

# Bij een jonge vrouw met contactbloedingen bestaat geen indicatie voor een cervixuitstrijk

M.P.M. Burger

## Inleiding

In het ideale geval is medisch handelen gebaseerd op pathogenetische en klinisch-epidemiologische kennis. Maar als die kennis er niet of onvoldoende is, het probleem complex is of we geen tijd hebben om de literatuur te bestuderen, vallen we terug op intuïtief redeneren. Bij intuïtief redeneren spelen stereotiepe kenmerken van een aandoening een belangrijke rol.<sup>1</sup> Stereotiepe kenmerken zijn representatief voor een aandoening, maar worden bij slechts een deel hiervan gevonden. Zo is de contactbloeding een stereotiep kenmerk van cervixcarcinoom, zoals progressie naar cervixcarcinoom dat is voor cervicale intra-epitheliale neoplasie graad III (CIN III), en een multifocaal voorkomen dat is voor adenocarcinoom in situ (AIS). In werkelijkheid zijn contactbloedingen zelden de voorboden van cervixcarcinoom, gaat CIN III bij een minderheid van de patiënten en doorgaans na verloop van vele jaren over in een invasief carcinoom en komt AIS bij slechts een kleine minderheid van de patiënten multifocaal voor. Door ons te verlaten op stereotypen kunnen we volkomen verkeerde inschattingen maken van het werkelijke risico, en daarmee niet passend handelen.

In deze klinische les bespreek ik de ziektegeschiedenis van een jonge vrouw die de huisarts consulteerde vanwege contactbloedingen. Na afronding van de diagnostiek en therapie impliceert haar situatie een stevige kans op obstetrische complicaties in de toekomst. De casus wordt gebracht omdat de wetenschappelijke kennis over cervicale neoplasie bij jonge vrouwen haaks staat op de stereotiepe cognities over deze aandoening. Daarnaast wordt belicht hoe belangrijk overleg met de patholoog is als het verslag van het histopathologische onderzoek niet duidelijk is of als beslissingen potentieel grote consequenties hebben.

## Ziektegeschiedenis

Een 24-jarige vrouw bezoekt de huisarts vanwege contactbloedingen. De huisarts neemt materiaal af

voor onderzoek op een infectie van *Chlamydia trachomatis* en maakt een uitstrijkje voor cytologisch onderzoek. In het uitstrijkje worden afwijkingen gezien die passen bij matige dysplasie (KOPAC P5). Patiënte wordt verwezen naar de gynaecoloog die op geleide van het colposcopische beeld een drietal bipten neemt. De ernstigste afwijking in de bipten is CIN II en besloten wordt tot een elektrochirurgische excisie van de transformatiezone. Hierbij wordt een weefselstuk verkregen van 2,2 x 2,2 x 1,3 (aslengte) cm. Uit het verslag van het pathologische onderzoek concludeert de gynaecoloog dat CIN III en AIS zijn gezien en dat de neoplasie reikt tot in het sneevlak. Op grond van het AIS wordt overgegaan tot een exconisatie, waarbij een conus wordt gesneden van 2 x 1,5 x 4 (aslengte) cm. Bij histopathologisch onderzoek van de conus wordt een klein focus CIN II gezien en de snijranden zijn vrij. Patiënte heeft na deze operatie geen onttrekkingsbloedingen meer en echografisch wordt een bloedophoping in het cavum uteri vastgesteld. Het lukt niet om onder algehele anesthesie en met ondersteuning van echografisch onderzoek het cervicale kanaal te openen. Vanwege verdenking op een fausse route wordt in dezelfde zitting een diagnostische laparoscopie uitgevoerd. De verdenking wordt niet bevestigd. Patiënte wordt verwezen naar het AMC voor verdere begeleiding.

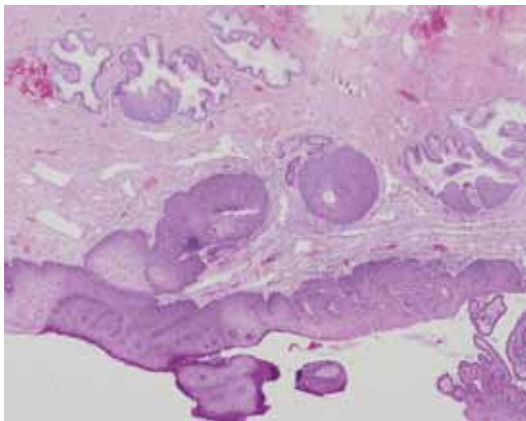
Bij het eerste consult vertelt patiënte dat zij OAC continu slikt en geen buikpijn heeft. Bij speculumonderzoek is geen cervix te zien, ook geen opening van het endocervicale kanaal. Palpatoir is het corpus uteri normaal. Ik neem mij voor om met de elektrochirurgische techniek littekenweefsel te verwijderen rond het distale endocervicale kanaal. Om zeker te weten waar de cervixrest met het endocervicale kanaal is gelokaliseerd, wordt een MRI gemaakt waarbij tevoren een kraaltje is ingehecht in de vaginatop op de plaats waar het distale endocervicale kanaal wordt vermoed (figuur 1). Op de MRI toont de cervixrest met het endocervicale kanaal een irregulair aspect, waarschijnlijk door de fibrose



