

# **Hormonen en kanker**

Rede uitgesproken door

**dr. Curt W. Burger**

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in de  
Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen  
van de Erasmus Universiteit Rotterdam,  
vanwege het Academisch Ziekenhuis Rotterdam,  
met de leeropdracht Vrouwenziekten,  
in het bijzonder de hormoongerelateerde tumoren,  
gehouden op vrijdag 9 juni 2000

Good reasons must, of force, give place to better. (*Shakespeare, Julius Caesar 4, 8*)

© 2000 Curt W. Burger, Amstelveen

*Mijnheer de rector magnificus,  
Dames en heren,*

Van een hoogleraar medisch specialist wordt verwacht dat hij het wetenschappelijk onderzoek voortvarend ter hand neemt, maar hij heeft meer dan alleen een wetenschappelijke taak: een belangrijk, maar vaak ondergewaardeerd onderdeel van zijn opdracht is het onderwijs. Daarnaast zal het ziekenhuis een maximale inzet voor de klinische patiëntenzorg verlangen met inbreng van nieuwe ideeën, bijzondere technieken en opzetten van samenwerkingsverbanden, met als doel de patiëntenzorg op het hoogste niveau te brengen. De laatste jaren is daar nog een nieuw aspect bijgekomen: het management. Elke zichzelf respecterende afdeling kan niet meer zonder een clinicusmanager. Ik zie mijzelf niet alleen als wetenschappelijk hoogleraar, mijn klinische taak is even belangrijk. Zonder patiënten tenslotte geen patiëntgebonden onderzoek.

Vandaag zal ik uitgebreid ingaan op verschillende facetten van het bijzonder hoogleraarschap die mij zijn toevertrouwd door het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit en het Trustfonds. Met zeer veel genoegen heb ik de uitdaging aangenomen en ik wil u graag kennis laten nemen van mijn visie op het wetenschappelijk onderzoek, de patiëntenzorg, in het bijzonder de oncologische gynaecologie in onze Rotterdamse regio, en het onderwijs.

### **Wetenschappelijk onderzoek**

Mevrouw A, een ongewenst kinderloze vrouw van 33 jaar, wordt verwezen naar de oncologisch gynaecoloog vanwege abnormale cysten aan de eierstok. De verwijzende gynaecoloog maakt zich zorgen, want het echobeeld was verontrustend. Mevrouw A onderging enkele maanden eerder in vitro fertilisatie. Bij zo'n IVF-behandeling worden de eierstokken gestimuleerd met hormonen om meerdere eicellen te verkrijgen; deze kunnen na bevruchting worden teruggeplaatst in de baarmoeder. Deze behandeling heeft mevrouw A tweemaal tevergeefs ondergaan. Na uitgebreid vooronderzoek wordt nu in overleg met het echtpaar een conservatieve stagering uitgevoerd. De tumor wordt verwijderd en de baarmoeder en eierstok blijven behouden. Uit het pathologisch onderzoek blijkt dat zich een borderline tumor in de eierstok bevindt. Deze tumoren behoren weliswaar tot de kwaadaardige tumoren, maar de prognose is veel gunstiger dan bij andere vormen van eierstokkanker.

Toen ik nog in Amsterdam werkte hebben wij (in 1992) deze casus gepubliceerd met als boodschap dat er een mogelijke correlatie bestaat tussen hormoontoediening en kanker. Naar onze mening was het heel goed mogelijk na deze diagnose, weliswaar onder strenge controle, de IVF-behandeling voort te zetten. Bij mevrouw A is dat ook gebeurd, en met succes. Nadien heeft zij twee gezonde kinderen gekregen; beide zwangerschappen werden gerealiseerd door IVF. Met de hele familie gaat het nu, bijna tien jaar later, overigens uitstekend.

*Hormonen en kanker.* Dames en heren, het is verleidelijk een relatie te leggen tussen de toegediende hormonen en kanker, en het echtpaar te ontraden door te gaan met IVF. Maar is dit verband toeval of reëel? Zijn de reeds aanwezige slapende kankercellen door de hormoonkuur wakker geworden en aangezet tot ongeremde groei? Of was de tumor reeds aanwezig op het moment van de hormoontoediening. Dit intrigeerde mij bijzonder en deze patiënte is de basis geweest voor mijn huidige onderzoek.

#### OVULATIE-INDUCTIE EN KANKER

Vanaf de jaren tachtig willen we bij voorkeur 'evidence-based medicine' uitoefenen. In goed Nederlands: 'op voldoende bewijzen gebaseerde geneeskunde'. Nergens is echter goed gedefinieerd wat voldoende bewijzen zijn. Casuspresentaties zoals die van mevrouw A zijn geen evidence-based medicine, maar hebben alleen tot doel een probleem te signaleren. Zij zijn vaak de voorlopers van grootschalig onderzoek. In 1992 verscheen de meta-analyse van Alice Whittemore waarin zij waarschuwde dat het risico van eierstokkanker 27 maal verhoogd was bij vrouwen die hormonen hadden gehad om de ovulatie te stimuleren en nadien niet zwanger werden. U begrijpt dat deze publicatie de boel op stelten zette. Denkt u zich de consequenties hiervan in, zo'n hoog risico op kanker. Maar was dat terecht? De Engelse staatsman Benjamin Disraeli zei eens: 'Er zijn drie soorten leugens: leugens, keiharde leugens, en statistiek.' Er waren zeer veel bedenkingen over de statistische aanpak van deze studie van Whittemore. Het verhoogd risico was berekend op slechts 12 vrouwen met eierstokkanker en 1 controle zonder kanker. Bovendien was niet bekend om welke hormonen het ging en welke doseringen gebruikt waren. Verder was niet gecorrigeerd voor de oorzaak van ongewenste kinderloosheid en dat is, zoals ik later zal uitleggen, een zeer belangrijk gegeven dat een duidelijke invloed heeft op het risico van eierstokkanker. Bovendien zullen patiënten die kanker hebben ontwikkeld, zich sneller bepaalde

gebeurtenissen, zoals hormoongebruik, herinneren dan gezonde mensen. Als je deze factoren niet weet is de uitspraak dat hormonen kanker veroorzaken zeer zwak.

Inmiddels was internationaal ook de aandacht gericht op een mogelijk verband tussen hormonen en kanker, en vele case- en cohortonderzoeken naar deze vermeende correlatie volgden: o.a. die van Rossing uit de Verenigde Staten, Venn uit Australië, Modan en Shushan uit Israël en Parazzini uit Italië. Er waren een aantal interessante bevindingen die ik u niet wil onthouden. Uit vier van de acht epidemiologische studies blijkt dat ongewenste kinderloosheid het risico van eierstokkanker verhoogt. Op zijn minst een opmerkelijke bevinding is dat, zonder gebruik van hormonen, ongewenste kinderloosheid op zich het risico verhoogt. Daarenboven stelde Schildkraut vast dat vrouwen met een polycysteus-ovariumachtig syndroom een duidelijk verhoogd risico voor eierstok- en baarmoederkanker hadden. Ongeveer 5% van alle vrouwen in de reproductieve leeftijd lijdt aan dit syndroom, dat gepaard gaat met ongewenste kinderloosheid, verhoogde mannelijke hormonen (androgenen) en een zeer onregelmatige cyclus. Door de kleine aantallen patiënten in alle studies kan helaas het effect van verschillende oorzaken van infertiliteit niet goed bekeken worden.

