



DE RISICO'S VAN BLOOTSTELLING
AAN DIETHYLSTILBOESTROL (DES)
IN UTERO

DE RISICO'S VAN BLOOTSTELLING
AAN DIETHYLSTILBOESTROL (DES)
IN UTERO

Deze brochure kwam tot stand op initiatief van de Heer J. SANTKIN, Minister van Volksgezondheid, onder de auspiciën van de Heer Professor L. VANHAELST, Voorzitter van de Geneesmiddelencommissie, en van het Nationaal Centrum voor Geneesmiddelenbewaking. Ze werd opgesteld door de Dokters Y. CHRISTIANE en Ph.AUTIER, met de medewerking van de Heren Professoren U.GASPARD, W.MATTHEIEM, R.SERREYN en van Dr. E.VAN LIMBERGEN.

Voor de iconografie danken wij :
J.Belaïsch - A.Cabau - R.Cartier-Ouzilou - B.Sopema - C.Tchobroutsky (Frankrijk) - E.Van Erp (Nederland), met de welwillende toestemming van het Comité Français d'Education pour la Santé.

Verantwoordelijke uitgever : Prof.Dr.L.VANHAELST

D/1995/2200/2

DE RISICO'S VAN BLOOTSTELLING AAN DIETHYLSTILBOESTROL (DES)¹ *IN UTERO*

¹ Het DES was in België beschikbaar onder verschillende vormen (Distilbene, Favipax, Furostilbene in inspuitbare vormen, Neodistilbene, Pituitrope, Stilboestrol) maar andere oestrogenen, het dienoestrol (Cycladiene, Eufemine, Hexadioestrol) en het hexoestrol (Cycloestrol, Neo-Veinobel, Oeplexyl) kunnen eveneens een risicofactor vormen.

Sommigen onder U hebben reeds bij vrouwen (of mannen) letsels vastgesteld, waarvan men - al dan niet met zekerheid - dacht dat ze veroorzaakt werden door blootstelling aan diethylstilboestrol (DES) *in utero*. Anderen kunnen er in de toekomst mee geconfronteerd worden. Men dient dit soort letsels te kennen, ze vergen immers een bijzondere aanpak.

Deze brochure biedt u een nuttige synthese van de wetenschappelijke stand van zaken omtrent dit probleem. Aan het einde van deze brochure vindt u een vragenlijst. We verzoeken u vriendelijk deze in te vullen en terug te sturen naar het onderstaande adres.

Historisch overzicht

1938

Dodds en medewerkers slagen er als eersten in om het diethylstilboestrol (DES), een niet-steroidaal oestrogeen, samen te stellen. Zijn oestradiolachtige structuur verklaart de oestrogene activiteit. Deze molecule wordt dan ook gebruikt als een synthetisch oestrogeen.

1948

Ten gevolge van de studies van Smith en medewerkers wordt dit geneesmiddel vooral gebruikt ter voorkoming van miskraam en bij bloedingen in de zwangerschap (2). DES wordt eveneens gebruikt om laattijdige zwangerschapsverwikkelingen te voorkomen zoals toxemie, vroeggeboorte, postmaturiteit en *mors in utero* (3).

1953

Dieckmann en medewerkers stellen de therapeutische waarde van het gebruik van DES tijdens de zwangerschap in vraag (4). Inderdaad, prospectieve gerandomiseerde dubbelblind studies tonen geen enkel bijkomend voordeel aan bij de groep behandelde vrouwen ten opzichte van de placebogroep.

1970

Herbst en Scully beschrijven 7 gevallen van heldercellig adenocarcinoom van de vagina bij jonge meisjes tussen 14 en 22 jaar die *in utero* aan DES werden blootgesteld (5). Deze tumor werd voordien slechts zelden beschreven.

1971

Twee epidemiologische studies hebben het verband aangetoond tussen deze heldercellige adenocarcinomen van de vagina en prenatale blootstelling aan DES (6)(6') Op dat ogenblik beslist de Food and Drug Administration het gebruik van DES tijdens de zwangerschap in de Verenigde Staten stop te zetten.

1977

Verbod op het gebruik van DES tijdens de zwangerschap in Frankrijk.

1981

Herbst en medewerkers tonen aan dat vrouwen die *in utero* aan DES blootgesteld zijn een hoger aantal zwangerschapsverwickelingen vertonen (7).

1988

Herbst vermeldt voor het eerst dat onvruchtbaarheid bij deze vrouwen meer voorkomt (8).

Sinds die tijd werd herhaaldelijk een verband aangetoond tussen blootstelling aan DES en genitale afwijkingen, zowel bij vrouwelijke als bij mannelijke nakomelingen van vrouwen die met deze molecule tijdens hun zwangerschap werden behandeld.

Besluit:

Tot besluit kunnen we stellen dat, alhoewel het verband tussen heldercellig adenocarcinoom en DES waarschijnlijk is, deze carcinomen in een aantal gevallen ook kunnen ontstaan zonder blootstelling aan DES.

Toestand in België

Het DES werd onder de volgende namen vanaf de jaren veertig in de handel gebracht: Distilbene, Favipax, Furostilbene (enkel de inspuitbare vorm), Neodistilbene, Pituitrope, Stilboestrol. Geneesmiddelen die DES bevatten werden gecommmercialiseerd sedert de jaren veertig.

De contra-indicatie bij zwangerschap verscheen op de bijsluiter vanaf 1976. De laatste gevallen van adenocarcinoom te wijten aan het gebruik van DES zouden nu en in de nabije toekomst moeten worden vastgesteld. Binnen de eerstvolgende tien jaar zou men **maximum** 10 tot 20 nieuwe gevallen van vaginaal heldercellig adenocarcinoom bij vrouwen onder de 40 jaar mogen vaststellen, ermee rekening houdend dat een derde van deze tumoren niet door DES wordt veroorzaakt.

Het doel van deze bundel is u vertrouwd te maken met deze letsels teneinde deze beter te kunnen behandelen.

Mogelijke risico's bij blootstelling aan DES *in utero*

Het risico op aantasting van het genitaal stelsel hangt eerder af van het tijdstip van toediening (vóór de twaalfde zwangerschapsweek) dan van de duur of de voorgeschreven dosis. De differentiatie van het urogenitaal stelsel, waarop DES kan inwerken, gebeurt bij het embryo tussen de 8ste en de 12de week. De verdere ontwikkeling van de genitalia duurt evenwel nog verschillende weken. De schadelijke werking van DES zou dan ook vooral optreden tussen de 6de en de 17de week van de zwangerschap.