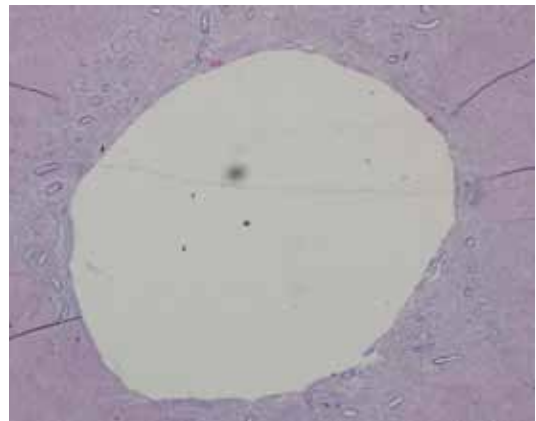
*Figuur 1. Het beeld van de vaginatop met een kraaltje dat is ingebracht op de plaats waar het centrum van de cervixrest wordt vermoed. Bruingele vlekken zijn het gevolg van joderen.*



*Figuur 2. MRI-opname. Het kraaltje (aangegeven met de pijl) ligt centraal onder de verlittekende cervixrest.*



*Figuur 3. Histologisch beeld van CIN III met crypt involvement.*



*Figuur 4. Histologisch beeld van de top van de conus. Stroma van de overgang cervix naar corpus met endometriumklierbuizen.*

die na de eerdere ingrepen is opgetreden (figuur 2). Deze bevinding doet vermoeden dat alleen verwijdering van littekenweefsel bij het distale endocervicale kanaal onvoldoende zal zijn voor het opheffen van het haematometra. Daarom wordt onder alghele anesthesie en echoscopisch zicht overgegaan tot perforatie van de fibrotische cervixrest richting cavum uteri. De doorgang naar het cavum wordt met hegarstiften opgerekt tot een diameter van ongeveer 3 mm, waarna een multiloop IUD wordt geplaatst. Patiënte staakt het gebruik van OAC en heeft daarna een normaal menstruatiepatroon.

Na afloop van de behandeling is het histopathologische materiaal opgevraagd voor revisie. In het verslag van het onderzoek van het weefsel dat is verkregen bij de liseexcisie lezen wij onder andere het volgende: "Doorsneden door cervix biopsiemateriaal met endocervicaal epitheel met mucineus aspect en met overgang naar endocervicaal epitheel dat een duidelijk verstoorde opbouw toont met voorkomen van cellen met irregulaire hyperchroma-

tische kenmerken en toegenomen kern-cytoplasma-verhouding. (...) Afwijkend epitheel reikt tot in de kapjes en gecauteriseerde resectierand. Meerdere plaatsen squameuze metaplasie van endocervicale klierbuizen met ernstige dysplasie en mogelijk ingroei vanuit bekleedend epitheel van ernstig atypisch epitheel in de endocervicale klierbuizen." De conclusie luidt dan: "Liseexcisie cervix: squameuze metaplasie en ernstige dysplasie (CIN III). Tevens squameuze metaplasie met ernstige dysplasie van endocervicale klierbuizen. (...) Afwijkend epitheel is niet geheel verwijderd."

Door de behandelende gynaecoloog is geconcludeerd dat sprake was van CIN III en AIS en een niet-vrij sneevlak. Bij revisie door ons wordt alleen CIN III met ingroei in de crypten (crypt involvement) gezien (figuur 3). Er is geen AIS, en in retrospect was er dus geen indicatie voor een exconisatie. De patholoog beschrijft dat de afwijking reikt tot in het resectievlak. Het wordt niet duidelijk of het gaat om het endocervicale of ectocervicale resectievlak.

Bij revisie concluderen wij dat als het resectievlak al de afwijking bevat, dit gebied klein is. Ook de conus werd door ons gereviseerd. De top van de conus bevat stroma van de overgang cervix naar corpus met circulair endometriumbuizen (figuur 4).