Infertiliteit is dus een risicofactor, en hormonen dan? Het is opvallend dat een statistisch verantwoorde correlatie tussen ovulatiestimulerende hormonen en eierstokkanker in slechts in één van de zes belangrijkste patiënt-controlestudies gevonden werd. Dat was de genoemde meta-analyse van Whittemore met zo weinig gevallen van eierstokkanker. Tot nu toe zijn u en ik dus nog steeds niet onder de indruk. Laten we eens kijken naar de cohortstudies. Ook hier wordt in slechts één van de zes studies een verhoogd risico gevonden. Gebruik van clomifeencitraat, een oraal ovulatiestimulatiemiddel, langer dan 11 maanden geeft een sterk verhoogd risico op eierstokkanker. Let wel, ook hier betrof het slechts vijf vrouwen. Op basis van deze resultaten kan niet geconcludeerd worden dat het gebruik van ovulatie-inductiehormonen geassocieerd is met een verhoogd risico op eierstokkanker. Wij hoeven ons dus geen zorgen te maken, maar hoe zit het eigenlijk met de biologische verklaring?

### *De biologische verklaring*

Er is wel degelijk biologisch bewijs voor de vermeende correlatie aanwezig. Ik zal u dat aan de hand van de meest gangbare theorieën uitleggen. De eerste theorie uit 1971 van Fathalla beschrijft dat de eisprong in de eierstok zelf de oorzaak is. Steeds optredende beschadiging en

herstel van de buitenste laag van de eierstok zou de kans op kwaadaardige ontaarding vergroten. De tweede hypothese beschouwt verhoogde spiegels in het bloed van gonadotrofine, een ovulatiestimulatiehormoon, als een risicofactor. Deze theorie komt overeen met de bevinding van toename van eierstokkanker na de menopauze, waarbij gedurende deze periode het gonadotrofine in het bloed stijgt als een normaal gevolg van de veroudering. In de derde theorie veroorzaakt de introductie van vreemd-lichaammateriaal via de vagina, baarmoeder en eileider een verhoogd risico. In het verleden werd deze rol toebedacht aan (veelal met asbest) verontreinigd talkpoeder dat gebruikt werd bij het anticonceptiepepparium. Onlangs is nog een interessante vierde theorie toegevoegd. Risch beschreef in 1998 dat androgene stimulatie van het eierstokoppervlak het risico ook kan verhogen, en dat juist progesteron – een ander natuurlijk hormoon dat maandelijks door een premenopauzale vrouw wordt gemaakt – de kans op kanker verlaagt. Deze theorie zou zeer goed passen bij de bevindingen van een aantal studies waarin risicoverhogende factoren gevonden werden die met verhoogde androgeenproductie samenhangen, zoals bij patiënten met een polycysteus-ovariumachtig syndroom, acne en hirsutisme.

De bestaande theorieën en de epidemiologische studies wijzen dus op een mogelijke correlatie tussen infertiliteit, hormoongebruik en kanker. Dit was de basis voor onze OMEGA studie.

#### *De OMEGA-studie*

In Nederland is het gebruik van gonadotrofine, een ovulatie-inductiehormoon, toegenomen van 60.000 ampullen per jaar in 1984 tot bijna 400.000 in 1994. Algemeen wordt aangenomen dat 2,5% van alle levendgeboren kinderen per jaar het resultaat is van toepassing van ovulatiebevorderende medicijnen. Intussen kwam zowel internationaal als nationaal de discussie op gang over de mogelijke relatie tussen hormoongebruik tijdens IVF en kanker. Ik geef u hierbij enkele voorbeelden van de stemming van de onderzoekers tussen 1992 en 1995. Verschillende buitenlandse en Nederlandse auteurs hebben er in hun commentaren op gewezen dat de bewijzen zwak zijn en dat er geen reden is tot ongerustheid. Enkele titels wil ik noemen: 'Infertility drugs and ovarian cancer: red alert or red herring?' van Spirtas uit 1993, 'Fertility drugs zijn geen gonadotrofines' van Evers uit 1993 en 'Do fertility drugs cause ovarian tumors?' van Kaufman uit 1995. Volgens al deze auteurs leverden de resultaten onvoldoende bewijs om het beleid in de toediening van ovulatiestimulerende middelen te veranderen.

De eerste vraag bij de OMEGA studie was natuurlijk of de vier genoemde theorieën over eierstokkanker te combineren zijn met de vermeende correlatie hormonen, IVF en kanker. Vrouwen die IVF ondergaan zijn ongewenst onvruchtbaar en hebben mogelijk, zoals ik u eerder al uitlegde, om die reden een verhoogde kans op kanker. Er wordt een hormoonbehandeling gegeven, vervolgens wordt met een naald in de eierstokken geprikt om voldoende eicellen te verkrijgen. De beschadiging van het eierstokoppervlak kan tot een verhoogde celdeling in de eierstok leiden, hetgeen op zijn beurt weer chromosoomdeleties en genetische veranderingen kan veroorzaken. Deze veranderingen zouden een verlies van tumorsuppressorgenen, bijvoorbeeld p53 (een tumorremmende stof), mogelijk maken. Deze opeenvolging van gebeurtenissen zou tot een kwaadaardige transformatie van de cel kunnen leiden. Tijdens het met een naald aanprikken van de eierstok kunnen bacteriën en slijm uit de vagina in de eierstok worden gebracht. De gestimuleerde meervoudige eicelrijping kan ook aanleiding geven tot een toename van androgeen in het eierstokoppervlak. U ziet dat de theorieën over de het ontstaan van eierstokkanker toepasbaar zijn bij IVF.

Tijdens het schrijven van een artikel in 1993 over de relatie tussen de pil en kanker, kwam ik toevallig in contact met professor Floor van Leeuwen, hoofd van de afdeling epidemiologie van het Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam. Daarna zijn wij de OMEGA studie gestart en hierna is een hechte wetenschappelijke samenwerking ontstaan. Ik hoop en verwacht dat mijn vertrek naar Rotterdam daar geen verandering in zal brengen.

De beginperiode was niet gemakkelijk. In 1994 was Nederland voor dit soort onderzoek nog niet klaar. Samen hebben wij de twaalf IVF-klinieken in Nederland bezocht met het doel een Nederlandse prospectieve cohortstudie te starten. In een jaar tijd hadden alle IVF-klinieken hun toestemming gegeven. Bij deze bedank ik de professoren Bart Fauser, Hans Evers en Egbert te Velde, en de doctors Roel Schats, Peter Van Dop, Arnold Simons, Frans Helmerhorst, Wim Willemsen, Rob Bots, Henk Hogerzijl, Cees Jansen en Bob Leerentveld: zonder jullie medewerking was het nooit mogelijk geweest! Het toenmalige Preventiefonds, thans ZON geheten, zag wel toekomst in dit onderzoek en kende een ruime subsidie toe. Tevens besloten het ministerie van Volksgezondheid en het NKI een steentje bij te dragen en ten slotte was een farmaceutisch bedrijf bereid om een financiële bijdrage te leveren. Met name dit laatste is zeer te waarderen: dit bedrijf heeft het aangedurfd om de langetermijneffecten van zijn eigen medicatie te onderzoeken. Dit is zeker bijzonder, temeer daar andere bedrijven het tot nu toe niet

aandurfd en om hun naam aan dit onderzoek te verbinden. Bang voor de consequenties? Ik vind dat niet alleen de artsen maar ook farmaceutische industrieën de eventuele negatieve consequenties van hun medicatie moeten onderzoeken.

