

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 19, nr 6

27 april 1985

BEINVLOEDEN GESLACHTSHORMONEN HET RISICO OP CARCINOOM?*

Reeds lang is bekend dat er een relatie bestaat tussen endogeen geproduceerde geslachtshormonen en het optreden van bepaalde nieuwvormingen. Wanneer deze hormonen ontbreken worden bepaalde tumoren niet gezien: prostaatcarcinoom komt bij eunuchen niet voor, endometriumcarcinoom is onbekend bij onbehandelde patiënten met het syndroom van Turner. Dit wil echter niet zeggen dat geslachtshormonen of hun metabolieten direct carcinogeen zijn. Het zou ook mogelijk zijn dat ze het weefsel gevoeliger maken voor andere carcinogene invloeden. De relatie tussen de aanwezigheid van hormonen en de kans op carcinoom is de keerzijde van het feit dat deze steroïden de daarvoor gevoelige organen zoals mamma, uterus en prostaat in een gezonde functionele toestand houden.

Niet alleen de kans op het optreden, maar ook het beloop van reeds aanwezige carcinomen kan worden beïnvloed door veranderingen in de hormoonspiegels. Dit kan gebeuren door het uitschakelen van endocriene organen (bv. ovariëctomie bij mammacarcinoom), maar ook door hormonen (van buitenaf) toe te dienen.

Het is dan ook niet verwonderlijk dat de vraag opkomt of langdurige blootstelling van exogene geslachtshormonen in verband zou kunnen staan met een grotere kans op het optreden van carcinomen. Daarbij is met name de aandacht gericht op weefsels die wat hun ontwikkeling betreft door deze hormonen worden beïnvloed.

Wanneer steroïden oraal worden gegeven moet na resorptie eerst de lever worden gepasseerd. Dit orgaan krijgt daarbij een veel hoger hormoonaanbod dan wanneer deze hormonen rechtstreeks aan de algemene circulatie worden afgegeven. Men moet bij orale toediening van steroïden naast beïnvloeding van de hormonaal-afhankelijke weefsels dan ook bedacht zijn op eventuele leverafwijkingen.

Bij de beantwoording van de vraag of de toediening van geslachtshormonen de kans op het ontstaan van kwaadaardige ziekten verhoogt, doet zich een aantal problemen voor. In de eerste plaats is er vaak een lange latentietijd tussen het contact met het causale agens en het eventuele optreden van het carcinoom. Dit betekent dat lang-

durige 'follow-up'-studies noodzakelijk zijn, of dat gebruik wordt gemaakt van zogenoemde 'case-control'-studies waarbij patiënten met carcinoom worden vergeleken met een groep controlepersonen. Het spreekt vanzelf dat deze groep zo moet worden gekozen dat ze representatief is voor de normale bevolking. Hierbij worden echter gemakkelijk fouten gemaakt. Bij veel gepubliceerd onderzoek is gebruik gemaakt van deze 'case-control'-opzet en het spreekt vanzelf dat de resultaten hiervan kritisch moeten worden beoordeeld. Dat soms tegengestelde resultaten worden gevonden hangt dan ook vaak samen met de opzet van een dergelijk onderzoek.

Ten tweede dient te worden gerealiseerd dat een hormoon op een bepaald orgaan carcinoombevorderend zou kunnen werken, maar dat het effect op een ander orgaan hieraan tegengesteld zou kunnen zijn. Daarbij moet wel rekening worden gehouden met het feit dat de incidentie van bijvoorbeeld endometriumcarcinoom veel lager is dan die van mammacarcinoom.

Ten derde is de dosering van het toegediende hormoon en de duur van de behandeling van belang.

In de vierde plaats moet rekening worden gehouden met het feit dat de natuurlijke incidentie en de geografische spreiding van verschillende carcinomen sterk kan wisselen. Tenslotte dient een eventuele verhoging van het carcinoomrisico te worden afgewogen tegen de indicatie waarvoor het steroïd wordt voorgeschreven. Indien er een verhoogd risico aanwezig is, is dit voor een deel soms door preventieve maatregelen te ondervangen (zie verder).

Hoewel het dus verstandig is steeds de risico's van bepaalde hormonale behandelingen af te wegen tegen het individuele nut, is het goed zich te realiseren dat met name behandelingen met oestrogenen, progestatieve stoffen en androgenen/anabolica vaak worden gegeven om een hormoonhuishouding te manipuleren in situaties waarin deze meestal normaal is: hormonale anticonceptie, behandeling van hirsutisme, groeiremming met oestrogenen, vervroegen van de pubertijd en de behandeling van menopauzale klachten.

