

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25179>

Please be advised that this information was generated on 2019-05-19 and may be subject to change.

- ³ Walstra GJM, Teunisse S, Gool WA van, Crevel H van. Reversibele dementie bij bejaarde patiënten verwezen naar een polikliniek voor geheugenstoornissen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:376-80.
- ⁴ McKhann G, Drachman D, Folstein MF, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
- ⁵ Visch-Brink EG, Denes G. A European base-line test for word-picture processing. In: Stachowiak FJ, Bleser R de, Deloche G, Kaschel R, Kremin H, North P, et al., editors. *Developments in the assessment and rehabilitation of brain-damaged patients*. Tübingen: Narr, 1993:211-6.
- ⁶ Snowden JS, Goulding PJ, Neary D. Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology* 1989;2:167-82.

- ⁷ Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992; 115:1783-806.
- ⁸ Snowden JS, Neary D, Mann DMA. Fronto-temporal lobar degeneration. Fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. London: Churchill Livingstone, 1996:91-114.
- ⁹ The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:416-8.
- ¹⁰ Hodges JR. *Cognitive assessment for clinicians*. Oxford: Oxford University Press, 1994.
- ¹¹ Caselli RJ. Focal and asymmetric cortical degeneration syndromes. *Neurologist* 1995;1:1-19.

Aanvaard op 31 december 1996

Capita selecta

Vascularisatie en doorbloeding van tumoren als doelwit voor kankertherapie

H.J.J.A. BERNSEN, A.J. VAN DER KOGEL, W.A.J. VAN DAAL EN P.F.J.W. RIJKEN

De huidige behandeling van maligne tumoren richt zich vooral op de selectieve vernietiging of verwijdering van tumorcellen door chemotherapie, radiotherapie of chirurgie. De laatste jaren is er veel aandacht gekomen voor de betekenis van het tumorstroma voor de behandeling van maligne aandoeningen. In dit kader is de rol van het tumorvaatstelsel uitvoerig onderzocht.¹ Dit heeft geleid tot nieuwe diagnostische en therapeutische inzichten; die zullen wij in dit artikel bespreken, evenals enkele morfologische en functionele aspecten van het tumorvaatstelsel. In tabel 1 is schematisch een aantal behandelingsmogelijkheden weergegeven.

ANGIOGENESE EN TUMORGROEI

In het volwassen stadium bevindt het vaatstelsel in de meeste organen zich op capillair niveau in een stabiele fase waarbij de turnover van endotheelcellen buitengewoon gering is.²

(Neo)angiogenese. Tijdens wondgenezing, maar ook bij pathologische processen zoals reumatoïde artritis, psoriasis en diabetische retinopathie en tijdens de groei van solide tumoren, ontstaan nieuwe vaten die zijn geïnduceerd vanuit het bestaande vaatstelsel – bij tumoren vooral vanuit het capillaire en postcapillaire veneuze systeem.¹ Dit proces wordt (neo)angiogenese genoemd; hierbij worden migratie en proliferatie van endotheelcellen naast proteolytische veranderingen van de basale membraan en de extracellulaire matrix waargenomen.

SAMENVATTING

- De groei van veel tumoren is afhankelijk van de inductie van een eigen tumorvaatbed en de doorbloeding van dit vaatsysteem.
- Daarom zijn remming van de vaatgroei en beïnvloeding van de doorbloeding aantrekkelijke mogelijkheden voor tumortherapie, uiteraard in combinatie met op de tumorcellen zelf gerichte behandeling.
- Er is inmiddels een groot aantal angiogeneseremmers ontwikkeld, maar de toepassing is veelal nog experimenteel. Ze remmen endotheelproliferatie en -migratie (angiostatine, suramine, fumagillinederivaten) of voorkomen proteolytische degeneratie van de extracellulaire matrix door producten van de tumor (metalloproteïnasenremmers).
- Wijziging van de bloedsamenstelling (meer oxygenatie door carbogeeninhalatie) of van de tumordoorbloeding (met vasoactieve stoffen zoals flunarizine, verapamil en nicotinamide) kan leiden tot betere werking van chemo- en radiotherapie.
- Er is momenteel onderzoek gaande naar de werkzaamheid van geaccelereerde radiotherapie in combinatie met carbogeeninhalatie en nicotinamidetoediening bij hoofdhalstumoren, blaas- en bronchustumoren en hersentumoren.

Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat de omvang van solide tumoren beperkt blijft tot een grootte van 5-10 mm diameter (ongeveer 10^6 cellen) wanneer deze neoangiogenese niet plaatsvindt.³

Het angiogenetische proces wordt in sterke mate gereguleerd door een aantal polypeptiden, de zogenaamde angiogenetische groeifactoren,⁴ welke mitose en migratie van endotheelcellen stimuleren. Enkele van de bekendste uit deze groep zijn de fibroblastgroeifactor, de vasculair-endotheliale groeifactor, de transformerende groeifactor β , de tumornecrosisfactor en de 'platelet-derived' endotheliale groeifactor. De angiogenetische groeifactoren kunnen geproduceerd worden door vele

Ziekenhuis Canisius-Wilhelmina, afd. Neurologie, Nijmegen.
 H.J.J.A. Bernsen, neuroloog.
 Academisch Ziekenhuis, Instituut voor Radiotherapie, Postbus 9101,
 6500 HB Nijmegen.
 Prof.dr.A.J.van der Kogel, radiobioloog; prof.dr.W.A.J.van Daal, radiotherapeut; ir.P.F.J.W.Rijken, wetenschappelijk medewerker.
 Correspondentie-adres: prof.dr.A.J.van der Kogel.

TABEL 1. Tumorkenmerken (van neoplastisch weefsel zelf en van stroma) en aangrijpingspunten voor antitumortherapie

tumorkenmerk	therapie
neoplastisch weefsel tumorcelproliferatie	chirurgie, radiotherapie, chemotherapie
stroma afbraak door tumorproducten	afbraak tegengaan door metalloproteïnase-remmers; dexamethason
vaatuitgroei	uitgroei tegengaan door angiogeneseremmers*
doorbloeding	doorbloeding stimuleren door carbogeëninhalatie; vasoactieve stoffen (flunarizine, verapamil, nicotinamide)

*Een overzicht van angiogeneseremmers staat in tabel 2.

typen cellen: bijvoorbeeld door endotheelcellen, gladde spiercellen in de vaatwand, monocytten en macrofagen, maar ook door tumorcellen. Recentelijk is overigens aangetoond dat tumorcellen niet alleen vaatgroei bevorderende stoffen produceren, maar ook vaatgroei blokkerende factoren,^{5,6} waarvan de aan plasminogeen verwante stof angiostatine momenteel zeer in de belangstelling staat.

Extracellulaire matrix. Gelijktijdig met de uitgroei van vaten ontstaan er ook veranderingen in de extracellulaire matrix en de vasculaire basale membraan. Afbraak geschiedt door de activering van proteolytische enzymen, waaronder de familie van de matrixmetalloproteïnase (bijvoorbeeld collagenase) en ook de plasminogeenactivator. Matrixmetalloproteïnase zijn betrokken bij proteolytische veranderingen in de extracellulaire matrix en zijn voor hun functioneren afhankelijk van de aanwezigheid van koper en zink.

Remming van de afbraak vindt weer plaats door inhibitoren van de proteïnase en van de plasminogeenactivator. Op deze wijze wordt door de extracellulaire matrix een weg gebaad voor uitgroeiende bloedvaten, terwijl tevens de noodzakelijke mechanische weefselondersteuning gewaarborgd blijft.