In 1995 zijn wij begonnen met het project Ovariumstimulatie En Gynaecologische Aandoeningen, afgekort als OMEGA. Helen Klip werd als onderzoeker aangesteld en stond voor de bijna onmogelijke taak om in twaalf verschillende IVF-klinieken de medische statussen door te pluizen. Wij kozen voor een langdurige en dure cohortstudie omdat dan de juiste informatie over de oorzaak van infertilitet en de behandeling doorgaans uit de goed gedocumenteerde IVF-status wordt verkregen. Zoals ik al uitlegde, ontbrak het daar juist in de literatuur aan. Vanwege dit tekort aan voldoende follow-up in de literatuur hebben wij het beginjaar van het onderzoek op 1983 gesteld, zodat een ruime vervolgperiode mogelijk was.

Een ander belangrijk aspect is het ontbreken van adequate controlegroepen in de literatuur. Dit is belangrijk om de vraag te kunnen beantwoorden of ongewenste kinderloosheid op zich al een risicofactor is. Daarom kozen wij voor een controlegroep bestaande uit vrouwen met infertilitetproblemen die nooit een IVF-behandeling hadden ondergaan.

Vanwege de sterke effecten van reproductieve factoren op het ontstaan van eierstokkanker, is het van doorslaggevend belang te weten of na de behandeling van de infertilitet zwangerschap is ontstaan. Een spontane zwangerschap jaren na een IVF-behandeling – hetgeen in 10% van de gevallen voorkomt – kan het risico van eierstokkanker verkleinen. Al deze factoren worden in de OMEGA-studie meegenomen.

Na toestemming van alle medisch-ethische commissies werden 14,215 medische statussen, inclusief 44,630 cycli, van alle vrouwen die in Nederland tussen 1983 en 1995 IVF hadden ondergaan, in de OMEGA-studie verwerkt. Dit zou natuurlijk onmogelijk zijn geweest zonder de hulp van datamanagers die ons tussen 1996 en 1999 hebben bijgestaan. Tevens is een vragenlijst opgenomen die door de vrouwen werd ingevuld, zodat de meest actuele gegevens konden worden verwerkt; 6589 infertiele vrouwen die geen IVF hadden gehad, werden als controlegroep in het onderzoek betrokken. Ten slotte zijn vragenlijsten, met actuele vragen over zwangerschappen e.d. aan 18.778 IVF-patiënten en 5600 controlevrouwen verstuurd. In september 1999 werd de invoer van data afgesloten. Evaluatie wordt dit jaar uitgevoerd door koppeling van de data met de Nederlandse Kankerregistratie. Nederland kan zich beroemen op



een uitstekend kankerregistratiesysteem, waarin 98% van alle nieuwe gevallen van kanker wordt verzameld door negen integrale kankercentra.

Natuurlijk zal het OMEGA-onderzoek zich niet alleen beperken tot eierstokkanker. Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Er zijn sterke aanwijzingen dat hierbij hormonen een rol spelen. Infertiliteit lijkt niet samen te gaan met een verhoogd risico op borstkanker. Er is slechts één studie waarin een licht verhoogd risico op borstkanker wordt gevonden bij gebruik van het ovulatiehormoon clomifeencitraat. Het risico van baarmoederkanker is significant verhoogd bij vrouwen die ongewenst kinderloos zijn. Er zijn slechts twee studies bekend waarin de correlatie ovulatiestimulerende hormonen en baarmoederkanker onderzocht werd. In beide studies werd een statistisch verantwoord verhoogd risico van baarmoederkanker gevonden.

Hoe ging de pers om met dit gevoelige onderwerp en met name het nieuwe supermedium, het internet? De patiënt anno 2000 komt met een dik pakket uitdraaien van internet. Zij heeft het al allemaal op een rijtje, de dokter nog lang niet. Het is te betreuren dat Nederlandse sites de OMEGA-studie aanhalen en uitleggen dat verontrustende resultaten ontbreken. Die kunnen er natuurlijk nog niet zijn, want de resultaten worden pas in het najaar van 2000 bekend. Internet kan dus soms ook verkeerde informatie geven. Verder zijn er een aantal Amerikaanse sites met gegevens over lopende onderzoeken. Vrouwen kunnen hun reacties via dit medium kenbaar maken. Opvallend is wel dat de meeste sites het verhoogde risico met clomifeen aanhalen.

In Nederland wordt zeer mondjesmaat over dit onderwerp in de pers gerapporteerd. In het proefschrift van dr. Kirejczyk wordt gesteld dat de techniek van IVF gebrekkig is en dat er veel risico's aan IVF vastzitten; gegevens over bijwerkingen op lange termijn ontbreken. Onderzoekers zouden hun verantwoordelijkheden niet kennen. Boude uitspraken die door de pers in 1996 kritisch becommentarieerd werden. Uitgebreid is deze week geschreven over het onderzoek van Simone Buitendijk, die de IVF kinderen onderzocht. De kinderen zijn iets te licht en worden enkele dagen te vroeg geboren, maar vooralsnog gaat het prima met deze kinderen.

In de OMEGA-studie zal het risico van eierstokkanker, baarmoederkanker, borstkanker en andere vormen van kanker worden onderzocht. Vanaf de zomer van 2000 zullen de resultaten van de OMEGA-studie bekend worden. We zullen dan weten of hormoongebruik in ons onderzoek een verhoogd risico op kanker heeft. Tevens zullen wij antwoord krijgen op de vraag

of infertiele vrouwen een verhoogde kans op kanker hebben. Helen Klip zal in 2001 op dit onderwerp promoveren.

#### *Het IMage-project*

Het aantal follikels, gevuld met eicellen, in de eierstokken daalt van 300.000 op de leeftijd waarop de eerst menstruatie ontstaat, tot een paar 100 op het 50e jaar. Er is geschat dat ongeveer 20% van alle IVF-patiënten met onverklaarbare infertiliteit een lagere follikeldichtheid heeft. Hoge waarden van ovulatiebevorderend hormoon FSH in het bloed kunnen het aantal follikels verminderen; daardoor zou een vrouw eerder in de menopauze kunnen komen. In 1999 zijn wij gestart met een onderzoek naar de veroudering van de eierstok, in samenwerking met de professoren Floor van Leeuwen en Egbert te Velde en dr. Isolde den Tonkelaar. Dit onderzoek moet de vraag beantwoorden of infertiele vrouwen en vrouwen die IVF hebben ondergaan eerder in de menopauze komen. Een subsidieaanvraag is door de International Health Foundation gehonoreerd. De gegevens komen uit het OMEGA onderzoek en alhoewel dit een klein zijpad is van het OMEGA-onderzoek, geeft het ons inzicht in de veranderingen van het ovarium en de cyclus onder invloed van ongewenste kinderloosheid en ovulatiestimulatie. Het onderzoek zal nog drie jaar duren en wordt afgerond met een promotie van drs. Evelien de Boer.

Ik verwacht dat er nog vele andere projecten zullen volgen, omdat de gegevens uit de OMEGA-studie tot aan mijn pensioen te onderzoeken zullen blijven.

