

De follow-up van vrouwen die behandeld zijn voor een carcinoma in situ van de cervix

PROF. DR. E. V. VAN HALL
HOGLERAAR IN DE GYNAECOLOGIE TE LEIDEN

Hoewel de laatste tijd veel is geschreven over bevolkingsonderzoeken in het algemeen en over cervixcytologie in het bijzonder, ontbrak tot nog toe een duidelijke bijdrage over de follow-up van vrouwen die behandeld zijn voor een carcinoma in situ van de cervix. In het recente artikel van Gill en Van Weel „Cervixcytologie in perspectief” – (1977) huisarts en wetenschap 20, 502 – wordt in de laatste alinea vermeld dat aan prof. Van Hall een dergelijke bijdrage werd gevraagd.

De auteur beschrijft in dit artikel de voor- en nadelen van drie behandelingsmethoden, gevolgd door de bespreking van de follow-up van de respectieve methoden. Opmerkelijk is het standpunt van de auteur om patiënten die een hysterectomie ondergingen als genezen te verklaren (redactiecommissie).

Zowel in de medische als niet-medische wereld heeft de vroege opsporing van het cervixcarcinoom de laatste jaren in toenemende mate aan actualiteit gewonnen. Het op vrij grote schaal op gang komen van bevolkingsonderzoek op cervixcarcinoom heeft vragen opgeroepen, enerzijds over het rendement ervan, maar anderzijds ook over de consequenties die het vinden van een carcinoma in situ voor de betrokken vrouw heeft. Welke behandeling dient te worden ingesteld? Welke nazorg is na de behandeling vereist? Op het nut c.q. rendement van bevolkingsonderzoek op cervixcarcinoom wil ik in dit artikel niet ingaan. Men leze hier toe de uitvoerige discussie die over dit onderwerp in 1976 in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde is gevoerd (*Sturmans en anderen; Collette en anderen*).

Ook is het hier niet de plaats om in te gaan op de etiologische, biologische, cytologische en morfologische aspecten van het carcinoma in situ cervicis. Volstaan moge worden met te zeggen dat naar alle waarschijnlijkheid de laesie ontstaat op de overgang van plaveiselepitheel naar endocervixepitheel, zich via lichte en ernstige dysplasie ontwikkelend tot een carcinoma in situ (CIS) en vervolgens tot een invasief carcinoom (IC). Men dient echter te bedenken dat dit proces zich over vele jaren kan uitstrekken en dat in alle fasen tot en met het CIS spontane regressie mogelijk is, al is de kans hierop geringer naarmate het proces verder is gevorderd (zie hiervoor het uitvoerig overzicht van *Vooy's*).

Diagnostiek van het CIS

Indien bij herhaling een duidelijk afwijkende cervixuitstrijk wordt gevonden (Klasse IV of V) is de kans op de aanwezigheid van een CIS of invasief carcinoom (IC) zo groot dat nader onderzoek is aangewezen. Belangrijkste doel van dit onderzoek is het uitsluiten of aantonen van een IC, waarvan de behandeling niet uitgesteld mag worden en essentieel anders is dan van het CIS (radicale chirurgie of radiotherapie).

Met behulp van kolposcopie (in ervaren handen) en het nemen van gerichte biopsieën, eventueel aangevuld met een cervixcurettage is het mogelijk met grote mate van zekerheid aan dit doel te beantwoorden. Indien de laesie echter niet geheel kan worden overzien (bijvoorbeeld bij uitbreiding hogerop in de endocervix) of bij het ontbreken van een kolposcopisch zichtbare laesie, ondanks positieve uitstrijken, dient een exconisatie van de cervix te worden verricht ter afronding van de diagnostiek (zie ook *Stolk en Vooy's*).