Alhoewel wij hiermee slechts op summiere wijze het angiogenetische proces hebben geschetst, moge duidelijk zijn dat er sprake is van gecompliceerde interacties tussen de diverse celtypen, de extracellulaire matrix en de groeifactoren om vaatuitgroei mogelijk te maken. Waarschijnlijk zijn een exacte regulatie van de hoeveelheid groeifactoren en van het tijdstip waarop ze vrijkomen alsmede de hierop afgestemde aanpassingen in het micromilieu van groot belang. Naast angiogenetische stoffen worden ook antiangiogenetische stoffen gevormd om zodoende gebalanceerde vaatgroei mogelijk te maken. In pathologische omstandigheden vindt ontregeling van dit proces plaats, leidend tot overmatige en vaak ook ondoelmatige vaatproliferatie.

MORFOLOGIE EN FUNCTIE VAN TUMORVATEN

In morfologisch opzicht kunnen er grote verschillen bestaan tussen tumorvaatweefsel en normale vaten; zo kan

er in tumorvaatweefsel sprake zijn van een veranderde vaatarchitectuur en van een toegenomen doorlaatbaarheid van de vaatwanden door dehiscenties in de onderlinge contacten van endotheelcellen.⁷⁻⁹ Vaak kunnen hierdoor grotere moleculen het endotheel vanuit het lumen en terug passeren dan mogelijk is in het vaatstelsel van het oorspronkelijke weefsel.¹⁰

Morfologische vaatafwijkingen hebben vanzelfsprekend ook grote consequenties voor de doorbloeding van de tumor. Tumoren worden vooral van bloed voorzien via het zogenaamde 'steal'-fenomeen, waarbij bloed uit de normale circulatie weggezogen wordt.¹¹ De afwijkende vaatarchitectuur, het ontbreken van voldoende contractiele capaciteit om een adequate perfusiedruk te handhaven, andere geometrische verhoudingen en de toegenomen vaatpermeabiliteit leiden tot een verhoogde interstitiële weefseldruk in centrale delen van het tumorweefsel. Een onvolledige of vaak intermitterende doorbloeding van het tumorvaatstelsel is het gevolg hiervan.¹²

Door wisselende en vaak onvolledige perfusie van het vaatstelsel ontwikkelen zich in een tumor gebieden met weefselhypoxie en necrose.¹³ Slecht geperfundeerde en hypoxische gebieden kunnen niet door chemotherapeutica bereikt worden en zijn tevens ongevoeliger voor radiotherapie. Repopulatie van de tumor vanuit de hypoxische gebieden kan therapieresistentie in hoge mate in de hand werken.

De laatste jaren is er ook veel onderzoek gedaan naar de mate van vascularisatie, uitgedrukt in vaaddichtheid, en naar het biologische gedrag van een tumor. Het is vast komen te staan dat er in vele gevallen een relatie bestaat tussen vaaddichtheid, prognose en metastaseringsvermogen van een tumor.¹⁴ Deze relatie kan echter niet altijd aangetoond worden.¹⁵ Wellicht speelt hierbij toch een rol dat de wijze waarop de vaaddichtheid wordt gemeten niet gestandaardiseerd is, waardoor een subjectieve beïnvloeding van de uitslagen niet te vermijden is.^{9, 14}

THERAPIE GERICHT OP HET VAATSTELSEL

Het besef dat het tumorvaatstelsel voor uitgroei van de tumor van wezenlijk belang is, heeft ertoe geleid dat men de mogelijkheden van vaatgroei remming nader is gaan onderzoeken. Daarnaast heeft de modulatie van de tumordoorstroming veel aandacht gekregen. Men kan wat dit laatste betreft zowel denken aan vermindering van perfusie om zodoende minder gunstige metabole omstandigheden voor tumorproliferatie te creëren als aan toename van perfusie met dientengevolge een verbeterde gevoeligheid voor radio- en chemotherapie. Enkele recente ontwikkelingen worden in het navolgende besproken.