Met dit artikel wordt bedoeld een overzicht te

geven van wat momenteel in de literatuur bekend is over de relatie tussen het toedienen van geslachtshormonen en het risico daarvan ten aanzien van het ontstaan van kanker. Daarbij wordt vooral ingegaan op de beïnvloeding van het mam-maweefsel en het uteruslijmvlies. Achtereenvol-gens zal het carcinoominducerend risico van een aantal steroiden worden besproken in relatie met de indicatie voor langdurige toediening.

OESTROGENEN, AL DAN NIET IN COMBINATIE MET PROGESTATIEVE STOFFEN

Vooraf uit dierproeven is bekend dat oestrogenen maligne ontarding van verschillende weefsels kunnen induceren. Ook bij de mens is er een relatie gezocht tussen oestrogeengebruik en het optreden van mamma-, endometrium-, en cervix-carcinoom, leveradenoom en vaginale tumoren. Zo vergroot de aanwezigheid van endogene oestrogenen de kans op het krijgen van een mammacarcinoom: voortijdige ovariëctomie vermindert het risico, substitutie met oestrogenen doet dit tot de norm terugkeren.

De kans op mammacarcinoom is groter bij vrouwen die een vroege menarche en een late menopause hebben, dus langdurig aan een hoge oestrogeenspiegel hebben blootgestaan.

Oestrogenen kunnen voor verschillende indicaties langdurig worden gebruikt:

- Suppressie van de ovariële functie (orale anticonceptie).
- Substitutie bij oestrogeendeficiëntie en behandeling van postmenopauzale klachten.
- Overige toepassingsmogelijkheden.

Preparaten

Ethinylestradiol is het meest gebruikte oestrogeen. Het wordt oraal goed geresorbeerd en is op gewichtsbasis uiterst effectief. Mestranol, een methylether van ethinylestradiol, wordt nauwelijks meer toegepast in orale anticonceptiva. Quinestrol, dat vooral wordt toegepast bij de lactatieremming, is sterk vetoplosbaar en heeft daardoor een depot-effect. De overige toegepaste oestrogenen worden matig geresorbeerd en/of hebben een groot 'first-pass'-effect in de lever waardoor ze in wisselende concentraties de perifere weefsels bereiken; ze worden vrijwel alleen toegepast bij postmenopauzale klachten (estron, estradiolesters, estriol en de zgn. geconjugeerde oestrogenen).

Suppressie van de ovariële functie (orale anticonceptie)

Voor deze indicatie wordt ethinylestradiol gecombineerd met progestatieve stoffen. Er is een grote verscheidenheid aan preparaten op de markt. In het afgelopen decennium is er een duidelijke tendentie geweest de hoeveelheid oestrogenen te verminderen, waarbij de hoeveelheid ethinylestradiol geleidelijk is teruggebracht tot 30 à 50 microg. De dosering van de progestatieve stof wisselt van preparaat tot preparaat.

De onderdrukking van de ovulatie gaat gepaard met een vermindering van de ovariële mitotische

activiteit. In dit verband is het dan ook begrijpelijk dat de kans op *ovariumcarcinoom* na gebruik van orale anticonceptiva (OAC) kleiner is.¹ Dezelfde vermindering wordt gezien met betrekking tot de kans op *endometriumcarcinoom* behalve wanneer een preparaat is gegeven met een zeer laag gehalte aan progestatieve stoffen.²