- **Vrouwelijke nakomelingen: neoplasieën verband houdend met blootstelling aan DES *in utero***

- ▶ **Heldercellig adenocarcinoom van vagina en cervix**

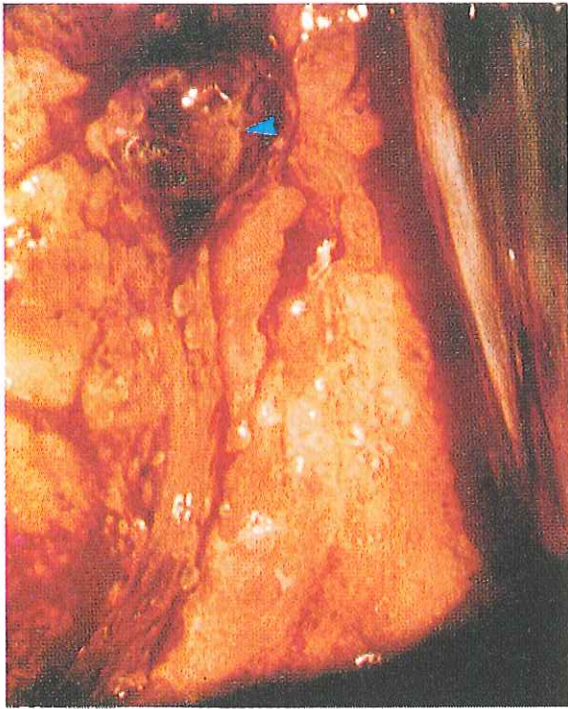
De gemiddelde leeftijd waarop men dit ontdekt is **19 jaar** (spreiding van 7 tot 31 jaar). Uit het aantal geregistreerde gevallen heeft men afgeleid dat dit adenocarcinoom zich ontwikkelt bij ongeveer **1 op 1000 vrouwen aan DES *in utero* blootgesteld** (9).

De eerste symptomen zijn menometrorragieën. Wanneer deze optreden op het ogenblik van of kort na de puberteit zijn ze vaak misleidend omwille van de menstruele onregelmatigheden die in deze periode frekwent voorkomen. De meeste tumoren zijn echter asymptotisch; ze worden ontdekt tijdens de systematische follow-up van blootgestelde vrouwen (10).

Klinisch beeld: de grootte van de tumoren varieert zeer sterk. Het merendeel van de grote tumorale vormen zijn polypoïd en nodulair, sommigen kunnen echter vlak en geülcereerd zijn met een verhard oppervlak. Kleine tumoren kunnen uitzonderlijk ontdekt worden door middel van de palpatie; ze zijn niet aantoonbaar door colposcopisch onderzoek aangezien zij zich bevinden in het steunweefsel en bedekt zijn door normaal of metaplastisch epitheel.

Lokalisatie: de meeste van de tumoren bevinden zich op de voorste vaginawand, gewoonlijk ter hoogte van het bovenste derde.

Adviezen voor de opsporing: blootgestelde vrouwen dienen om de zes maand te worden onderzocht vanaf de leeftijd van 14 jaar. Bij klachten van abnormaal verlies mag het onderzoek niet worden uitgesteld (11). Bij een virgo kan het onderzoek, zelfs met een aangepast speculum, moeilijk verlopen. In dat geval volstaat een uitstrijkje verkregen met behulp van een wisser of een cytobrush. Het gebruik van tampons gedurende een bepaalde tijd zal verdere onderzoeken vergemakkelijken. Het minste vermoeden van een kwaadaardig gezwel wettigt een onderzoek onder algemene anesthesie.



1

1 Jonge vrouw van 21 jaar met klachten van contactbloedingen.
Grote tumorale massa die bloedt bij contact in de linker fornix: heldercellig adenocarcinoom.

2 Submuceus gelegen adenocarcinoom in de rechter fornix. Aanwezigheid van atypische bloedvaten.

3 Recidief van een adenocarcinoom in de rechter fornix.



2



3

Diagnose: deze volgt meestal uit het cytologisch onderzoek; het is echter vooral de biopsie die de zekerheidsdiagnose geeft.

Tumorale uitbreiding: de tumor breidt zich lokaal uit en metastaseert via de lymfeklieren en de bloedbaan.

Prognose: de resultaten van de behandeling zijn relatief gunstig. Inderdaad, de vijfjaarsoverleving voor dit type van tumor, voor alle stadia samen, bedraagt 80% (12).

Behandeling: de behandelingsmodaliteiten voor het heldercellig adenocarcinoom van de vagina zijn dezelfde als deze voor het plaveiselcel carcinoom: heelkunde, radiotherapie of de beide.

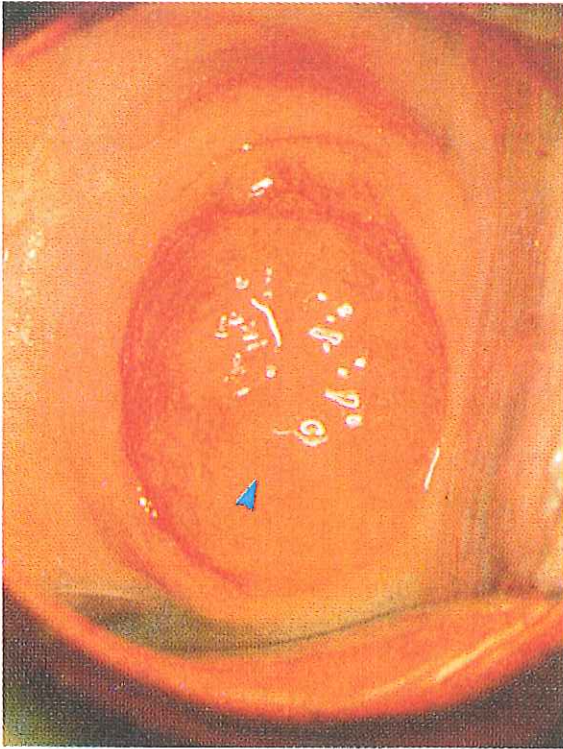
► De intra-epitheliale neoplasie van vagina en cervix

Met het verstrijken van de tijd werd het vrouwelijk gedeelte van de bevolking dat *in utero* aan DES werd blootgesteld, ouder en heeft men bij deze vrouwen een betekenisvolle verhoging gevonden van het aantal intra-epitheliale neoplasieën, in het bijzonder ter hoogte van de vagina (13). Sommige auteurs stellen de hypothese voorop dat het stijgend aantal gevallen van deze pathologie zou te wijten zijn aan een grotere gevoeligheid van het immatuur metaplastisch epitheel voor het herpes virus (HSV) of het papilloma virus (HPV), beiden geassocieerd met neoplasieën van de lage genitale tractus (13, 14). Om de diagnose van dysplasie te kunnen stellen moet men zowel een uitstrijkje als een biopsie nemen van de abnormale vaginale zones. De biopten dienen colposcopisch gericht te gebeuren. De gepaste behandeling is afhankelijk van de graad van dysplasie.

