker (excl. CCAC), die allemaal gescreend zijn, was eveneens gediagnosticeerd met een vroegstadium carcinoom (stadium I bij 57% van de vrouwen). Vrouwen met een abnormale uitstrijk, met als uitslag een matige of ernstige dysplasie, bleken een sterk verhoogd risico op vagina- en baarmoederhalskanker te hebben vergeleken met vrouwen met een normale uitstrijk (OR=29,3, 95%BI=7,5-115). Vrouwen met DES-gerelateerde afwijkingen, zoals vaginale adenosis of squameuze metaplasie, hadden vaker abnormale uitstrijken. Screening bleek niet effectief in het voorkomen van CCAC (die vooral gelokaliseerd waren in de vagina) ongeacht de leeftijd, terwijl screening licht effectief bleek in de preventie van plaveiselcelkanker (vooral gelokaliseerd in de baarmoederhals) op oudere leeftijd (>40 jaar) (OR=0,35, 95%BI=0,06-1,9). Een mogelijke verklaring kan zijn dat Pap-uitstrijken minder gevoelig zijn voor de detectie van CCAC, omdat de afwijkende cellen zich niet aan de oppervlakte van het epitheel bevinden maar in de laag eronder. Dat cytologische screening niet beschermt tegen het ontstaan van plaveiselcelkanker in onze studie is ech-

ter opmerkelijk, aangezien er voldoende aanwijzingen zijn dat screening op baarmoederhalskanker (die voornamelijk van het type plaveiselcel zijn) in de algemene bevolking wel effectief is. Een mogelijke verklaring is dat de aanwezigheid van DES-gerelateerde celbekledingsafwijkingen, zoals adenosis, de detectie van tumorcellen in uitstrijk materiaal bemoeilijkt. Het normale fysiologische proces van het verdwijnen van adenosis met het ouder worden verklaart dan tevens waarom op latere leeftijd screening op plaveiselcelkanker bij DES-dochters effectiever lijkt te worden.

Hypospadie bij DES-kleinzonen

Verscheidene dier-experimentele studies hebben gesuggereerd dat de nadelige effecten van DES-blootstelling in utero mogelijk kunnen worden doorgegeven aan de volgende generaties.¹⁰ De melding van twee gevallen van hypospadie bij zonen van DES-dochters in een relatief korte tijdsbestek, door een kinder-nefroloog in het Wilhemina Kinderziekenhuis was aanleiding om dit nader te onderzoeken. Hypospadie is een afwijking bij jongetjes, waarbij de urinebuis niet eindigt in de top van de penis, maar aan de zijkant van de schacht. De ernst van de aandoening wordt bepaald door de mate van kromming van de urinebuis. In een eerdere analyse van de gegevens van 19.840 subfertiele vrouwen die deelnamen aan de OMEGA studie, vonden we een verhoogd risico op hypospadie bij DES-kleinzonen.¹¹ Vier van 205 DES-kleinzonen in dit onderzoek bleken hypospadie te hebben, terwijl bij de andere 8.729 jongens slechts acht gevallen van hypospadie voorkwamen, resulterend in een sterk verhoogde prevalentie ratio (PR=21,3, 95%BI=6,5-70,1). Vanwege het kleine aantal gevallen, hebben we vervolgens dezelfde analyses herhaald in het DES-netcohort. Naast de prevalentie van hypospadie is tevens

de prevalentie van andere congenitale afwijkingen (urine- en hartafwijkingen) bestudeerd bij 7.899 kinderen van DES-dochters en vergeleken met 3.099 kinderen van niet-blootgestelde zussen. Daarnaast is een vergelijking gemaakt met externe prevalentie cijfers afkomstig uit twee verschillende bronnen, te weten EUROCAT, de Europese Registratie voor Aangeboren Afwijkingen, en gegevens van een cohortstudie in Rotterdam door Pierik et al. waarin pasgeboren jongens werden gescreend op de prevalentie van hypospadie.¹² Alle afwijkingen werden geverifieerd met behulp van het medische dossier. Van de 7.899 DES-kleinkinderen bleken 32 jongens hypospadie te hebben, terwijl bij de 3.099 niet-blootgestelde kinderen drie gevallen van hypospadie werden geconstateerd (PR=4,2, 95%BI=1,3-13,7), zie tabel 4. Vergeleken met de prevalentie cijfers van de Rotterdamse studie, de meest conservatieve schatting, vonden we geen verhoogd risico op hypospadie (alle graderingen) (PR=1,1, 95%BI=0,7-1,7). Voor penoscrotale hypospadie, de meest ernstige vorm van hypospadie, vonden we echter een verhoogd risico, zowel in vergelijking met EUROCAT als met de Rotterdamse studie (respectievelijk PR=7,9, 95%BI=3,3-18,8 en PR=5,3, 95%BI=1,1-26,5). In de zussencontrolegroep werden geen kinderen met ernstige hypospadie gerapporteerd. Een opmerkelijke bevinding is dat de helft van de moeders van kinderen met ernstige hypospadie baarmoederholte afwijkingen (cavum afwijkingen) aangaven als reden voor subfertiliteit, terwijl dit bij de andere moeders slechts in 10% van de gevallen als reden voor subfertiliteit werd gerapporteerd. We vonden geen verhoogd risico op aangeboren urinewegafwijkingen bij kinderen van DES-dochters. Geconcludeerd kan worden dat de kans op de ernstigste vorm, de penoscrotale hypospadie bij zonen van DES-dochters verhoogd lijkt te zijn.