In dit artikel komen eerst verschillende onderwerpen aan bod die voor de beoordeling van de onderhavige casus van betekenis zijn. In de dan volgende bespreking worden de onderwerpen met elkaar verbonden.

### Contactbloedingen

Contactbloedingen komen in de algemene populatie veel voor. In een groot prospectief cohortonderzoek onder vrouwelijke patiënten van 18-54 jaar in Engelse huisartsenpraktijken bleek de incidentie van contactbloedingen op jaarbasis 6%. De incidentie is sterk afhankelijk van de leeftijd: 13% onder 18-24-jarigen, 7% onder 25-34-jarigen, 5% onder 35-44-jarigen en 3% onder 45-54-jarigen.<sup>2</sup> In een grote Nederlandse populatiestudie over het voorkomen van de genitale chlamydia-infectie responderden 4.304 seksueel actieve vrouwen van 15-29 jaar. De vraag over een contactbloeding in de afgelopen maand werd bevestigend beantwoord door ruim 4% van de vrouwen.<sup>3</sup> In een Nederlandse populatie van 1.368 vrouwen die een polikliniek obstetrie en gynaecologie bezochten, was ruim 40% jonger dan 30 jaar. 1300 vrouwen beantwoordden een vraag over contactbloedingen (zonder verdere specificatie) en 59 (4,5%) gaven een bevestigend antwoord.<sup>4</sup> Er zijn enige kleine studies over het voorkomen van CIN in populaties van vrouwen met contactbloedingen. Over dit onderwerp zijn alleen recentere publicaties relevant; uitkomsten van onderzoek in een tijd dat hormonale conceptiewering en intra-uteriene spiraaltjes nog niet algemeen werden toegepast, hebben hun betekenis verloren. De recentere publicaties komen bijna allemaal uit het Verenigd Koninkrijk waar aparte poliklinieken voor colposcopisch onderzoek bestaan. De beschreven populaties zijn niet uniform gedefinieerd en de frequentie van gelijktijdig voorkomende klachten zoals cyclus- of menstruatiestoornissen verschilt. Tel daarbij op dat er in Engeland flinke verschillen tussen de centra bestaan bij de diagnostiek in geval van contactbloedingen.<sup>5</sup> De gerapporteerde frequentie van CIN II-III bij vrouwen met contactbloedingen varieert van 2 tot 10%.<sup>6-10</sup>

In de verschillende populaties van patiënten met cervixcarcinoom loopt het percentage vrouwen dat contactbloedingen (wisselend gedefinieerd) meldt, uiteen van 0,7-39%. De hogere percentages worden geregistreerd in ontwikkelingslanden. Voor westerse landen wordt geschat dat bij gemiddeld 11%

van de patiënten contactbloedingen de iatrotrope klacht zijn. Voor het klinische handelen bij contactbloedingen is deze kennis van beperkte betekenis. Daarvoor wil je weten hoe vaak bij een vrouw met contactbloedingen de diagnose cervixcarcinoom wordt gesteld. De auteurs van een systematische review berekenden voor het huidige Engeland de kans op cervixcarcinoom voor een vrouw die een arts bezoekt vanwege contactbloedingen (contactbloedingen als iatrotrope klacht). Voor een vrouw van 20-24 jaar is die kans 1:44.000. Voor de leeftijdscategorie 25-34, 35-44 en 45-54 is die kans respectievelijk 1: 5.600, 1:2.800 en 1:2.400.<sup>11</sup>

### Cervicale neoplasie en topografische kenmerken

In de transformatiezone van de cervix wordt endocervicaal cilinderepitheel vervangen door plaveisel-epitheel. Het metaplastische plaveiselepitheel kan na een infectie met HPV veranderen in cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN), de voorloper van het plaveiselcelcarcinoom. Op histologisch niveau worden drie graden van ernst onderscheiden: lichte dysplasie (CIN I), matige dysplasie (CIN II) en ernstige dysplasie en carcinoom in situ (CIN III). Verschillende graden van ernst kunnen naast elkaar op de cervix aanwezig zijn. Determinanten van de ernst zijn het geassocieerde specifieke HPV-type, de interactie van het virale DNA met het cellulair DNA,<sup>12</sup> en de plaats van de afwijking op de cervix. De ernst van de afwijking neemt toe in de richting van de endocervix; CIN III ligt meer proximaal dan CIN I.<sup>13</sup> *Crypt involvement*, waarvan sprake was bij onze patiënte, is een gebruikelijk fenomeen bij CIN.<sup>14,15</sup>