#### HORMOON SUBSTITUTIE THERAPIE EN KANKER

Mevrouw B is 47 jaar en heeft al langere tijd abnormaal vaginaal bloedverlies. Zij heeft drie kinderen, werkt parttime en beoefent zeer actief verschillende sporten. Er wordt een kwaadaardige tumor van de baarmoeder vastgesteld; de baarmoeder en beide eierstokken worden verwijderd. Alles verloopt voorspoedig en nabestraling kan gelukkig achterwege blijven. Drie weken na de operatie komt mevrouw B op de poli. Zij houdt het niet meer uit: de hele dag heeft zij opvliegers, haar man vindt haar irritant en de kinderen vinden haar een oude zeur geworden. Zij had in *Libelle* gelezen dat je bij opvliegers hormonen kunt gebruiken om deze klachten te verhelpen. Haar arts bevestigt dit, maar vertelt haar dat je na deze vorm van kanker geen hormonen mag gebruiken omdat deze tumor hormoongevoelig is. Mevrouw B gaat

gedesillustreerd naar huis. Het gaat niet goed met haar. Sporten gaat niet meer, het vrijen lukt helemaal niet meer. Zij is ten einde raad en wil een second opinion.

*Hormonen en kanker.* Dames en heren, dit verhaal staat niet op zichzelf. U kunt het in vele spreekkamers tegenkomen, maar vrij gemakkelijk wordt door veel collega's de correlatie tussen hormoonsubstitutie en kanker gelegd. Op welke gronden? En op welke gronden mag je een vrouw die voor kanker behandeld is, hormoonsubstitutie ontzeggen? Het tweede deel van mijn rede wil ik aan dit onderwerp wijden.

De criticasters onder ons zien de toepassing van hormonen voor vrouwen in de overgang als een ramp. Waarom interfereren in een natuurlijk proces? 'Het is alsof geen enkele vrouw nog kan menopauzeren zonder de hulp van hormoontabletten,' zei dr. Klinge, docente gezondheidszorg aan de universiteit van Maastricht in een interview met *Trouw* van 14 februari j.l. Als je het stuk leest lijkt het wel of wij gynaecologen vrouwen hormonen aanpraten. Het is niet mijn bedoeling hier een pleidooi te houden voor hormoongebruik tijdens of na de menopauze. Ik heb wel zorgen over al die jonge vrouwen met kanker die met ernstige postmenopauzale klachten door het leven gaan. Ik kan het onderwerp dan ook niet helemaal onaangeroerd laten. In Denemarken en Duitsland gebruikt 25% van de vrouwen na de menopauze langdurig hormonen, niet alleen om de klachten te bestrijden maar ook om cosmetische redenen: de huid blijft langer mooi en de borsten worden minder snel slap naarmate je ouder wordt, en wie wil dat niet? In Nederland ligt het langdurig gebruik veel lager, namelijk 3%. Kortdurend hormoongebruik zien we bij 12% van de postmenopauzale vrouwen. Dat aanpraten van hormonen valt in Nederland dus nog wel mee.

Naast de gunstige effecten op de opvliegers en hart- en vaatziekten bestond de vrees voor het vermeende risico op kanker. De vrouwelijke geslachtsorganen bevatten hormoonreceptoren: eiwitten die gestimuleerd kunnen worden door oestrogenen. Deze geactiveerde eiwitten kunnen op hun beurt weer andere processen aanzetten tot de groei van kwaadaardige tumoren. Het was al eind jaren tachtig duidelijk dat maandelijks toevoeging van progesteron aan oestrogenen het risico op baarmoederkanker drastisch verlaagt. Er is echter weinig onderzoek bekend over het verband tussen hormoonsubstitutie en eierstokkanker. Het kan niet worden uitgesloten dat bij langdurig gebruik van meer dan tien jaar het risico licht verhoogd is. Daartegenover staan echter studies die juist een bescherming tegen kanker laten zien. Ik wil hierbij opmerken dat praktisch alle studies tot nu toe de jaren zeventig en tachtig beschrijven, en in die tijd werden voornamelijk

geconjugeerde oestrogenen voorgeschreven. De gevolgen en risico's van de huidige hormoonsuppletiepreparaten kunnen pas dit decennium worden geëvalueerd. Wij moeten nog even geduld hebben. In het algemeen kun je stellen dat de resultaten tot nu elkaar behoorlijk tegenspreken en dat een eenduidige conclusie niet te trekken is.

De vraag is of mevrouw B nu wel of geen hormoonsubstitutie mag. In buitenlandse en Nederlandse klinieken is hierover geen consensus en in de bijsluiter staan hormoonafhankelijke tumoren als contra-indicatie. In principe is dat natuurlijk juist, maar enige nuancering is op zijn plaats. Er zijn namelijk enkele studies waaruit blijkt dat vrouwen na de behandeling van baarmoederkanker langer leven met hormoonsuppletie. Geen probleem dus, we schrijven het voor. Maar, zoals ik echter eerder zei, accepteren wij alleen nog maar 'evidence-based medicine'. Om die reden is in de VS onlangs een gerandomiseerde grootschalige studie gestart, GOG studie nummer 137, waarin onderzocht wordt of hormoonsuppletie gegeven kan worden aan vrouwen die behandeld zijn voor baarmoederkanker, zonder gevaar voor recidiefvorming. Wij hebben vanuit het Academisch Ziekenhuis Rotterdam in samenwerking met de EORTC (een overkoepelende Europese kankerorganisatie) een soortgelijke studie in Europa geïnitieerd. We gaan hierbij onderzoeken of de recidiefkans tijdens en na hormoonsuppletie therapie toeneemt bij vrouwen die behandeld zijn voor baarmoeder- of eierstokkanker. Tevens kijken we daarbij naar de kwaliteit van leven, want daar gaat het tenslotte ook om. Resultaten zullen pas over zes jaar bekend worden, maar misschien wordt dan eindelijk dit mysterie opgelost en kunnen we verantwoord wel of niet substitutie aan deze vrouwen geven.

De laatste patiënte die ik u wil voorstellen is de 44-jarige mevrouw C. Zij voelde een knobbeltje in haar rechterborst. De chirurg stelde borstkanker vast en na de operatie werd zij behandeld met radiotherapie en chemotherapie. Geen geringe behandeling, maar ze had het er graag voor over. Ze wist zeker dat ze de kanker zou overleven. Enkele maanden later kwam zij in de overgang. Het leven werd ondraaglijk. Haar werk kon ze met moeite aan. Via de internist en chirurg kwam zij bij mij. Of ik een oplossing wist, want homeopathie hielp ook al niet en hormonen mocht ze niet gebruiken van de andere specialisten, want daar kon de kanker van terugkomen.

Is deze patiënte terecht hormoonsubstitutie ontzegd? Dit geval ligt veel complexer dan bij mevrouw B met baarmoederkanker. Het is ons nu bekend dat borstkanker een hormoongevoelige kanker is. In 1997 re-analyseerde Beral 51 epidemiologische studies uit 21 landen. Hieruit bleek

dat voor elk jaar dat een vrouw hormoonsubstitutie gebruikt het risico op borstkanker stijgt met 2,3% per jaar. Na vijf jaar hormoon substitutiegebruik is het risico statistisch bewezen verhoogd; in vakjargon uitgedrukt: met een relatief risico van 1,35. Dat betekent dat na vijf jaar gebruik het risico 35% hoger is dan bij iemand die geen hormonen gebruikt. Maar ook een natuurlijk uitstel van de overgang heeft per jaar uitstel een risicoverhoging van 2,8 procent per jaar, en een vrouw die vijf jaar later dan verwacht in de overgang komt heeft ook een risicoverhoging van 35% op borstkanker, zonder dat ze ooit hormonen heeft gebruikt. Na 1997 zijn zowel borstkanker-risicobeschermende als -risicoverhogende studies van hormoonsubstitutie verschenen, met over het algemeen melding van een licht verhoogd risico bij langdurig gebruik.

