

Het beloop van afwijkende cervixcytologie

Gegevens uit drie huisartspraktijken en de afdeling Studentenartsen van de Universiteit van Amsterdam

FRANS MEIJMAN

Om inzicht te krijgen in de prognostische betekenis van afwijkende uitslagen van cervixcytologie werd het beloop van 171 uitstrijkjes bestudeerd. Uit het onderzoek blijkt dat een eenmalig afwijkende uitslag nog niet wijst op een werkelijke en blijvende afwijking van de cervix. Desondanks vormen vrouwen bij wie ooit afwijkende cytologie is vastgelegd, een belangrijke risicogroep met betrekking tot cervixcarcinoom. Uit het onderzoek komt naar voren dat differentiëring binnen de Papanicolaou-klasse IIIA zeer gewenst is, en dat tussen cytologische en histologische bevindingen vaak een discrepantie bestaat.

Inleiding

Het vaststellen van afwijkende cervixcytologie door de huisarts zal nogal eens aanleiding geven tot verontrusting en verwarring bij de betreffende vrouw en haar huisarts, vooral als het uitstrijkje louter routinematig is afgenomen. De vrouw wordt door zo'n uitslag plotseling patiënte: ze heeft een afwijking die iets te maken kan hebben met kanker, terwijl zij geen klachten heeft. Haar vragen kunnen niet eenduidig beantwoord worden. De huisarts ziet zich gesteld voor een aantal dringende vragen: is er wel sprake van een echte afwijking, hoe moet het verdere beleid zijn en hoe leg je het de vrouw uit? Hij weet uit ervaring dat het vaak wel meevalt, en zal daarom controle na enige tijd adviseren. Toch bestaat er ook bij hem twijfel: er kan zich immers een ontwikkeling in ongunstige richting voordoen. Zekerheid over de prognose van de afwijkende cytologische bevinding bestaat er niet. De tegenstrijdigheden tussen eigen incidentele ervaringen, de meningen van cytologen en gynaecologen en literatuurgegevens maken het er bovendien niet gemakkelijker op om een middenweg te vinden tussen bagatelliseren en nodeloos verontrusten.

De onduidelijkheid over de voorspellende waarde van afwijkende cervixcytologie die door huisartsen wordt vastgesteld, vormde de aanleiding tot een onderzoek naar het verloop van dergelijke bevindingen.

Methode

Voor het beantwoorden van de vraagstelling vond een analyse plaats van het cytologisch en, voorzover mogelijk, histologisch beloop van afwijkende uitstrijkjes van de baarmoedermond. Een deel van de uitstrijkjes werd achterhaald in het kader van een elders in dit nummer gepubliceerd onderzoek in drie Amsterdamse huisartspraktijken.¹ Alle vrouwen met de geboortejaren 1915-1960 die op 31 december 1983 tot deze drie praktijken behoorden en bij wie blijkens de gegevens ooit een afwijkend uitstrijkje was vastgesteld, werden in het onderzoek opgenomen. Voorzover achterhaalbaar werd steeds het eerste afwijkende uitstrijkje als uitgangspunt genomen. De Papanicolaou-klassen I en II of negatief voor atypie en tumor werden als niet-afwijkend beschouwd. Het gaat hier hoofdzakelijk om uitstrijkjes die door de huisarts of diens voorganger zijn afgenomen. In een aantal gevallen was het uitstrijkje (in eerste instantie) afgenomen door een gynaecoloog of door de vorige huisarts. De uitstrijkjes zijn op verschillende cytologische laboratoria beoordeeld. Het andere deel van de bestudeerde uitstrijkjes is afkomstig uit het patiëntenbestand van de afdeling Studentenartsen van de Universiteit van Amsterdam. In deze praktijk wordt sinds eind 1979 een uniform beleid gevoerd ten aanzien van het routinematig verichten van cervixcytologie.² Sinds september 1980 vindt er een aparte regis-

tratie plaats van alle afwijkende cytologische uitslagen (Papanicolaou-klasse IIIA en hoger). Het cytologisch en histologisch beloop bij alle vrouwen die in dit register zijn opgenomen, is vervolgd tot maart 1984. Ook bij deze groep werd, voorzover achterhaalbaar, het eerste afwijkende uitstrijkje als uitgangspunt genomen. In geval van vertrek uit de praktijk werd navraag gedaan bij de nieuwe huisarts. De relevante gegevens werden overgenomen op een registratieformulier en geautomatiseerd verwerkt.

Resultaten

De *bijlage* geeft een overzicht van de herkomst en het globale beloop van 189 afwijkende uitstrijkjes. Bij de 9,5 procent uitstrijkjes waarover (nog) geen vervolg bekend was, gaat het vrijwel steeds om licht afwijkende uitslagen. Eenmaal werden over het vervolg van een uitslag „verdacht tumor” geen gegevens aangetroffen.