Glandulaire intra-epitheliale neoplasie van de cervix (CGIN) is de voorloper van adenocarcinoom. Evenals bij CIN worden bij CGIN drie graden onderscheiden; CGIN III wordt meestal aangeduid als adenocarcinoma in situ (AIS). Minder bekend is dat CGIN eveneens in de transformatiezone ontstaat, of in ieder geval daartegenaan. Eén of meerdere *skip lesions* of endocervicaal gelegen eilandjes voor de kust van een groter areaal CGIN worden bij 10-15% van de patiënten gevonden. De proximale (in endocervicale richting gelegen) grens van CGIN, inclusief de eilandjes voor de kust, ligt gemiddeld 8 mm (spreiding 1-25 mm) van de neosquamocolumnaire junctie. Daarbij moet de belangrijke kanttekening worden gemaakt dat bij het overgrote deel (dertien van de veertien) van de jonge vrouwen deze proximale grens ligt binnen 10 mm van de neosquamocolumnaire junctie.<sup>16</sup>

### Natuurlijk beloop bij jonge vrouwen

In 1993 schatte Ostör op grond van uitgebreid literatuuronderzoek dat een derde van de CIN-III-afwij-

kingen spontaan in regressie gaat.<sup>17</sup> Dat getal, geldig voor een groep vrouwen van alle leeftijden, staat nog steeds. Yost et al. volgden 153 zwangere vrouwen met een histologisch bevestigde CIN II-III en colposcopisch overzichtelijke transformatiezone. De gemiddelde leeftijd was 24 jaar. Zij stelden 6-12 weken na de bevalling vast dat de afwijking bij 58 (38%) volledig was verdwenen en bij 37 (24%) regressie was opgetreden tot CIN I.<sup>18</sup> Serati et al. volgden 36 vrouwen (mediane leeftijd 31 jaar met spreiding 23-42 jaar) bij wie in het begin van de zwangerschap CIN II-III was vastgesteld. Er werd een expectatief beleid gevoerd tot het eerste bezoek ongeveer 8-12 weken na de bevalling. Bij tien (27,8%) patiënten waren de afwijkingen volledig verdwenen en bij zeven (19,5%) was regressie opgetreden tot CIN I.<sup>19</sup> Op basis van rekenkundige ziektemodellen wordt aangenomen dat meer dan de helft van de CIN-III-afwijkingen bij vrouwen van 20-24 jaar spontaan is verdwenen op de leeftijd van 25 jaar.<sup>20</sup>

Over de kans op progressie van CIN III naar invasief carcinoom komen de beste schattingen uit het betreurenswaardige experiment van Herbert Green in Nieuw-Zeeland. Green voerde een expectatief beleid bij vrouwen met CIN III. Op grond van dit onderzoek wordt de kans op progressie van CIN III tot invasief carcinoom binnen dertig jaar geschat op 30-50%.<sup>21</sup> Een Engelse groep heeft modellen ontworpen om deze kans te schatten voor vrouwen van 20-24 jaar. De kans op progressie van CIN III naar invasief carcinoom binnen vijf jaar kan niet groter zijn dan 1% per jaar en ligt waarschijnlijk rond de 0,5% per jaar.<sup>20,22</sup> Het verschil in de schatting van de onderzoekers uit Nieuw-Zeeland en Engeland heeft wellicht van doen met leeftijdgebonden verschillen in persistentie van de afwijking: als de meeste CIN-III-afwijkingen beginnen bij jonge vrouwen, dan worden op 30-40-jarige leeftijd de afwijkingen gevonden die niet spontaan in regressie zijn gegaan. De kans op progressie naar invasief carcinoom is bij een oudere vrouw dan hoger dan bij een jongere.

Cervixcarcinoom komt bij vrouwen jonger dan 30 jaar nauwelijks voor. Over de periode 2004-2008 werd per jaar in de Nederlandse populatie jonger dan 30 jaar plaveiselcelcarcinoom bij gemiddeld 23 patiënten en adenocarcinoom bij gemiddeld zes patiënten vastgesteld. Uit de populatie jonger dan 25 jaar komen per jaar gemiddeld drie patiënten met plaveiselcelcarcinoom en één patiënt met adenocarcinoom. Het overgrote deel van de patiënten overleeft de ziekte.<sup>23</sup>

Het natuurlijke beloop van CGIN is veel moeilijker te vangen omdat dit type afwijkingen gemakkelijk wordt gemist bij cytologisch onderzoek en bij col-

poscopie zelden wordt herkend. Op grond van een vergelijking van de gemiddelde leeftijd van patiënten met adenocarcinoom in situ en invasief adenocarcinoom van de cervix wordt geschat dat de gemiddelde verblijfsduur van AIS dertien jaar is. Ter vergelijking: de gemiddelde verblijfsduur van CIN III is achttien jaar.<sup>24</sup> Over de kans op progressie en regressie van CGIN bestaan geen betrouwbare gegevens.

