

# VU Research Portal

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

Verloop, J.

2013

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Verloop, J. (2013). *Long-term health effects after DES exposure in utero*. [PhD-Thesis – Research external, graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# Samenvatting





## Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft de resultaten van het onderzoek naar de gezondheidseffecten op lange termijn na blootstelling aan het hormoon diëthylstilbestrol (DES) tijdens de zwangerschap. Zowel effecten op de tweede generatie (DES-dochters) als de derde generatie (DES-kleinkinderen) worden beschreven.

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. 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. Over de langetermijn effecten van DES-blootstelling *in utero* is nog weinig bekend en tot op heden zijn publicaties op dit gebied voornamelijk gebaseerd op één Amerikaans cohortonderzoek. In dit proefschrift worden voor het eerst de resultaten gepresenteerd van een Nederlands onderzoek naar de langetermijn effecten van DES in de Nederlandse populatie.

### Vraagstelling

Het doel van dit proefschrift is om te onderzoeken of DES-dochters en hun kinderen op lange termijn nadelige effecten op de gezondheid ondervinden als gevolg van de blootstelling aan DES. De specifieke onderwerpen waren:

1. het langetermijn risico op kanker vergeleken met de algemene bevolking (beschreven in **hoofdstuk 2.1** en **2.2**)
2. het langetermijn risico op pre-invasieve afwijkingen en kanker van de baarmoederhals vergeleken met de algemene bevolking (**hoofdstuk 3**)
3. de effectiviteit van de cytologische screening op baarmoederhals- en vaginakanker bij DES-dochters, waarbij DES-dochters met kanker vergeleken zijn met DES-dochters zonder kanker (**hoofdstuk 4**)

4. het risico op hypospadie en andere aangeboren urogenitale afwijkingen bij de kinderen van DES-dochters vergeleken met de kinderen van niet-blootgestelde vrouwen, gebaseerd op de OMEGA studie (**hoofdstuk 5.1**) en de DES-net studie (**hoofdstuk 5.2**).

De resultaten beschreven in dit proefschrift zijn gebaseerd op drie verschillende onderzoeksprojecten, het DES-net project, de Kankerprevalentie studie en de OMEGA studie. Omdat in twee van de drie projecten gebruik gemaakt werd van de registratie van het DES Centrum volgt eerst een uitleg over de achtergrond van deze registratie, en daarna een beschrijving van de drie afzonderlijke studies.

### **Registratie van het DES Centrum**

Het DES Centrum is in 1981 opgericht met als doel om DES-betrokkenen op te sporen en voorlichting te geven over de gevolgen van DES aan zowel betrokken als de medische beroepsgroepen. In verband met het verjaren van de schadeclaim is door het DES Centrum in 1992 een juridische registratie opgezet. 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.

### **Onderzoeksprojecten**

De hoofdstudie in dit proefschrift betreft het DES-net project, een retrospectief cohort onderzoek met prospectieve follow-up. 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. In de periode maart 2000 – december 2005 is aan alle DES-dochters, die geregistreerd stonden bij het DES Centrum (n=13.113), een vragenlijst toegestuurd met vragen over risicofactoren voor hormoongerelateerde vormen van kanker en medische geschiedenis. Verder werd toestemming gevraagd voor het opvragen van medische gegevens. Tevens werd gevraagd om 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. Indien

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 een of meerdere niet aan DES blootgestelde zussen hadden gerapporteerd in de vragenlijst gevraagd om deze zussen te benaderen voor deelname aan het onderzoek. Vervolgens is aan 2.904 zussen een vragenlijst gestuurd, waarvan 1.889 retour werden ontvangen. Informatie over kankerincidentie werd verkregen via het Pathologisch Anatomisch Geautomatiseerd Archief (PALGA), en de 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. Vrouwen die weigerden om deel te nemen aan de studie (5%) werden uitgesloten.

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 aangezien veel medische dossiers uit de periode 1947-1975 waren vernietigd. Ook het feit dat DES door zowel gynaecologen als huisartsen was voorgeschreven, maakten 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 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, geïnccludeerd in de DES-net studie. Hetzelfde geldt voor de andere studies die in dit proefschrift zijn beschreven.