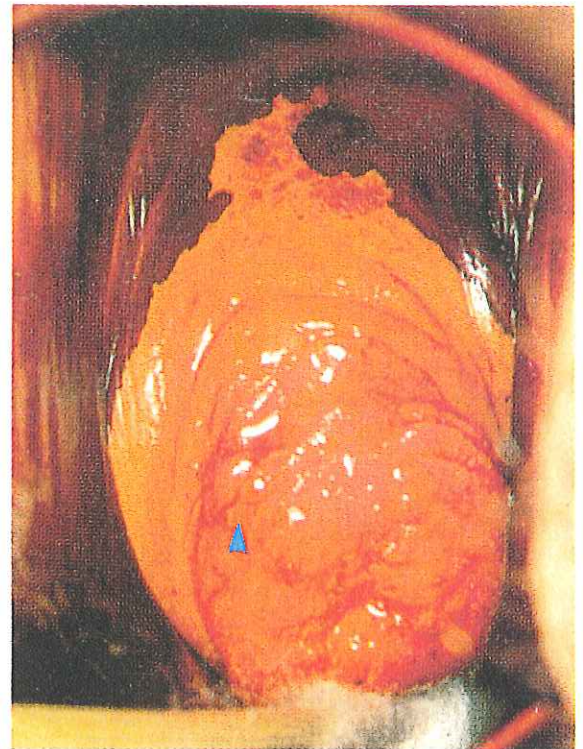
● **Vrouwelijke nakomelingen: niet-neoplastische aandoeningen verband houdend met blootstelling aan DES *in utero***

► **Morfologische en structurele afwijkingen van de vrouwelijke genitale tractus**

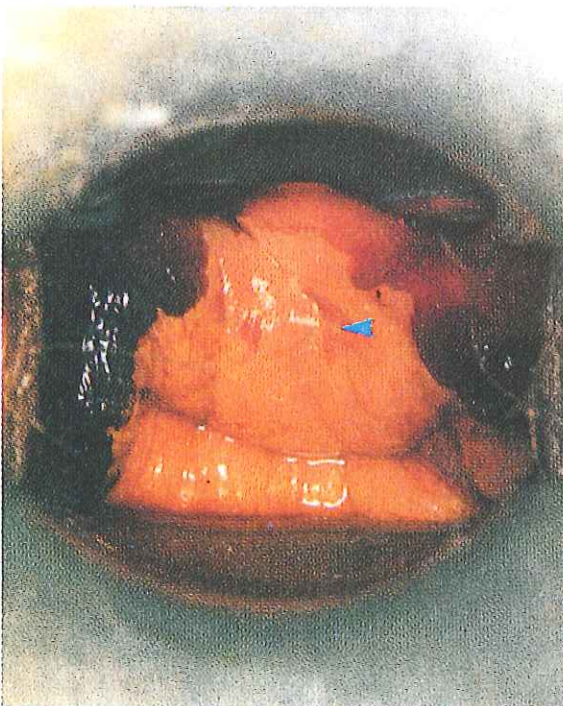
1. Adenosis: vaginale adenosis is de pathologie die het meest in verband wordt gebracht met de blootstelling aan DES *in utero*. Deze wordt gekenmerkt door een abnormaal aanwezig blijven van cilindrisch glandulair epitheel ter hoogte van de vagina en eventueel ook ter hoogte van de exocervix. Zij is relatief specifiek voor blootstelling aan DES *in utero*. Volgens de verschillende studies wordt de frekwentie van deze afwijking geraamd op 19 tot 91% van de *in utero* blootgestelde vrouwen. Bij niet



1



2



3

- 1 Rode zone ter hoogte van de cervix.
- 2 Joodnegatieve zone ter hoogte van de cervix met uitbreiding in de ventrale fornix van de vagina.
- 3 Joodnegatieve zone ter hoogte van de ganse vagina. De zone reikt bijna tot aan de vulvaire ring.

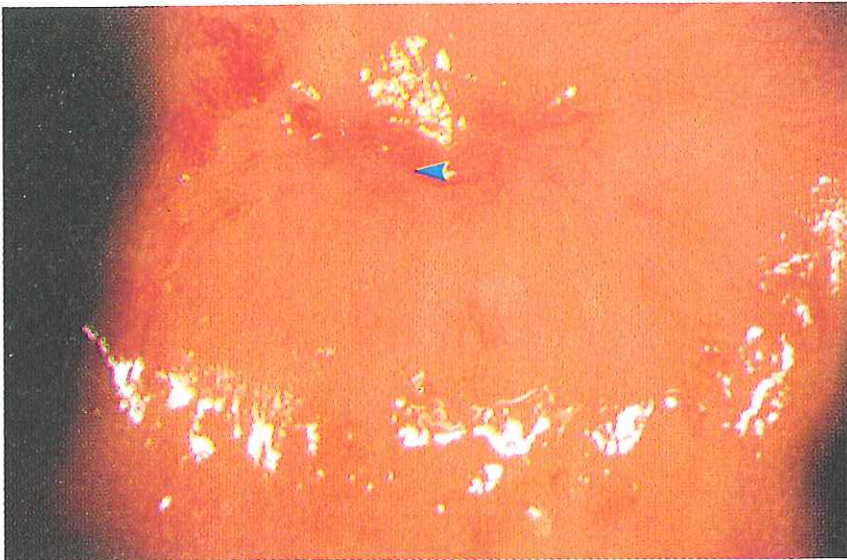
blootgestelde vrouwen bedraagt dit slechts 3%. Deze vaginale adenosis kan reeds aanwezig zijn vanaf de geboorte en verschijnt dus niet noodzakelijk bij het begin van de puberteit (15).