### Veel vals alarm door cytologisch onderzoek bij jonge vrouwen

Volgens een Amerikaanse studie toont het uitstrijkje van 21-24-jarigen bij 9% van de jonge vrouwen lichte afwijkingen (categorie ASC-US en LSIL, vergelijkbaar met onze categorieën KOPAC P2-4). Histologisch vervolgonderzoek laat dan bij 2,64% (2,15-3,20%) CIN III zien.<sup>25</sup> Overeenkomstige gegevens komen uit Engeland. In 2002 is de opbrengst van het bevolkingsonderzoek onder de 20-24-jarigen als volgt: borderlineveranderingen 6,5%, lichte dysplasie 5,9%, matige dysplasie 1,9% en ernstige dysplasie 0,8%.<sup>26</sup> Het resultaat van bevolkingsonderzoek bij vrouwen van 20-24 jaar is onderzocht in het Wales van 2003-2004. In een jaar tijd werden 26.415 cervixuitstrijkjes gemaakt bij 23.545 vrouwen van 20-24 jaar. In totaal 1.483 (6,3%) vrouwen werden verwezen voor colposcopisch onderzoek en 446 (1,9%) vrouwen uit dit cohort ondergingen een elektrochirurgische excisie van de transformatiezone (LETZ).<sup>27</sup>

### Schadelijke gevolgen van behandeling

De weinige literatuur over de kans op stenose van het distale endocervicale kanaal is samengevat door Monteiro et al. Een grove schatting zegt dat stenoserende optreedt bij 10% van de patiënten na exconisatie en bij 5% van de patiënten na LETZ.<sup>28</sup> Exconisatie verhoogt de kans op perinatale mortaliteit (4,3% versus 0,5%; RR 2,9 met 95%-BI 1,4-5,8), geboorte vóór 32/34 weken (4,6% versus 1,6%; RR 2,8 met 95%-BI 1,7-4,5) en geboorte vóór 28/30 weken (4,2 versus 0,8%; RR 5,3 met 95%-BI 1,6-17,4).<sup>29</sup> Het obstetrische prijskaartje van de exconisatie kan ook worden beschreven met NNTH (*number needed to treat to observe harm*). De NNTH is het aantal vrouwen dat behandeld moet worden om bij één vrouw een bepaalde obstetrische complicatie ten gevolge van de behandeling te zien. De NNTH's voor de diverse obstetrische complicaties staan in tabel 1. Ook over de obstetrische risico's van LETZ verschenen wetenschappelijke gegevens. Een grote Deense studie heeft als uitkomst dat LETZ het risico op vroeggeboorte verdubbelt. Meer specifiek: met iedere millimeter die van het endocervicale kanaal wordt verwijderd, neemt het risico op vroeggeboorte toe met 6%. Herhaalde LETZ gaat samen met een

Obstetrische complicatie	Aantal uit te voeren exconisaties om één obstetrische complicatie te zien (NNTH)
perinatale mortaliteit	71
geboorte voor 32/34 weken	30
geboorte voor 28/30 weken	53
geboortegewicht lager dan 2.000 gram	16
geboortegewicht lager dan 1.500 gram	36
geboortegewicht lager dan 1.000 gram	54

Tabel 1. Aantal uit te voeren exconisaties om genoemde obstetrische complicatie waar te nemen ten gevolge van die exconisatie (NNTH).<sup>29</sup>

viervoudig risico op partus praematurus vergeleken met de kans bij vrouwen die geen LETZ ondergingen.<sup>30,31</sup>