Van de 171 afwijkende uitstrijkjes die voor bestudering in aanmerking kwamen, bleek ruim de helft direct of na verloop van tijd weer normaal geworden; de overige waren blijvend afwijkend, of waren na een normaal interval opnieuw afwijkend geworden. Bij de afsluiting van het onderzoek was in 75 procent van deze gevallen histologisch onderzoek verricht. Als de uitstrijkjes waarbij geen vervolg bekend is, of waarop direct histologisch onderzoek is gevolgd, worden uitgezonderd, bedroeg de periode tussen de eerste afwijkende cytologie en de laatste vervolguitsrijkjes gemiddeld 2,7 jaar (0,5-16 jaar). De gemiddelde leeftijd van de vrouwen ten tijde van de eerste afwijkende bevinding was 32,8 jaar (mediaan 28,6 jaar). In de *tabellen 1* en *2* wordt het beloop van de afwijkende uitstrijkjes weergegeven, onderscheiden naar de aard van de afwijking. *Tabel 1* heeft betrekking op alle uitstrijkjes, terwijl niet in alle gevallen bekend was of de afwijking al langer bestond. Daarom zijn in *tabel 2* alleen de uitstrijkjes opgenomen waarvan bekend was dat het eerste afwijkende uitstrijkje was voorafgegaan door een of meer niet-afwijkende bevindingen. De rubricering vond plaats op grond van de beschrijvende terminologie van de cytoloog. De niet nader omschreven classificaties atypie NNO, IIIA NNO en IIIB NNO vormen restgroepen.*

* NNO (NOS) = niet nader omschreven (not otherwise specified).

Tabel 1 - Table 1. Cytologisch en histologisch vervolg van afwijkende cervixcytologie, naar aard van de cytologische bevinding. Aantallen - Cytological and histological follow-up on abnormal cervical cytology, by type of cytological finding. Numbers.

Type of abnormal cervical cytology	n	Cytological follow-up				Histological follow-up						
		Cytology not abnormal			Cytology permanently abnormal	Immediate histology	?	NA	<	CIS	>	Total histology
		Immediate and permanent not abnormal	Last cytology not abnormal $\geq 2 \times 1 \times$	Total								
Atypia NOS	16	9	2	11	5			3	2	1	6	
IIIA NOS	12	8	1	10	2		1				1	
IIIB NOS	1				1					1	1	
Slight atypia	13	9	1	10	3				1	1	2	
Moderate atypia	17	9	4	15	2				1		1	
Severe atypia	15	2	3	5	8	2		1	2	4	9	
Slight dysplasia	44	19	5	28	16			7	1		8	
Moderate dysplasia	14	2	1	5	9			1	4		5	
Severe dysplasia	16	3	2	5	7	4		5	3		8	
Ca in situ (CIS)	13				8	5		2	8	1	11	
Suspected Ca	8		1	1	7			1	1	4	7	
Carcinoma	2				1	1		1		1	2	
Total	171	61	15	90	69	12	1	2	22	28	8	61

NA = not abnormal. < = less serious than CIS. > = more serious than CIS.

Tabel 2 - Tabel 2. Cytologisch en histologisch vervolg van afwijkende cervixcytologie die werd voorafgegaan door niet afwijkende cytologie, naar aard van cytologische bevinding. Aantallen - Cytological and histological follow-up on abnormal cervical cytology preceded by normal cytology, by type of cytological finding. Numbers.

Type of abnormal cervical cytology	n	Cytological follow-up				Histological follow-up								
		Number of years x (s)	Last cytol. not abn.	Last cytol. abn.			Immed. histol.	Not abn.	Dysplasia			CIS	Micro-invas.	More than micro-inv. Ca
				<	=	>			slt.	mod.	sev.			
Atypia NOS	8	3.8 (0.5-9)	6	1	1					2				
IIIA NOS	9	2.5 (0.5-10)	7	2										
IIIB NOS	1	0.5			1							1		
Slight atypia	10	1.5 (0.5-4)	8	1	1								1	
Moderate atypia	11	4.1 (0.5-7)	9	1	1					1				
Severe atypia	5	4.3 (0-9)	1	2	1	1	1	1	1				1	
Slight dysplasia	26	3.0 (0.5-6)	13	1	9	3		1	2	2	1			
Moderate dysplasia	9	2.2 (0.5-7)	4	1	2	2					4			
Severe dysplasia	8	2.8 (0-7)	4	2	1	1			2	2				
Ca in situ (CIS)	8	1.8 (0-7)	4	2		2			1	4			1	
Suspected Ca	4	5.5 (0.5-11)	1	3				1		2				
Carcinoma	-													
Total	99	2.9 (0-11)	53	15	17	10	4	1	1	4	8	14	1	3

<: less severe than first abnormal outcome. =: as severe a first abnormal outcome. >: more severe than first abnormal outcome. x: mean number of years. (s): range.