Klinisch beeld: bij adenosis treft men één of meerdere rode zones aan. Na kleuren van de vagina met lugoloplossing blijven deze zones joodnegatief.

Lokalisatie: de meest frekwente lokalisatie is de voorwand van de vagina in het bovenste derde, zoals voor het heldercellig adenocarcinoom.

Follow-up: het opvolgen van deze letsels gebeurt hoofdzakelijk door middel van cytologisch onderzoek. Elk uitstrijkje dat het vermoeden doet rijzen van adenocarcinoom of atypische adenosis, vereist colposcopie met colposcopisch gerichte biopsie.

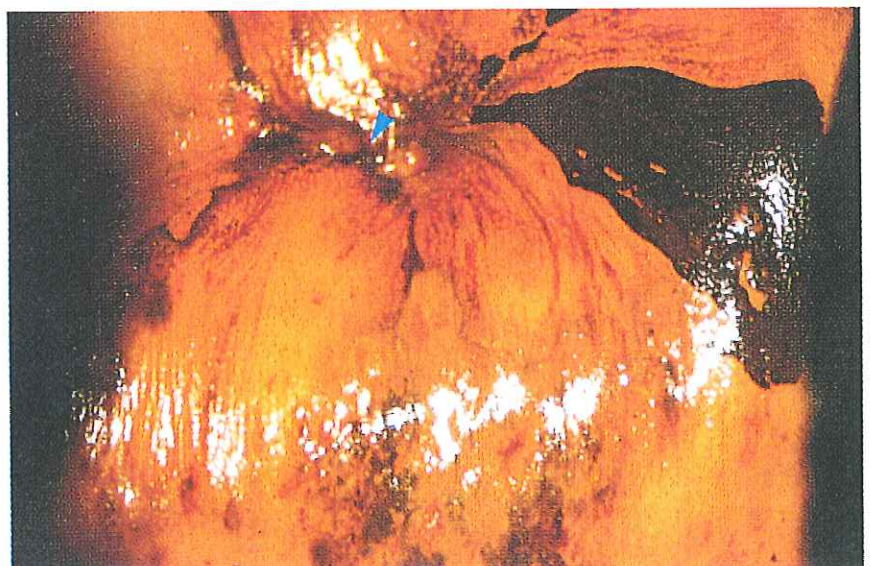
Behandeling: vaginale adenosis vergt géén behandeling gezien de spontane omvorming van deze letsels in een Malpighiaans metaplastisch epitheel (zoals bij het cervicaal ectropion). Dit proces van metaplasie begint vanaf de puberteit en duurt soms tot de leeftijd van 30 jaar. Men mag niet uit het oog verliezen dat een overhaaste behandeling van cervico-vaginale adenosis risico's inhoudt (ernstige cervicale stenose - oorzaak van dysmenorroe en iatrogene infertiliteit - , alsook infertiliteit ten gevolge van geen of onvoldoende endocervicaal mucus zoals na cryochirurgie, electrocoagulatie of behandeling met diathermische lus of laser).



1

1 *Stenose van het cervicaal ostium na electrocoagulatie. Zonder voorbereiding.*

2 *Stenose van het cervicaal ostium na electrocoagulatie. Na Lugol.*

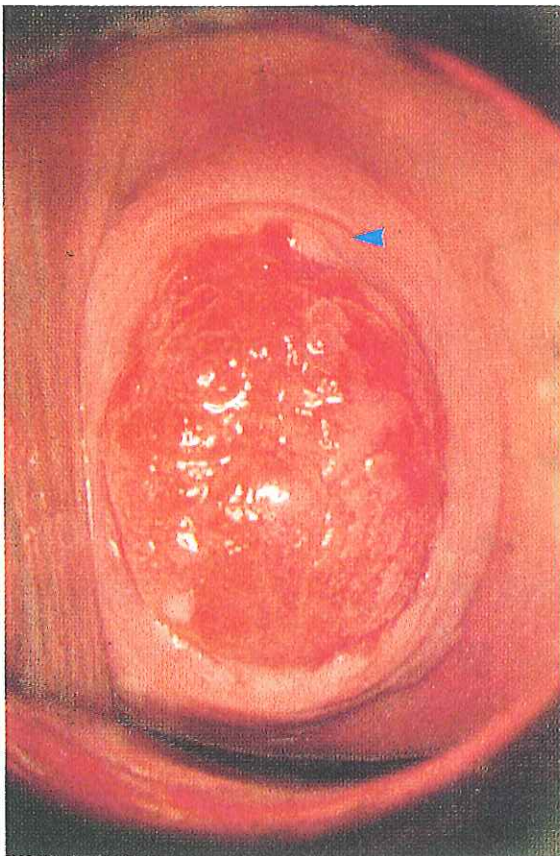


2

2. Andere cervico-vaginale afwijkingen: structurele afwijkingen van cervix en vagina komen eveneens voor. Hun frekwentie bedraagt 20 tot 60%. De **cervicale hypoplasie** komt het meest frekwent voor. Deze afwijking kan men tijdens het vaginaal onderzoek op het spoor komen door de afwezigheid of de vermindering van het reliëf van de baarmoederhals. Verschillende afwijkende aspecten van baarmoederhals en vagina zijn beschreven: groeven, rolkraagachtige letsels, kammen, pseudo-poliepen, ectopie, uitgebreid ectropion, vaginale diafragmata. De gelijktijdige aanwezigheid van een **cervicaal ectropion**, een **cervico-vaginale kap** (verheven weefselplooi die de exocervix geheel of gedeeltelijk omringt en tevens van deze gescheiden is door een groef) en **vaginale adenosis** vormt een pathognomonische triade voor blootstelling aan DES *in utero* (16). Deze letsels zullen uiteindelijk spontaan verdwijnen, waarbij het ectropion een Malpighiaanse metaplasie ondergaat (16).