### Bespreking

Contactbloedingen bij jonge vrouwen moeten niet meteen doen denken aan cervixcarcinoom. Contactbloedingen komen op die leeftijd veel voor en cervixcarcinoom nauwelijks. Je kunt er over twisten of CIN III aanleiding geeft tot contactbloedingen, en dat daarmee een indicatie voor de behandeling van CIN III bestaat. De kans op spontane regressie van CIN III bij jonge vrouwen is echter groot. Als de afwijking is voorbestemd om zich tot invasief carcinoom te ontwikkelen, duurt het meestal vele jaren voor het zover is. Opsporen van neoplasie bij vrouwen jonger dan 25 jaar leidt tot veel behandelingen van afwijkingen die nooit kanker zullen worden. Behandelingen kunnen obstetrische consequenties hebben. In het Verenigd Koninkrijk is het inmiddels vigerend beleid dat contactbloedingen bij vrouwen onder de 25 jaar geen indicatie meer zijn voor cervixcytologisch onderzoek. In geval van contactbloedingen wordt alleen lichamelijk gynaecologisch onderzoek uitgevoerd, waarbij de macroscopische beoordeling van de cervix ongetwijfeld het belangrijkste is. Bij afwijkingen of twijfel volgt verwijzing naar de gynaecoloog.<sup>32</sup>

Maar wat als het toch zover is gekomen dat een histologische diagnose op tafel ligt? Bij onze patiënte was CIN II vastgesteld in een biopt. Volgens de nieuwe beleidslijn in de Verenigde Staten wordt bij jonge vrouwen met CIN II een expectatief beleid aanbevolen. Zelfs bij CIN III is het bij vrouwen jonger dan 25 jaar verdedigbaar om gedurende twee jaar een expectatief beleid te volgen met herbeoordeling elke zes maanden.<sup>33,34</sup>

Bij onze patiënte werd verondersteld dat AIS was gezien in de weefselprijs van de liseexcisie. Daarom werd een conus gesneden met een aslengte van 4 cm waar eerder al een liseexcisie was uitgevoerd met een aslengte van 1,3 cm. Het is dan niet uitzonderlijk dat in de top van de conus endometri-

um wordt gezien. Het snijden van een hoge spitse conus (of cilinder) uit de cervix in geval van AIS is historisch verklaarbaar; aanvankelijk werden wel radicalere behandelingen voorgesteld.<sup>35</sup> Met de huidige topografische kennis zijn er geen argumenten meer om een conus met deze aslengte te snijden. In geval van AIS is het volgens de nieuwe Britse richtlijn adequaat om bij jonge vrouwen niet meer weefsel te verwijderen dan tot 1 cm proximaal van de neosquamocolumnaire junctie.<sup>36</sup> Excisies moeten bij elke vrouw met terughoudendheid worden uitgevoerd als kinderwens, al dan niet actueel, in het geding is. Het is beter om met een tweede operatie een extra stukje weefsel te verwijderen dan na één operatie te moeten concluderen dat een onnodig grote marge van gezond weefsel is verwijderd. Bij een recidief of residu kan het zelfs beter zijn om CIN III of AIS te laten bestaan totdat de kinderwens is vervuld of niet meer aan de orde is.

### Noten en literatuur

1. *Het zich verlaten op stereotypen staat bekend als de heuristiek van representativiteit bij de intuïtieve beoordeling. Een belangrijke publicatie over de intuïtieve beoordeling is Tversky A, Kahneman D. Judgment under uncertainty: Heuristics and biases. In: Kahneman D, Slovic P, Tversky A, eds. Judgment under uncertainty: Heuristics and biases. Cambridge: Cambridge University Press, 1982, p. 3-20. Over fouten bij klinisch redeneren is inmiddels veel meer bekend. Zie Scott IA. Errors in clinical reasoning: causes and remedial strategies. BMJ 2009;339:22-5.*
2. Shapley M, Jordan K, Croft PR. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. Br J Gen Pract 2004;54:359-63.
3. Götz HM, Bergen JEAM van, Veldhuijzen IK, Broer J, Hoebe CJP, Richardus JH. A prediction rule for selective screening of Chlamydia trachomatis infection. Sex Transm Infect 2005;81:24-30.
4. Bax CJ, Oostvogel PM, Mutsaers JAEM, Brand R, Craandijk M, Trimbos JB, et al. Clinical characteristics of Chlamydia trachomatis infections in a general outpatient department of obstetrics and gynaecology in the Netherlands. Sex Transm