Behandeling van het CIS

Doel van de behandeling dient te zijn met de kleinst mogelijke ingreep het grootste rendement te verkrijgen. De laatste jaren is, gelukkig, een toenemende neiging te constateren om het CIS conservatief te behandelen. Dit is waarschijnlijk het gevolg van het feit dat CIS relatief vaak bij jonge vrouwen wordt gediagnostiseerd. Zo bleek van 150 vrouwen die tussen 1967 en 1977 in de Leidse Vrouwenkliniek werden behandeld 40

procent jonger dan 35 jaar en 20 procent jonger dan 30 jaar te zijn.

Afhankelijk van individuele omstandigheden kunnen de volgende behandelingsmethoden worden overwogen:

1. Cryochirurgie

Technische verbetering van cryochirurgische apparatuur heeft er toe geleid dat deze behandelingsmethode sinds enkele jaren ook in de gynaecologie haar intrede heeft gedaan, vooral ter bestrijding van chronische cervicitis en benigne erosies. De methode kan in principe ook worden toegepast voor de lokale behandeling van cervixdysplasieën en CIS (*Crisp; Kaufman en anderen; Creasman en anderen; Disaia en anderen; Underwood en anderen*).

Het spreekt vanzelf dat door optimaal preoperatief onderzoek (kolposcopie) een IC uitgesloten moet zijn en dat de follow-up nauwkeurig dient te zijn (zie onder). De voordelen zijn dat de behandeling pijnloos is, poliklinisch kan worden uitgevoerd en geen beschadiging van de cervix optreedt, waardoor de reproductieve functie van de cervix behouden blijft.

Sinds 1 januari 1977 wordt ook in de Leidse Vrouwenkliniek, onder eerder genoemde voorwaarden, cryochirurgie toegepast bij ernstige dysplasieën en CIS. Hoewel de follow-up periode nog maar kort is zijn de eerste resultaten bemoedigend te noemen. Deze behandelingsmethode bevindt zich nog in een experimentele fase en de definitieve effectiviteit ervan zal pas blijken als grote series patiënten gedurende een lange tijd (vijf à tien jaar) zijn vervolgd.

2. Conisatie

Dit is thans de meest gebruikelijke therapie voor het CIS. Veelal is de ingreep primair diagnostisch bedoeld en wordt dan als therapeutisch beschouwd indien top en snijranden van de conus vrij zijn en de laesie noch micro-invasief, noch invasief blijkt te zijn. Het voordeel van deze methode is dat de laesie ruim geëxideerd wordt met een toch redelijk behoud van de voortplantingsfunctie. De nadelen zijn dat de ingreep onder narcose plaatsvindt, hospitalisatie (circa zeven dagen) nodig is en complicaties kunnen optreden (nabloeding). Soms treedt stenose van de cervix op met als gevolg ernstige dysmenorroe (haematometra) en een minder betrouwbaar worden van de cytologische follow-up (zie verder).

3. Hysterectomie

Indien er geen kinderwens meer bestaat en er bijkomende gynaecologische afwijkingen of klachten bestaan (zoals uterus myomatosis en/of recidiverende metrorragieën) of als de patiënte het uitdrukkelijk wenst kan een hysterectomie geïndiceerd zijn. Het

voordeel van deze methode is dat bijkomende klachten afdoende bestreden worden en dat de therapie wat het CIS betreft als definitief beschouwd kan worden waarmee een lange en vaak onrust veroorzakende follow-up wordt vermeden (zie verder).

Een bijkomend voordeel bij vrouwen met climacteriële of postmenopauzale klachten kan zijn dat adequate hormonale substitutie kan worden gegeven zonder het risico van metrorrhagieën en het eventueel ontstaan van endometriumcarcinoom.

Follow-up van het CIS

De noodzaak tot follow-up wordt door de volgende factoren bepaald: frequentie en aard van „recidief” (al dan niet invasief) en de noodzaak respectievelijk mogelijkheid om er dan nog iets aan te kunnen doen. Men dient een onderscheid te maken tussen residu en recidief en het is gebruikelijk om bij het vinden van afwijkingen binnen één jaar na de behandeling, er van uit te gaan dat de oorspronkelijke behandeling niet radicaal is geweest en te spreken van residu (persistent disease). Indien daarentegen gedurende het eerste jaar na de behandeling de cervixuitstrijken negatief zijn geweest en daarna weer positief worden, spreekt men van recidief (new disease).

