

Mammacarcinoom, oestrogenen en progestagenen

Naar aanleiding van het antwoord op vraag 49 (1973) zou ik het volgende willen opmerken:

Het inzicht in de endocriene relaties van mammacarcinomen was tot voor kort zeer beperkt en berustte op waarnemingen van veranderd gedrag der tumoren na verandering in het endocriene milieu. Dit laatste kon het wegnemen van oestrogene invloeden betreffen (castratie) of van hormoon-systemen (adrenalectomie, hypofysectomie). Echter, ook het toedienen van hormonen kon veranderd tumorgedrag induceren, hetzij een verbetering, hetzij een verslechtering, maar dit kon slechts achteraf empirisch worden vastgesteld.

Hormonen die mammacarcinomen zowel groeiversnellend als -vertragend kunnen beïnvloeden, zijn oestrogenen, stoffen met progesteroneffect, androgenen en corticosteroiden. Ook van prolactine is onder bepaalde voorwaarden een sterk groeibevorderend effect op mammacarcinomen bekend.

Recent onderzoek met mammatumorweefsel in vitro heeft aangetoond dat sommige tumoren van oestradiol, andere van androgenen, weer andere van prolactine afhankelijk zijn voor de overleving als cel- of weefselkweek (GEWANT 1972; SALIH 1972; HOBBS 1973).

Ook zijn er in de laatste tijd vele publikaties verschenen over „oestradiolreceptoren” bij mammacarcinomen waarin gewezen wordt op de versterkte affiniteit voor oestradiol van dat tumorweefsel (KORENMAN 1970; JENSEN 1971; MCGUIRE 1971; KORSTEN 1972; MAASS 1972; ENGELSMAN 1973). Het is echter nog geen uitgemaakte zaak of dit potentiële groei-remming dan wel groeibevordering onder invloed van oestradiol zou betekenen. Zeker is in ieder geval wél dat een bepaald percentage mammacarcinomen door een hormonale stimulus beïnvloed kan worden.

Het is tot nu toe echter niet mogelijk gebleken, vooraf — bij de mamma-amputatie al — vast te stellen hoe die gevoeligheid in het individuele geval ligt. Bovendien is het niet zeker of die hormoonafhankelijkheid ook in metastasen aanwezig zal zijn (JENSEN 1972). Bij de begeleiding en behandeling van patiënten met mammacarcinoom zal dus rekening gehouden moeten worden met de mogelijkheid dát het maligne proces hormoonafhankelijk is. Ook na een in opzet curatieve behandeling zal men op de aanwezigheid van hormonale beïnvloedbare cellen bedacht moeten zijn, en wel gedurende een langere tijd dan de gebruikelijke vijf jaar. Mammacarcinoommetastasen manifesteren zich vaak pas 10 tot 20 jaar na de operatie. Men zal zich in deze periode bij patiënten met mammacarcinoom van veranderingen in het endocriene milieu door hormonale therapie moeten onthouden. Oestradiol wordt niet alleen in de ovaria geproduceerd doch ook in de periferie. Een „blood production rate” van oestradiol bij vrouwen met functionerende ovaria is niet precies bekend. Het valt dan ook niet te zeggen of de dosis synthetisch oestrogeen in een anticonceptief preparaat equivalent is aan de normale produktie of wellicht veel groter. De combinatiepreparaten bevatten alle ethinyloestradiol, zij het in lage dosering. Bij de behandeling van oudere postmenopausale patiënten met mammacarcinoom is juist toediening van een dergelijke dosis (50 µg dd) meestal reeds voldoende

voor het bereiken van een groei-remming! Analoog daaraan zouden andere tumoren versterkte groei te zien kunnen geven.

Van medroxyprogesteron wordt wel bij de behandeling van mammacarcinoom gebruik gemaakt: er zijn daarvan remissies beschreven (BRIGGS 1967; STOLL 1969) doch ook groeistimulering (o.a. MUGGIA 1968). Dit zelfde geldt voor androgene preparaten. Het progestatium lynestrenol dat als „mini-pil” voor anticonceptie gebruikt kan worden, is een 19-nortestosteron-derivaat. In vivo kan het tot oestradiol worden gemetaboliseerd en dus alleen al langs die weg een mammacarcinoom beïnvloeden. Hormonale anticonceptie zowel met combinatiepreparaten als met medroxyprogesteron of lynestrenol is daarom gecontraïndiceerd, evenals behandeling met anabolica of met depot-oestrogenen wegens climacteriële klachten. Een patiënte met een mammacarcinoom in de anamnese komt zeer zeker in aanmerking voor goede anticonceptie. Hiervoor zijn methoden beschikbaar waarbij geen gebruik wordt gemaakt van hormonen of hun synthetische analogen.

