

# Langetermijngevolgen van blootstelling aan DES in utero

## Long-term health effects after DES exposure in utero

J. Verloop

### Samenvatting

Op 20 maart 2013 promoveerde mw. ir. J. Verloop aan de Vrije Universiteit Amsterdam op het proefschrift 'Langetermijngevolgen van blootstelling aan diethylstilbestrol (DES) in utero'. Het onderzoek werd verricht in het Antoni van Leeuwenhoek onder begeleiding van de promotoren prof. dr. F.E. van Leeuwen, prof. dr. Th.J.M. Helmerhorst en copromotor dr. M.A. Rookus. Het proefschrift beschrijft de langetermijngevolgen 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. (*Ned Tijdschr Oncol* 2013;10:297-9)

### 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 research was conducted at the Department of Epidemiology of the Netherlands Cancer Institute in Amsterdam under supervision of prof. F.E. van Leeuwen, MD, PhD, prof. Th.J.M. Helmerhorst, MD, PhD, and M.A. Rookus, MD. 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 early stage at diagnose seemed to be more favorable. These findings underscore the importance of keeping DES daughters under surveillance.

### Inleiding

In de periode 1947-1975 is het synthetische oestrogeen diethylstilbestrol (DES) in Nederland veelvuldig voorgeschreven aan naar schatting 120.000 zwangere vrouwen met een dreigende abortus of een voorgeschiedenis van meerdere miskramen. Dochters die uit deze zwangerschappen werden geboren (de zogeheten DES-dochters) blijken voor het 35<sup>e</sup> levensjaar een zeer sterk verhoogd risico (1 op 1.000) te hebben op 'clear-cell'-adenocarcinoom (CCAC) van de vagina en cervix.<sup>1</sup> Daarnaast blijken DES-dochters vaker vormafwijkingen van de inwendige geslachtsorganen te hebben, verminderd vruchtbaar te

zijn en vaker problemen te hebben tijdens de zwangerschap vergeleken met vrouwen die niet aan DES in utero zijn blootgesteld.<sup>2-4</sup> 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 Amerikaans onderzoek.<sup>5</sup> In maart 2000 is een Nederlands retrospectief cohortonderzoek opgezet, waarin ruim 12.000 DES-dochters zijn geïncludeerd (DES-net-studie).

### Risico op kanker

Naast een verhoogd risico op 'clear-cell'-adenocarcinoom,

**Auteur:** mw. ir. J. Verloop, onderzoeker, afdeling Onderzoek, Integraal Kankercentrum Nederland, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam, tel.: 020 346 25 16, e-mailadres: j.verloop@iknl.nl

**Belangenconflict:** geen gemeld. **Financiële ondersteuning:** KWF Kankerbestrijding projectnummer 2001-2426, ZonMw, Sacha Swarttouw-Hijmans Fonds, Janivo Fonds, Mr. Paul de Gruyter Fonds en het Peterson Fonds.

**Trefwoorden:** cervicale intra-epitheliale neoplasie, gezondheidseffecten na diethylstilbestrol-blootstelling in utero, kanker, oestrogenen, screening

**Key words:** cancer, cervical intra-epithelial neoplasia, diethylstilbestrol cancer risk, estrogens, prenatal exposure delayed effects, screening

hebben DES-dochters, vanwege hun afwijkingen, mogelijk ook verhoogde risico's op andere hormoongerelateerde tumoren en baarmoederhalskanker. Om het kankerrisico te bestuderen zijn 12.091 DES-dochters onderzocht.<sup>6</sup> Alle nieuwe gevallen van kanker in de periode 1992-2008, verkregen via PALGA en de Nederlandse Kankerregistratie, werden bestudeerd. De mediane leeftijd van de DES-dochters bij het einde van de follow-up was 44 jaar. Het risico op kanker (alle typen) bleek niet verhoogd ten opzichte van de algemene bevolking. Bij de bestudering van de afzonderlijke typen van kanker bleek het risico op CCAC van de vagina en de baarmoederhals, zoals verwacht, verhoogd te zijn (gestandaardiseerde incidentieratio (SIR) 24,23; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 8,89-52,74). Opmerkelijk was dat het verhoogde risico ook op hogere leeftijd (>40 jaar) bleef bestaan. Verder bleek het risico op melanoom voor het 40<sup>e</sup> 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/vagina was daarentegen enigszins verlaagd ten opzichte van de algemene bevolking (SIR 0,64; 95%-BI 0,31-1,17). Voor de overige tumorlocalisaties, inclusief borstkanker, werden geen verhoogde risico's gevonden. In vergelijking met de Amerikaanse studie vielen de risico's in ons onderzoek lager uit.

### Dysplasie en kanker van de baarmoederhals

Om te onderzoeken of het verlaagde risico op baarmoederhalskanker (non-CCAC) mogelijk zou kunnen worden verklaard door verhoogde detectie en behandeling van pre-invasieve laesies bij DES-dochters, hebben we in een separate analyse het risico op cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) en baarmoederhalskanker (waarbij CCAC werd uitgesloten) onderzocht. Omdat CIN vrijwel nooit klachten geeft, is het van belang om in dit soort onderzoek rekening te houden met screening. Gegevens over CIN en screening werd verkregen via PALGA. Opnieuw vonden we een verlaagd risico op baarmoederhalskanker (exclusief CCAC) vergeleken met de algemene bevolking (SIR 0,29; 95%-BI 0,04-1,0). Wanneer echter de pre-invasieve laesies CIN2 (matige dysplasie), CIN3 (ernstige dysplasie) en kanker werden gecombineerd (CIN2+), werd geen verlaagd of verhoogd risico ten opzichte van de algemene bevolking gevonden (SIR 0,93; 95%-BI 0,67-1,3). Een andere opmerkelijke bevinding was het licht verhoogde risico op CIN1 (lichte dysplasie) (SIR 1,5; 95%-BI 0,99-2,3) ten opzichte van de (even vaak) gescreende algemene bevolking. De detectie van CIN (alle graden) bleek sterk te worden bepaald door de frequentie van cytologische screening. DES-dochters

met adenosis bleken een licht verhoogd risico op CIN2+ te hebben (SIR 1,7; 95%-BI 1,2-2,3), mogelijk voor een groot deel verklaard door de intensievere screening van deze vrouwen.