Cervicale hypoplasie kan gepaard gaan met

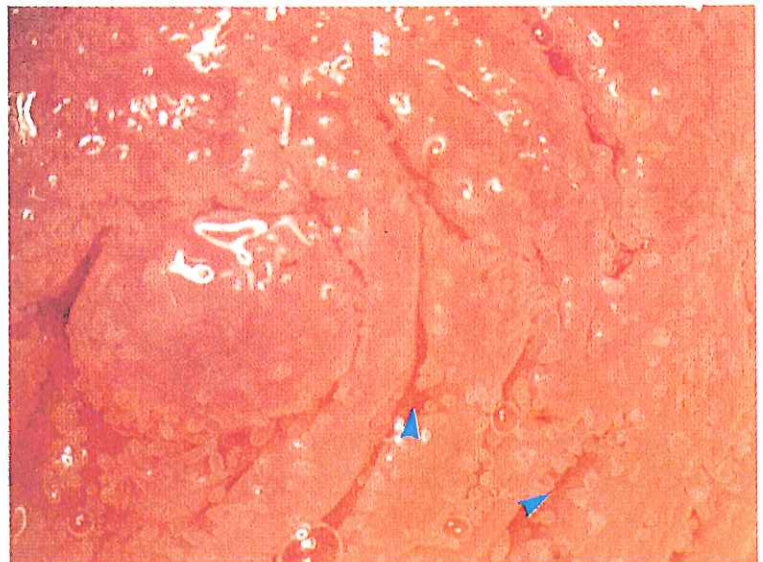
- baarmoederhalsinsufficiëntie
- geen, onvoldoende of hostiel baarmoederhalsslijm (rechtstreeks gevolg van blootstelling aan DES of van overhaaste behandeling van adenosis).



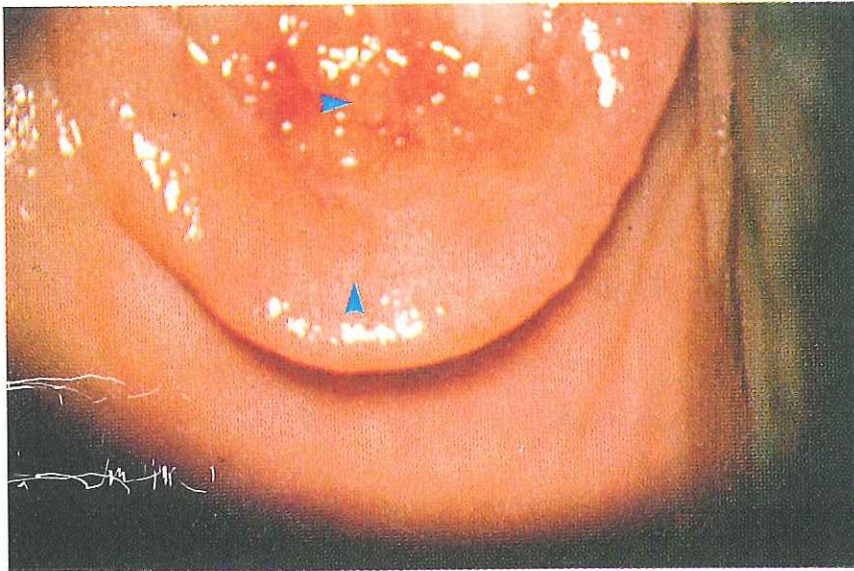
1

1 *Typische rolkraagachtige letsels.
Na azijnzuur.*

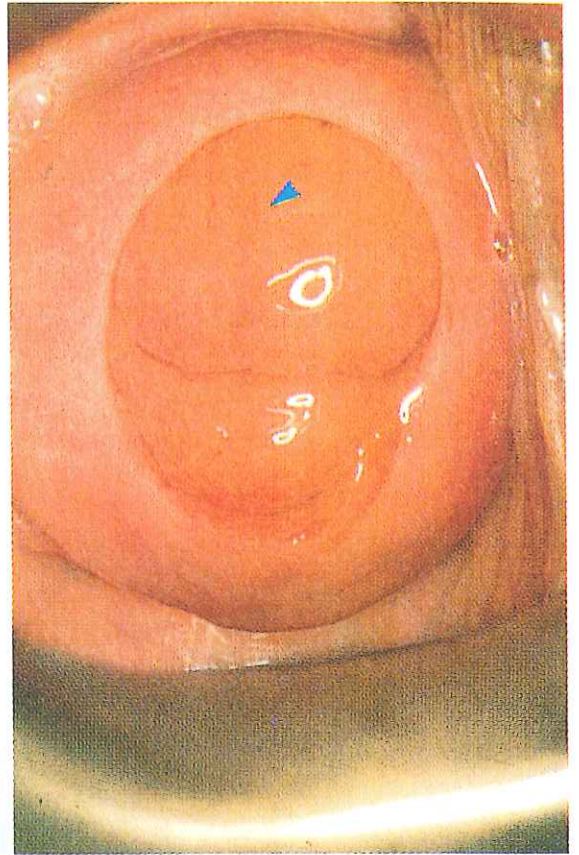
2 *Concentrische groeven rond het ostium van de cervix na azijnzuur (sterke vergroting).*