Tijdens pilgebruik is er een vermindering van goedaardige mamma-afwijkingen. Omtrent het risico van OAC ten aanzien van het optreden van *mam-macarcinoom* zijn de meningen echter verdeeld. In het recent verschenen voorlopig rapport van het Amerikaans Center for Disease Control Study on Cancer and Steroid Hormones (CASH) wordt geen toename gezien van mammacarcinoom bij gebruikers van OAC.³ Andere epidemiologische onderzoeken geven hetzelfde beeld. Toch is er in enkele studies wat meer reden tot zorg voor een bepaalde groep vrouwen: degenen die op jonge leeftijd vóór de eerste voldragen zwangerschap langdurig OAC gebruiken. In 1977 werd namelijk in een Amerikaanse studie, verricht aan de westkust, voor het eerst een verhoogd risico op mammacarcinoom gesuggereerd.⁴ Dit kon in een Engelse studie uit Londen en Oxford echter niet worden bevestigd;⁵ deze studie betreft, als één van de weinige, een 'follow-up'-onderzoek, dat in 1968/1969 werd gestart. Kortgeleden verscheen wederom een publikatie van een 'case-control'-studie van de Amerikaanse westkust. Hierbij werd het verband onderzocht tussen het optreden van mammacarcinoom voor het 37e jaar en het gebruik van OAC op jonge leeftijd (voor het 25e jaar).⁶ Het risico van mammacarcinoom bij de onderzochte groep is duidelijk groter bij OAC-gebruiksters, vooral wanneer OAC op deze jonge leeftijd en gedurende langere tijd werden gebruikt. In deze studie wordt met nadruk gesteld dat dit verhoogde risico vrijwel alleen zou gelden voor preparaten met een hoge progesteronpotentie of -activiteit. Gewezen zou kunnen worden op het feit dat het mam-maweefsel, in tegenstelling tot ovariumepitheel en endometriumlijmvlies, een hogere mitotische activiteit vertoont in de luteale fase wanneer normaliter sprake is van een hoge progesteronspiegel.

Het is zeker nog te vroeg om op grond van deze laatste studie aanbevelingen te doen, temeer omdat nog onduidelijkheden in deze studie bestaan en omdat de uitkomsten van andere onderzoeken hiermee niet in overeenstemming zijn. Bovendien konden deze resultaten niet worden bevestigd door de recent gepubliceerde gegevens van het 'case-control'-onderzoek van de Centers for Disease Control. De discussie hoe de progestatieve activiteit van de diverse preparaten moet worden gemeten is nog volop aan de gang. Bovendien moet men voorzichtig zijn om deze Amerikaanse studie van toepassing te verklaren op de Europese situatie. Een andere groep met een mogelijk verhoogd risico bestaat uit vrouwen ouder dan 45 jaar die vaak gedurende vele jaren OAC hebben gebruikt ('case-control'-onderzoek).⁸ Ook hier is voorzichtigheid bij de interpretatie geboden omdat de onderzochte groepen klein zijn.

De invloed van de pil op het voorkomen van *cervixcarcinoom* is eveneens in discussie. Hoewel uit epidemiologische studies bekend is dat er een relatie is tussen pilgebruik en *cervixcarcinoom* kan deze relatie voor een deel worden verklaard door een verschil in seksueel gedrag. Een kortgeleden gepubliceerd onderzoek geeft wederom aanwijzingen dat met name de duur van het gebruik van OAC samenhangt met een grotere kans op cervixdysplasie of *cervixcarcinoom*.⁹ Verder bleek voortgezet gebruik van de pil de progressie van dysplastische afwijkingen naar *carcinoma in situ* te kunnen versnellen. Er kan echter gefundeerde kritiek op deze studies worden geleverd omdat over een aantal zaken onvoldoende informatie wordt verstrekt, zoals met name over de leeftijd waarop de seksuele activiteit is begonnen en over het aantal partners.

Tijdens langdurig gebruik van OAC is er een hogere frequentie van *leveradenomen* of *focale nodulaire hyperplasie*. Het risico hiervan blijft echter uiterst gering. Gevallen van incidenteel fataal verloopende 'spontane' bloedingen uit deze leveradenomen zijn beschreven.¹⁰ Incidenteel zijn gevallen waargenomen van levercarcinoom. Het aantal beschreven gevallen daarvan is zo klein dat niets is te zeggen over een relatie met de dosering, de duur van de behandeling of het type oestrogeen.

Substitutie: behandeling postmenopauzale klachten
Substitutietherapie met oestrogenen bij vrouwen die een voortijdige ovariëctomie hebben ondergaan is, tenzij er een duidelijke contra-indicatie bestaat, noodzakelijk niet alleen uit psychologische overwegingen maar vooral ter voorkoming van onder andere osteoporose. Hetzelfde geldt voor patiënten met een aangeboren ovariële insufficiëntie of climacterium praecox. De doseringen die hierbij worden gebruikt zijn over het algemeen lager dan die welke worden toegepast bij OAC. De als fysiologisch te beschouwen dosis ethinylestradiol ligt tussen de 10 en 20 microg. oraal per dag. Bij toepassing van oestrogenen in de postmenopauze worden bij voorkeur deze of nog lagere doseringen gebruikt.