- Infect* 2002;78:E6.
5. Alfhaily F, Ayman AA, Ewies AA. Postcoital bleeding: a study of the current practice amongst consultants in the United Kingdom. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144:72-5.
  6. Jha S, Sabharwal S. Outcome of colposcopy in women presenting with postcoital bleeding and negative or no cytology - results of a 1-year audit. *J Obstet Gynaecol* 2002;22:299-301.
  7. Selo-Ojeme DO, Dayoub N, Patel A, Metha M. A clinico-pathological study of postcoital bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270:34-6.
  8. Abu J, Davies Q, Ireland D. Should women with postcoital bleeding be referred for colposcopy. *J Obstet Gynaecol* 2006;26:45-7.
  9. Sahu B, Latheef R, Magd SA. Prevalence of pathology in women attending colposcopy for postcoital bleeding with negative cytology. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:471-3.
  10. Alfhailey F, Ewies AAA. Managing women with post-coital bleeding: a prospective observational non-comparative study. *J Obstet Gynaecol* 2010;30:190-4.
  11. Shapley M, Jordan J, Croft PR. A systematic review of postcoital bleeding and risk of cervical cancer. *Br J Gen Pract* 2006;56:453-60.
  12. Von Knebel Doeberitz M, Vinokurova S. Host factors in HPV-related carcinogenesis: cellular mechanisms controlling HPV infections. *Arch Med Res* 2009;40:435-42.
  13. Saito K, Saito A, Fu YS, Smotkin D, Gupta J, Shah K. Topographic study of cervical condyloma and intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1987;59:2064-70.
  14. Abdul-Karim FW, Fu YS, Reagan JW, Wentz WB. Morphometric study of intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1982;60:210-4.
  15. Boonstra H, Aalders JG, Koudstaal J, Oosterhuis JW, Janssens J. Minimum extension and appropriate topographic position of tissue destruction for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990;75:227-31.
  16. Nicklin JL, Wright RG, Bell JR, Samaratunga H, Cox NC, Ward BG. A clinicopathological study of adenocarcinoma in situ of the cervix. The influence of cervical HPV infection and other factors, and the role of conservative function. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1991;31:179-83.
  17. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
  18. Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999;93:359-62.
  19. Serati M, Uccella S, Laterza RM, Salvatore S, Beretta P, Riva C, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol* 2008;87:1296-300.
  20. Sasieni P, Castanon A, Parkin DM. How many cervical cancers are prevented by treatment of screen-detected disease in young women. *Int J Cancer* 2009;124:461-4.
  21. Mc Credie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425-34.
  22. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. The impact of cervical screening on young women: a critical review of the literature 2002-2009. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes, 2010. NHSCSP publication No 31. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp31.pdf>
  23. <http://www.ikcnet.nl/page.php?id=114>.
  24. Plaxe SC, Saltzstein SL. Estimation of the duration of the preclinical phase of cervical adenocarcinoma suggests that there is ample opportunity for screening. *Gynecol Oncol* 1999;75:55-61.
  25. Moore G, Fetterman B, Cox JT, Poitras N, Lorey T, Kinney W, et al. Lessons from practice: risk of CIN 3 or cancer associated with LSIL or HPV-positive ASC-US screening result in women aged 21 to 24. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14:97-102. Het gevonden percentage CIN III is een onderschatting van het werkelijke percentage omdat cytologisch onderzoek met name bij jonge vrouwen weinig sensitief is voor hooggradige intra-epitheliale neoplasie. Zie: Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-101.
  26. Cervical screening programme, England: 2002-2003. Zie tabel 7 in [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_4080879.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4080879.pdf).
  27. Rieck GC, Tristram A, Hauke A, Fielder H, Fiander AN. Cervical screening in 20-24-year olds. *J Med Screen* 2006;13:64-71 (met commentaar van Sasieni et al. op pagina 62-3).
  28. Monteiro AC, Russomano FB, Camargo MJ, Silva KS, Veiga FR, Oliveira RG. Cervical stenosis following electrosurgical conization. *Sao Paulo Med J* 2008;126:209-14.
  29. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284.
  30. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer

- S. Loop electrosurgical excision of the cervix and subsequent risk for spontaneous preterm delivery: a population-based study of singleton deliveries during a 9-year period. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:33.e1-6.
31. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2009;114:1232-8.
32. Kitchener HC, Sonnex C, Butler J, Firth S, Moss K, Shafi M, et al. Clinical practice guidance for the assessment of young women aged 20-24 with abnormal vaginal bleeding. NHS Advisory Committee on cervical screening, 2010. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/doh-guidelines-young-women.pdf>
34. Widdice LE, Moscicki AB. Updated guidelines for Papanicolaou tests, colposcopy, and human papillomavirus testing in adolescents. *J Adolesc Health* 2008;43:S41-S51.
35. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Lower Gen Tract* 2007;11:223-39.
36. Muntz HG. Editorial. Can cervical adenocarcinoma in situ be safely managed by conization alone? *Gynecol Oncol* 1996;61:301-3.
36. Luesley D, Leeson S, eds. *Colposcopy and Programme Management Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme*; 2nd ed. NHSCSP Publication No 20. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes, 2010. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp20.pdf>