Nogal eens werd door de cytoloog alleen een classificatie in termen van atypie vermeld. Wat betreft het beloop blijken zowel lichte als matige atypie zich in gunstige zin te onderscheiden van ernstige atypie. Dit geldt ook indien het onbekend is of de atypie werd voorafgegaan door normale cytologie. Toch kan lichte atypie de voorbode zijn van een snelle ontwikkeling in ongunstige richting (*casus 1*). Voorts blijkt dat niet nader omschreven atypie, ondanks een gunstig beloop in twee derde van de gevallen, een waarschuwing moet inhouden, ook als een herhalingsuitstrijk negatief uitvalt (*casus 2*).

Binnen de groep van de dysplasieën vallen twee tendenzen op. Het beloop van matige dysplasie volgt meer de lijn van ernstige dan van lichte dysplasie. Bovendien blijkt dat, als een dysplasie is voorafgegaan door niet-afwijkende cytologie, in ongeveer de helft van de gevallen het laatste vervolgstrijkje niet-afwijkend is. Dit geldt ongeacht de ernst van de dysplasie. De niet nader omschreven Pap IIIA-gevallen blijken een zelfde beloop te volgen als dat van lichte dysplasie. In ernstige mate afwijkende bevindingen, zoals carcinoma in situ en (verdacht) carcinoom, wijzen meestal op

min of meer ernstige histologische afwijkingen van de cervix. Dit geldt ook als de cytologische bevinding werd voorafgegaan door niet-afwijkende uitstrijkjes. Soms is de periode tussen een niet-afwijkend maar kwalitatief betrouwbaar uitstrijkje en ernstig afwijkende cytologie slechts kort (*casus 3*). Toch blijkt een alarmerende cytologische uitslag niet altijd te wijzen op een ernstige histologische afwijking (*casus 4* en *5*). Bekijkt men in *tabel 1* de histologische uitslagen, dan blijkt dat de 171 afwijkende cytologische bevindingen tot dusver hebben geresulteerd in ten minste

Casuïstiek

1. Bij een in 1951 geboren vrouw werd, na een negatief uitstrijkje in 1980, in 1981 lichte atypie vastgesteld. In 1982 werd wederom cervixcytologie verricht door de huisarts in verband met contactbloedingen en het feit dat de vrouw zelf haar baarmoedermond met de vinger vreemd vond aanvoelen. De uitslag was carcinoma in situ. Na verwijzing naar de gynaecoloog bleek na exconisatie sprake van een plaveiselcelcarcinoom stadium I-B. Er volgde een AVRUEEL-operatie met sparen van het rechter adnex.

2. Bij een in 1952 geboren vrouw bij wie eerder enkele malen seksueel overdraagbare aandoeningen waren vastgesteld, werd in 1971 niet nader omschreven atypie in het cervixuitstrijkje gevonden. In 1972 bleek het uitstrijkje negatief voor tumor of atypie. In 1975 en 1976 werd zij door een gynaecoloog gecontroleerd in verband met contactbloedingen. Uit de rapportage aan de huisarts blijkt niet dat er cytologisch onderzoek werd verricht. Pas toen bij een volgende controle een bloemkoolachtige uitstulping uit de portio werd vastgesteld,

werd biopsie verricht. Er bleek sprake van een infiltrerend plaveiselcelcarcinoom stadium II-B. Na voorbestraling werd een operatie volgens Mitra-Schauta verricht. Tot 1983 was er in oncologisch opzicht sprake van een ongestoord beloop.

3. In 1981 werd bij een in 1953 geboren vrouw een Pap I vastgesteld (er waren voldoende endocervicaal cellen in het preparaat aanwezig). In 1983 werd de cytologie routinematig herhaald. De uitslag luidde carcinoma in situ. Een door de gynaecoloog afgenomen uitstrijkje werd beoordeeld als ernstige dysplasie. In een cervixbiopsie werd carcinoma in situ aangetroffen. Het exconisatiepreparaat bevatte carcinoma in situ, die mogelijk niet radicaal verwijderd was. Een half jaar na deze operatie was de cytologie negatief.

4. Bij een in 1956 geboren vrouw werd in 1980 voor de eerste maal een uitstrijkje afgenomen wegens dysmenorroe en metrorragieën bij IUD-gebruik. De uitslag luidde Pap V (carcinoom). Na verwijzing herhaalde de gynaecoloog de cytologie en vond ernstige dysplasie. Er werd een kuur

metronidazol voorgeschreven, overigens zonder dat er een trichomonasinfectie was aangetoond. Hierna bleek tweemaal sprake van lichte dysplasie en vervolgens werd er geen cytologische afwijking meer gevonden. Toen in 1981 wederom lichte dysplasie werd vastgesteld, volgde cervixbiopsie en -curettagage. In beide preparaten werd slechts lichte dysplasie gevonden. Sindsdien zijn de uitstrijkjes niet afwijkend.

In 1982 werd op een ander laboratorium herbeoordeling verricht van alle uitstrijkjes. De oorspronkelijke uitslagen werden bevestigd. De gynaecoloog concludeerde dat een vermoedelijke trichomonasinfectie indertijd verantwoordelijk was geweest voor de alarmerende morfologische veranderingen van de cervixcellen.