Literatuur: Engelsman, E., J. P. PERSIJN, C. B. KORSTEN en F. J. CLETON (1973) *Brit. med. J. II*, 750. — GEWANT, W. C. en I. S. GOLDENBERG (1972) *Surg. Gynec. Obstet.* 135, 81. — HOBBS, J. R., H. SALIH e.a. (1973) *International symposium on human prolactin*, bl. 147. (Onder redactie van J. L. PASTEELS en C. ROBIJN.) *Excerpta Medica*, Amsterdam. — JENSEN, E. V., G. F. BLOCK e.a. (1971) *Nat. Cancer Inst. Monogr.* 34, 55. — JENSEN, E. V. en R. E. DESOMBRE (1972) *Ann. Rev. Biochem.* 41, 203. — KORENMAN, S. G. en B. A. DUKES (1970) *J. clin. Endocr.* 30, 639. — KORSTEN, C. B. en J. P. PERSIJN (1972) *Z. klin. Chem. klin. Biochem.* 10, 502. — MAASS, H., B. ENGEL e.a. (1972) *Amer. J. Obstet. Gynec.* 113, 377. — MCGUIRE, J., J. A. JULIAN en G. C. CHAMNESS (1971) *Endocrinology* 89, 969. — MUGGIA, F. M., P. A. CASSILETH en M. OCHOA (1968) *Ann. intern. Med.* 68, 328. — SALIH, H. e.a. (1972) In vitro oestrogen sensitivity of breast cancer tissue as a possible screening method for hormonal treatment. *Lancet I*, 1198. — STOLL, B. A. (1969) *Hormonal management in breast cancer*, bl. 69. Pitman. Londen. — Vraag 49 (1973) *Ned. T. Geneesk.* 117, 1425.

Groningen, oktober 1973

G. H. M. VAN DER LINDEN

Collega VAN DER LINDEN geeft een samenvatting van experimenten en waarnemingen die wijzen op een mogelijke rol van hormonen bij ontstaan en groei van mammacarcinoom. Hierop zijn we bij het beantwoorden van de vraag over pilgebruik niet ingegaan wegens de beperkingen van de Vragen-Antwoord-rubriek, maar vooral ook omdat er vele vraagtekens zijn te plaatsen bij de klinische betekenis ervan. In zijn onlangs verschenen dissertatie geeft VAN DER LINDEN (1973) dat ook zelf toe: „Bij de huidige stand van zaken moet meestal de endocriene therapie worden ingesteld of gewijzigd op geleide van het al dan niet optreden van een objectieve remissie van het maligne proces.” Dezelfde onzekerheid schemert door in zijn nu ingezonden reactie als hij opmerkt dat „... in ieder geval wel zeker is dat een bepaald percentage mammacarcinoom door een of andere hormonale stimulus beïnvloed kan worden”.

Het niet voorschrijven van de pil is een even serieus advies als het wel voorschrijven; in beide gevallen kunnen de consequenties aanzienlijk zijn. Er bestaan uiteraard zoals VAN DER LINDEN opmerkt niet-hormonale methoden, maar wanneer een zwangerschap gedurende verscheidene jaren voorkomen moet worden, bijvoorbeeld na behandeling voor mammacarcinoom, gaat de geringere anticonceptionele betrouwbaarheid een reëel risico vormen. Op grond van de huidige kennis mogen we de pil geen vrijbrief geven, maar evenmin staat de juistheid vast van de uitspraak: ... zich in deze periode — 10 tot 20 jaar na de operatie — te onthouden van veranderingen in het endocriene milieu, en dus ook van de pil. In een artikel over het gunstig effect van Enovid op fibrokysteuze mamma-afwijkingen wijst ARIEL (1973) op „the paradox of a beneficial effect of breast changes, whether benignant or malignant by the very hormones which many consider to be the principal or contributing causative offenders”. Zolang deze paradox niet is opgehelderd hoede men zich voor categorische uitspraken vóór of tegen hormonale anticonceptie bij mammacarcinoom.

Literatuur: ARIEL, I. M. (1973) Enovid therapy for fibrocystic disease. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 117, 453. — LINDEN, G. H. M. VAN DER (1973) *Oestradiol, ovariumfunctie en mammacarcinoom*, bl. 65. Proefschrift Groningen.