### Effectiviteit van screening bij DES-dochters

Vanwege hun verhoogde risico op CCAC van de vagina en cervix wordt DES-dochters geadviseerd om zich jaarlijks gynaecologisch te laten onderzoeken met als doel eventuele (pre)maligne afwijkingen tijdig op te sporen en te behandelen.<sup>7</sup> We hebben de effectiviteit van de cytologische screening bij DES-dochters geëvalueerd met behulp van een geneste 'case-control'-studie, waarbij we 39 DES-dochters met baarmoederhals- of vaginakanker ('cases'), vergeleken met 186 DES-dochters zonder kanker ('controls'). In tegenstelling tot wat wij verwachtten, bleek screening niet effectief in het voorkomen van vagina- en baarmoederhalskanker (oddsratio 1,48; 95%-BI 0,56-3,9 voor gescreende vrouwen vergeleken met niet-gescreende vrouwen). Wel bleek de stadiumverdeling bij de gescreende patiënten iets gunstiger vergeleken met de patiënten in de algemene bevolking. Bij de bestudering van de specifieke morfologieën bleek screening niet effectief in het voorkomen van CCAC (vooral gelokaliseerd in de vagina), terwijl screening licht effectief bleek in de preventie van plaveiselcelkanker (vooral gelokaliseerd in de baarmoederhals) op hogere leeftijd (>40 jaar). Een mogelijke verklaring zou kunnen 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 echter opmerkelijk, aangezien er voldoende aanwijzingen zijn dat screening op baarmoederhalskanker in de algemene bevolking wel effectief is. Opvallend in onze studie was ook het hoge aantal abnormale uitstrijken (met uitsluiting van de diagnostische uitstrijken) die aan de diagnose van plaveiselcelkanker vooraf gingen, met name bij vrouwen met adenosis en squameuze metaplasie. Wellicht dat de aanwezigheid van adenosis de detectie van tumorcellen in uitstrijk materiaal heeft 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 mogelijk wel effectief is.

### Conclusies en aanbevelingen

De DES-net-studie is het eerste onderzoek naar de langetermijngezondheidseffecten bij DES-dochters in de Nederlandse populatie. Een belangrijke bevinding is dat

het risico op CCAC ook bij oudere DES-dochters verhoogd blijft, terwijl het verhoogde risico op melanoom beperkt lijkt te zijn tot de jonge leeftijdsgroep. 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 hebben DES-dochters met adenosis mogelijk een licht verhoogd risico op (voorstadia van) baarmoederhalskanker (non-CCAC). 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. Tegelijkertijd is het belangrijk dat men zich behoedt voor al te invasieve diagnostiek, omdat DES-dochters al sterk gemedicaliseerd zijn en er een risico bestaat op overdiagnose van niet-maligne afwijkingen. Omdat onduidelijk is of CCAC HPV-gerelateerd is, lijkt de aankomende herziening van het bevolkingsonderzoek, waarbij in eerste instantie uitsluitend zal worden getest op de aanwezigheid van het hoog-risico-HPV, voor DES-dochters ontoereikend. Ook de voorgestelde verlenging van het tijdsinterval tussen de screeningsronden na het 40<sup>e</sup> levensjaar is voor DES-dochters mogelijk niet adequaat. Daarom bevelen wij aan dat DES-dochters conform het huidige bevolkingsonderzoek worden onderzocht. Bij vrouwen met DES-gerelateerde afwijkingen pleiten wij voor een minimale frequentie van eenmaal per 3 jaar. Omdat we geen verhoogd risico op borstkanker hebben gevonden bij DES-dochters, is een aanbeveling met betrekking tot intensievere mammascreening niet nodig. 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 langetermijneffecten 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 vooral nog is het onduidelijk of het einde al in zicht is.

*Met toestemming overgenomen van het Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie. J. Verloop, M.A. Rookus, F.E. van Leeuwen en Th.J.M. Helmerhorst. Gevolgen van blootstelling aan DES op de langere termijn in Nederland. Ned Tijdschr Obstetrie Gynaecol 2013;126;324-30.*

## Referenties

1. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. 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 JA, Robboy SJ, O'Brien PC, 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 JR, Hatch EE, Rao RS, et al. Infertility among women exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Am J Epidemiol* 2001;154:316-21.
4. Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, et al. Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 2000; 96:483-9.
5. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011;365:1304-14.
6. Verloop J, Van Leeuwen FE, Helmerhorst TJ, et al. Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control* 2010;21:999-1007.
7. Helmerhorst TJ, Wijnen JA, Direcks AP. [Current guidelines for gynecological examination in des daughters]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:2065-7.

*Ontvangen 3 juni 2013, geaccepteerd 12 september 2013.*