5. Een in 1975 routinematig verricht uitstrijkje bij een in 1949 geboren vrouw werd verdacht voor tumor bevonden. Deze bevinding werd na verwijzing herhaalde malen bevestigd. Tweemaal verrichte cervixbiopsie liet echter slechts chronische cervicitis zien. Sindsdien zijn de uitstrijkjes niet afwijkend.

Synopsis

Meijman F. The course of abnormal cervical cytology. Huisarts en Wetenschap 1984; 27: 386-91.

Introduction. There is still uncertainty about the predictive value of abnormal cervical cytology in general practice. A study was therefore performed of the cytological and – so far as possible – the histological course of 171 abnormal outcomes.

Method. A number of smears were traced via a retrospective study in three Amsterdam general practices.¹ Additional use was made of data from the patient records of the Student Health Service of the University of Amsterdam. A prospective follow-up of these smears was performed from September 1980 until March 1984. Whenever possible, the first abnormal smear was taken as starting-point; the Papanicolaou classes I and II and negative for atypia and tumour were considered not abnormal.

Results. The appendix presents a survey of the origin and general course of 189 abnormal smears. Of the 171 cases available for follow-up, at least 50 percent returned to normal immediately or after some time. In 75 percent of the remaining women a histological examination had been performed when the study was completed.

Not infrequently the cytologist mentioned only a classification in terms of atypia. Mild

and moderate atypia were found to take a more favourable course than severe atypia (table 1). This applied also when the atypia was preceded by normal cytology (table 2). The course of moderate dysplasia was more like that of severe than like that of mild dysplasia and of the not-further-specified class IIIA (a residual group). Regardless of the severity of the dysplasia the last follow-up smear was normal in some 50 percent of the cases if the dysplasia had been preceded by normal cytology.

Severely abnormal findings such as carcinoma in situ and (suspected) carcinoma as a rule indicate severe histological changes, even if the cytological finding had been preceded by normal smears. It is evident, however, that alarming cytological outcomes do not always indicate severe histological changes. Finally, tables 1 and 2 also indicate that slight cytological abnormalities can herald a (rapid) unfavourable development.

Discrepancies between the last cytological and the most abnormal histological findings were not uncommon. There was no discrepancy in 38 of the 60 cases; in two cases the last cytology was suggestive of a more severe abnormality, and in twenty cases the last cytology was less abnormal than the histology.

Discussion. Although this study is not methodologically flawless, the findings illustrate the erratic character of the course

of abnormal cervical cytology in general practice. Moreover, the results are in reasonable agreement with those of previous studies in this context.

The findings would seem to warrant the following conclusions:

- The initial finding of abnormal cervical cytology does not necessarily indicate a cervical abnormality. This applies especially when previous smears have been normal. In the case of an initial abnormal finding before referral repeated cytological examination seems the obvious step for the general practitioner, also in terms of quality control with regard to the laboratory.

- Vigilance should nevertheless be exercised with regard to women in whom an abnormal cytological finding has ever been obtained.

- In view of the difference in prognosis between mild and moderate dysplasia it is regrettable that both abnormalities are included in class IIIA in the conventional Papanicolaou classification.

- Whereas an initial abnormal cervical cytology entails a risk of overestimation of the severity of the abnormality, repeatedly abnormal cytological findings entail a risk of underestimation.

Keywords. Cervix dysplasia-pathology; Follow-up studies; Vaginal smears; Family practice.

Author's address: Oude Turfmarkt 125, 1012 GC Amsterdam, The Netherlands.

acht (micro)invasieve cervixcarcinomen en 28 carcinomata in situ.

Getracht is om na te gaan, of de leeftijd van de vrouw ten tijde van de eerste afwijkende cytologie invloed kan hebben op het beloop van de diverse afwijkingen. Mede ten gevolge van de relatief kleine getallen konden er geen duidelijk, laat staan significante tendenzen worden vastgesteld.

Tenslotte is nagegaan, in hoeverre er sprake is geweest van een discrepantie tussen de laatste cytologische en de meest afwijkende histologische bevinding. De zestig histologische uitslagen die bekend waren, stemden 38 maal overeen met de voorafgaande cytologie; twee maal deed de cytologie een ernstiger afwijking vermoeden; twintig maal was de cytologie minder afwijkend, waarbij er vier maal histologisch sprake bleek van carcinoom, dertien maal van carcinoma in situ en drie maal van dysplasie.

Beschouwing

Blijkens deze analyse wordt het beloop van afwijkende cervixcytologie in de huisartspraktijk gekenmerkt door een grillig karakter. Dit geldt met name voor de minder ernstig afwijkende uitslagen.

Nu kleven eraan dit onderzoek belangrijke methodologische beperkingen. Min of meer willekeurig werden afwijkende cytologische bevindingen bijeengevoegd. Deze werden deels via een kaartenbakonderzoek (met al zijn beperkingen), deels prospectief verkegen. Er kon geen uniforme classificatie gebruikt worden. De beoordelingen geschieden in verschillende laboratoria. Er werd naar diverse gynaecologen verwezen. Het onderzoeksmateriaal lijkt kortom een rommeltje.

Dit „ruwe” onderzoeksmateriaal weerspiegelt echter wel de situatie waarmee huisartsen geconfronteerd worden. Voor hen bestaat er geen eenduidig diagnostisch en therapeutisch protocol. Toch moeten zij zich een oordeel vormen over een afwijkende uitslag van een uitstrijkje dat zij zelf of andere (huis)artsen hebben afgenomen en dat op verschillende laboratoria volgens verschillende classificaties is beoordeeld. Die praktijksituatie staat ver weg van een ideale onderzoeksofzet.

Over die praktijksituatie van huisartsen kan dit onderzoek iets zeggen met betrekking tot de interpretatie van het beloop van afwijkende uitslagen van cervixcytologie.

- Als cervixcytologie voor de eerste maal afwijkend is, betekent dit nog niet dat er ook sprake is van een afwijking van de cervix. Een derde van de gevallen in dit onderzoek bleek bij herhalingsuitstrijkjes blijvend niet-afwijkend te zijn, en na verloop van tijd bleek meer dan de helft van de uitslagen normaal. In dit onderzoek wordt dan ook bewust niet gesproken over het natuurlijk beloop van cervixafwijkingen, maar over het beloop van afwijkende cervixcytologie. De herhalingsonderzoeken dienen overigens niet alleen om de ontwikkeling van de afwijking in de tijd te vervolgen, maar ook ter verificatie van de primair gevonden afwijking. Aldus fungeren deze herhalingsonderzoeken als kwaliteitscontrole.

In het licht van deze conclusie kan de huisarts worden aanbevolen om altijd eerst tot herhaling van het cervixuitstrijkje over te gaan alvorens vergaande beslissingen als verwijzing naar een gynaecoloog te overwegen. Dit geldt zeker indien de initiële afwijkende uitslag werd voorafgegaan door niet-afwijkende cytologie.

- Ondanks het gunstige beloop van de helft van afwijkende uitstrijkjes, is er bij elke afwijkende uitslag van welke aard ook een niet onbelangrijke kans dat er vroeg of laat sprake zal blijken van een ernstige cervixafwijking. Gepaste waakzaamheid blijft dan ook geboden bij vrouwen bij wie ooit een afwijkende cytologische bevinding werd vastgesteld. De aandacht van de huisarts dient in het geval van een anticiperende benadering van cervixcarcinoom zeker gericht te zijn en te blijven op deze categorie vrouwen.

- De prognostische betekenis van matige dysplasie is minder gunstig dan die van lichte dysplasie. Helaas worden beide afwijkingen in de gangbare classificatie volgens Papanicolaou echter ondergebracht in klasse IIIA. De nieuwe CIN-classificatie (Cervical Intraepithelial Neoplasia) komt tegemoet aan het onderscheid tussen lichte en matige dysplasie. CIN I komt daarbij overeen met lichte dysplasie, CIN II met matige dysplasie en CIN III met ernstige dysplasie en carcinoma in situ. Een controversieel gevolg van deze classificatie, de agressievere benadering die er met betrekking tot ernstige dysplasie door wordt geïnduceerd, blijft hier verder buiten beschouwing. De duidelijkheid voor de huisarts is er waarschijnlijk het meest mee gediend, als er voor de rubricering van afwijkingen in het uitstrijkje louter gebruik wordt gemaakt van beschrijvende terminologie.

Het onderscheid tussen lichte en matige dysplasie komt met name naar voren, als er geen voorafgaande cytologie bekend is. Men weet dan bij matige dysplasie niet of er eigenlijk sprake is van een langer durende ontwikkeling in ongunstige zin. Als voorafgaande uitstrijkjes negatief waren, blijken alle vormen van dysplasie in de helft van de gevallen weer normaal te worden.

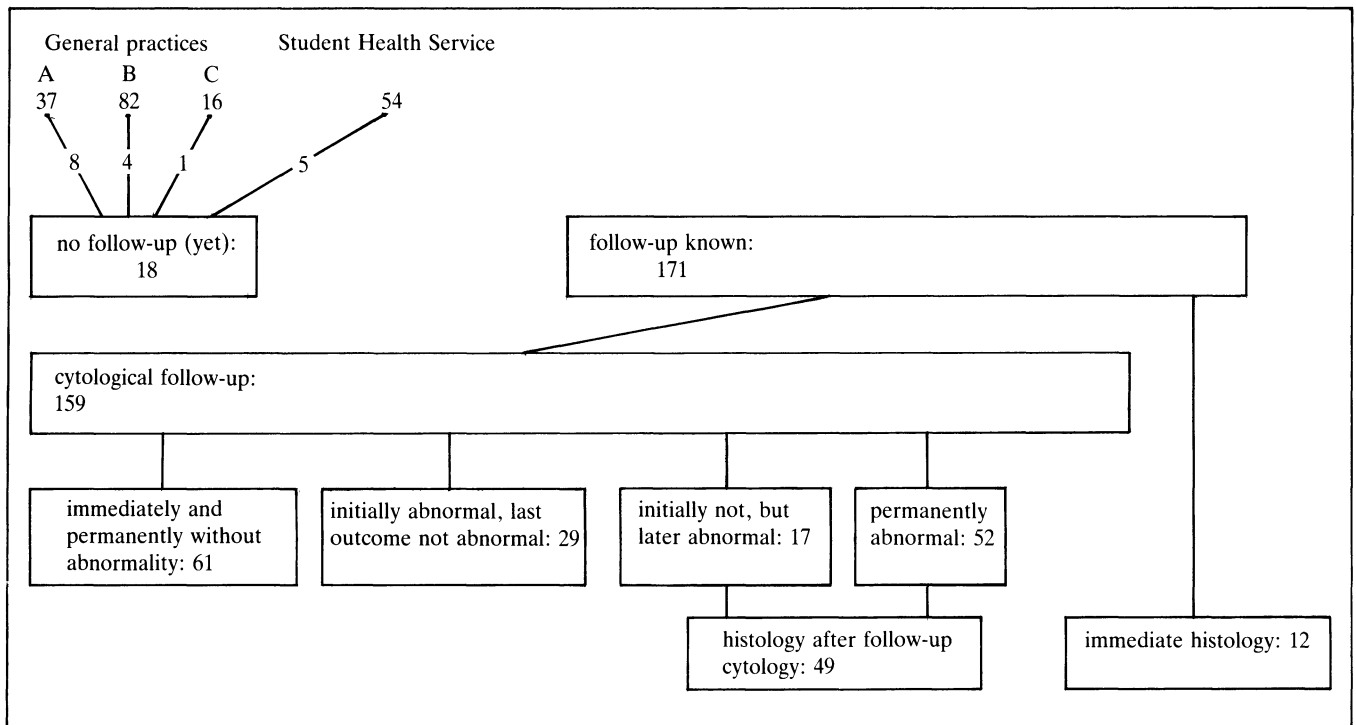
- Indien louter de term atypie wordt gebruikt door de cytoloog, hebben de kwalificaties licht, matig en ernstig niet dezelfde zwaarte als in het geval van het gebruik van de term dysplasie.

- Er kan sprake zijn van een belangrijke discrepantie tussen cytologische en histologische bevindingen. De cytologie kan de ernst van de afwijking onvoldoende weergeven. Met andere woorden: bij initieel afwijkende cervixcytologie loopt men het risico van overschatting van de ernst. Bij herhaalde cytologische afwijkingen loopt men daarentegen het risico van onderschatting van de ernst van de afwijking.

In hoeverre vinden deze conclusies aansluiting bij de literatuur?

Bij een vergelijking met literatuurgegevens zijn slechts de onderzoeken relevant waarin geen sprake is van enigerlei „therapeutische” interventie zoals biopsie of exconisatie. Voorts dient er onderscheid gemaakt te worden tussen onderzoeken waarbij initieel afwijkende cytologie-uitslagen worden vervolgd en die waarbij sprake is van het natuurlijk beloop van „echte” dysplasie. Zo vervolgden *Richart and Barron* zonder biopsie of therapie 557 vrouwen met dysplasie van de cervix totdat carcinoma in situ bereikt was (driemaal bleek er toen inmiddels een invasief carcinoom ontstaan!). Het criterium om opgenomen te worden in het onderzoek was een drie achtereenvolgende malen cytologisch aangetoonde dysplasie. Het aantal gevallen van regressie naar blijvend normale cytologie was dan ook minimaal. In vrijwel alle gevallen was er sprake van progressie (die overigens onafhankelijk was van de leeftijd van de vrouw). De duur van de progressie van deze „echte” dysplasie tot carcinoma in situ bedroeg voor lichte dysplasie gemiddeld 58 maanden, voor matige dysplasie 38 maanden en voor ernstige dysplasie 12 maanden.

Onze resultaten kunnen beter vergeleken worden met de cijfers uit studies waarin een dergelijk strenge selectie niet werd toegepast. Dan blijkt er een goede overeenkomst met de tendenzen uit dit onderzoek te bestaan:



– 46 procent regressie direct na de eerste afwijkende uitstrijk met een lichte of matige dysplasie ($n = 2417$);⁴
 – 54 procent regressie 78 maanden na de eerste afwijkende uitstrijk met een matige dysplasie ($n = 894$);⁵
 – 60 procent regressie na een vervolg van maximaal tien jaar bij „atypie” ($n = 145$ vrouwen van bij het begin van het onderzoek 20 jaar of jonger).⁶

Er zijn echter ook minder gunstige regressiecijfers. Bovendien betekent ongeveer 50 procent regressie dat 50 procent van de lichte of matige dysplasie blijft bestaan of een progressie laat zien. Zo refereert Briggs in een overzichtsartikel een onderzoek van Fox. Bij initieel gevonden lichte of matige dysplasie ($n = 278$) vond deze in 30,9 procent regressie. In de overige gevallen ontwikkelden zich carcinoma in situ en in drie gevallen (micro)-invasief carcinoma. In het geval van ernstige dysplasie ($n = 133$) volgde vroeger (75 procent binnen 15 maanden) of later (25 procent tot 90 maanden) steeds exonsiatie.⁷

In een Nederlands onderzoek werden 4054 routinematig gevonden gevallen van lichte of matige dysplasie en 781 gevallen van ernstige dysplasie één jaar vervolgd. In 67 procent van de 2615 na een jaar achterhaalde gevallen van lichte of matige dysplasie bleek de cytologie (of histologie) normaal; 27 procent was

onveranderd, 118 maal was er ernstige dysplasie, 61 maal carcinoma in situ en 5 maal carcinoma. Er konden 642 gevallen van ernstige dysplasie vervolgd worden. Na een jaar bleek 21 procent normaal, 20 procent was lichte of matige dysplasie, 28 procent was onveranderd, 28 procent was carcinoma in situ en er waren 13 gevallen van carcinoma.⁸ Aangezien er van een relatief groot aantal uitstrijkjes een vervolg ontbrak, kan er een vertekening zijn opgetreden. Toch is er een redelijke overeenkomst met onze resultaten. Een verschil in beloop tussen lichte en matige dysplasie, zoals in ons onderzoek is gevonden kon echter door de gehanteerde classificatie niet aangetoond worden.

De tabellen 1 en 2 laten zien dat alarmende uitslagen van initiële uitstrijkjes inderdaad vaak wijzen op ernstige histologische afwijkingen. Uit een Engels onderzoek blijkt echter dan van 101 vrouwen met een tumor-positief uitstrijkje bij wie geen therapie was gevolgd, ten minste 19 vrouwen na gemiddeld 5,2 jaar een normale cervix hadden.⁹ Bovendien kan er ook zonder een lang interval tussen cytologie en histologie sprake blijken van een discrepantie tussen de uitslagen van beide methoden^{10 11}. Ook in het geval van initieel ernstig afwijkende cytologie is het derhalve van belang de diagnose te bevestigen (via colposcopische biopsie en cer-

vixurettage) alvorens tot mutilerende ingrepen over te gaan.

Overigens bestaat er daarnaast een discrepantie tussen cytologie en histologie die ten onrechte tot onderschatting van de ernst van de afwijking zou kunnen leiden.^{7 11} Men dient zich kortom steeds van de relatieve betekenis van een cytologie-uitslag bewust te zijn.

¹ Meijman F. Twaalf jaar cervixcytologie in drie Amsterdamse huisartspraktijken. *Huisarts en Wetenschap* 1984; 27: 372-8, 391.

² Meijman F. De pilcontrole. *Huisarts en Wetenschap* 1980; 23: 92-100.

³ Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obst Gynec* 1969; 105: 386-93.

⁴ Heinzl S, Szalmay G, Jochum L, Roemer V. Observations on the development of dysplasia. *Acta Cytol* 1982; 26: 453-6.

⁵ Nasiell K, Nasiell M, Vaclavinkova V. Behavior of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 609-14.

⁶ Macgregor JE, Teper S. Uterine cervical cytology and young women. *Lancet* 1978; i: 1029-31.

⁷ Briggs RM. Dysplasia and early neoplasia of the uterine cervix. *Obstet Gynecol Surv* 1979; 34: 70-99.

⁸ Boon ME, Tabbers-Boumeester ML. *Gynaecological cytology*. London: Macmillan, 1980; tabel 10.8 (121).

⁹ Kinlen LJ, Spriggs AI. Women with positive cervical smears but without surgical intervention. *Lancet* 1978; ii: 463-5.

- ¹⁰ Dietl J, Buchholz F, Semm K. Zur Epidemiologie und Diagnostik der Vor- und Frühformen des Kollum-karzinoms. Eine Analyse von 1194 Konisationen. *Geburts-hilfe Frauenheilkd* 1981; 41: 173-8.
- ¹¹ Evans DM, Hibbard BM, Jones JM, Sweetman P. The Cardiff cervical cytology study: prevalence of cytological grades and initial histological findings. *Br Med J* 1981; 282: 689-91.

Vervolg van p. 378

- ¹¹ Roscam Abbing EW. Retrospectief onderzoek met behulp van medische archieven, speciaal het huisartskaartstelsysteem. *Huisarts en Wetenschap* 1973; 16: 327-31.
- ¹² Derese A, Geldhof A, Vuylsteek K. Vroegtijdige opsporing van cervixcarcinoom binnen de eerste lijn. *Arch Belg* 1982; 40: 381-416.
- ¹³ Roy J van. Integratie van de opsporing van baarmoederhalskanker in de eerstelijns-geneeskunde. *Arch Belg* 1982; 40: 544-9.
- ¹⁴ Buntinx F, Brams L. Cervixuitstrijkjes bij Maasmechelse vrouwen. *Huisarts Nu* 1984; 13: 60-4.
- ¹⁵ Hakama M, Pukkala E. Selective screening for cervical cancer. Experience of the Finnish mass screening system. *Br J Prev Soc Med* 1977; 31: 238-44.
- ¹⁶ Anonymous. High-risk groups and cervical cancer [Editorial]. *Br Med J* 1980; 281: 629-30.
- ¹⁷ Verschoof KJH. Fuente AA de la. Bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker vanaf 35 jaar? *Ned Tijdschr Geneesk* 1978; 122: 1213-5.
- ¹⁸ Barentsz IO, Muizenbelt F, Schee AC van der, Toonen-van Beek AA. Een retrospectief onderzoek naar carcinoma cervicis uteri en de waarde van cytologisch cervixonderzoek bij gezonde vrouwen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1979; 123: 1932-6.
- ¹⁹ Boon ME, Rietveld WJ, Kirk RS. Investigations of possible changes in the detection of cervical carcinoma in patients of Dutch general practitioners. *Tumori* 1982; 68: 299-305.
- ²⁰ Sturmans F. Theoretische (on)mogelijkheden van screening op cervixcarcinoom. In: Blekker OP, Schutte MF, red. *Selectie en screening in de verloskunde en gynaecologie*. Keesings Medisch Archief, supplement A-1983: 1-3. Amsterdam, 1983.

Het beloop van afwijkende cervixcytologie

Enkele gegevens uit de drie proefregio's

W. A. VAN VEEN

Voorjaar 1984 bracht de Evaluatie Commissie Bevolkingsonderzoek Cervixcarcinoom (EVAC) verslag uit van de eerste twee screeningsronden in de proefregio's Nijmegen, Rotterdam en Utrecht. De rapportage heeft betrekking op de periode 1976-1981, waarin alle vrouwen van 35 tot 55 jaar tweemaal werden uitgenodigd voor het laten maken van een cervixuitstrijk.¹ Deze rapportage verscheen na afronding van het elders in dit nummer gepubliceerde onderzoek van Meijman naar het beloop van afwijkende cervixcytologie.² Ten aanzien van dit punt bevat het EVAC-rapport gegevens die de tentatieve conclusies van Meijman meer reliëf kunnen geven.

KOPA-codering

Voor de vastlegging van de cytologische uitslag wordt in het kader van het bevolkingsonderzoek naast de classificatie volgens Papanicolaou het door Vooy's en Linthorst ontworpen KOPA-coderingssysteem gebruikt. De KOPA-codering heeft betrekking op vier aspecten van het cytologisch onderzoek:

- K – de Kwaliteit van de uitstrijk;
- O – de aanwijzingen van een Ontsteking;
- P – afwijkingen van het Plaveiselepitheel;
- A – andere afwijkingen.

Omdat de KOPA-codering meer en nauwkeuriger informatie biedt dan de indeling volgens Papanicolaou, is in het EVAC-rapport het eerste systeem gebruikt. *Tabel 1* illustreert in hoeverre cytologische uitslagen volgens KOPA-P corresponderen met de indeling volgens Papanicolaou.

Het blijkt dan dat bijvoorbeeld de KOPA-P codering matige dysplasie bijna altijd (98,5 procent der gevallen) overeenkomt met de uitslag Pap IIIA. Een Pap III-uitslag kan echter betekenen dat de plaveiselepitheelafwijking varieert van geen afwijking (4 procent) tot en met een matige dysplasie (32 procent). Deze variatie wordt deels verklaard doordat in de tweede screeningsronde in de proefregio's Rotterdam en Nijmegen tevens de geringe dysplasie tot klasse IIIA werd gerekend, terwijl in de

eerste ronde alleen de matige dysplasie tot klasse IIIA werd gerekend. Utrecht rekent alleen de matige dysplasie tot klasse IIIA. Verder zal een hogere klasse-indeling dan behorend bij een plaveiselepitheel in het algemeen duiden op andere afwijkingen dan van het plaveiselepitheel (vastgelegd in KOPA-A).

Verschillen tussen de regio's

Tabel 2 geeft de epitheelafwijkingen weer per screeningsronde en per proefregio.

Tussen de regio's blijken aanzienlijke verschillen te bestaan in het aantal geringe en matige dysplasieën per 1000 uitstrijken (factor 6 à 7 in de eerste ronde!). Blijkens het EVAC-rapport moeten verschillen in diagnostische criteria tussen de verschillende laboratoria hiervoor verantwoordelijk geacht worden. Ook binnen eenzelfde laboratorium kunnen in de loop der jaren verschillen optreden. Zo stijgt het promillage geringe en matige dysplasieën in de proefregio Nijmegen. Een verandering in de supervisie kan hiervoor verantwoordelijk zijn. Overigens blijven deze afwijkingen min of meer constant: zij zijn geen reden tot therapeutische interventie. Dit in tegenstelling tot de afwijkingen vanaf een ernstige dysplasie. Dit promillage is in alle drie proefregio's in de tweede ronde lager dan in de eerste ronde, kennelijk als gevolg van de succesvolle zeeffunctie van de eerste ronde.