ANGIOGENESEREMMERS

Indien een tumor voor zijn uitgroei voor een (groot) deel afhankelijk is van een meegroeiend vaatbed, ligt het voor de hand om de vaatgroei te remmen en zodoende tumorexpansie te voorkomen. Met deze gedachte heeft men de laatste jaren talloze stoffen ontwikkeld met een antiangiogenetische werking door inhibitie van de endo-

theelceldeling of -migratie en door verhindering van veranderingen in de extracellulaire matrix of de basale membraan.^{16 17} Vaak interfereren deze stoffen op receptorniveau met de bekende angiogenetische groeifactoren. Voorbeelden van fibroblastgroeifactor-antagonerende stoffen zijn heparine en synthetische heparine-derivaten. De stof suramine remt de binding van een aantal groeifactoren, zoals de fibroblastgroeifactor en de plaatjesgroeifactor, op receptorniveau en heeft inderdaad ook angiostatische eigenschappen. Monoklonale antilichamen gericht tegen de vasculair-endotheliale groeifactor zijn eveneens in staat om vaatgroei in tumoren te remmen; dit is aangetoond in verschillende diermodellen van humane tumoren.

Verschillende schimmelproducten blijken een angiogeneseremmend effect te hebben, zoals fumagilline (afkomstig van de schimmel *Aspergillus fumigatus* (Frese-nius-stam)) en fumagillineanaloga (onder andere de stof AGM-1470). Deze stoffen onderdrukken de uitgroei van verschillende soorten van tumoren bij proefdieren door interferentie met het delingsproces van endotheelcellen. Met behulp van genetische technieken zijn insufficiënte receptoren voor de vasculair-endotheliale groeifactor op endotheelcellen tot uiting gebracht; deze receptoren belemmeren eveneens de tumorvaatgroei en blijken in proefdiermodellen een sterk remmend effect te hebben op de tumorgroei.¹⁸

De werking van interferon alfa zoals waargenomen bij hemangio-endotheliomen berust eveneens op een angiogeneseremmend effect.

Remming van matrixafbraak. Een andere manier om uitgroei van vaten te remmen is het voorkómen van proteolytische degeneratie van de extracellulaire matrix door inhibitoren van metalloproteïnasen. Deze inhibitoren zijn in staat om tumorangiogenese te blokkeren, zoals experimenten in vivo en in vitro reeds hebben aangetoond. Koperdepletie door penicillamine en daardoor remming van de functie van de metalloproteïnasen blijkt bij experimentele hersentumoren eveneens remming van het angiogenetische proces en ook tumorgroei te veroorzaken.

Interessant is in dit verband dat dexamethason, een stof die veel gebruikt wordt bij de behandeling van oedeem bij hersentumoren, in hersentumormodellen een reductie van het aantal tumorbloedvaten bleek te bewerkstelligen. Men denkt dat dit effect ook zou kunnen berusten op inhibitie van proteolytische processen bij de angiogenese (reductie van plasminogeenactivator-activiteit).

Tumoreigen vaatgroeiremmers. Opmerkelijk is het feit dat tumorcellen zelf ook angiostatische stoffen naast angiogenetische factoren vormen.^{5 6} Recentelijk is een dergelijke stof, angiostatine genaamd, bij experimentele diertumoren geïsoleerd.⁵ Bij verschillende humane tumoren en diertumoren werd onder experimentele omstandigheden door toediening van angiostatine een krachtige en langdurige reductie van de tumorgroei bereikt ten gevolge van vaatgroei-suppressie. Bij dit effect werd geconstateerd dat de proliferatie van de tumorcellen in de behandelde tumoren niet was afgenomen, maar

dat de apoptose (geprogrammeerde celdood) sterk was toegenomen.