De tweede studie in dit proefschrift is een cross-sectionele studie (dwarsdoorsnede onderzoek), gericht op het in kaart brengen van de gezondheidsproblemen bij de DES-betrokkenen die geregistreerd stonden bij het DES Centrum, de **Kankerprevalentie studie**. In 1994 is aan alle geregistreerden een vragenlijst gestuurd om de klachten te inventariseren. Zowel het DES-net project als de Kankerprevalentie studie leveren een belangrijke bijdrage aan het bestaande onderzoek naar langetermijn gezondheidseffecten bij DES-dochters. Wereldwijd bestaat er slechts één ander cohort van DES-dochters dat groot genoeg is om dergelijke onderzoeksvragen te bestuderen, namelijk de DES follow-up studie van het "National Cancer Institute" (Bethesda MD, United States).

De derde studie die beschreven is in dit proefschrift betreft de **OMEGA studie**, een studie naar de langetermijn gevolgen van IVF-behandeling uitgevoerd bij 19.840 subfertiele vrouwen. Aan deze studie namen 463 DES-dochters deel. De voor dit proefschrift relevante gegevens zijn verzameld door middel van een vragenlijst en geverifieerd met behulp van het medische dossier.

## Resultaten

### Kanker bij DES-dochters

De hoofdstukken 2.1 en 2.2 beschrijven het langetermijn risico op kanker bij DES-dochters. In **hoofdstuk 2.1** is de prevalentie van kanker bestudeerd bij DES-dochters die geregistreerd stonden bij het DES Centrum en in 1994 een vragenlijst over bestaande gezondheidsproblemen hadden ingevuld (Kankerprevalentie studie). De mediane leeftijd van de DES-dochters was 30 jaar. Alle gerapporteerde gevallen van kanker in de vragenlijst werden geverifieerd met behulp van gegevens uit de medische status. Zeven vrouwen met CCAC werden uitgesloten van de analyses omdat deze al uitvoerig waren beschreven in de literatuur. De overeenstemming tussen zelf-gerapporteerde baarmoederhalskanker en de bevestiging in het medische dossier was slecht (21%). In totaal werden 33 prevalentie gevallen van kanker gerapporteerd en geverifieerd. DES-dochters hadden een verhoogd prevalentie ratio (PR) van baarmoederhalskanker (10 plaveiselcel carcinomen en 2 adenocarcinomen) vergeleken met de algemene populatie (PR=5,4, 95%BI=2,8-9,5). Voor andere onderzochte tumoren (vulva, borst, eierstok, melanoom in combinatie met colon) werd geen statistisch significant verhoogd risico gevonden.

In de tweede analyse naar het risico op kanker bij DES-dochters (**hoofdstuk 2.2**) werd het aantal nieuwe gevallen van kanker (incidente cases) in de periode 1992-2008 bestudeerd bij 12.091 DES-dochters in het kader van het DES-net project. De mediane leeftijd van de DES-dochters bij het einde van de follow-up was 44 jaar. In totaal werden er 348 nieuwe gevallen van kanker waargenomen. Het risico op kanker (alle types) was niet verhoogd ten opzichte van de algemene bevolking (gestandaardiseerde incidentie ratio (SIR)=1,01, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)=0,91-1,13). 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 40<sup>e</sup> jaar verhoogd te zijn ten opzichte van de algemene populatie (SIR=1,59, 95%BI=1,08-2,26), hetgeen vergelijkbaar was met de lichte stijging van het risico op melanoom (niet statistisch significant) in de Kankerprevalentie studie (PR=1.7, 95%CI 0.6-3.7) (resultaten niet in de tabel). De incidentie van plaveiselcelkanker van de baarmoederhals of de vagina was daarentegen enigszins verlaagd ten opzichte van de algemene bevolking (SIR=0,64, 95%BI=0,31-1,17). Deze laatste bevinding ten aanzien van baarmoederhalskanker wijkt af van het verhoogde risico op baarmoederhalskanker zoals eerder aangetoond in de Kankerprevalentie studie. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat in de prevalentie studie resultaten vertekend zijn door de lage respons op de vragenlijst, waardoor DES-dochters met kanker waarschijnlijk oververtegenwoordigd raakten in de onderzoeksgroep. Voor de overige tumorlocalisaties, inclusief borstkanker, werden geen verhoogde risico's gevonden.

In vergelijking met de Amerikaanse studie vielen de risico's in de DES-net studie lager uit, hetgeen mogelijk verklaard zou kunnen worden door het gebruik van een externe controlegroep (in plaats van een interne) waardoor correctie voor confounding niet mogelijk was. Daarnaast kan het gebrek aan bewijs van DES-blootstelling voor de meerderheid van de DES-dochters in ons onderzoek de risico's mogelijk hebben verdund. De risico's op baarmoederhalskanker en melanoom bij DES-dochters zijn niet eerder gerapporteerd in de literatuur.