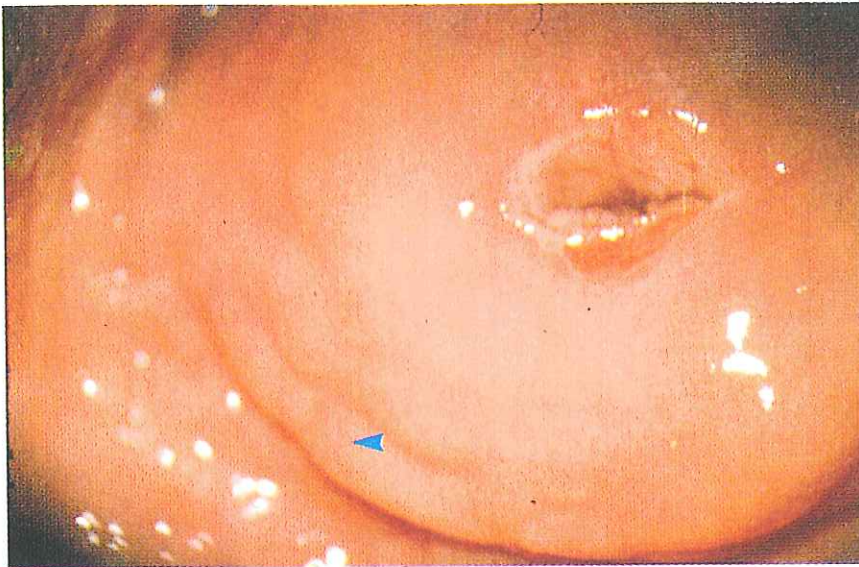
2



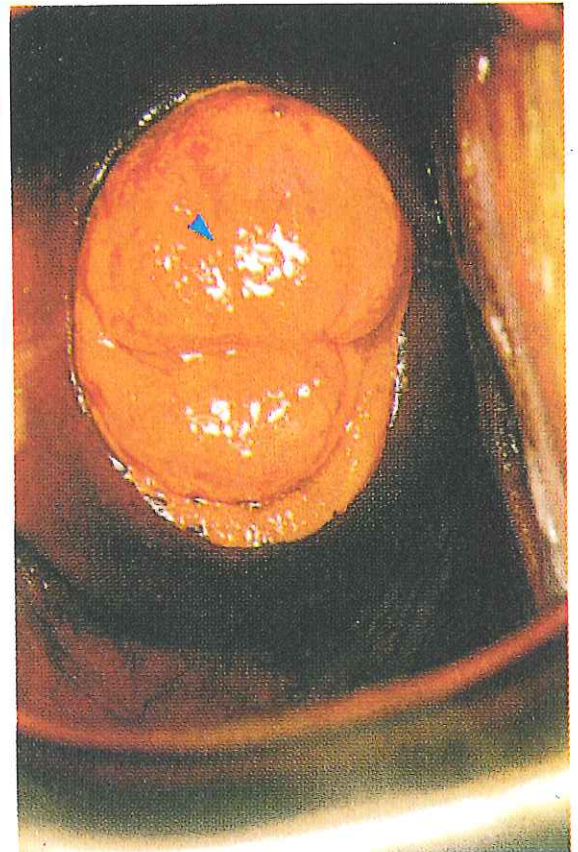
1



3



2



4

- 1 Ostium van de cervix.
Uitzicht van een "Vliegenierspet".
- 2 Kammen.
- 3 Pseudopoliep.
Na azijnzuur.
- 4 Pseudopoliep.
Na Lugol.

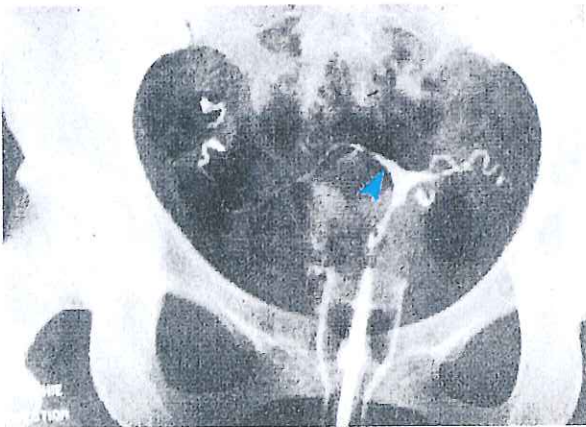
3. Afwijkingen aan uterus en tuba:

a. Uteriene afwijkingen: de meest voorkomende afwijkingen zijn:

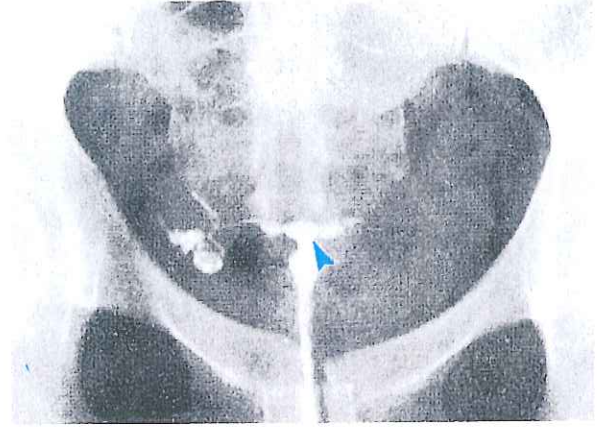
- baarmoederholte in T-vorm
- hypoplasie van de baarmoederholte
- bandvormige vernauwingen van de baarmoederholte

Andere, minder frequente afwijkingen zijn pseudo-synechieën en divertikels (17).

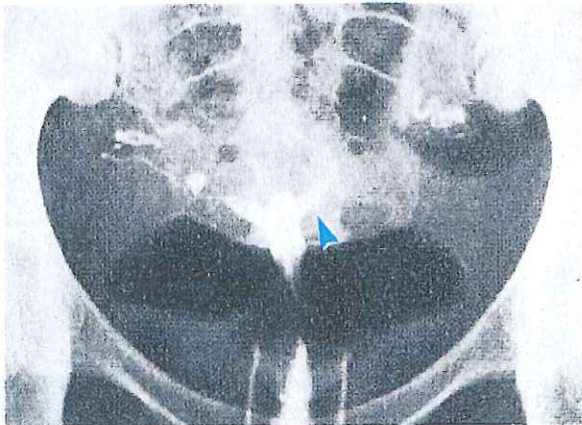
De diagnostiek hiervan gebeurt door middel van hysterosalpingografie (niet door echografie). Voor sommige auteurs moet dit diagnostisch onderzoek systematisch gebeuren; anderen vinden dit enkel aangewezen bij cervico-vaginale afwijkingen of bij zwangerschapsverwikkelingen.



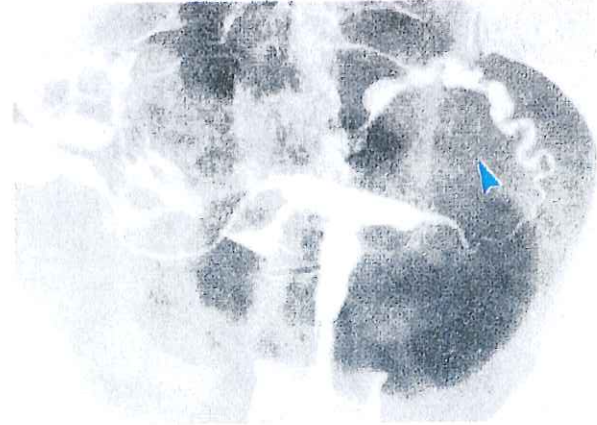
1



2



3



4

1 *Zeer uitgesproken hypoplasie van de baarmoederholte.
2 vroege spontane miskramen,
1 hypotroof kind.*

