

Met veel waardering hebben wij kennis genomen van het initiatief van de Rotterdamse patholoog-anatomen, gynaecologen en radiologen om zich te beraden over de gedragslijn die de arts bij de diagnostiek en de therapie van het carcinoma in situ van de baarmoederhals dient te volgen (Conferenties en Demonstraties¹).

Het is inderdaad geenszins uitgesloten, dat patiënten bij wie de Rotterdamse richtlijnen (maandelijkse cytologische controle en na zes maanden herhaling van de proefexcisie) zijn gevolgd, veelal nog tijdig ter behandeling zullen komen, indien pas bij voortgezette controle mocht blijken, dat er elders in de cervix reeds een invasief carcinoom bestaat, resp. is ontstaan. Toch zijn wij er niet van overtuigd, dat de voorgestelde diagnostiek voldoende waarborgen inhoudt, dat er zich niet gelijktijdig elders in de cervix een invasief carcinoom bevindt.

Het komt ons niet geheel onbegrijpelijk voor, dat verscheidene deelnemers aan bedoeld symposium — getuige de sterk uiteenlopende meningen ten tijde van de gedachtenwisseling — bovengenoemde diagnostische richtlijn niet alleszins toejuichen, temeer daar de inleiders een geval mededelen van een 48-jarige vrouw, bij wie de voorlopige diagnose carcinoma in situ (op proefexcisie gesteld) na enkele weken, ingevolge de tweede proefexcisie, in invasief carcinoma moest worden gewijzigd.

Met nadruk stellen wij voorop, dat wij in het navolgende betoog uitsluitend ter discussie stellen de diagnostische problematiek die wordt opgeroepen door de vaststelling van een carcinoma in situ in een proefexcisie van de cervix uteri. Met opzet laten wij op deze plaats de bijzonder moeilijke differentieële diagnostiek van de beginnende micro-invasie terzijde, alsook de therapie van het carcinoma in situ cervicis.

Naar onze overtuiging legt de vaststelling van een carcinoma in situ cervicis de clinicus de verplichting op tot de uitsluiting resp. vaststelling van een gelijktijdig elders in de cervix voorkomend infiltratief carcinoom (VAN BOUWDIJK BASTIAANSE²) alsmede tot de opsporing van een zich onder deze omstandigheden somtijds later ontwikkelend carcinoom. Aldus onderschrijven wij de conclusie van OUDKERK³: „De diagnose carcinoma in situ kan pas met zekerheid worden gesteld, wanneer de gehele afwijking tot in het gezonde is uitgesneden en nergens invasieve groei is gevonden. Om aan deze voorwaarde te voldoen zal veelal een portio-amputatie of ringbiopsie moeten worden uitgevoerd”.

Dat deze stelling de hedendaagse opvattingen ten deze in het buitenland volkomen weerspiegelt, blijkt uit de literatuur sinds 1955: „In ungefähr einem Drittel der Fälle, die als ein Oberflächen carcinoma primair diagnostiziert wurden, wird die weitere histologische Untersuchung bereits das Bestehen eines fraglichen oder echten invasiven Wachstums ergeben” (NAVRATIL⁴).

„Häufig wird primair aus Probeexcision oder Curettage ein Carcinoma in situ diagnostiziert, während die eingehende Untersuchung des Operationspräparates bereits infiltrierendes Wachstum zeigt” (LIMBURG⁵).

„Die Diagnose Oberflächen carcinoms darf nicht aus einer Curettage, einer Smear-Untersuchung oder einer Probeexcision gestellt werden. Wir fordern in Fällen mit Verdacht auf Oberflächen carcinoma eine weitere Untersuchung, das ist eine fraktionierte Curettage und Konisation. Diese histologische Untersuchung ergab in 17 Prozent der 225 Fälle von Oberflächen carcinoma ein invasives Carcinom” (KOTTMEIER⁶).

„Until the cervix has been adequately examined by at least a second set of multiple biopsies and a coincidental endocervical curettage to rule out invasive cancer, the microscopic diagnosis of carcinoma in situ should mean to both the clinician and the pathologist that the patient may well have invasive cervical cancer” (HERTIG⁷).