1. Na cryochirurgie

Het zal uit het voorgaande duidelijk zijn dat na cryochirurgie nauwkeurige en frequente cytologische controles noodzakelijk zijn, te meer daar deze vorm van therapie vooralsnog experimenteel is. Daartegenover staat het feit dat een betrouwbare cytologische follow-up inderdaad mogelijk is omdat de cervix niet wordt beschadigd en bij positief blijven (of weer worden) van de cervixuitstrijk alsnog op een meer ingrijpende vorm van therapie kan worden overgegaan.

2. Na conisatie

Er bestaat weinig discussie over de vraag of cytologische controle na conisatie gewenst is. Uit de literatuur blijkt dat de kans op recidief CIS of IC na conisatie varieert van 0,5 à 3 procent. De grootste gepubliceerde series zijn van *Boyes* en *anderen*; *Bjerre* en *anderen* en *Kolstad* en *Klem*. *Boyes* en *anderen* vonden dertienmaal een recidief na conisatie bij 808 vrouwen die gedurende één tot vijftien jaar werden vervolgd. Van deze dertien hadden er drie een invasief carcinoom.

Bjerre en *anderen* vonden op 749 vrouwen die langer dan vijf jaar na conisatie werden vervolgd slechts viermaal een recidief (2 × CIS, 2 × IC). *Kolstad* en *Klem* tenslotte vonden bij een follow-up van meer dan vijf jaar na conisatie bij 795 vrouwen, bij 26 vrouwen een recidief (19 × CIS, 7 × IC). Uit hun pu-

blikatie is echter niet op te maken of sprake is van residu of recidief.

Uit het voorgaande blijkt dat cytologische controle na conisatie gewenst is, niet alleen wegens de recidief-frequentie maar vooral omdat alsnog adequate therapie mogelijk is. Soms treedt na conisatie stenosing op van het cervicaalkanaal, waardoor endocervix-epitheelcellen niet in de uitstrijk terecht komen. De cytologische follow-up na conisatie is dan ook alleen als betrouwbaar te beschouwen indien het uitstrijkpreparaat endocervixepitheelcellen bevat.

3. Na hysterectomie

In tegenstelling tot het voorgaande bestaat er wel verschil van mening ten aanzien van de follow-up na hysterectomie wegens CIS. Uit de eerder genoemde publikaties blijken de volgende recidiefpercentages. *Boyes* en *anderen* vonden bij 2849 vrouwen die zij één à vijftien jaar vervolgden na een hysterectomie wegens CIS, 24 maal een recidief (19 × CIS en 5 × IC). Dit betekent dat de kans op een invasief carcinoom na hysterectomie 0,2 procent is. *Kolstad* en *Klem* vonden daarentegen bij 238 vrouwen die zij vijf à vijftientig jaar na hysterectomie wegens CIS vervolgden achtmaal een recidief (3 × CIS en 5 × IC), hetgeen neerkomt op een kans op IC van 2,1 procent. *Mc Indoe* en *Green* tenslotte, vonden viermaal een recidief CIS van de vaginatop bij 175 vrouwen die een hysterectomie ondergingen voor CIS. In deze groep dus geen IC.

Wat moeten wij nu met deze getallen? Wij mogen aannemen dat de kans op recidief CIS na hysterectomie globaal 1,5 procent is en voor IC globaal 0,5 procent. Belangrijk wordt nu de factor of therapie hiervoor noodzakelijk respectievelijk mogelijk is. Is behandeling van het CIS van de vagina nodig? In de literatuur worden verschillende ingrijpende therapieën beschreven zoals radiotherapie, partiële- en totale vaginectomie. Deze behandelingen worden ongetwijfeld ingesteld vanuit de vrees dat het CIS eens zal overgaan in een IC. Tot nog toe is echter een dergelijke overgang nooit aangetoond, doch alleen verondersteld door extrapolatie van het beloop bij het CIS van de cervix. Er bestaat dan ook naar mijn mening geen reden om vrouwen met een CIS van de vagina te onderwerpen aan een behandeling die nagenoeg altijd ernstige gevolgen zal hebben voor haar seksueel functioneren.