Over het gunstige effect van hormoonsubstitutie op de kwaliteit van leven bestaat geen discussie. Over het effect van de hormoonsubstitutie op het sterftecijfer ten gevolge van borstkanker blijft nog veel onduidelijk. Vorig jaar verscheen een Zweedse studie van Jernstrom waaruit blijkt dat vrouwen die hormonen voor de behandeling van hun borstkanker hadden gebruikt, een aanzienlijk betere overlevingskans hadden dan vrouwen zonder hormonen. Misschien is de prognose bij vrouwen die hormonen gebruiken wel beter omdat zij onder controle van een arts zijn en een tumor daarom in een vroeg stadium ontdekt wordt. In slechts enkele studies is deze bevinding onderzocht, en dit verdient veel meer aandacht. Hierbij zijn twee belangrijke aspecten te noemen.

Ten eerste blijkt uit sommige studies dat de combinatie van oestrogenen en progesteron, en met name de 19-nortestosteronderivaten, mogelijk het risico van borstkanker ook verhoogt. Dat geldt met name ook voor de preparaten waarbij de combinatie van oestrogenen en progesteron continu wordt gegeven. Voorlopige resultaten uit studies met een ander interessant hormoon, tibolon, laten daarentegen geen verhoogd risico voor borstkanker zien. Ten tweede blijkt dat, in tegenstelling tot wat men vroeger dacht, overgewicht bij hormoongebruik juist een beschermde werking heeft voor borstkanker.

Gezien voornoemde reden is het begrijpelijk dat de meeste dokters het niet aandurven hun patiënten na de behandeling voor borstkanker hormonen voor te schrijven. Maar in vier recente studies die hierover handelen is geen verhoogde kans op een recidief gevonden. Sterker nog, in alle studies hadden vrouwen die hormoonsubstitutie gebruikten een lager risico op borstkankerrecidief. Het zijn echter allemaal retrospectieve studies. Tot op heden durven we nog steeds niet te beginnen met prospectief onderzoek. Waarom niet? De angst is niet gestoeld op

feiten maar op gevoelens. De, weliswaar weinige, literatuur die er is pleit juist in het voordeel van hormoonsubstitutie. Borstkanker wordt meer en meer op jongere leeftijd vastgesteld. Door vroege diagnose en betere behandeling van de primaire tumor en recidieven zullen met name deze jonge vrouwen langer overleven. De kwaliteit van leven zonder hormonen is slecht. Hebben wij voldoende redenen om die vrouwen hormoonsubstitutie te onthouden? Ik vind van niet. Buckle, een historicus, zei eens: 'De grote vijandin der kennis is niet dwaling, maar traagheid.' Dames en heren onderzoekers in Nederland, we hebben lang genoeg gewacht. Laten we de handen ineenslaan en beginnen.

#### *De toekomst*

Het doet mij bijzonder veel genoegen dat mijn opleider, prof. Hans Stolk op 10 november 1978 zijn inaugurele rede hield over de relatie tussen steroidreceptoren en baarmoederkanker. Mijn huidig onderzoek sluit hierop aan. Wat kunnen wij nog in de toekomst verwachten? De werking van de recent ontdekte alfa- en bèta-oestrogenreceptoren is intrigerend. Alfa-receptoren zitten in borst- en baarmoederweefsel. De beta-receptor speelt hierbij een belangrijke rol, alleen is niet bekend op welke wijze. De progesteronreceptoren A en B bevinden zich o.a. in de baarmoeder. Deze verschillende receptoren kunnen ons een beter inzicht geven over de gunstige werking van bijvoorbeeld tamoxifen op borstkanker en ongunstige werking op het endometrium.

Maar ook selectieve hormoonsubstitutie op basis van de aanwezigheid van alfa- en bètareceptoren in de vrouwelijke geslachtsorganen lijkt in de toekomst mogelijk. In de Erasmus Universiteit Rotterdam bestaat grote expertise op het gebied van steroidreceptoren. Ik hoop toekomstig onderzoek met de onderzoekers van onze universiteit te richten op selectieve stimulatie door hormonen op alfa- of beta-receptoren. Zowel voor de patient als de industrie is dit zeer belangrijk. Denkt u zich eens in dat er een hormoon zou bestaan met een gunstig effect op de baarmoeder, dat postmenopauzale klachten doet verdwijnen en de borst geheel ongemoeid laat. Dat is toch precies waar we op wachten! Verder verwacht ik dat binnen enkele jaren hormoon substitutie voor de man beschikbaar komt, niet om de viriliteit zozeer te verhogen, maar meer om de kwaliteit van leven te verbeteren van de ouder wordende man. Wij wachten het met spanning af.

## DE BASALE RESEARCH NAAR DE RELATIE TUSSEN HORMONEN EN KANKER

Basaal onderzoek in het laboratorium behoort tot de hoekstenen van het wetenschappelijk onderzoek en is dus onmisbaar in onze onderzoekslijn "Hormonen en Kanker". Immers, een bevinding die in een patiëntenpopulatie is vastgesteld, kan nu verder worden uitgediept. Baarmoederkanker is een tumor die zich goed leent voor basaal onderzoek in het laboratorium. Het is de meest voorkomende gynaecologische kwaadaardigheid in de westerse wereld. Na chirurgische behandeling is de prognose in het algemeen goed, maar bij een uitgezaaide tumor is zij doorgaans slecht. Een hoge dosis progesteronmedicatie kan in zo'n geval verlenging van leven geven, maar heel zelden genezing. Bovendien heeft progesteron het voordeel dat het de kwaliteit van leven verbetert. Een aantal van deze tumoren kan echter ongevoelig worden voor progesterontherapie. Het lijkt aannemelijk dat bij de overgang van progesteron-gevoelige naar progesteron-ongevoelige groei veranderingen in de expressiepatronen van genen zullen optreden. Het expressieniveau van een aantal bekende oncogenen en tumorsuppressorgenen in de baarmoeder en eventuele veranderingen in deze genen zijn al bekend. Het is van klinisch belang om goed inzicht in deze veranderingen te hebben, zodat wij een andere behandeling kunnen bepalen voor progesteron-ongevoelige kankercellen.

In 1997 is dr. Frans Huikeshoven met dit basaal onderzoek gestart in samenwerking met doctors Leen Blok en Albert Brinkman van de afdeling Endocrinologie en Voortplanting van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Deze onderzoekslijn, gebaseerd op baarmoederkankercellen, is een belangrijke verbinding tussen laboratorium en kliniek. Drs. Ellen Smid-Koopman zal volgend jaar op dit onderwerp promoveren. In het begin van dit jaar is door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek een subsidie toegekend en medio 2000 zal de volgende subsidie worden aangevraagd. Op deze wijze is een langdurige samenwerking gegarandeerd en ik verwacht in de toekomst veel van onze samenwerking.

### **Patiëntenzorg**

#### *De algemene gynaecologie*

De patiëntenzorg van mijn sector omvat de algemene en de oncologische gynaecologie. De algemene gynaecologie van het AZR is een belangrijk onderdeel, omdat het AZR naast een academische functie ook een functie als stadsziekenhuis heeft. De bekkenbodempatiëntiek had vroeger al de speciale interesse van onze afdeling, maar sinds de intensieve samenwerking met de

afdelingen chirurgie en urologie is deze een topklinische zorg geworden. Ik ben verheugd dat de Raad van Bestuur, met extra verpleegkundige ondersteuning, de noodzaak van multidisciplinaire aanpak van dit soort problemen inziet. Dit zal ook een uitstraling naar de regio hebben, zodat tweede- en derdelijns zorg op dit gebied in ons ziekenhuis kan worden gerealiseerd.