In tabel 2 zijn enige onlangs in publicaties besproken angiostatische stoffen genoemd, met hun effecten in vitro en in vivo.^{16 17} Inmiddels loopt er een aantal fase-I- en -II-onderzoeken met antiangiogenetische stoffen zoals AGM-1470, metalloproteïnasen-inhibitoren, thalidomide, plaatjesfactor 4 en linomide; deze stoffen worden bij verschillende solide tumoren uitgetest.¹⁹

TABEL 2. Overzicht van enkele recentelijk beschreven antiangiogenetische stoffen^{16 17}

stof	werking	
	in vitro	in vivo
AGM-1470 (= TNP-470), fumagilline-derivaten	inhibitie van EC-proliferatie	inhibitie van tumorgroei bij proefdieren
penicillamine		inhibitie van tumorgroei in hersentumormodel
TIMP	inhibitie van metalloproteïnasen en van EC-migratie	inhibitie van vaatgroei in CAM-assay
retinoïden		inhibitie van tumorgroei in proefdieren en CAM
suramine	inhibitie van EC-proliferatie of buisvorming	inhibitie van door FGF geïnduceerde vaatgroei in CAM
suramine-analoga		
minocycline	inhibitie van EC-proliferatie	
epomycine	inhibitie van EC-proliferatie	remming van angiogenese in CAM
thalidomide		inhibitie van door FGF geïnduceerde angiogenese in cornea van het konijn
antilichamen tegen VEGF, blokkering van productie van VEGF	geen remming van tumorcelproliferatie, wel van EC-proliferatie	inhibitie van angiogenese in humane tumoren groeiend in proefdieren
tamoxifen		inhibitie van tumorgroei en van vaatgroei in humaan mammacarcinoom, in muis geïmplantend
angiostatine	inhibitie van EC-proliferatie	inhibitie van angiogenese in tumormodel bij proefdieren
interferon alfa-2	inhibitie van EC-proliferatie	inhibitie van choroïdale neovascularisatie
plaatjesfactor 4	inhibitie van EC-proliferatie	behandeling van hemangio-endotheliomen
dexamethason	inhibitie van EC-proliferatie en -migratie	remming van tumorgroei in diermodel van humaan coloncarcinoom
linomide	in-vitroremming van EC-migratie; toxisch voor EC	inhibitie van angiogenese bij proefdieren en hersentumormodel

EC = endotheelcellen; TIMP = weefselremmers van metalloproteïnasen; CAM = chorioallantoïsmembraan (van het bebroede kippenei), een veelgebruikt model voor bestudering van de mate van angiogenese; FGF = fibroblastgroeifactor; VEGF = vasculair-endotheliale groeifactor.

VERBETERING VAN DE OXYGENATIE; WIJZIGING VAN DE TUMORDOORBLOEDING

Naast angiogeneseremmende behandelingen kunnen ook wijzigingen van de bloedsamenstelling of van de doorbloeding van tumorvaten leiden tot remming van de tumorgroei. Het is een bekend gegeven dat een matige oxygenatie van weefsels leidt tot een toename van de resistentie tegen radiotherapie (het beschadigende effect van radiotherapie berust namelijk onder meer op de vorming van reactieve zuurstofradicalen). Verandering in de oxygenatietoestand van tumorweefsels kan worden bereikt door anemie te behandelen of door de patiënt carbogeen te laten inademen (95% O₂ en 5% CO₂); dit laatste verbetert de oxygenatie in tumoren door een toegenomen doorbloeding van tumorweefsel. Verder leidt carbogeeninhalatie tot een verhoogde saturatie van oxyhemoglobine, een rechtsverschuiving van de oxyhemoglobinedissociatie-curve en stimulering van de ademhaling.²⁰

Verbetering van de tumordoorbloeding kan ook geschieden door activering van niet-doorstroomde tumorvaten, bijvoorbeeld door het gebruik van vasoactieve stoffen zoals flunarizine, verapamil,²¹ en nicotinamide.²² Pentoxifylline is een stof die de vervormbaarheid en flexibiliteit van zowel erythrocyten als leukocyten gunstig beïnvloedt en daarmee de doorstroming in capillairen verbetert. Tevens voorkomt deze stof trombocytengregatie.²³ Nicotinamide versterkt bij verschillende experimentele tumoren de perfusie en daarmee ook de gevoeligheid voor radio- en chemotherapie. Combinaties van de verschillende methoden ter verbetering van de weefseloxygenatie hebben hun werkzaamheid bij proefdiermodellen reeds bewezen.