Hormonale therapie van prostaatacarcinoom

In het antwoord op vraag 51 (1973) wordt een dosis van ethinylestradiol (Lynoral) genoemd, waarvan ik mij afvraag of deze naar de huidige maatstaven niet te hoog is. Oorspronkelijk werd door de „Veteran's administration werkgroep” 6 mg stilbestrol per dag aangeraden. Toen bleek dat met deze dosering de overlevingsduur van de patiënten niet langer werd, maar de doodsoorzaak veranderde en meestal van cardiovasculaire aard bleek te zijn, is de onderhoudsdosis op 1 mg teruggebracht. Van de zijde van Organon werd mij meegedeeld dat men aanneemt dat ethinylestradiol ongeveer 20 maal zo sterk werkt als stilbestrol. De onderhoudsdosis zou dan kunnen zijn 1 maal per dag 0,05 mg. Ook BENNETT en zijn medewerkers (1970) adviseerden deze dosis die volgens hen overeenkomt met ongeveer 1½ mg diethylstilbestrol. De in het antwoord aangeraden dosering van ten minste 3 maal 1 tablet à 0,05 mg zou dus ongeveer over-

eenkomen met de oorspronkelijke dosis van 5 mg. Waarden van 0,25 en 0,05 mg werden ook genoemd op het dit jaar gehouden congres van de Société Internationale d'Urologie (S.I.U.) te Amsterdam.

Literatuur: BENNETT, A. H., DOWD, J. B. en J. H. HARRISON (1970) *Surg. Gynec. Obstet.* 130, 505. — Vraag 51 (1973) *Ned. T. Geneesk.* 117, 1548.

Kampen, december 1973

J. S. WIERSEMA

Zoals ook uit het antwoord blijkt, heerst er twijfel over de werkzaamheid van de hormonale therapie, terwijl deze nevenverschijnselen heeft die niet te verwaarlozen zijn. De ter zake ingenomen standpunten in de literatuur en op het 16e congres van de S.I.U. liggen zo ver uiteen dat men ten aanzien van de dosering niet goed van „huidige maatstaven” kan spreken.

Het door collega WIERSEMA aangehaalde onderzoek van de „Veteran's administration werkgroep” heeft veel kritiek ontmoet. Dit onderzoek betrof slechts patiënten met een gevorderd stadium van prostaatacarcinoom (stadium III en IV). Slechts bij 42% van de overleden patiënten werd obductie verricht en bij de overigen werd op grond van de ziektegeschiedenis of van de diagnose op het overlijdensformulier of van de epicrise van de huisarts bepaald of patiënt was overleden aan prostaatacarcinoom dan wel aan cardiovasculaire aandoeningen. VIDOROV uit Sofia berichtte op het 16e congres van de S.I.U. dat de behandelingsresultaten bij lage dosering oestrogenen duidelijk slechter waren. BELT en SCHRÖDER publiceerden in *Der Urologe* in 1971 over een groot aantal patiënten met prostaatacarcinoom: 229 patiënten die met oestrogenen werden behandeld, hadden vaker cardiovasculaire symptomen dan 132 patiënten die geen oestrogenen kregen, doch de dood werd bij de eerstgenoemden in de regel niet veroorzaakt door cardiovasculaire afwijkingen.

De geadviseerde dosering behoeft onzes inziens dan ook geen verandering (wij stelden reeds met het voorbehoud: „de dosering van dit middel kan als volgt zijn...”), maar men zou de zinsnede als volgt kunnen aanvullen: „De dosering van dit middel kan als volgt zijn: gedurende twee weken 3 maal daags 1 mg, daarna verminderen tot 3 à 4 maal daags 1 à 2 tabletten à 0,05 mg. Aan de hand van het verdere klinische verloop kan de dosering geleidelijk worden verminderd tot 1 maal daags 1 tablet à 0,05 mg.

BOEKAANKONDIGINGEN

Huwelijksleeftijd in Nederland. Demografische en sociologische beschouwingen over de dalende huwelijksleeftijd in Nederland. Onder redactie van H. J. HEEREN. 163 bl. Boom, Meppel 1973. Prijs: ingen. f 22,50.

De huwelijksleeftijd in Nederland ondergaat sinds enkele jaren een opmerkelijke daling. Deze daling heeft belangrijke gevolgen voor de samenstelling van de bevolking naar burgerlijke staat, en ook voor het geboortecijfer.

Dit boek bevat — na enkele algemene beschouwingen — een verslag van een onderzoek naar de ontwikkeling van het

Nederlandse geboortenpatroon, dat werd uitgevoerd door de werkgroep-sociologie van bevolkingsvraagstukken van het Sociologisch Instituut van de Rijksuniversiteit te Utrecht. In dit onderzoek werd aandacht besteed aan factoren van sociologische en psychologische aard die op de genoemde daling van invloed kunnen zijn.

Geïnteresseerden in dit onderwerp vinden in dit boek veel „harde” gegevens en daarnaast ook goed geschreven beschouwingen.

CHR. L. RUMKE