Over de risico's van substitutie is weinig bekend. Ze lijken te verwaarlozen tenzij een intacte uterus aanwezig is. Bij patiënten met het syndroom van Turner is er een duidelijk verhoogd risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom bij behandeling met alleen oestrogenen, dus zonder dat cyclisch progestatieve stoffen worden toegevoegd.¹¹ Over het risico van oestrogeentherapie na de menopauze is veel onderzoek gedaan. De hierbij gebruikte dosering oestrogeen is duidelijk lager dan die welke in OAC wordt toegepast. Hetgeen hierboven voor OAC is gesteld geldt derhalve voor deze indicatie zeker niet. Daarbij komt dat hiervoor een veelheid van preparaten wordt toegepast. De meeste studies zijn echter verricht bij vrouwen die zogenoemde geconjugeerde oestrogenen gebruiken.

Het risico op *mammacarcinoom* is in vele studies onderzocht. In enkele onderzoeken zou de incidentie iets zijn toegenomen zijn bij oestrogeengebruik, in één hiervan wordt dit alleen waargeno-

men in de groep vrouwen bij wie de ovaria intact zijn.¹² In verreweg de meeste epidemiologische studies is echter geen enkele relatie te zien tussen oestrogeengebruik en *mammacarcinoom*.^{13 14} Dit geldt ook wanneer oestrogenen cyclisch worden toegepast in combinatie met progestatieve stoffen.¹⁵ Er zijn geen aanwijzingen dat oestrogeengebruik in de postmenopauze de incidentie van *ovariumcarcinoom* beïnvloedt maar het onderzoek hiernaar is minder diepgaand geweest. Wel zou er een relatie kunnen zijn met gebruik van diëthylstilbestrol (DES) in de postmenopauze, een preparaat dat in Nederland voor deze indicatie niet wordt toegepast.¹⁶

In 1975 is voor het eerst een relatie gelegd tussen oestrogeengebruik in het climacterium en de postmenopauze en het optreden van *endometriumcarcinoom*.¹⁷ Oestrogenen verhogen de mitotische activiteit van het endometrium, langdurige gebruik hiervan geeft aanleiding tot endometriumhyperplasie en dysplastische afwijkingen waarbij de grenzen tussen goed- en kwaadaardige veranderingen niet altijd scherp zijn te trekken. De meeste carcinoomen die tijdens oestrogeengebruik werden gevonden waren gelukkig weinig invasief en van een lage maligniteitsgraad. Het risico op endometriumcarcinoom is in vele studies bevestigd en is afhankelijk van de hoogte van de dosering en van de duur van de therapie. Waarschijnlijk is er een latentieperiode van drie tot zes jaar voordat de tumor manifest wordt. Na staken van de oestrogeenbehandeling is dit risico in ongeveer twee jaar teruggekeerd tot de norm.¹⁸ Cyclische toediening van progestatieve stoffen gedurende tenminste tien dagen remt deze ontwikkeling van endometriumhyperplasie en normaliseert de kans op maligne onttaarding. Progestatieve stoffen brengen het endometriumslimvlies in een secretoir stadium en bevorderen de afstoting ervan tijdens de therapiepauzes.¹⁹

Oestrogeengebruik in de postmenopauze toegepast in een adequate lage dosering lijkt dus geen verhoging van het carcinoomrisico te geven, indien deze therapie bij intacte uterus cyclisch wordt gegeven en wordt gecombineerd met een progestatieve stof gedurende de laatste tien dagen van de artificiële cyclus.

Oestrogeengebruik voor andere indicaties

De in de jaren vijftig veel toegepaste oestrogeenbehandeling bij dreigende abortus, een indicatie die uit latere studies niet zinvol bleek, is in verband gebracht met het optreden van adenocarcinoom van vagina en cervix ('clear-cell'-type) bij jonge vrouwen. In alle gevallen was diëthylstilbestrol gebruikt. Dit risico is kleiner dan 4%, maar toch wel zo groot dat alle vrouwen van wie de moeder in de graviditeit diëthylstilbestrol heeft gebruikt regelmatig op deze afwijking moeten worden gescreend. Er zijn aanwijzingen dat de kans op afwijkingen na het 30e jaar afneemt.²⁰

Er is weinig te zeggen over een verandering van de carcinoomkans door langdurige toepassing van oestrogenen voor de overige indicaties. Er zijn geen aanwijzingen voor, maar er zijn ook geen speciale studies hiernaar verricht. Met name geldt

dit ook voor de toepassing van hoge doses oestrogenen voor het remmen van de groei van (te) lang wordende meisjes. Hierbij moet worden opgemerkt dat deze therapie pas vanaf 1970 op ruime schaal is toegepast.