### *De oncologische gynaecologie*

In Nederland bestaat een informeel verwijzingspatroon in de oncologische gynaecologie, voornamelijk gebaseerd op persoonlijke contacten. De rol van de Integrale Kankercentra en de overheid hierin is gering. In onze regio hadden voor de integratie, het Dijkzigt in Noord en de Daniel den Hoed op Zuid elk hun eigen adherentiegebied. Bovendien werd op een aantal andere locaties in de Rotterdamse regio derdelijns radicale chirurgie gedaan. In feite was er sprake van een vermenging van een horizontale en verticale verwijzingsstructuur naar de verschillende oncologische centra. Ideaal? Ik vind van niet. In 1997 heeft Rotterdam het integratieplan opgevat, waarbij integratie van het categoriaal ziekenhuis met een academisch ziekenhuis werd gerealiseerd. Rotterdam deed wat Amsterdam met de drie oncologieklinieken heeft verzuimd. Ideaal? Voor de oncologie in de regio wel, voor vele werknemers minder. Voor mij was het echter een belangrijk onderdeel van mijn beslissing om naar Rotterdam te gaan. Maar hier gekomen merkte ik dat het niet allemaal rozengeur en maneschijn was. Ik maakte kennis met het 'Danielgevoel' en het 'Dijkzigtgevoel', met 'wij' en 'zij'. Overigens een heel normaal verschijnsel, want de integratie van twee ziekenhuizen gaat nooit zonder emoties en commoties. Ik begrijp ze wel, maar op een gegeven moment moeten we verder. Het is van eminent belang dat een directie dan de knoop doorhakt. Ik werk, overigens met zeer veel plezier, op beide locaties. Ik reis veel heen en weer tussen Noord en Zuid, ik ken veel Rotterdamse taxichauffeurs en praat geregeld over Feyenoord en Ajax. Ik zal mij inzetten voor de verdere integratie en met name ook die van de verpleging, want juist daar kan integratie een groot voordeel hebben, met name nu er zo'n tekort aan verpleegkundigen is.

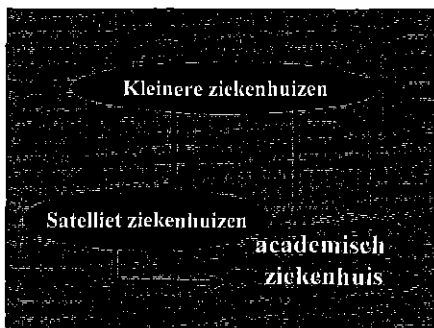
In Nederland was de discussie over de oncologische gynaecologie al jaren geleden binnen onze wetenschappelijke vereniging in gang gezet. Verschillende rapporten over de organisatie van de oncologische gynaecologie hebben vanaf 1994 het daglicht gezien. Zeer binnenkort zal een nieuw rapport door de Werkgroep Oncologische Gynaecologie worden gepresenteerd met



oncologisch gynaecologische aanbevelingen en accreditatierichtlijnen voor de Nederlandse klinieken.

### *Samenwerking*

Ik geloof stellig in samenwerking met de perifere klinieken, zowel binnen als buiten de regio van het Integrale Kankercentrum Rotterdam. Belangrijk hierbij is dat er een relatie met elkaar moet zijn, het moet een win-win-situatie zijn. De tijd dat het centrum in een ivoren toren zit te wachten is gelukkig voorbij. Er staat in Rotterdam en omstreken veel te veranderen. Het Medisch Centrum Rotterdam-Zuid zal een belangrijke grote kliniek worden. In Dordrecht is onlangs een megafusie van verschillende ziekenhuizen gestart. juist door deze grote ziekenhuisformaties zie ik een belangrijk nieuw soort samenwerkingsverband: het centrum met een aantal grote perifere satellietklinieken, tezamen een groep van zes tot acht oncologisch gynaecologen vormend. Rotterdam heeft de unieke situatie dat een aantal goede oncologisch gynaecologen in de periferie werkzaam zijn. Op deze manier creëer je een flexibele groep van operateurs, wat grote voordelen heeft bij ziekte of congres en bovenal beter is voor de patiënt.



In dit concept kunnen kleinere ziekenhuizen hun ingewikkelde patiënten ook naar de satellietkliniek verwijzen. Het satellietziekenhuis heeft immers de expertise in huis die het kleinere ziekenhuis mist. Ook consultatie en meeloperen kunnen gemakkelijker worden gerealiseerd vanuit een grote groep van oncologisch gynaecologen.

Zo kun je sommige functies concentreren en andere spreiden. Oncologische behandelingen zullen veel meer volgens dezelfde protocollen worden uitgevoerd. Opleiding van oncologisch gynaecologen en wetenschappelijk onderzoek kan ook in de satellietklinieken worden uitgevoerd. Ik blijf echter wel onverkort van mening dat radicale chirurgie in het centrum hoort en niet alleen vanwege de dokter, maar zeker ook vanwege de deskundigheid van de verpleegkundigen en andere in oncologie gespecialiseerde medewerkers in het centrum.

Samenwerking in de oncologische gynaecologie kan niet zonder goed overleg met gynaecologisch georiënteerde medisch oncologen, oncologie verpleegkundigen, bekkenchirurgen, urologen, gynaeco-pathologen en radiodiagnosten met speciale kennis van de oncologische gynaecologie. Een voornoemd samenwerkingsverband met satellietklinieken maakt de organisatie van de oncologische gynaecologie in Rotterdam krachtig. Het beeld dat ik u hier schets lijkt misschien een utopie, maar op dit moment zijn deze besprekingen al gestart. Ik ben ervan overtuigd dat wij dit in Rotterdam kunnen realiseren. Nu staat niet meer de dokter centraal, maar de patiënt. De patiënt met kanker heeft recht op de beste behandeling, zo dicht mogelijk bij huis en die hoeft niet altijd perse in een academisch centrum plaats te vinden.

Een ander belangrijk onderdeel dat ik nog wil noemen is het familiale borstkankersyndroomonderzoek van de Daniel den Hoed Kliniek. Dit heeft een grote internationale uitstraling. De gynaecologie heeft hierbij altijd een bescheiden rol gespeeld. Gezamenlijk onderzoek werd in het verleden niet uitgevoerd. Het familiale eierstokkankersyndroom in samenhang met familiale borstkanker zal in de nabije toekomst steeds belangrijker worden. Onze afdeling streeft naar een nauwe wetenschappelijke samenwerking met de groep van prof. Jan Klijn en dr. Carolien Seynave. Mijn speciale aandacht gaat natuurlijk ook uit naar hormoonsubstitutie bij vrouwen met verhoogd risico voor borstkanker.

Last but not least wil ik de klinische samenwerking noemen met de afdelingen Radiotherapie, Hyperthermie en Medische Oncologie. Alhoewel mijn onderzoekslijn niet direct met deze twee vakgebieden te maken heeft, zijn ze onafscheidelijk met de Oncologische Gynaecologie verbonden. Inmiddels is klinisch innoverend onderzoek gestart in samenwerking met Amsterdam en Utrecht. Ik verwacht veel van deze onderzoekslijn, waarbij hyperthermie gecombineerd wordt met chemotherapie en radiotherapie, die misschien een nieuwe dimensie zal

brengen in de behandeling van cervixcarcinoom. Met de afdeling Medische Oncologie zullen nog veel onderzoeksprotocollen worden opgezet en voortgezet.