### Samenvatting

Bij een 24-jarige vrouw wordt een uitstrijkje gemaakt vanwege contactbloedingen. Op grond van matige dysplastische afwijkingen in de uitstrijk worden colposcopisch gerichte bipten genomen en komt het uiteindelijk tot een liseexcisie van de transformatiezone. Na het verslag van de klinisch patholoog te hebben gelezen, rekent de gynaecoloog met cervicale intra-epitheliale neoplasie graad III (CIN III), adenocarcinoom in situ (AIS) en een niet-vrij sneevlak. Vanwege de AIS wordt besloten tot exconisatie. Het klinische beleid bij deze patiënte wordt ter discussie gesteld. Betoogd wordt dat bij een jonge vrouw met contactbloedingen beter geen uitstrijkje kan worden gemaakt. De kans op cervixcarcinoom bij een jonge (20-24-jarige) vrouw met contactbloedingen wordt geschat op 1:44.000. CIN III bij jonge vrouwen verdwijnt voor het merendeel spontaan; de kans op progressie tot invasief carcinoom kan niet groter zijn dan 1% per jaar en ligt waarschijnlijk rond de 0,5% per jaar. Van AIS is weinig bekend over de kansen op regressie en progressie, wel dat de aanlooptijd van AIS naar invasief adenocarcinoom wordt geschat op gemiddeld dertien jaar. Indien bij een jonge vrouw AIS wordt gevonden, is het snijden van een conus met een beperkte aslengte veelal afdoende. Bij het overgrote deel van deze patiënten reikt de aandoening niet verder dan tot 1 cm proximaal van de neosquamocolumnaire junctie. Een exconisatie impliceert voor de toekomst een extra kans van 1:53 op vroeggeboorte vóór 28/30 weken en van 1:71 op perinatale mortaliteit ten gevolge van deze procedure. Daarom is grote terughoudendheid met diagnostische en therapeutische excisies gewenst. Ten slotte wordt besproken dat de verslaglegging van de histopathologische bevindingen aanleiding heeft gegeven tot misverstanden. Overleg met de patholoog is belangrijk als het verslag niet duidelijk is of als de voorgenomen behandeling potentieel grote consequenties heeft.

### Trefwoorden

contactbloedingen, jonge vrouwen, cervicale intra-epitheliale neoplasie, adenocarcinoom in situ

### Summary

A cervical smear is made in a 24-year old woman because of postcoital bleeding. On the basis of moderate dysplastic changes in the smear, colposcopically directed biopsies are taken and eventually a loop excision of the cervical transformation zone is carried out. After having read the report of the pathologist, the gynaecologist counts with cervical

intraepithelial neoplasia grade III (CIN III), adenocarcinoma in situ (AIS) and a positive margin. Because of AIS, it is decided to execute a conisation. The clinical policy in this patient is brought up for discussion. The point is stressed that preferably no cervical smear is made in a young woman with postcoital bleeding. The probability of cervical cancer in a young (20-24 years old) woman with postcoital bleeding is estimated to be 1: 44,000. In the majority of young women, CIN III disappears spontaneously; the probability of progression into invasive cancer will not be greater than 1% per year and presumably is about 0,5% per year. We know little about the probability of progression or regression of AIS; however, the mean time interval between AIS and invasive adenocarcinoma is estimated to be 13 years. If a young woman is diagnosed with AIS, the excision of a cone with a limited axial length usually suffices. In the great majority of the patients, the disease does not extend further than 1 cm proximally of the neosquamocolumnar junction. For the future, an exconisation implies an additional probability of 1:53 of premature birth before 28/30 weeks and 1:71 of perinatal mortality because of this procedure. Therefore, great restraint is warranted regarding diagnostic and therapeutic excisions. Finally, it is discussed that the report of the histopathological findings has given rise to misunderstandings. It is important to discuss the findings with the pathologist in case the report is not clear or the intended treatment might bear serious consequences.

### Keywords

postcoital bleeding, young women, cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ

### Dankbetuiging

De auteur dankt dr. M. Visser voor de revisie van de histopathologische preparaten en het beschikbaar maken van figuren 3 en 4.

### Gemelde (financiële) belangenverstremgeling

geen

### Auteurs

**Prof. dr. M.P.M. Burger**, gynaecoloog en epidemioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

### Correspondentieadres

Prof. dr. M.P.M. Burger  
Academisch Medisch Centrum  
Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam ZO  
E-mail: m.p.m.burger@amc.uva.nl