Wat is de betekenis en prognose van het recidief IC na hysterectomie wegens CIS? Een waarschijnlijke verklaring voor de relatief hoge frequentie van recidief IC na hysterectomie is dat van meet af aan geen CIS, maar micro-invasie of zelfs invasie bestond. Steun voor deze gedachte is dat verscheidene van de door *Boyes* en *anderen* en *Kolstad* en *Klem* vermelde invasieve recidieven

niet zozeer vagina-epitheel recidieven waren, maar veeleer lymfklier- en bekkenrecidieven, die niet in een vroeg stadium door cytologisch onderzoek aan het licht zouden zijn gekomen.

Tenslotte is het van belang zich te realiseren dat de therapeutische mogelijkheden bij deze recidieven gering zijn en de prognose slecht is. Eerder genoemde auteurs, die dus wel hun patiënten levenslang blijven vervolgen na hysterectomie, vermelden helaas niet hoe het de vrouwen uiteindelijk is vergaan bij wie een recidief IC werd vastgesteld, zodat het wezenlijke belang van hun follow-up voor de patiënt naar mijn mening niet is aangetoond.

Conclusie

Uit het voorgaande zal duidelijk zijn dat cytologische follow-up zonder meer gewenst is bij vrouwen die wegens een CIS cryochirurgie of conisatie ondergingen. Het belangrijkste argument hiervoor is wel dat bij een eventueel recidief alsnog adequate en niet al te ingrijpende therapie mogelijk blijft. Bovendien zal het niet moeilijk zijn de vrouw tot follow-up te motiveren wanneer men haar uitlegt dat met een kleine ingreep slechts een deel van de baarmoedermond wordt verwijderd en het achtergebleven gedeelte gecontroleerd moet worden.

Deze situatie ligt anders indien de behandeling bestond uit een hysterectomie. Het zal moeilijker zijn de vrouw uit te leggen waarom verdere controles nodig zijn: „Alles is er immers uit?” De mededeling dat desondanks, de ziekte toch kan terugkomen, zal onherroepelijk bij de meeste vrouwen angst- en onrustgevoelens veroorzaken. Hoewel niet valt te ontkennen dat ook na hysterectomie een, zij het zeer geringe, kans op recidief bestaat, dient men zich af te vragen wat de consequenties zijn van het ontdekken van dit recidief. Enerzijds dreigt (bij het CIS van de vagina) onnodige en mutilerende therapeutische polypragmasie, anderzijds zijn bij het IC de therapeutische mogelijkheden beperkt en is de prognose waarschijnlijk niet beter wanneer de vrouw pas in behandeling komt als het recidief zich door het optreden van klachten openbaart.

Het antwoord op de vraag: „Wel of niet levenslange follow-up na hysterectomie wegens CIS?”, wordt naast rationele ook bepaald door persoonlijke en emotionele inzichten. Men kan een formeel standpunt innemen en stellen dat hier sprake is van een oncologische aandoening die dus per definitie langdurige nazorg vereist. Zuiver medisch-technisch gezien is op dit standpunt niets aan te merken, maar het spruit mijns inziens voor een deel voort uit een „professionele faalangst” om fouten te maken waarvoor men later zou kunnen worden te-

rechtgewezen, een eigenschap die helaas nog maar al te vaak reeds tijdens de opleiding tot arts wordt verworven. Men kan ook de moed opbrengen om iemand voor genezen te verklaren, ook al bestaat er een minime kans dat dit niet het geval is. Dit standpunt lijkt mij alleszins gerechtvaardigd als men bedenkt dat de kans op definitieve genezing na hysterectomie voor CIS 99 procent bedraagt.