## Onderwijs

Zoals ik aan het begin van deze rede stelde is het onderwijs vaak het stiefkind van de klinisch hoogleraar. Ten onrechte. Iedere universiteit probeert het beste en het liefste voor haar studenten te zijn, opdat volgend jaar zich nog meer studenten zullen aanmelden. Nog zeer recent schreef dr. Berkel in *Trouw* hoe slecht het er wel aan toe gaat. ‘Studenten leren niet langer kritisch te denken’. Berkels advies is dan ook: “stop dat vertroetelen” Allemaal onzin? Nee, niet helemaal. Iedereen die college aan geneeskundestudenten geeft, weet dat ons hele vak in blokken is ingedeeld. De bijbehorende klapper geeft precies aan in welke boeken hij moet kijken. Hij zal geen bladzijde te veel lezen. De oplossing van een ziektebeeld leert de student met multiple-choicevragen oplossen via a, b, c of d. Maar ’s nachts moet de jonge dokter het alleen doen, zonder multiple-choiceantwoorden. De vraag is of wij onze studenten wel voldoende opleiden om eigen initiatief te ontwikkelen. Dit verdient mijns inziens zeker grote aandacht. De Erasmus Universiteit heeft met het nieuwe plan ‘Erasmus-arts 2007’ al de toon gezet voor een nog betere opleiding.

Een ander punt van zorg is de verdeling van medische studenten. De opleiding wordt minder interessant voor mannen. Dat is niet zo gek: waarom zeven jaar medicijnen studeren als economie in vier jaar kan. En dan het vervolg: na zeven jaar geneeskunde, moet je ploeteren als arts-assistent niet in opleiding voor een bescheiden loon, terwijl je dispuutvriend na vier jaar economie in een zwarte Audi lease-auto rijdt in een goed zittend pak van Armani. Waarom nog medicijnen studeren? Carrière maken in de geneeskunde duurt te lang. Wij zullen iets moeten doen. Vrouwelijke studenten maken nu 65% uit en alleen de mannelijke “diehards” willen nog ons vak uitoefenen.

De opleiding moet korter. De preklinische fase is belangrijk, maar kan naar mijn mening korter. De co-assistent moet zelfstandiger functioneren en niet alleen fungeren als een status-Invulmachinine, uitslageninplakker of bloedmonsterloopjongen. Maar wij moeten ook die mogelijkheid creëren, en hem niet alleen maar laten meelopen, zoals nu nog te vaak gebeurt. Geef hem een helder takenpakket. Na de basisopleiding moet de jonge dokter sneller in opleiding. Laat diegenen die willen promoveren dat vooral doen. Maar diegenen die dat niet

willen, en dat zijn de meesten, moeten snel in opleiding. De gemiddelde afstudeerleeftijd van een specialist ligt nu tussen de 35 en 38 jaar. Om ons vak aantrekkelijk te houden zou dit terug moeten naar een leeftijd tussen 30 en 32 jaar. Ook voor de perifere praktijken is dit een maatschappelijk aanvaardbare leeftijd. Bovendien zou een jongere afstudeerleeftijd ook meer voordelen hebben voor onze vrouwelijke collega's. Nu wordt een kind precies tijdens het schrijven van een proefschrift gepland en de bevalling moet plaatsvinden tijdens stage A en zeker niet tijdens stage B. Het moet maar allemaal net lukken. Maar als je als vrouw op je 38e afstudeert heb je weinig keus; je móet wel zwanger zijn tijdens je opleiding.

U ziet, dit zijn nog maar enkele aspecten die om herbezinning vragen. Het is vijf voor twaalf. We moeten iets doen, anders wordt ons vak uitgehold en het tekort aan huisartsen en specialisten begint nijpend te worden.

### **Dankwoord**

Dames en heren, aan het einde van mijn rede gekomen wil ik graag enige woorden van dank uitspreken. Voor sommigen is dit misschien het moment om wakker te worden, omdat mijn verhaal voor hen te saai was.

Het college van Bestuur van de Erasmus Universiteit, het Bestuur van de Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. In het bijzonder dank ik het bestuur van het Trustfonds voor het instellen van deze bijzondere leerstoel in de Gynaecologie. Samenwerking staat hoog in mijn vaandel en ik zal het uitdragen.

De Raad van Bestuur van het AZR bedank ik voor mijn aanstelling als gynaecoloog. U bent nog niet klaar met mij! U hoort nog van ons, want wij willen groeien.

Voor u staat een clinicus en onderzoeker. Voor mijn vorming ben ik een aantal mensen veel dank verschuldigd. Allereerst de emeritus hooggeleerde Janssens. Beste Jannes, je bent altijd mijn grote voorbeeld geweest. Jouw manier van college geven stak mij al in 1975 aan. Sterker nog, jouw demonstratie aan de studenten van een baarmoeder en eileiders heb ik overgenomen. Ik dank je hiervoor.

Emeritus hooggeleerde Stolk, beste Hans. Jij was mijn opleider. Je leerde ons kalmte te bewaren tijdens moeilijke operaties. In 1985 raadde je mij af om in te gaan op een aanbieding van een perifere maatschap. Ik je advies gevolgd en nu sta ik hier.

Emeritus hooggeleerde Schoemaker, beste Joop. Toen ik in 1981 met onderzoek begon moet je je wel afgevraagd hebben hoe je ooit iets kon maken van dit wetenschappelijk leeghoofd. Wij hadden in onze opleiding niet eens geleerd hoe je een artikel moest lezen. Ik herinner mij de vele avonden bij jou thuis. Elke zin namen we samen door. Ik realiseer mij dat dit soort begeleiding nu niet meer kan. Jouw kritische blik heb ik overgenomen. Voor de onderzoeker is helaas vaak versie 32 pas goed. Ik ben weliswaar niet verdergegaan met de endocrinologie, maar je ziet: ik kan niet zonder hormonen.

Hooggeleerde Kenemans, beste Peter. Twee dagen na mijn promotie in 1987 vroeg je mij of ik bij de gynaecologie wilde komen. Ik deed dat en in 1989 begon ik met de opleiding tot oncologisch gynaecoloog. Dat was het begin van een langdurige samenwerking waar ik met zeer veel genoegen op terugkijk. Ik herinner mij de gezamenlijke operaties, tijdens welke assistenten flauwvielen, maar wij onze humor behielden. In 1991 en 1992 kreeg ik de gelegenheid naar Oostenrijk en de Verenigde Staten te gaan. Aan deze tijd heb ik veel goeds overgehouden. Ik dank je voor de gelegenheid die je mij bood om mij verder te ontplooiën. Vorig jaar moesten onze wegen scheiden terwijl jij mij houden wilde. Het was mijn eigen beslissing om weg te gaan. Onze samenwerking zal hopelijk via het HRT-netwerk blijven.

Zeergeleerde Verheijen, beste René. Vanaf de eerste dag dat jij in Amsterdam kwam heb ik met genoegen met jou samengewerkt. Jouw opmerkingen over mijn onderzoeken waren altijd indringend, opbouwend en oprecht. Je kunt je geen betere collega dan jij wensen. Ik hoop dat we nog veel congressen bezoeken en af toe nog eens samen haute cuisine koken.