„The only way to evaluate a cervix adequately is by multiple⁶⁻¹⁴ punch biopsies plus endocervical curettage” (YOUNG⁸).

„In etwa einem Viertel der Fälle, bei denen ein intraepitheliales Karzinom durch Probeexcision festgestellt wurde, hatte die Diagnose korrigiert werden müssen, nachdem die entfernte Zervix weiter untersucht worden ist. Um eine exakte Diagnose zu erhalten muss entweder eine Ringbiopsie und fraktionierte Kürettage oder eine dicke Ringbiopsie ausgeführt werden” (WINTER⁹).

„The evaluation of microinvasion or true invasion in cases of intraepithelial carcinoma can be carried out with accuracy only by the use of cone biopsy, serially blocked and step sectioned serially” (FIDLER¹⁰).

„If the punch biopsy specimens reveal in situ cancer, it is essential that this diagnosis be corroborated by careful semi-serial examinations of the coldknife cone specimen by the pathologist before invasion in areas outside the one visualized can be ruled out” (KASDON¹¹).

„A diagnosis of anaplasia signifies that the possibility of carcinoma in situ and invasive carcinoma elsewhere on the cervix must be ruled out immediately” (MC KAY¹²).

„Quadrant punch biopsy has proven deficient since it rarely gets sufficient tissue from the endocervix. A properly done coldknife biopsy is the only satisfactory means we have providing the pathologist with sufficient material that he may study tissue in continuity and give us a reliable answer” (BEECHAM¹³).

„In cases with positive smears after biopsy showing carcinoma in situ there must always be the lurking fear, that there might have been invasion to be discovered had a larger specimen been available for biopsy” (ANDERSON¹⁴).

In overeenstemming met deze opvattingen hebben wij sinds 1957, mede op suggestie van onze patholoog-anatoom, de diagnose carcinoma in situ steeds als een voorlopig oordeel beschouwd en gaandeweg meer doeltreffende diagnostische maatregelen genomen om de patholoog-anatoom in staat te stellen, het bestaan van een eventueel elders in de cervix gezeteld infiltrerend carcinoom uit te sluiten. Werd aanvankelijk de voorlopige, op één proefexcisie gestelde diagnose gevolgd door meerdere proefexcisies, weldra bleek het noodzakelijk, deze diagnostische maatregel te vervangen door het systematisch doen plaatsvinden van ringbiopsie met cervixcurettagés.

Diagnostische (en somtijds therapeutische) conisatie lijkt ons een veelal vergelijkbare, doch — gezien de studies van de lokalisaties en de uitgebreidheid van dergelijke processen (PRZYBORA¹⁵) — een wellicht betere methode.

De aldus in onze kliniek verkregen gegevens in 25 gevallen van carcinoma in situ (waargenomen in 1957 en 1958) zijn als volgt samen te vatten:

Twee maal was er een klinisch duidelijk herkenbaar carcinoom van de cervix, welke diagnose door andere gelijktijdig verrichte proefexcisies werd bevestigd (Arch. 2039 en 3146). In één geval (Arch. 3341) waren de typische kenmerken van een duidelijk invasief carcinoom (geen micro-invasie) in dezelfde coupe waarneembaar naast een carcinoma in situ.

In slechts 15 gevallen bleek de diagnose carcinoma in situ na uitbreiding van de diagnostische maatregelen gehandhaafd te mogen worden.

In de 7 overige gevallen ($1/2$ deel) bleek de voorlopige diagnose — na verdieping van de diagnostiek — niet gehandhaafd te kunnen worden en plaats te moeten maken voor die van invasief carcinoom elders in het lichaam:

a. in 4 gevallen (Arch. 1147, 1742, 1949 en 2343) werd reeds door uitbreiding van het aantal proefexcisies elders duidelijke invasieve groei waargenomen;

b. in 3 gevallen (Arch. 1657, 2127 en 2460) bleek pas na ringbiopsie en cervixcurettagage, dat er elders onmiskenbare invasieve groei had plaatsgevonden.