PROGESTERONDERIVATEN

Progestatieve stoffen alleen worden, met uitzondering van de 'prikpil', zelden zeer langdurig toegevend; ook de 'minipil' wordt zelden meer gebruikt. Er zijn dan ook geen epidemiologische gegevens bekend waaruit zou blijken dat ze het carcinoomrisico van enig orgaan beïnvloeden. Twee progestatieve stoffen die vroeger in OAC werden gebruikt, chloormadinon en megestrolacetaat, worden in deze preparaten niet meer toegepast omdat deze middelen mammacarcinoom zouden induceren bij Beagles, een honderas overigens waarbij mammacarcinoom spontaan reeds frequent voorkomt. Bij de vrouw is echter nooit een aanwijzing geweest dat deze stoffen mammacarcinoom zouden veroorzaken. Hierboven is reeds gediscussieerd over de kans op mammacarcinoom bij gebruik van OAC met een hoge progesteronactiviteit. Voor de bespreking van medroxyprogesteronacetaat ('de prikpil') in verband met bovengenoemde risico's wordt verwezen naar Geneesmiddelenbulletin 1984; 18: nr 2. Sommige progestatieve stoffen, met name de 19-nor-testosteronderivaten hebben daarnaast een lichte androgene activiteit. Onderlinge vergelijking van progestatieve stoffen alleen op grond van de progestatieve activiteit lijkt daarom niet gerechtvaardigd.

ANDROGENEN/ANABOLICA

Testosteron(esters) zijn oraal niet werkzaam omdat deze in de lever vrijwel volledig worden gemetaboliseerd. Voor een effectieve behandelingswijze is parenterale toediening noodzakelijk, met uitzondering van testosteronundecanoaat dat na de resorptie gedeeltelijk via de lymfe-afvoer in het

bloed wordt opgenomen. De 17-alkylderivaten van testosteron passeren de lever wel en kunnen oraal worden toegepast. Ze zijn echter in lichte mate hepatotoxisch zodat langdurige toepassing, bijvoorbeeld als substitutiebehandeling bij androgeendeficiëntie nauwelijks plaatsvindt. Wel worden deze derivaten in hoge doseringen gebruikt bij de behandeling van aplastische anemieën. Bij deze toepassing bestaat een duidelijk risico op levercarcinoom,²¹ een risico dat moet worden afgewogen tegen de indicatie.

Langdurig gebruik van testosteron(esters) parenteraal lijkt geen verandering van carcinoomrisico te bewerkstelligen hoewel bij toepassing op oudere leeftijd de arts erop bedacht moet zijn dat de groei van een eventueel aanwezig prostaatcarcinoom nadelig wordt beïnvloed.

AFWEGING BIJ HET GEBRUIK VAN GESLACHTSHORMONEN IN HET BIJZONDER VAN OESTROGENEN

Langdurige toediening van oestrogenen is in verband gebracht met een verhoogd risico op carcinoom, vooral als hogere doseringen dan de substitutiedosis worden gebruikt. Voor een belangrijk deel zou dit kunnen worden ondervangen door profylactische maatregelen zoals cervixscreening bij pilgebruiksters, of het cyclisch geven van progestatieve stoffen bij de substitutietherapie. Bij het geven van orale anticonceptie op zeer jonge leeftijd dienen indicatie en mogelijke risico's te worden afgewogen. Bij enkele onderzoeken zijn er aanwijzingen dat langdurig gebruik (> 2 jaar) van bepaalde typen OAC voor het 25e jaar het risico op mammacarcinoom nadelig zou kunnen beïnvloeden. Daarnaast moet men bedenken dat oestrogeengebruik ook andere risico's kan meebrengen: ontwikkeling van galstenen, bloeddrukverhoging, vochtretentie en een vergrote kans op trombotische processen. Bij het voorschrijven van oestrogenen moet de arts zich ervan bewust zijn dat bij de huidige stand van zaken een afweging van deze behandeling niet altijd goed mogelijk is.

Literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does
(voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
Prof. dr A.J. Dunning, Amsterdam

S. Flikweert, Nijkerk
H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede
Dr H. Mattie, Leiden

Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Utrecht
Dr P. Siderius, Voorschoten
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Dr J. Lubsen, Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur