

## **Groeiremming bij lange meisjes (samenvatting)**

Evelyn Schaafsma; Leander Wemmenhove; Lolkje de Jong-van den Berg

### **Achtergrond en aanpak**

Vanaf 1959 tot halverwege de jaren '70, zijn in Australië lange meisjes met DES behandeld om hun groei te remmen. Een deel van deze vrouwen heeft, samen met vrouwen die behandeld zijn met ethinylestradiol voor dezelfde indicatie, een organisatie (Tall Girls Inc.) opgericht om het onderzoek naar de behandeling en haar effecten te bestuderen. Naar aanleiding van berichten uit Australië, besloot het DES Centrum om de Wetenschapswinkel voor Geneesmiddelen in te schakelen om erachter te komen of er in Nederland bij de behandeling van grote gestalte ook gebruik is gemaakt van diethylstilbestrol (DES).

De centrale vraag van het onderzoek is dan ook *'Is er in Nederland DES gebruikt bij de behandeling van 'tall girls'?*. Om een antwoord op deze vraag te krijgen hebben we een literatuur- en een veldonderzoek verricht. Het literatuuronderzoek bestond uit het bestuderen van handboeken over groei en groeistoornissen, later werd naar specifiekere literatuur gezocht over de behandeling van groeistoornissen, in het bijzonder grote gestalte. (via databestanden Embase en Medline, via Tall Girls Inc. en Klub Lange Mensen). Het veldonderzoek bestond uit het interviewen van zeer ervaren of gepensioneerd kinderartsen (kinderendocrinologen). Naast de vraag of DES gebruikt is bij deze behandeling, heeft het onderzoek zich ook gericht op de *behandeling in het algemeen*, de meningen van de *artsen*, de meningen van de *patiënten en ouder(s)*, de mogelijke *lange termijn-effecten* van de behandeling en opzetten van een vervolgonderzoek.

### **Samenvatting van de resultaten en discussie**

#### **Methode**

Terugkijkend bleek het tijdrovender dan verwacht om met betrokkenen in contact te komen. Vooral het opsporen van in het verleden behandelde vrouwen bleek een moeilijke aangelegenheid. Als we hier meer tijd voor uit hadden getrokken in het begin hadden we wellicht het perspectief van de meisjes van toen beter kunnen belichten. Ditzelfde geldt voor hun ouders/moeders.

Ook hadden we meer aandacht moeten besteden aan het *Marfan-syndroom*. Uit de literatuur concludeerden we echter dat voor deze vrouwen geen specifieke behandeling bestaat, en dat er aanwijzingen zijn dat oestrogeen-behandeling geen invloed heeft op het klinisch verloop van het syndroom van Marfan [1].

## **DES en groeiremming**

In Nederland is geen DES gebruikt bij de behandeling van excessieve lengte bij meisjes. Deze conclusie trekken we op basis van de gevoerde gesprekken met de geïnterviewde kinderartsen en op basis van de gevonden literatuur over dit onderwerp [3,10,42,43]. De artsen stellen allen dat het zeer onwaarschijnlijk is dat dit middel voor deze indicatie gebruikt is. Deze uitspraken lijken generaliseerbaar voor heel Nederland aangezien de kinderendocrinologen goed op de hoogte zijn van elkaars behandelmethoden. Uit de literatuur blijkt dat de afweging tussen ethinylestradiol (EE) en diethylstilbestrol (DES) in Nederland al in de jaren zeventig is gemaakt, en in het voordeel van ethinylestradiol is gevallen [10]. Men vond dat DES geen voordelen bood boven EE en dat er veelvuldig bijwerkingen optraden met het gebruik van DES (pigmentatie van tepels en borsten). Perifere ziekenhuizen, waarin deze behandeling tegenwoordig ook plaatsvindt, maken gebruik van de bestaande behandelprogramma's van de academische centra.

*Conclusie: er is in Nederland geen DES gebruikt bij de behandeling van grote gestalte bij meisjes.*

## **Het behandelprogramma in Nederland**

Vanaf 1968 worden lange meisjes in Nederland behandeld met hoge doses oestrogenen (*ethinylestradiol*). Aanvankelijk maakte men gebruik van *Premarin* (geconjugeerde oestrogenen) in een dosering van 200 of 300 g in combinatie met *Provera* (medroxyprogesteronacetaat, 5 of 10 mg per dag) gedurende de eerste 12-14 dagen van de kalendermaand. Later werd er gebruik gemaakt van het middel *Lynoral*, waarbij de dosering in de loop de jaren werd verlaagd in verband met de bijwerkingen.

Er bestaat geen vastomlijnd protocol, maar de behandelprogramma's die bij de groeiremming van meisjes tegenwoordig in Nederland worden gehanteerd wijken niet veel van elkaar af. De behandeling vindt meestal plaats tussen het 12e-14e jaar. Overal wordt gebruik gemaakt van *Lynoral* (ethinylestradiol), de dosis verschilt echter wel tussen de verschillende behandelcentra. Deze dagelijkse dosis is, afhankelijk van het behandelcentrum, 100 of 200 g.

Naast oestrogenen zouden in de toekomst misschien ook stoffen die op het groeihormoon somatostatine lijken gebruikt kunnen worden in de behandeling van grote gestalte van meisjes. De klinische tolerantie van SMS 201-995 is goed en er is geen enkele patiënt gestopt met de therapie vanwege ernstige bijwerkingen. De respons op de therapie was echter wel variabel en daardoor is de groeireductie minder voorspelbaar [7]. Ook octreotide, tevens een somatostatine-analoog, blijkt de voorspelde lengte te reduceren [8].

In tegenstelling tot oestrogenen kan al voor het inzetten van de puberteit begonnen worden met een somatostatine-analogen-therapie. Dit betekent dat

je bij kleinere lengte kan beginnen met behandelen. Alhoewel je de puberteitsspurten van zo'n 30 cm niet kan beïnvloeden is de eindlengte dan waarschijnlijk toch lager. Deze middelen zouden dus effectiever kunnen zijn dan oestrogenen. Meer onderzoek naar de toepasbaarheid van somatostatine-analogen in deze therapie als alternatief voor oestrogenen is dan ook gewenst.

- 

*Conclusie: er bestaat geen vastomlijnd protocol voor de behandeling voor grote gestalte.*

*er wordt dagelijks behandeld met 100 of 200 g EE oestrogenen + 5-10 mg progestagenen gedurende elke 12-14 dagen van de maand.*

*er dient meer onderzoek gedaan te worden naar somatostatine-analogen.*

- 

- 

## **Het aantal behandelde lange meisjes in Nederland**

In deze studie hebben we geen afdoende antwoord kunnen vinden op de vraag hoeveel meisjes per jaar behandeld worden voor groeiremming. De ondervraagde artsen konden weinig betrouwbare gegevens aandragen over het aantal behandelde meisjes in hun ziekenhuis. Getallen genoemd in de interviews varieerden tussen minder dan 10 per jaar (Nijmegen, jaarverslag) en 10-20 per jaar (Groningen, uit eigen ervaring). In de gepubliceerde studie van Drop en collega's noemt men het aantal van 423 vrouwen die vanaf 1968 in het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam zijn behandeld<sup>11</sup>. Dat zijn gemiddeld 16 per jaar.

De gebruikte middelen zijn *niet geregistreerd voor deze indicatie*. Het is dus ook niet mogelijk om uit distributiecijfers van de fabrikant of declaratiegegevens van de zorgverzekeraars het aantal behandelde meisjes te schatten. Een andere mogelijkheid is om apotheekbestanden in Nederland te verzamelen en dan te selecteren op meisjes (bijv. 12-14 jaar) die oestrogenen gebruiken in een dagelijkse dosering van 0.1 of 0.2 mg. Dit is namelijk de dosering die voor deze indicatie wordt gebruikt.

*Conclusie: in dit onderzoek is geen betrouwbare uitspraak te doen over het jaarlijks aantal voor hun grote gestalte behandelde meisjes.*

- *voorlopig lijkt het er op dat het aantal rond de tiental of twintigtal per jaar per groot ziekenhuis ligt.*

## •

### **De meningen en besluitvorming omtrent de behandeling**

Een beslissing wel of niet behandeld te worden voor grote gestalte begint bij de *lengteprognose*. Dreigt het meisje langer dan 1.85 m (huidige richtlijn) te worden, dan gaan er een aantal factoren mee spelen die al dan niet leiden tot een behandeling. De *psychosociale factoren* zijn bij de behandeling van groot belang.

De artsen zijn het er met uitzondering van één arts allemaal over eens dat het meisje zelf uiteindelijk de doorslag moet geven om tot behandeling over te gaan. Zij vinden dat als het meisje goed gemotiveerd is, en een juist beeld heeft van haar situatie, ze er als artsen naar dienen te luisteren. Uit de interviews blijkt tevens dat de *mening van het meisje* in de loop der jaren steeds een belangrijkere rol is gaan spelen. Zo stelt een arts bijvoorbeeld: "Ik ben iets liberaler geworden. In het begin was ik heel terughoudend, en daarna heb ik toch iets meer geluisterd naar de problemen die kinderen hebben."

Hoewel dus blijkt dat de *psychosociale factoren* bij de behandeling een voorname rol spelen, is er nog nooit onderzoek naar deze factoren verricht. Niet bij alle meisjes bestaat de noodzaak om iets aan de lengte te doen, er is echter nog niet bekend waarom die noodzaak bij deze meisjes niet bestaat. Meer onderzoek hierna lijkt dan ook vereist.

Dat naast de psychosociale factoren van het kind ook *de rol van de moeder* een belangrijke factor is bij de beslissing om wel of niet aan te vangen met de groeiremmende behandeling blijkt uit zowel de literatuur, de interviews met de kinderartsen, de interviews met de patiënten, als uit de interviews met de moeders. In 1978 schrijft men: "...ook de ouders vooral de (lange) moeders kunnen een belangrijke rol spelen bij de keuze voor het aanvangen van de therapie. Zij kunnen zich hun jeugd met alle problemen die veroorzaakt werden door hun eigen grote lengte goed herinneren, en willen dat dit hun dochters bespaard blijft"<sup>10</sup>.

Ook de geïnterviewde artsen snijden dit probleem aan. Uit de gesprekken moet naar voren komen dat het de dochter is die met de behandeling wil starten, en niet de moeder. Allen waarschuwen ervoor dat niet de moeder 'behandeld' dient te worden. Ook het interview met 'Moeder 1' is een illustratie van dit gegeven: Zij vertelt dat zij de problemen die zij vroeger ondervond, haar dochter wilde besparen. In dit geval werd het besluit echter in goed overleg met de dochter genomen.

Uit alle gegevens blijkt dus dat de moeder een doorslaggevende rol kan voeren bij de besluitvorming. De behandelend arts dient er dus op toe te zien, dat ook de dochter volledig achter de behandeling staat. Naast de rol van de psychologische factoren zou er dus ook meer aanvullend onderzoek verricht

moeten worden naar de rol van de moeder. En dan met name naar het gegeven om via gesprekken er achter te komen, dat het niet de moeder is die 'behandeld' gaat worden.

*Conclusie: de psychosociale factoren en de rol van de moeder spelen, naast de afweging van de voor- en nadelen van de behandeling een belangrijke rol.*

*er dient meer onderzoek plaats te vinden om zicht te krijgen op deze factoren bij de besluitvorming om wel of niet te starten met de groeiremmende behandeling van meisjes.*

## **Bijwerkingen op de lange termijn**

Wegens de gelijkenis tussen het gebruik van 'de pil' en het gebruik van oestrogenen bij deze indicatie hebben we ook onderzoek bekeken over de mogelijke relatie tussen tumorvorming en pilgebruik. Ook de 'pil' wordt namelijk op jonge leeftijd door meisjes geslikt. Uit de literatuur blijkt dat *baarmoederkanker* zich kan ontwikkelen tijdens continue toediening van oestrogenen. Cyclische toediening (slechts deel van de maand) van progestagenen echter zorgt voor afstoting van het opgebouwde endometrium en daardoor wordt de kans op kanker kleiner<sup>21</sup>.

Wat betreft het ontstaan van *borstkanker* zijn de resultaten enigszins tegenstrijdig en bovendien mogelijk beïnvloed door vertekening (bias)<sup>24, 21</sup>. Toch neigen enkele onderzoekers te geloven, dat langdurig pilgebruik op jonge leeftijd het risico op een borstkanker vergroot<sup>21</sup>. Ook 'tall girls' gebruiken op jonge leeftijd oestrogenen. De relatie tussen oestrogeengebruik en het optreden van borstkanker zou dus onderzocht dienen te worden.

Hoge dosis pilgebruik (oestrogenen en progestagenen in vaste combinatie) geeft juist bescherming tegen zogenaamde *functionele ovariële cystes*<sup>23, 44</sup>. Het is nog onduidelijk of dit dan ook geldt voor hoge doseringen van oestrogenen bij de behandeling van lange meisjes. De hoogte van de doseringen van 'de pil' wordt namelijk niet in de artikelen vermeld. De resultaten naar een eventueel verband tussen pilgebruik en het optreden van *endometriose* zijn tegenstrijdig. Het risico op deze ziekte is bij huidige gebruikers verkleind en bij vroegere gebruikers juist groter<sup>23, 26; 27</sup>. Diagnose- en selectie bias kan hierbij een rol hebben gespeeld. Het is nog onduidelijk wat dit voor 'tall girls' betekent. Meer onderzoek is vereist.

In Nederland is er een onderzoek gedaan naar de *lange termijn-effecten* van een oestrogeenbehandeling bij groeiremming van lange meisjes. Uit dit follow-up onderzoek van De Waal en collega's<sup>11</sup>, kwam naar voren dat vrouwen die met oestrogenen zijn behandeld (index-groep) niet-significant vaker een bezoek brengen aan de gynaecoloog dan vrouwen vrouwen die *niet* met oestrogenen zijn behandeld (referentie-groep). De redenen voor het bezoek aan de gynaecoloog waren endometriose, afwijkingen aan eierstokken of

baarmoeder, hyperprolactinemie, uterus myoma en niet goed functioneren van de eierstokken.

Alhoewel in deze studie endometriose wordt genoemd, is ook hier de relatie met oestrogeengebruik niet aangetoond. Net als bij de 'pil' studies kunnen we hier dus geen conclusies uit trekken. De onderzoekers zijn dan ook van mening, dat de redenen voor gynaecoloogbezoek enige aandacht verdienen, ondanks het feit dat het gynaecoloog-bezoek niet-significant hoger was bij gebruikers. Zij adviseren dat een endometrium-biopsie, een evaluatie van de leverfunctie, en een evaluatie van de cytologie van de vagina onderdeel dienen te zijn van het onderzoek<sup>11</sup>. Een gegeven waarop Pediatrics in '78 al op aandrong<sup>32</sup>. Een endometrium-biopsie en een evaluatie van de cytologie van de vagina kan leiden tot opsporing van tumorvorming in het voorplantingskanaal. Hiermee kan dus onderzocht worden of er een mogelijke relatie bestaat tussen het gebruik van hoge doses oestrogenen bij de groeiremmende behandeling en het ontstaan van de eerder genoemde carcinoomvormen.

Uit het onderzoek van De Waal en collega's blijkt tevens dat de *onderdrukking van het eigen hormoonsysteem* van tijdelijke aard is<sup>11</sup>. Tussen de index groep en de referentie groep is geen significant verschil wat betreft het aantal miskramen, de tijd die het in beslag nam om zwanger te worden, en het aantal zwangerschappen na vruchtbaarheidsinductie. Dit betekent echter nog niet dat die verschillen er ook niet zullen zijn. In dit follow-up onderzoek van de Waal en collega's zijn de effecten 10 jaar na staken van de therapie bestudeerd. De leeftijdsrange loopt van 18.7 tot 35.9 jaar. Het is echter onduidelijk hoe het aantal vrouwen over deze range is verdeeld. Voor het meten van de *vruchtbaarheid en het optreden van mogelijke complicaties* is dit echter wel van belang. De meeste vrouwen krijgen pas op latere leeftijd (in Nederland gemiddeld 28 jaar; CBS) het eerste kind. De uitkomsten kunnen dus vertekend zijn doordat (een groot deel van) de onderzoekspopulatie jongere vrouwen zijn en vruchtbaarheids-problemen dus nog niet aan het licht gekomen zijn.

Ook voor wat betreft het optreden van de overige complicaties is de leeftijd van belang. Tumoren ontstaan vaak pas jaren na blootstelling aan een kankerverwekkend middel. Of oestrogenen mogelijk bijdragen aan tumorvorming kan dus pas jaren na gebruik worden vastgesteld. Het is dus noodzakelijk vrouwen tot ruim na hun vruchtbare periode te blijven volgen om daar een betrouwbare uitspraak over te kunnen doen. In Australië is reeds gestart met dergelijk onderzoek. Dit onderzoek zou als leidraad kunnen dienen voor een eventueel nieuw onderzoek in Nederland

## Conclusie

- Meer onderzoek dient verricht te worden naar de effecten van oestrogenen op het ontstaan van borstkanker en endometriose, en specifiek op het gebruik van oestrogenen bij de behandeling van lange meisjes. Een

vervolgonderzoek naar de lange termijn-effecten van oestrogenen in de behandeling van grote gestalte bij meisjes is gewenst. Het Australische onderzoeksmodel zou hierbij als leidraad gebruikt kunnen worden.

## Literatuur

1. J.M.Wit and S.M.P.F.De Muinck Keizer-Schrama. Groeistoornissen. 1999. Maarssen, Elsevier/Bunge.
2. H.A.I.M.van Leusden et al. Diagnostisch Kompas 1999/2000. 173-185. 1999.
3. W.J.De Waal, S.M.P.F.De Muinck Keizer-Schrama, S.L.S.Drop. Hormonale behandeling van constitutioneel lange kinderen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1998;**142** :693-7.
4. G.B.Cutler jr. The Role of Estrogen in Bone Growth and Maturation During Childhood and Adolescence. *J.Steroid Biochem.Molec.Biol.* 61(3-6), 141-144. 1997.
5. J.M.Brinkers, P.J.Lamore, E.F.Gevers, B.Boersma, J.M.Wit. The effect of oestrogen treatment on body proportions in constitutionally tall girls. *European Journal of Pediatrics* 1994;**153**:237-40.
6. P.C.Hindmarsh, P.J.Pringle, L.Di Silvio, C.G.D Brook. A preliminary report on the role of somatostatin analogue (SMS 201-995) in the management of children with tall stature. *Clinical Endocrinology* 1990;**32**:83-91.
7. M.T.Tauber, J.P.Tauber, F.Vigoni, A.G.Harris, P.Rochicchioli. Effect of Long-Acting Somatostatin Analogue SMS 201-995 on Growth Rate and Reduction of Predicted Adult Height in Ten Tall Adolescents. *Acta Paediatr Scand* 1990;**79**:176-81.
8. P.C.Hindmarsh, P.J.Pringle, R.Stanhope, C.G.D Brook. The effect of continuous infusion of a somatostatin analogue (octreotide) for two years on growth hormone secretion and height prediction in tall children. *Clinical Endocrinology* 1995;**42**:509-15.
9. E.M.Stuveling,.R.J.Odink. Tromboserisico bij factor V Leiden tijdens hormonale behandeling van excessieve lengtegroei. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde* 1999;**67**:164-7.

10. H.K.A.Visser, J.V.L.van den Brande. Beperking van de uiteindelijke lengte met behulp van oestrogenen hormonen. *Medisch Jaar 1978* 1978;216-29.
11. W.J.De Waal, M.Torn, S.M.P.F.De Muinck Keizer-Schrama, R.S.R.Aarsen, S.L.S.Drop. Long term sequela of sex steroid treatment in the management of constitutionally tall stature. *Archives of Disease in Childhood* 1995;**75**:311-5.
12. S.L.S.Drop, W.J.De Waal, S.M.P.F.De Muinck Keizer-Schrama. Sex Steroid Treatment of Constitutionally Tall Stature. *Endocrine Reviews* 1998;**19**:540-58.
13. M.Zachmann, A.Ferrandez, G.Murset, A.Prader. Estrogen treatment of excessively tall girls. *Helv Paediatr Acta*. 1975;**30**:11-30.
14. H.Norman, B.Wettenhall, Christine Cahill, Alex F.Roche. Tall girls: A survey of 15 years of management and treatment. *The Journal of Pediatrics* 1975;**86**:602-10.
15. Max A.Goldzieher. Treatment of excessive growth in the adolescent female. *Journal of Clinical Endocrinology* 1956;**16**:249-52.
16. W.V.Petrykowski, Barbara Schmidt. High-Dose Conjugated Estrogens do not Reduce Antithrombin Activity in Tall Girls. *Horm.metabol.Res.* 1983;**15**:412.
17. C.Heleen van Ommen, Karin Fijnvandraat, Tom Vulsma, Henriette, A.Delemarre-van de Waal, Marjolein Peters. Acquired protein S deficiency caused by estrogen treatment of tall stature. *J.Pediatr.* 1999;**135**:477-81.
18. E.K.Normann, O.Trygstad, S.Larsen, K.Dahl-Jorgensen. Height reduction in 539 tall girls treated with three different dosages of ethinylestradiol. *Archives of Disease in Childhood* 1991;**66**:1275-8.
19. E.E.Joss, J.Zeuner, R.P.Zurbrugg, P.E.Mullis. Impact of different doses of ethinyl oestradiol on reduction of final height in constitutionally tall girls. *European Journal of Pediatrics* 1994;**153**:797-801.
20. O.Bartsch, B.Weschke, B.Weber. Oestrogen treatment of constitutionally tall girls with 0.1 mg/day ethinyl oestradiol. *European Journal of Pediatrics* 1988;**147**:59-63.



21. C.W.Burger, A.E.Bouwma, G.C.Stellingwerff, P.Kenemans. 'De pil' en kanker van de vrouwelijke geslachtsorganen en de mamma. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1994;**138**:16-21.
22. Stefan Silbernagl, Agamemnon Despopoulos. *Sesam Atlas van de Fysiologie*. 1996.
23. Francesca Chiaffarino, Fabio Parazzini, Carlo La Vecchia, Elena Ricci, Pier Giorgio Crosignani. Oral Contraceptive Use and Begin Gynecologic Conditions. *Contraception* 1998;**57**:11-8.
24. W.A.A.van Os, D.A.Edelman, P.E.R.Rhemrev, S.Grant. Oral contraceptives and breast cancer risk. *Advances in Contraception* 1997;**13**:63-9.
25. P.A.A.Klok, H.E.Klok-Donker, C.W.M.Eelink-Klok. Klein geneeskundig woordenboek. 1997.
26. Gere S.Dizerega, Donald L.Barber, and Gary Hughes. Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation, maintenance, and suppression. *Fertility and Sterility* 33(6), 649-653. 1980.
  
27. Daniel W.Cramer et al. The Relation of Endometriosis to Menstrual Characteristics, Smoking, and Exercise. *JAMA* 1986;**255**:1904-8.
28. John D.Crawford. Treatment of Tall Girls With Estrogen. *Pediatrics* 1978;**62**:1189-95.
29. Felix A.Conte, Melvin M.Grumbach. Estrogen Use in Children and Adolescents: A survey. *Pediatrics* 1978;**62**:1091-7.
30. Arthur L.Herbst, Howard Ulfelder, David C.Poskanzer. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N.Engl.J.Med.* 1971;**284**:217-20.
31. Edgar J.Schoen, Irene L.Solomon, Ollie Warner, John Wingerd. Estrogen Treatment of Tall Girls. *Am J Dis Child* 1973;**125**:71-4.
32. Estrogen Treatment of the Young: Summary and Recommendations. *Pediatrics* 1978;**62**:1216-7.
33. Gerard Ryle and Gary Hughes. 'Too tall' to findboyfriends, so growth retardant used on girls. *The Age* . 6-27-1997.

34. H.N.B.Wettenhall,.A.F.Roche. Tall girls: Assessment and Management. *Aust.Paediatric Journal* 1965; **1**:210-6.
35. Graeme Barnes. Medical trials worthy of pride. *The Age*. 7-9-1997.
36. Gerard Ryle and Gary Hughes. Call for inquiry on anti-grow hormone. *The Age* . 1997.
37. Gary Hughes and Gerard Ryle. Pain of imposing social 'norm' on tall, healthy girls. *The Age* . 1997.
38. Janet Fife-Yeomans. Tall Girls demand to learn long and short of hormone treatment. *The Australian* . 3-30-1998.
39. Olav Trygstad. Oestrogen treatment of adolescent tall girls; short term side effect. *Acta Endocrinologica.-Supplementum* 1986;**279**:170-3.
40. J.J.van der Werff ten Bosch and R.Enthoven. Somatic growth of the child: proceedings of a Boerhaave course for postgraduate medical teaching {held in the Department for clinical endocrinology and diseases of metabolism, Leiden University Hospital, sept. 1964}. 335-345. 1966. Leiden.
41. David K.Siroto,Stanley C.Marinoff. Endometrial Carcinoma in Turner's Syndrome following Prolonged Treatment with Diethylstilbestrol. *Mt Sinai J Med* 1975;**42**:586-90.
42. R.Steendijk. Height reduction in tall girls; the reappearance of Procrustes. *Neth J.Med.* 1981;**24**:49-51.
43. W.J.De Waal. Influencing the extremes of growth. Too tall - too small. Rotterdam: Erasmus Universiteit, Afd. Kindergeneeskunde, 1996.
44. Fabio Parazzini, Carlo La Vecchia, Silvia Franceschi, Eva Negri. Risk Factors for Endometrioid, Mucinous and Serous Benign Ovarian Cysts. *International Journal of Epidemiology* 1989;**18**:108-12.
45. Cynthia Laitman Orenberg. The cancer connection. *DES: The Complete Story*, pp 34-53. 1981.

46. Alicja Gladek, Joachim G. Liehr. Mechanism of Genotoxicity of Diethylstilbestrol in Vivo. *J.Biol.Chem.* 1989;**264**:16847-52.
47. Jean-Francois Neault, Heidar-Ali Tajmir-Riahi. Diethylstilbestrol-DNA Interaction Studied by Fourier Transform Infrared and Raman Spectroscopy. *J.Biol.Chem.* 1996;**14** :8140-3.
48. Jean-Francois Neault, Heidar-Ali Tajmir-Riahi. RNA-Diethylstilbestrol Interaction Studied by Fourier Transform Infrared Difference Spectroscopy. *J.Biol.Chem.* 1997;**272**:8901-4.