De beschreven bevindingen hebben recentelijk geleid tot de ontwikkeling van een aantal klinische onderzoeken waarin geaccelereerde radiotherapie (dat wil zeggen radiotherapie volgens een verkort fractioneringsschema) in combinatie met carbogeeninhalatie en nicotinamidetoediening toegepast wordt bij hoofdhalstumoren, blaas- en bronchustumoren en hersentumoren. De eerste resultaten van deze 'accelerated radiotherapy with carbogen and nicotinamide' (ARCON)-onderzoeken wijzen erop dat deze behandeling goed verdragen wordt en bovendien dat er een spectaculaire verbetering is van locoregionale tumorcontrole in hoofdhalstumoren (J.H.A.M. Kaanders, schriftelijke mededeling, 1996).^{24 25}

CONCLUSIE

Bij solide tumoren lijkt beïnvloeding van de micro-omgeving waarin de tumor is ingebed een aantrekkelijk onderdeel van de therapie te kunnen vormen. Resistentieproblemen worden omzeild en waarschijnlijk kan de therapie bij vele typen van tumoren worden toegepast. In dit kader is afremming van de groei van het vaatstelsel van de tumor dan wel verandering van de tumordoorbloeding een reële behandelingsmogelijkheid geworden, alhoewel tot op heden de klinische toepassingen nog beperkt zijn.¹⁹ Vanzelfsprekend dient deze behandelingsopzet gecombineerd te worden met een op de tumorcel zelf gerichte behandeling om maximaal effect te berei-

ken, daar vaatgroeiremming of verandering in tumordoorbloeding niet leidt tot een volledige vernietiging van de tumorcellen zelf.

Deze publicatie is totstandgekomen met ondersteuning van het Koningin Wilhelmina Fonds.

ABSTRACT

Vascularization and perfusion of tumours as targets for cancer treatment

– Many tumours depend on the formation of an own vascular system to support progressive tumour growth. This is accomplished through induction of vessel growth from pre-existing vessels, a process called neo-angiogenesis.

– Therefore, inhibiting neo-angiogenesis and modulating tumour perfusion constitute attractive possibilities for tumour therapy, combined, of course, with treatment aimed at the tumour cells themselves.

– By now many angiogenesis inhibitors have been developed, but their use is mostly still experimental. They inhibit endothelial proliferation and migration (fumagillin derivatives, angiostatin, suramin) or prevent proteolytic degeneration of the extracellular matrix by products of the tumour (metalloproteinase inhibitors).

– Improving tumour oxygenation and perfusion by carbogen inhalation and nicotinamide or vasoactive agents (flunarizine, verapamil, nicotinamide) enhances the effects of radiotherapy and improves delivery of chemotherapeutic agents to the tumour.

– Research is currently in progress into the efficacy of accelerated radiotherapy in combination with carbogen inhalation and administration of nicotinamide in tumours of the head and neck, bladder, bronchi and brain.

LITERATUUR

- 1 Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987;235:442-7.
- 2 Hobson B, Denekamp J. Endothelial proliferation in tumours and normal tissues continuous labelling studies. *Br J Cancer* 1984;49:405-13.
- 3 Gimbrone MA, Cotran R, Leapman S, Folkman J. Tumor growth neovascularization an experimental model using rabbit cornea. *J Natl Cancer Inst* 1974;52:413-27.
- 4 Klagsbrun M. Regulators of angiogenesis: stimulators, inhibitors, and extracellular matrix. *J Cell Biochem* 1991;47:199-200.
- 5 O'Reilly MS, Holmgren L, Chen C, Folkman J. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nature Med* 1996;2:689-92.
- 6 Meir EG van, Polverini PJ, Chazin VR, Su Huang J, deTribolet N, Cavenee WK. Release of an inhibitor of angiogenesis upon induction of wild type p53 expression in glioblastoma cells. *Nat Genet* 1994;8:171-6.
- 7 Steinberg F, Konerding MA, Streffer C. The vascular architecture of human xenotransplanted tumors: histological, morphometrical, and ultrastructural studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990;116:517-24.
- 8 Grunt TW, Lametschwandtner A, Karrer K. The characteristic structural features of the blood vessels of the Lewis lung carcinoma. A light microscopic and scanning electron microscopic study. *Scann Electron Microsc* 1986;11:575-89.
- 9 Bernsen HJJA, Rijken PFJW, Oostendorp T, Kogel AJ van der. Vascularity and perfusion of human gliomas xenografted in the athymic nude mouse. *Br J Cancer* 1995;71:721-6.
- 10 Jain RK. Determinants of tumor blood flow: a review. *Cancer Res* 1988;48:2641-58.
- 11 Zlotecki RA, Baxter LT, Boucher Y, Jain RK. Pharmacologic modification of tumor blood flow and interstitial fluid pressure in a human tumor xenograft: network analysis and mechanistic interpretation. *Microvasc Res* 1995;50:429-43.

- ¹² Trotter MJ, Acker BD, Chaplin DJ. Histological evidence for non-perfused vasculature in a murine tumor following hydralazine administration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;4:785-9.
- ¹³ Vaupel P, Fortmeyer HP, Runkel S, Kallinowski F. Blood flow, oxygen consumption, and tissue oxygenation of human breast cancer xenografts in nude rats. *Cancer Res* 1987;47:3496-503.
- ¹⁴ Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1995;36:169-80.
- ¹⁵ Siitonen SM, Haapasalo HK, Rantala IS, Helin HJ, Isola JJ. Comparison of different immunohistochemical methods in the assessment of angiogenesis: lack of prognostic value in a group of 77 selected node-negative breast carcinomas. *Mod Pathol* 1995;7:745-52.
- ¹⁶ Fan TP, Jaggard R, Bicknell R. Controlling the vasculature: angiogenesis, anti-angiogenesis and vascular targeting of gene therapy. *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:57-66.
- ¹⁷ Auerbach W, Auerbach R. Angiogenesis inhibition. A review. *Pharmacol Ther* 1994;63:265-311.
- ¹⁸ Millauer B, Longhi MP, Plate KH, Shawver LK, Risau W, Ullrich A, Strawn LM. Dominant-negative inhibition of Flk-1 suppresses the growth of many tumor types in vivo. *Cancer Res* 1996;56:1615-20.
- ¹⁹ Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995;333:1757-63.
- ²⁰ Chaplin DJ, Horsman MR, Aoki DS. Nicotinamide, fluosol DA and carbogen: a strategy to reoxygenate acutely and chronically hypoxic cells in vivo. *Br J Cancer* 1991;63:109-13.
- ²¹ Vaupel P, Menke H. Effects of various calcium antagonists on blood flow and red blood cell flux in malignant tumor. *Prog Appl Microcirc* 1989;14:88-103.
- ²² Horsman MR, Kristjansen PEG, Mizuno M, Christensen KL, Chaplin DJ, Quistorff B, Overgaard J. Biochemical and physiological changes induced by nicotinamide in a C3H mouse mammary carcinoma and CDF1 mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:451-4.
- ²³ Lee I, Levitt SH, Song CW. Improved tumour oxygenation and radiosensitization by combination with nicotinamide and pentoxifylline. *Int J Radiat Biol* 1993;64:237-44.
- ²⁴ Kaanders JHAM, Pop LAM, Marres HAM, Maaßen RWM van der, Kogel AJ van der, Daal WAJ van. Radiotherapy with carbogen breathing and nicotinamide in head and neck cancer: feasibility and toxicity. *Radiother Oncol* 1995;37:190-8.
- ²⁵ Denekamp J, Fowler J. ARCON; current status. *Acta Oncol (ter perse)*.