Wij kunnen onze mening aldus samenvatten: de voorlopige diagnose carcinoma in situ cervicis uteri moet terstond aanleiding geven tot toepassing van diagnostische methoden op grond waarvan het mogelijk is het gelijktijdig bestaan van een elders gezeteld, infiltrerend carcinoom uit te sluiten (ringbiopsie met cervixcurettagage, conisatie).

„To diagnose cervical cancer early one must assume that all (these) women have a neoplasm and then set out to prove the do not” (BEECHAM¹³).

Literatuur: ¹Conferenties en Demonstraties (M. STRAUB, C. B. F. DAAMEN en A. L. C. SCHMIDT) (1959) *Ned. T. Geneesk.* **103**, 2165. — ²BOUWDIJK BASTIAANSE, M. A. VAN (1958) *Ned. T. Verlosk.* **58**, 411. — ³OUDEKERK, P. M. (1957) *Ned. T. Verlosk.* **57**, 411. — ⁴NAVRATIL, E. (1955) in *Biologie und Pathologie des Weibes*, IV, 639. — ⁵LIMBURG, H. (1956) *Die Frühdiagnose des Uteruscarcinoms*. Thieme-Verlag, Stuttgart. — ⁶KOTTMEIER, H. L. (1957) in *Früherkennung des Collumcarcinoms*. Springer-Verlag, Berlijn. — ⁷HERTIG, A. T. (1957) in *Progress in Gynecology*, III, 520. Grune & Stratton, New York. — ⁸YOUNGE, P. A. (1958) *Amer. J. Roentgenol.* **79**, 479. — ⁹WINTER, G. F. (1958) *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **18**, 484. — ¹⁰FIDLER, H. K. (1959) *Cancer (Philad.)* **12**, 673. — ¹¹KASDON, S. C. (1959) *Obstet. and Gynec.* **13**, 576. — ¹²MCKAY, D. C. (1959) *Obstet. and Gynec.* **13**, 2. — ¹³BEECHAM, C. L. (1959) *Obstet. and Gynec.* **13**, 653. — ¹⁴ANDERSON, A. F. (1959) *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* **66**, 239. — ¹⁵PRZYBORA, L. A. (1959) *Cancer (Philad.)* **12**, 263.

's-Gravenhage, 15 december 1959 J. L. MASTBOOM
W. H. MINDER

Het carcinoma in situ is een veel omstreden begrip en kan tot veel verwarring in besprekingen aanleiding geven. De beschrijving, die STRAUB ervan geeft is zeer fascinerend (Conferenties en demonstraties 1959). De verticale zijdelingse begrenzing en de verticale ongebreidelde groei zijn zeker twee positieve waarden. Ik weet niet of ze door de patholoog-anatomen algemeen aanvaard worden. Als dit zo is, dan zouden wij, sprekend over een carcinoma in situ ons onmiddellijk dit beeld voor ogen kunnen halen en wederzijds weten waar wij over praten. Wij zouden dan onmiddellijk de verticale begrenzing voor ons zien en denken aan de grote exfoliatie door de ongebreidelde groei. In dit verband geloof ik, dat een nieuwe naam — exfoliatief carcinoom — het beeld eer vertroebelt dan verheldert. Van elk ziek epitheel, en dat is toch zeker een epitheel in de staat van carcinoma in situ, exfoliëren in het algemeen overvloedig cellen. Om dit nu, zoals STRAUB wil, nog weer aan een nieuwe naam te binden, lijkt mij verwarrend, te meer daar de naam carcinoma in situ zó in ons aller hoofden vastzit, dat hij toch niet meer wordt verdrongen.

Ik geloof veeleer, dat wij er ons op moeten bezinnen de naam carcinoma in situ voor een bepaalde fase of situatie en het zieke epitheel te reserveren. Daarover straks.