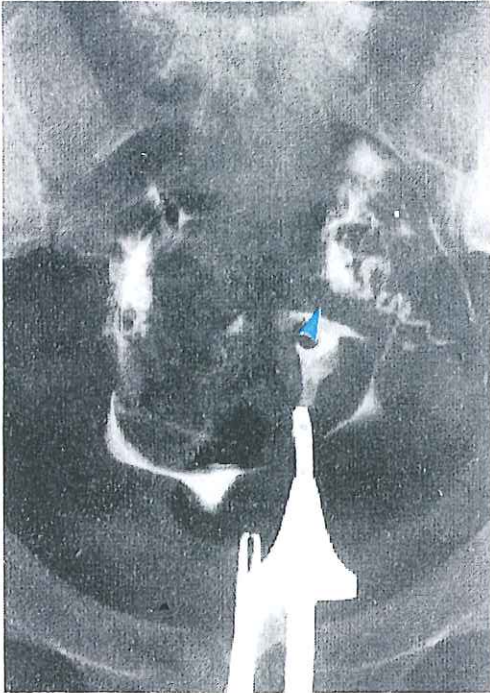
2 *Supra-isthmische stenose. Uterus in T-vorm.*

3 *Uteriene hypoplasie in T-vorm.
Paramediane symmetrische inkepingen ter hoogte van de fundus.*

4 *Onregelmatig begrensde baarmoederholte in T-vorm.
De linker eileider loopt rond een ovariële endometriose-cyste.*

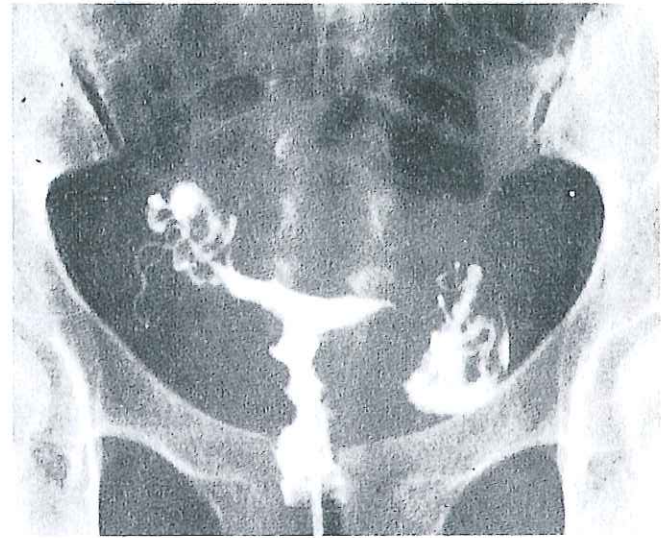
b. Tubaire afwijkingen: deze worden eveneens beschreven; zelden echter worden ze door hysterosalpingografie in het licht gesteld (18).

1 *Intra-uterien lacunair beeld ten onrechte als een fibreuze poliep beschouwd. De eileiders lijken normaal : er volgen 2 buitenbaarmoederlijke zwangerschappen waarvoor telkens salpingectomie wordt verricht.*



1

2 *Pseudosynechie ter hoogte van de rechterboord. Openstaande isthmus. Na verschillende spontane miskramen werd een prematuur kind geboren.*



2

► Voortplantingsafwijkingen

1. **Menstruele stoornissen:** menstruele onregelmatigheden van het type oligo-spaniomenorroe schijnen meer voor te komen bij vrouwen blootgesteld aan DES *in utero* (7, 19).

2. **Voortplantingsstoornissen:** hoewel de talrijke studies elkaar tegenspreken en een objectieve evaluatie moeilijk is, lijkt de incidentie van primaire infertiliteit lichtjes hoger bij vrouwen blootgesteld aan DES *in utero* (7). Mogelijke oorzaken van deze primaire infertiliteit zijn:

- afwezigheid van of onvoldoende endocervicaal slijm
- cyclusanomalieën
- tubaire afwijkingen
- uteriene afwijkingen

De behandeling van deze vormen van onvruchtbaarheid is niet specifiek. Ook hier moet men uitermate voorzichtig te werk gaan bij het instellen van een behandeling die tot een multipele zwangerschap kan leiden.

3. Zwangerschapspathologieën: spontaan miskraam meestal optredend in de loop van het tweede trimester (isthmus insufficiëntie), buitenbaarmoederlijke zwangerschap (tubaire afwijking ?) en vroeggeboorte (afwijking van de baarmoederholte) komen meer voor bij vrouwen die blootgesteld zijn dan bij niet blootgestelde vrouwen. De behandeling van deze verschillende zwangerschapsverwickelingen verschilt bijna niet van deze die gewoonlijk bij dit soort pathologieën wordt voorgesteld. Er zijn wel een paar bijzondere aspecten te vermelden: wanneer bij een zwangere vrouw prenatale blootstelling aan DES is voorgekomen, dient men deze vrouw nauwgezet te volgen (tweemaal per maand) en eventueel vlugger dan een andere patiënte rust voor te schrijven. Sommige auteurs raden een systematische cerclage aan bij deze patiënten; dit is echter vatbaar voor discussie. Bij spontaan miskraam in de loop van het eerste trimester zal men voor zover mogelijk aspiratie of curettage trachten te vermijden, aangezien dit kan aanleiding geven tot synechieën. Na een tweede trimester miskraam moet in de follow-up hysteroGRAFISCHE controle zeker uitgevoerd worden.

● Gevolgen voor de mannelijke nakomelingen

▶ Anatomische afwijkingen

Het betreft hier enerzijds **afwijkingen van de epididymis** onder de vorm van **uni- of soms bilaterale cysten**. Anderzijds dienen hieronder ook **afwijkingen van de testis** vermeld te worden, nl. **uni- of bilaterale testiculaire hypotrofie, kapselverhardingen en cryptorchidie** (20). Hier kan opgemerkt worden dat geen enkel bijkomend risico op carcinoom vastgesteld werd bij mannen blootgesteld aan DES *in utero* (buiten het risico verbonden aan de cryptorchidie).

▶ Problemen bij de voortplanting

Enkele auteurs wijzen op het frekwenter voorkomen van varicocele en op eventuele veranderingen in de spermatogenese met als gevolg problemen bij de voortplanting, wat door anderen wordt aangevochten (21,22).