Tabel 4 Risico op congenitale afwijkingen bij de kinderen van DES-dochters vergeleken met de kinderen van niet-blootgestelde zussen en vergeleken met de algemene populatie (EUROCAT, Rotterdam studie)

Cohort		DES-net, blootgesteld		DES-net, zussen, niet blootgesteld				EUROCAT (1)				Rotterdam studie(2)						
Periode		1960-2004		1960-2004				1981-2004				1998-2000						
Aantal levend geboren		7.899		3.099				386.371				14.075						
ICD-10	Congenitale afwij.	N	Prev*	N	Prev	PR*	95%CI		N	Prev	PR	95%CI		N	Prev	PR	95%CI	
Q54	Hypospadie	32	40,5	3	9,7	4,2	1,3-	13,7	482	12,5	3,2	2,3-	4,6	53	37,7	1,1	0,7-	1,7
Q54.0	Coronair & glanulair	17	21,5	3	9,7	2,2	0,7-	7,6	213	5,5	3,9	2,4-	6,4	27	19,2	1,1	0,6-	2,1
Q54.1	Schacht	9	11,4	0	0,0				162	4,2	2,7	1,4-	5,3	19	13,5	0,8	0,4-	1,9
Q54.2	Penoscrotaal	6	7,6	0	0,0				37	1,0	7,9	3,3-	18,8	2	1,4	5,3	1,1-	26,5
Q60-64	Urinewegafwijking	23	29,1	7	22,6	1,3	0,6-	3,0	724	18,7	1,6	1,0-	2,4	niet bepaald				
Q20-28	Hartafwijking	52	65,8	10	32,3	2,0	1,0-	4,0	2,303	59,6	1,1	0,8-	1,5	niet bepaald				

* Prev = prevalentie, aantal per 10.000 levendgeboren kinderen, PR = prevalentie ratio, 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op een exacte binomiale verdeling

(1) Greenlees R et al. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2011 March;91 Suppl 1:S51-S100.

(2) Pierik FH et al. Hum Reprod 2002 April;17(4):1112-5.

Het blijft echter een zeer zeldzame aandoening (8,4 op de 1000 bij DES-kleinzonen). Alhoewel de biologische mechanismen nog onduidelijk zijn, zouden (DES-gerelateerde) cavumafwijkingen bij de moeder bij het ontstaan van hypospadie in zonen van DES-dochters een rol kunnen spelen.