STRAUB zegt uitdrukkelijk, dat carcinoma in situ een carcinoom is, en merkt daarbij op, dat er geen ongebreidelde

groei naar de diepte is, zoals bij een „echt” carcinoom. Later zegt DAAMEN, dat in het algemene beeld van het carcinoma in situ een micro-onvasie past. Dit nu geeft mij het onbehaaglijke gevoel, dat wij niet goed meer weten wat wij moeten aanvangen met het begrip carcinoma in situ, dat altijd nog een zekere geruststelling kan inhouden ten aanzien van de ernst van het proces. Het is nog niet zo erg als een „echt” carcinoom, maar omdat er toch wat invasie is, kapselen wij het gevaar af in het woord micro-invasie, en staan dit nog als „normaal” toe bij een carcinoma in situ. Maar wie kan mij uitleggen, dat ik niet zeggen kan „een carcinoom is een carcinoom en moet als zodanig behandeld worden. Micro-invasie is invasie en geeft niet de minste geruststelling op het „nog ter plaatse” zijn?”

De cytoloog, die de afgebladderde cellen in zijn preparaten aantreft, kan de ongebreidelde verticale groei niet herkennen. Hij kan op grond van de vele cellen op zijn hoogst vaststellen, dat er een enorme exfoliatie is. Hij kan niet, zoals de histoloog, zien van waar die exfoliatie komt. Dit blijkt trouwens ook al uit hetgeen SCHMIDT hierover schrijft: „Zijn wij nu in staat, onder deze carcinomen cytologisch de gevallen van carcinoma in situ te onderscheiden? Dit is niet het geval, ook als wij het gehele uitstrijkpreparaat met al zijn eigenaardigheden beschouwen”.

Uit de uitvoerige beschouwingen en besprekingen blijkt wel hoe moeilijk het is, een verantwoorde gedragslijn te bepalen. Wat ik gemist heb bij de besprekingen over de diagnose carcinoma in situ van cytologische zijde, is de behandeling van het begrip „dyscaryosis”, een begrip door PAPANICOLAOU ingevoerd. Het wil mij voorkomen, dat dit begrip, op de juiste wijze gehanteerd, zeer verhelderend kan werken.

Dyscaryosis, „er is iets mis met de kern”. Dit kan voorkomen bij vier soorten cellen, de superficiële, de intermediaire, de parabasale en de endocervicale. Er zijn dus vier vormen van dyscaryosis in onze vagina-uitstrijkjes te herkennen. Mij dunkt, dat SCHMIDT hierop doelt, als hij zegt: „het gehele uitstrijkpreparaat met al zijn eigenaardigheden”.

De dyscaryotische cel toont in zijn kern allerlei kenmerken, die aanvaard zijn als kenmerken van kwaadaardigheid. De cel echter toont in het cytoplasma geen bijzondere afwijkingen ten opzichte van normale cellen. Dyscaryosis komt voor bij ontstekingen, infecties, zwangerschap enz. De preparaten kunnen zeer veel moeilijkheden in de interpretatie opleveren en gemakkelijk tot een maligniteitsdiagnose leiden. Dyscaryosis kan reversibel zijn, maar kan echter ook blijven voortbestaan en tot inderdaad ernstige toestanden aanleiding geven. Uitgebreide onderzoeken hebben doen zien, dat dyscaryosis van de endocervicale en parabasale cellen een slechtere prognose heeft, dan die van de andere twee groepen.

Wanneer wij het begrip dyscaryosis hanteren bij de vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd, kunnen wij twee voordelen hebben:

1. Wij maken ons los van de niet licht aanvaardbare voorstelling, dat er bij jonge vrouwen een vanzelf genezend carcinoom voorkomt. Van 127 onbehandelde patiënten bij OLAF PETERSEN zouden ongeveer de helft in een jaar genezen zijn. Ik kan mij voorstellen, dat er collegae zijn, die zeggen: „Dan is het geen carcinoom geweest”. Passen wij hierop het begrip „dyscaryosis” toe, dan wordt de genezing van de waargenomen afwijking in het epitheel beter aanvaardbaar. Bovendien moet men zich nauwkeurig rekenschap geven van de celtypen, waarin de dyscaryosis voorkomt.

2. Ik geloof, dat wij ons voortdurend bewust blijvende van het verschil in prognose van de dyscaryosis in de verschillende celtypen, met meer geruststellende aandrang een controle kunnen vragen. De ervaring leert, dat de manier waarop