Een persoonlijk woord van dank gaat naar de hooggeleerde Helmerhorst. Beste Theo. In het AvL was het niet gelukt om samen te werken. Drieënhalf jaar geleden vroeg je mij of ik in het AZR wilde komen werken. Ik mocht een paar weken nadenken, maar na twintig minuten wist ik het al. Het duurde toch wel enige tijd voordat het zover was, maar wat in een goed vat zit verzuurt niet. Met veel genoegten heb ik de uitdaging aangenomen. Ik heb het naar mijn zin.

Wat is een sectorhoofd zonder staf? De veranderingen in de staf heeft iedereen positief opgevat. Beste Frans Huikeshoven, Wout Huisman, Hans van Geldorp en Mark Vierhout, ik dank jullie daarvoor. Speciaal dank ik Astrid Baalbergen die mij altijd bijstaat in het hectische bestaan tussen de lokaties Daniel en Dijkzigt.

Bij deze bedank ik de operatieafdelingen, de poliklinieken en verpleegafdelingen van de Daniel en het Dijkzigt. Het valt niet mee om met zo'n eigenwijze professor te werken die altijd weer iets nieuws wil.

Het kan altijd nog beter, dat weten de studenten en assistenten en ik dank hen voor het geduld om mij aan te horen.

De patiënten wil ik bedanken voor hun bijdragen aan het wetenschappelijk onderzoek. Zonder hen was al ons klinisch onderzoek onmogelijk

De gynaecologen uit de Rotterdamse regio bedank ik voor hun vertrouwen in mij en voor de mogelijkheid om samen te werken. We gaan ervoor!

Het is jammer dat mijn moeder dit niet meer kan meemaken, ze had hiervan genoten.

Merkwaardigerwijs is het dankwoord aan de familie altijd het sluitstuk van een rede. Dat is eigenlijk gek, want de familie is meestal vanaf het allereerste begin aanwezig. Lieve Bea, Remco en Nicole, zonder jullie had ik hier niet gestaan. Jullie zijn voor mij de drijvende kracht achter de schermen.

Dames en heren, ik hoop u duidelijk te hebben gemaakt wat de titel van deze rede, *Hormonen en kanker*, inhoudt. Zoals u ziet is een klinisch hoogleraar onderzoeker, leraar, dokter en manager tegelijk. Ik ben met deze benoeming een nieuwe uitdaging aangegaan. Ik dank u voor uw aandacht.

Ik heb gezegd.





## Literatuur

Nijman HW, Burger CW, Baak JP, Schats R, Vermorken JB, Kenemans P. Borderline malignancy of the ovary and controlled hyperstimulation, a report of 2 cases. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1971-3.

Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1212-20.

Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331: 771-6.

Rossing MA, Daling JR, Weiss NS. Risk of ovarian cancer after treatment for infertility. *N Engl J Med* 1995; 332: 1302.

Venn A, Watson L, Lumley J, Giles, King C, Healy D. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vivo fertilisation. *Lancet* 1995; 346: 995-1000.

Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1038-42.

Shushan A, Paltiel O, Iscovich J, Elchalal U, Peretz T, Schenker JG. Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. *Fertil Steril* 1996; 65: 13-8.

Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Moroni S, Francheschi S, Crosignani PG. Treatment for infertility and risk of invasive epithelial ovarian cancer. *Hum Reprod* 1997; 12: 2159-61.

Mosgaard FJ, Lidegaard O, Kjaer SK, Schou G, Andersen AN. Infertility, fertility drugs and invasive ovarian cancer: a case control study. *Fertil Steril* 1997; 67: 1005-12.

Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 780-90.

Franceschi S, La Vecchia C, Negri et al. Fertility drugs and risk of epithelial ovarian cancer in Italy. *Hum Reprod* 1994; 9: 1673-5.

Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro-fertilisation. *Lancet* 1999; 354: 1586-90.

Brinton LA, Melton LJ, Malkasian GD Jr, Bond A, Hoover R. Cancer risk after evaluation for infertility. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 712-22.

Fathalla MF. Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasm? *Lancet* 1971; 2: 163.

Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 717-21.

Cook LS, Kamb ML, Weiss NS. Perineal powder exposure and the risk of ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 459-65.

Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1774-86.

Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 554-9.

Klip H, Burger CW, Kenemans P, Van Leeuwen FE. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. *Cancer Causes and Control* 2000; 11: 00-00 (accepted 2000).

Spirtas R, Kaufman SC, Alexander NJ. Fertility drugs and ovarian cancer: red alert of red herring. *Fertil Steril* 1993; 59: 291-3.

Evers JL. Fertility-promoting drugs and ovarian carcinoma. Ned Tijdschr Geneeskd 1993; 137: 1993-4.

Kaufman SC. Do fertility drugs cause ovarian tumors? J Women's Health 1995; 4/3: 247-59.

Burger CW, Bouwma AE, Stellingwerff GC, Kenemans. De pil en kanker van de vrouwelijke geslachtshormonen. Ned Tijdschr Geneeskd 1994; 138, 1: 16-21.

Patricia van der Zalm. Utrechts Nieuwsblad, 14 september 1996.

Patricia van der Zalm. Haarlems Dagblad, 19 september 1996.

Hanneloes Pen. Het Parool, 20 september 1996.

NRC Handelsblad, 1 oktober 1996.

Caroline van Overbeeke. Leidsch Dagblad, 5 september 1996.

Sylvia Huijgen. Brabants Dagblad, 29 maart 1998.

Navot D, Bergh PA, Williams MA, Garrisi GJ, Guzman I, Sandler B, Grunfeld L. Poor oocyte quality rather than implication failure as a cause of age-related decline in female fertility. Lancet 1991; 337: 1375-7.

Te Velde ER. Disappearing ovarian follicles and reproductive age. Lancet 1993; 341: 1125-6.

Beral V, et al. breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet. 1997; 350/9084: 1047-59.

Jernstrom H, Grenander J, Ferno M, Olsson H. Hormone replacement therapy before breast cancer diagnosis significantly reduces the overall death rate compared with never-use among 984 breast cancer patients. *Br J Cancer* 1999; 80(9): 1453-8.

Brewster WR, DiSaia PJ, Grosen EA, McGonigle KF, Kuykendall JL, Creasman WT. An experience with estrogen replacement therapy in breast cancer. *Int J Fertil Women's Med* 1999; 44(4): 186-92.

Natrajan PK, Soumakis K, Garbrell RD Jr. Estrogen replacement therapy in women with previous breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:288-295.

Mahavni V, Buller RE. Estrogen replacement therapy in endometrial and breast cancer survivors. *Clin Obstet and Gynecol* 1999; 452/2: 863-75.

Burger CW, Koomen I, Peters NAJB, Leeuwen FE van, Kenemans P. Postmenopauzale hormonale suppletietherapie en kanker van de vrouwelijke geslachtsorganen en de borst. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141(8): 368-72.

WAGON, WOG-aanbevelingen ten aanzien van de gynaecologische oncologie in Nederland. *NVOG* 11-10-1994.

Advies Toponcologie in Nederland deel II. Commissie-Stuyt. 1996.

Notitie-Klinker. *NVOG* 18 oktober 1996.

Henk van Berkel. *Trouw*, 29 april 2000, pagina 23.

Wijnand Rietman. *Trouw*, 3 mei, 2000, pagina 16.