### **Dysplasie en invasieve kanker van de baarmoederhals bij DES-dochters**

In **hoofdstuk 3** onderzochten we of het verlaagde risico op baarmoederhalskanker, zoals was gevonden in de prospectieve studie naar kanker (hoofdstuk 2.2), verklaard zou kunnen worden door verhoogde detectie en behandeling van pre-invasieve laesies van de baarmoederhals bij DES-dochters. Pre-invasieve laesies werden gedefinieerd als de aanwezigheid van een cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN), welke 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. Het is dus van belang om in dit soort onderzoek rekening te houden met de frequentie van de screening, want CIN wordt pas gevonden indien een biopsie is gemaakt naar aanleiding van

abnormale cytologische of colposcopische bevindingen. We vergeleken het risico op CIN en baarmoederhalskanker (van het type plaveiselcel) bij 11.895 DES-dochters ten opzichte van de gescreende algemene bevolking over de periode januari 2000 – november 2008. Informatie over nieuwe gevallen van CIN en baarmoederhalskanker werd verkregen via PALGA. Informatie over CIN en baarmoederhalskanker in de algemene bevolking was verkregen via de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam, waar de evaluatie van het landelijke bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker plaatsvindt. Hier beschikt men over gegevens van PALGA die speciaal voor deze evaluatiedoeleinden zijn bewerkt.

Conform de eerdere resultaten (hoofdstuk 2.2) vonden we een verlaagd risico op baarmoederhalskanker (alle morfologieën) vergeleken met de algemene bevolking ( $SIR=0,43$ ,  $95\%BI=0,09-1,3$ ). Indien echter de pre-invasieve laesies CIN2, CIN3 en kanker werden samengenomen (CIN2+), werd geen verlaagd of verhoogd risico ten opzichte van de gescreende algemene bevolking gevonden ( $SIR=0,96$ ,  $95\%BI=0,69-1,3$ ). In deze analyse vergeleken we DES-dochters die even vaak gescreend waren als de vrouwen in de algemene bevolking. Een andere opmerkelijke bevinding was het licht verhoogde risico op CIN1 ( $SIR=1,5$ ,  $95\%BI=0,99-2,3$ ) ten opzicht van de (even vaak) gescreende algemene bevolking. Wanneer we de analyses beperkten tot vrouwen met DES-gerelateerde afwijkingen (zoals adenosis, squameuze metaplasie, vaginale richels, hanekam van de baarmoederhals, 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 was ( $SIR=0,87$ ,  $95\%BI=0,38-1,7$ ). Verder bleek dat de detectie van CIN (alle graden) sterk te worden bepaald door de frequentie van cytologische screening. Concluderend kan gezegd worden dat een verhoogd risico op CIN1 werd gevonden bij DES-dochters, waarbij het risico het duidelijkst verhoogd was bij vrouwen met DES-gerelateerde afwijkingen. Het risico op CIN2+ (inclusief kanker) was niet verhoogd. DES-dochters lijken dus geen verhoogd risico te hebben op plaveiselcelkanker van de baarmoederhals.

#### **Effectiviteit van screening bij DES-dochters**

Vanwege hun verhoogde risico op CCAC van de vagina en cervix worden DES-dochters geadviseerd om zich regelmatig gynaecologisch te laten onderzoeken met als doel eventuele (pre)maligne afwijkingen tijdig op te sporen en te behandelen. In hoofdstuk 4 hebben we de

effectiviteit van de cytologische screening bij DES-dochters geëvalueerd met behulp van een geneste case-controle studie. 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 indien 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 wat wij verwachtten, bleek het risico op vagina- en baarmoederhalskanker niet verlaagd te zijn voor vrouwen die waren gescreend, vergeleken met vrouwen die niet waren gescreend (OR=1,48, 95%BI=0,56-3,9). 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 (die allemaal gescreend waren) was eveneens gediagnosticeerd met een vroeg stadium 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 (welke vooral gelocaliseerd waren in de vagina) ongeacht de leeftijd, terwijl screening licht effectief bleek in de preventie van plaveiselcelkanker (vooral gelocaliseerd in de baarmoederhals) op oudere leeftijd (>40 jaar) (OR=0,35, 95%BI=0,06-1,9). 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 (welke 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 mogelijk wel effectief is.