Conclusies en aanbevelingen

De DES-netstudie is het eerste onderzoek naar de langetermijn gezondheidseffecten in DES-dochters en hun kinderen in de Nederlandse populatie. Een belangrijke bevinding is dat het risico op CCAC ook onder oudere DES-dochters verhoogd blijft, terwijl het verhoogde risico op melanoom beperkt lijkt te zijn tot de jonge leeftijdsfase. De risico's op andere vormen van kanker, zoals baarmoederhalskanker (non-CCAC) en voorstadia hiervan, blijken niet verhoogd te zijn bij DES-dochters. Voor bepaalde subgroepen hebben we echter wel verhoogde risico's gevonden. Zo blijken DES-dochters met DES-gerelateerde afwijkingen, met name celbekledingsafwijkingen zoals adenosis, een verhoogd risico te hebben op het ontwikkelen van een baarmoederhalskanker. Het lijkt dus verstandig om DES-dochters onder controle te houden, wellicht niet met het doel om invasieve kanker te voorkomen, dan toch wel in een vroeg stadium te detecteren. Tegelijk is het belangrijk dat men zich behoedt voor al te invasieve diagnostiek, omdat DES-dochters al sterk gemedicaliseerd zijn en er een kans bestaat op overdiagnose van niet-maligne afwijkingen, wat ook blijkt uit het verhoogd aantal gediagnosticeerde CIN1 afwijkingen bij DES-dochters, ten opzichte van de algemene bevolking. Op dit moment is er sprake van een herziening van het algemene bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker door de Gezondheidsraad. Voorgesteld wordt om de uitstrijken in eerste instantie uitsluitend te testen op de aanwezigheid van het hoog risico *Humano Papilloma Virus* (hrHPV) en pas in tweede instantie (bij een positieve uitslag) op cytologische afwijkingen. Tevens is het voorstel om de frequentie van de screening aan te passen, waarbij vanaf het veertigste levensjaar het interval tussen de screeningsronden wordt verlengd naar 10 jaar. Omdat onduidelijk is of de DES-gerelateerde kanker van de vagina en baarmoederhals HPV-gerelateerd zijn, lijkt het nieuwe bevolkingsonderzoek, waarbij in eerste instantie uitsluitend op hrHPV getest zal worden, voor DES-dochters ontoereikend. Ook de voorgestelde verlenging van het tijdsinterval tussen de screeningsronden na het 40e levensjaar is voor DES-dochters mogelijk niet adequaat. Daarom bevelen wij aan dat DES-dochters, conform het huidige bevolkingsonderzoek, eenmaal per vijf jaar worden onderzocht. Bij vrouwen met DES-gerelateerde afwijkingen pleiten wij voor een minimale frequentie van eens per drie jaar. Omdat we geen verhoogd risico op borstkanker vonden bij DES-dochters is een aanbeveling met betrekking tot intensievere mammascreeening niet nodig.

Het risico op penoscrotale hypospadie bij de zonen van DES-dochters bleek verhoogd. De biologische mechanismen van dit verhoogde risico zijn nog onduidelijk, maar de resultaten van ons onderzoek suggereren dat een baarmoederholte-afwijking van de DES-dochter hierbij mogelijk een oorzakelijke speelt. Als dit inderdaad het geval is, zou dat kunnen betekenen dat het transgenerationale, teratogene effect van DES na deze generatie stopt. Een vervolgstudie naar andere aandoeningen bij de kinderen van DES-dochters zou hierover meer uitsluitel kunnen geven. Via koppeling met de Nationale Perinatale database, wat nog niet mogelijk was gedurende de looptijd van het onderzoek, zouden we op een efficiënte manier informatie over andere aangeboren afwijkingen kunnen verkrijgen. Een andere interessante vraag is of de DES-gerelateerde vormafwijkingen van de DES-dochter ook bij de DES-kleindochter optreden. Dit kan echter pas onderzocht worden wanneer de dochters van DES-dochters in de reproductieve leeftijd zijn, omdat dergelijke afwijkingen dan vaak pas worden gediagnosticeerd.

Omdat de DES-dochters in onze studie nog relatief jong waren aan het einde van de studieperiode (44 jaar) is verdere follow-up zeker aan te bevelen. Met de beschikbaarheid van landelijk dekkende registraties, zoals PALGA en de NKR, is dit relatief eenvoudig uit te voeren. Speciale aandacht zou daarbij moeten uitgaan naar het monitoren van het risico op CCAC, borstkanker, baarmoederhalskanker en melanoom. In toekomstige studies zal tevens de zussencontrolegroep gekoppeld kunnen worden met PALGA en de NKR, zodat correctie voor confounding mogelijk wordt.

Een belangrijk knelpunt in de studie was het gebrek aan bewijs van DES-blootstelling. Dit had voorkomen kunnen worden indien de bewaartermijn van medische dossiers langer dan de huidige termijn van 15 jaar was geweest. Evaluatie van langetermijn effecten van medische handelingen is met het huidige bewaarbeleid van medische dossiers onmogelijk. De overgang van papier naar digitaal dossier biedt nieuwe kansen om deze ongewenste situatie te verbeteren. Het DES-verhaal illustreert dat bijwerkingen van een medicijn nog zeer lang na het gebruik ervan kunnen optreden. En vooralsnog is het onduidelijk of het einde al in zicht is.