Aanvaard op 1 november 1996

Postmenopauzale hormonale suppletie therapie en kanker van de vrouwelijke geslachtsorganen en de mamma

C.W.BURGER, I.KOOMEN, N.A.J.B.PETERS, F.E.VAN LEEUWEN EN P.KENEMANS

Vrouwen met klachten ten gevolge van oestrogeendeficiëntie kunnen worden behandeld met hormonale suppletie therapie (HST). HST kan bestaan uit oestrogeensuppletie therapie (EST) of oestrogeen- en progesteeron suppletie therapie (EPST). In Nederland wordt 12% van de vrouwen van 45-60 jaar behandeld met HST.¹ Hoewel de voordelen van HST bekend zijn (vermindering van climacteriële klachten, osteoporose en coronaire hartziekten en mogelijk bescherming tegen de ziekte van Alzheimer), is er ook angst voor het ontstaan van kanker van de vrouwelijke geslachtsorganen en de borst aangezien zich in deze organen receptoren voor geslachtssteroiden bevinden. In dit overzicht bespreken wij de methodologisch verantwoorde onderzoeken naar het risico van kanker aan endometrium, ovarium en mamma bij postmenopauzale HST met orale, voornamelijk geconjugeerde oestrogenen, niet continu toegediend. Het risico wordt uitgedrukt als het relatieve risico (RR) van vrouwen die HST gebruiken ten opzichte van vrouwen die dat niet doen. Ook wordt in dit artikel getracht de vraag te beantwoorden of het verantwoord is HST voor te schrijven aan vrouwen die behandeld zijn wegens gynaecologische kanker of borstkanker.

SAMENVATTING

- Gebruik van oestrogeensuppletie therapie (EST) vergroot het relatieve risico (RR) op endometriumcarcinoom aanzienlijk, vooral langdurig gebruik (RR: 9,5; 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 7,4-12,3). Toevoeging van een progestageen doet dit toegenomen risico geheel of voor een groot deel teniet.
- Het kan niet worden uitgesloten dat langdurig gebruik van EST het risico op ovariumcarcinoom vergroot.
- Het risico op mammacarcinoom is vergroot na langdurig (\geq 5 jaar) gebruik van EST (RR: 1,23; 95%-BI: 1,08-1,40) en licht vergroot tijdens het gebruik. Toevoeging van een progestageen verlaagt dit toegenomen risico niet.
- Tussen het gebruik van EST en cervixcarcinoom is geen relatie aangetoond.
- EST korter dan 5 jaar kan veilig worden voorgeschreven aan vrouwen met climacteriële klachten. Toevoeging van een progestageen is nodig indien de uterus in situ is.
- Hormonale suppletie therapie is af te raden bij vrouwen behandeld voor mammacarcinoom, kan worden overwogen bij jonge vrouwen behandeld voor endometrium- of ovariumcarcinoom met een goede prognose en ernstige climacteriële klachten en lijkt gerechtvaardigd bij vrouwen die behandeld zijn voor cervixcarcinoom.

HORMONALE SUPPLETIETHERAPIE EN HET RISICO OP ENDOMETRIUMCARCINOOM

In een recent patiënt-controleonderzoek werd bij vrouwen die ooit EST gebruikt hadden een RR voor endometriumcarcinoom van 3,0 (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 1,7-5,1) gevonden (tabel).² Bij EST > 10 jaar was het risico in een meta-analyse veel sterker verhoogd (RR: 9,5; 95%-BI: 7,4-12,3).⁴ Vijf jaar of langer na

Academisch Ziekenhuis, afd. Verloskunde en Gynaecologie, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam.

Dr.C.W.Burger en prof.dr.P.Kenemans, gynaecologen.

Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

Mw.dr.ir.F.E.van Leeuwen, epidemioloog.

Vrije Universiteit, faculteit der Geneeskunde, Amsterdam.

I.Koomen en N.A.J.B.Peters, medisch studenten.

Correspondentie-adres: dr.C.W.Burger.