### **Hypospadie bij DES-kleinzonen**

Dierexperimentele studies hebben gesuggereerd dat de nadelige effecten van DES-blootstelling *in utero* mogelijk kunnen worden doorgegeven aan de volgende generaties. De melding van twee gevallen van hypospadie bij zonen van DES-dochters door een kinder-nefroloog in het Wilhemina Kinderziekenhuis in een relatief korte tijdsbestek, vormde de 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. Met behulp van gegevens van de OMEGA studie, een cohort van 19.840 subfertiele vrouwen, werd het risico op hypospadie bij DES-kleinzonen onderzocht (**hoofdstuk 5.1**). De gegevens van 6.651 subfertiele vrouwen (waaronder 157 DES-dochters) met een of meer zonen werden geanalyseerd. Alle gevallen van hypospadie waren medisch bevestigd. Vier van 205 DES-kleinzonen 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). Het verhoogde risico kon niet verklaard worden door verschillen in subfertiliteitsbehandeling, leeftijd van de moeder, geboortegewicht en duur van de zwangerschap. Ook was er geen verschil in reden van subfertiliteit (vrouwelijke factor, mannelijke factor, beide of onverklaarde subfertiliteit) tussen de DES-blootgestelde en niet blootgestelde kinderen. Wel rapporteerden DES-dochters vaker subfertiliteitsproblemen die geassocieerd waren met baarmoeder- en baarmoederhals problemen dan niet blootgestelde vrouwen. Vanwege het kleine aantal gevallen van hypospadie in OMEGA, hebben we de analyses herhaald in het DES-net cohort (**hoofdstuk 5.2**). In de nieuwe analyses hebben we de prevalentie van hypospadie en andere congenitale afwijkingen (urine- en hartafwijkingen) in 7.899 kinderen van DES-dochters vergeleken met het voorkomen van deze afwijkingen bij 3.099 kinderen van niet-blootgestelde zussen. Daarnaast hebben we 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 cohort studie in Rotterdam door Pierik et al. waarin pasgeboren jongens werden gescreend op de prevalentie van hypospadie. 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). Vergeleken met de prevalentiecijfers van de Rotterdamse studie, welke de meest conservatieve schatting was, vonden we geen verhoogd risico op hypospadie (alle graderingen) (PR=1,1, 95%BI=0,6-2,1). 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 and PR=5,3, 95%BI=1,1-26,5). In de zussencontrolegroep werden geen kinderen met ernstige hypospadie gerapporteerd. Een opmerkelijke bevinding was 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 urineweg afwijkingen bij kinderen van DES-dochters. Geconcludeerd kan worden dat het risico op penoscrotale hypospadie bij zonen van DES-dochters verhoogd lijkt te zijn. Alhoewel de biologische mechanismen nog onduidelijk zijn, zouden cavum afwijkingen bij de moeder bij het ontstaan van hypospadie in zonen van DES-dochters een rol kunnen spelen.

### **Conclusies en aanbevelingen**

De studies beschreven in dit proefschrift vormen het eerste Nederlandse onderzoek naar de langetermijn gezondheidseffecten in DES-dochters en hun kinderen. 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 (plaveiselcel type) en voorstadia hiervan, blijken niet verhoogd te zijn bij DES-dochters. Voor bepaalde subgroepen hebben we echter wel verhoogde risico's gevonden. Daarnaast 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 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-dochter al sterk gemedicaliseerd zijn en er een risico bestaat op overdiagnose van niet-maligne afwijkingen, hetgeen ook blijkt uit het verhoogd aantal geobserveerde CIN1 afwijkingen bij DES-dochters ten opzichte van de

algemene bevolking. Op dit moment is er sprake van een eventuele 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 DES-gerelateerde kanker van de vagina en baarmoederhals HPV-gerelateerd zijn, lijkt het nieuwe bevolkingsonderzoek voor DES-dochters ontoereikend. Daarom zouden we willen aanbevelen dat DES-dochters, conform het huidige bevolkingsonderzoek, 1x per 5 jaar worden onderzocht. Bij vrouwen met DES-gerelateerde afwijkingen zouden wij willen pleiten voor een minimale frequentie van 1x/3 jaar. Omdat we geen verhoogd risico op borstkanker hebben gevonden bij DES-dochters is een aanbeveling met betrekking tot intensievere mammascreening 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 onze studies suggereren dat een baarmoederholte afwijking van de DES-dochter hierbij een oorzakelijke rol zou kunnen spelen. Indien 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 uitsluitsel kunnen geven. Via koppeling met de Nationale Perinatale database, hetgeen nog niet mogelijk was gedurende de looptijd van onze studies, zouden we op een efficiënte manier informatie over andere aangeboren afwijkingen kunnen verkrijgen. Een andere interessante vraagstelling 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 studies beschreven in dit proefschrift 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 hele DES-verhaal, zoals dat beschreven is in dit proefschrift, 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. De tijd zal het leren.