Referenties

- 1 Herbst A.L., H. Ulfelder, D.C. *Poskanzer Adenocarcinoma of the vagina. association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women.* N Engl J Med 1971;284:878-81.
- 2 Jefferies J.A., S.J. Robboy, P.C. O'Brien et al. *Structural anomalies of the cervix and vagina in women enrolled in the Diethylstilbestrol Adenosis (DESAD) Project.* Am J Obstet Gynecol 1984; 148:59-66.
- 3 Palmer J.R., E.E. Hatch, R.S. Rao et al. *Infertility*

- among women exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Am J Epidemiol* 2001;154:316-21.
- 4 Kaufman R.H., E. Adam, E.E. Hatch et al. *Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring*. *Obstet Gynecol* 2000; 96:483-9.
 - 5 Giusti R.M., K. Iwamoto & E.E. Hatch *Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects*. *Ann Intern Med* 1995;122:778-88.
 - 6 Hoover R.N., M. Hyer, R.M. Pfeiffer et al. *Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol*. *N Engl J Med* 2011;365:1304-14.
 - 7 Verloop J., F.E. van Leeuwen, T.J. Helmerhorst et al. *Cancer risk in DES daughters*. *Cancer Causes Control* 2010;21:999-1007.
 - 8 Hatch E.E., A.L. Herbst, R.N. Hoover et al. *Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol (USA)*. *Cancer Causes Control* 2001;12:837-45.
 - 9 Helmerhorst T.J., J.A. Wijnen & A.P. Direcks [*Current guidelines for gynecological examination in des daughters*]. [Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:2065-7.
 - 10 Newbold R.R., E. Padilla-Banks & W.N. Jefferson *Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations*. *Endocrinology* 2006;147:S11-S17.
 - 11 Klip H., J. Verloop, J.D. van Gool et al. *Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study*. *Lancet* 2002;359:1102-7.
 - 12 Pierik F.H., A. Burdorf, J.M. Nijman et al. *A high hypospadias rate in The Netherlands*. *Hum Reprod* 2002;17:1112-5.

Samenvatting

Op 20 maart 2013 promoveerde mw. Ir. J. Verloop aan de Vrije Universiteit Amsterdam op het proefschrift 'Langetermijnevolgen van blootstelling aan DES in utero'. Het proefschrift beschrijft de langetermijnevolgen van blootstelling aan DES op de tweede generatie (DES-dochters) en de derde generatie (DES-kleinkinderen) in de Nederlandse populatie. Het risico op Clear Cell Adenocarcinoom blijkt nog steeds verhoogd te zijn op oudere leeftijd. Ook het risico op melanoom is verhoogd, maar is beperkt tot de jonge leeftijdsfase (<40 jaar). Screening lijkt niet effectief in het voorkomen van invasieve cervix-/vaginatumoren, maar mogelijk wel in de detectie van een vroeger stadium. Gezien de resultaten lijkt het verstandig om DES-dochters onder controle te houden. Zonen van DES-dochters blijken een verhoogd risico op penoscrotale hypospadië te hebben. Alhoewel de biologische mechanismen nog onduidelijk zijn, suggereert ons onderzoek dat cavumafwijkingen bij de moeder een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van deze afwijking.

Trefwoorden

diethylstilbestrol, kanker, cervicale intraepitheliale neoplasie, screening, hypospadië

Summary

On March 20, 2013, J. Verloop defended her thesis 'Long-term health effects after DES exposure in utero' at the VU University Amsterdam. The thesis provides insight into the long-term health effects affecting the second generation (DES daughters) and third generation (DES grandchildren) in the Dutch population. Risk of Clear Cell Adenocarcinoma remained increased at older ages. Also, the risk of

melanoma diagnosed before age 40 was increased. Screening appeared not to be effective in preventing cervical and vaginal cancer, although stage at diagnose seemed to be more favorable. These findings underscore the importance of keeping DES daughters under surveillance. Sons of DES daughters appeared to have an increased of penoscrotal hypospadias. Although biological mechanisms are still unclear, our study suggested that cavum malformations of the DES daughter might play a role.

Keywords

diethylstilbestrol, cancer, cervical intra-epithelial neoplasia, screening, hypospadias

De auteurs

dr. J. Verloop *epidemioloog, AVL/IKNL, Amsterdam*
 dr. M.A. Rookus *epidemioloog, AVL, Amsterdam*
 prof. dr. F.E. van Leeuwen *hoofd afdeling epidemiologie, AVL, Amsterdam*
 prof. dr. Th.J.M. Helmerhorst *emeritus hoogleraar vrouwenziekten en verloskunde, Erasmus MC Rotterdam*

Contact

Janneke Verloop, IKNL, afdeling onderzoek.
 Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam
 t 020-346 2516
 e j.verloop@iknl.nl

Verklaring belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling. Financiële ondersteuning KWF Kankerbestrijding projectnummer 2001-2426, ZonMw, Sacha Swart-touw-Hijmans Fonds, Janivo Fonds, Mr. Paul de Gruyter Fonds en het Peterson Fonds.