Rhodes geeft zijn mening over deze aangelegenheid als volgt weer: „A problem arises as to the follow-up of those patients who have had a hysterectomy for carcinoma in situ. A decision must be taken as to whether they are to be considered as having suffered from cancer or a precancer. If the surgeon is a pessimist he will follow-up his patients as if they had suffered from an invasive cancer. As such follow-up is psychologically distressing, I prefer to assume that the operation has prevented cancer, in all but a very few. Those who do develop invasive cancer probably have multicentric lesions, the treatment of such cancers leaves much to be desired, and in general has almost nothing to offer. Again, the principle that early diagnosis leads to better chances of cure is called into question. When therapy is useless there can be no point in making the diagnosis early.”

Ik kan het niet méér met hem eens zijn.

Samenvatting. Na een inleiding wordt in het kort de diagnostiek van het carcinoma in situ beschreven. Hierbij gaat het er om de aanwezigheid van een invasief car-

cinoom aan te tonen of uit te sluiten. De behandeling van het carcinoma in situ kan afhankelijk van de individuele omstandigheden op drie wijzen plaatsvinden: cryochirurgie, conisatie en hysterectomie. De voor- en nadelen van deze methoden worden besproken. Hierna volgt een bespreking van de follow-up van deze methoden, waarbij een onderscheid wordt gemaakt in residu (persistent disease) en recidief (new disease). In de conclusie wordt gesteld dat follow-up na cryochirurgie en conisatie gewenst is, maar dat de follow-up na hysterectomie problemen oplevert ten aanzien van het motiveren hiervoor bij de patiënte. Het standpunt wordt verdedigd om patiënten die hysterectomie ondergingen als genezen te verklaren.

Summary. Follow-up on women treated for cervical carcinoma in situ. After an introduction the diagnosis of carcinoma in situ is briefly described. This aims at demonstration or exclusion of an invasive carcinoma. Dependent on individual circumstances, carcinoma in situ can be treated in three ways: by cryosurgery, by conization or by hysterectomy. The advantages and disadvantages of these techniques are discussed. The necessity of follow-up after these different methods of treatment is discussed with emphasis on the need of differentiating between residue (persistent disease) and recurrence (new disease). It is concluded that follow-up is desirable after cryosurgery and conization, but that after hysterectomy a follow-up poses problems so far as motivating the patient is concerned. It is argued that after hysterectomy patients should be declared cured.

- Bjerre, B., G. Eliasson, F. Linell, H. Söderberg en N. O. Sjöberg (1976) *Amer. J. Obstet. Gynec.* 125, 143.
- Boyes, D. A., A. J. Worth en H. K. Fidler (1970) *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 77, 769.
- Collette, H. J. A., G. Linthorst en F. de Waard (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 1809.
- Creasman, W., J. Weed, S. Curry, W. Johnston en R. Parker (1973) *Obstet. and Gynec.* 41, 501.
- Crisp, W. E. (1972) *Obstet. and Gynec.* 39, 495.
- Disaia, Ph. J., C. P. Morrow en D. F. Townsend. *Synopsis of gynecologic oncology* (Pag. 22-24) John Wiley & Sons, New York-London-Sydney-Toronto, 1975.
- Kaufman, R. H., T. Strama, P. K. Norton en J. S. Conner (1973) *Obstet. and Gynec.* 42, 881.
- Kolstad, P. en V. Klem (1976) *Obstet. and Gynec.* 48, 125.
- McIndoe, W. A. en G. H. Green (1969) *Acta Cytol.* (Philad.) 13, 158.
- Rhodes, P. A personal view of carcinoma of the cervix. In: M. G. Brush and R. W. Taylor, *Gynaecological malignancy* (pag. 24-25). Baillière Tindall, London, 1975.
- Stolk, J. G. en G. P. Vooy's (1977) *Ned. T. Geneesk.* 121, 1429.
- Sturmans, F., H. A. Valkenburg en L. Burema (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 1191 en 1197.
- Underwood, P. B., M. H. Lutz en R. van Fletcher (1976) *Cancer* (Philad.) 38, 546.
- Vooy's, G. P. (1975) *Ned. T. Geneesk.* 119, 358.