Gynaecologisch onderzoek bij een patiënte blootgesteld aan DES *in utero*

Bij dit gynaecologisch onderzoek dient men met een paar bijzondere aspecten rekening te houden:

- het onderzoek moet om de 6 maand herhaald worden bij asymptomatische patiënten en bij het minste alarmsymptoom onmiddellijk herhaald.
- speculumonderzoek : het onderzoek van de vagina moet met de uiterste aandacht gebeuren: het speculum moet volledig rondgedraaid worden teneinde de verschillende vaginale wanden te kunnen onderzoeken en hiervan een uitstrijkje te nemen. Hiervoor moet men wel eerst de overtollige mucus verwijderen die een correcte interpretatie van het cytologisch onderzoek kan verhinderen. Daarna dient men de hals en vaginale wanden aan te stippen met lugoloplossing. Bij aanwezigheid van een letsel zal men hiervan een uitstrijkje en een gerichte biopsie nemen.
- vaginaal onderzoek : men dient zorgvuldig de vaginale wanden en de baarmoederhals af te tasten. Zoek naar een eventuele verharde zone, die de enige aanduiding kan zijn voor een carcinoom.

Vrouwen blootgesteld aan DES *in utero* kunnen opgespoord worden naar aanleiding van verschillende omstandigheden :

- 1.** Bij de anamnese van een vrouw die zwanger is geweest tijdens de periode 1950-1972 en eventueel obstetrische problemen heeft gehad. Indien zij DES zou genomen hebben, dient men haar op de hoogte te brengen van de mogelijke gevolgen voor haar kinderen.
- 2.** Bij het vaststellen van specifieke baarmoederhalsafwijkingen.
- 3.** Ter gelegenheid van een zwangerschap, door systematische analyse van de obstetrische antecedenten van de moeder.
- 4.** Bij herhaald miskraam in het eerste maar vooral in het tweede trimester, bij een vroeggeboorte of een extra-uteriene zwangerschap.
- 5.** In het kader van een vruchtbaarheidsonderzoek.
- 6.** Indien bij hysterografie afwijkingen worden vastgesteld die blootstelling aan DES suggereren.

Literatuur

1. DODDS E.G.,
GOLDBERG L.,
LARSON W., et al. Estrogenic activity of
certain synthetic
compounds. Nature, 1938
141 : 247.
2. SMITH O.W. DES in the prevention and
treatment of complications
of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol.,
1948
56 : 821
3. SMITH O.W.,
SMITH G. and
VAN S. The influence of DES on the
progress and outcome of
pregnancy based on a
comparison of treated with
untreated primigravidas. Am. J. Obstet. Gynecol.,
1949
58 : 994
4. DIECKMANN W.J.,
DAVIS M.E.,
RYNKIEWICZ L.M.,
et al. Does the administration of
DES during pregnancy
have therapeutic value? Am. J. Obstet. Gynecol.,
1953
66 : 1062
5. HERBST A.L. and
SCULLY R.E. Adenocarcinoma of the
vagina in adolescence:
A report of seven cases
including six clear cell
carcinoma (so-called
mesonephromas). Cancer, 1970
25 : 745
6. HERBST A.L., ULFELDER H.
and POSKANZER D.C. Adenocarcinoma of the
vagina, association of
maternal stilbestroltherapy
with tumor appearance in
young women. New England J. Med.,
1971
284 : 878
- 6'. GREENWALD P.,
BARLOW J.J.,
NASCA P.C. and
BURNETT W.S. Vaginal cancer after
maternal treatment
with synthetic
estrogens. New England J. Med.,
1971
285 : 390-392
7. HERBST A.L., HUBBY
M.M., AZIZI F., et al. Reproductive and
gynecologic experience in
diethylstilboestrol exposed
daughters. Am. J. Obstet. Gynecol.,
1981
141 : 1019

8. SENEKJIAN E.K., POTKUL R.K. and HERBST A.L. Infertility among daughters either exposed or not exposed to diethylstilbestrol. Am. J. Obstet. Gynecol., 1988
158 : 493

9. HERBST A.L., COLE P., COLTON T., et al. Age incidence and risk of DES related clear cell carcinoma of the vagina and cervix. Am. J. Obstet. Gynecol., 1977
128 : 43

10. ROBBOY S.J., YOUNG R.H., and HERBST A.L. Female genital tract changes related to prenatal DES exposure. In : Pathology of the Female Genital Tract, 2nd edition, Blaustein, A., ed., Springer Verlag, New York, pp 99., 1982

11. HERBST A.L., COLE P., NORUSIS M.J., et al. Epidemiologic aspects and factors related to survival in 384 registry cases of clear cell adenocarcinoma of the vagina and the cervix. Am. J. Obstet. Gynecol., 1980
135 : 876

12. HERBST A.L., NORUSIS M.J., ROSENOW P.J., et al. An analysis of 346 cases of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix with emphasis on recurrences and survival. Gynecol. Oncol., 1979
7 : 111

13. ROBBOY S.J., NOLLER, K.L., O'BRIEN P., et al. Increased incidence of cervical and vaginal dysplasia in 3980 DES exposed young women. JAMA, 1984
252 : 2979

14. FU Y.S., LANCASTER W.D., RICHARD R.M., et al. Cervical HPV infection in DES exposed progeny. Obstet. Gynecol., 1983
61 : 59

15. JOHNSON L.D., DRISCOLL S.G., HERTIG A.T., et al. Vaginal adenosis in stillborns and neonates exposed to DES and steroidal estrogens and progestins. Obstet. Gynecol., 1979
53 : 671

16. ANTONIOLI D.A.,
BURKE L., FRIEDMAN
E.A., et al. Natural history of DES
associated genital tract
lesions: Cervical ectopy
and cervico-vaginal hood. Am J. Obstet. Gynecol.,
1980
137 : 847
17. KAUFMAN R.H.,
ADAM E., BINDER
G.L., et al. Upper genital tract
changes and pregnancy
outcome in offspring
exposed *in utero* to DES. Am. J. Obstet. Gynecol.,
1980
137 : 299
18. DE CHERNEY A.H.,
CHOLST I.,
and NAFTOLIN F. Structure and function of
the fallopian tubes
following exposure to
diethylstilbestrol (DES)
during gestation. Fertil. Steril., 1981
36 : 741
19. BARNES, A.B. Menstrual histories of
young women exposed *in
utero* to DES. Fertil. Steril., 1979
32 : 148
20. BIBBO M., GILL W.B.,
et al. Follow-up Study of Male
and Female Offspring of
DES-Exposed Mothers. Obstet. Gynecol., 1977
49 : 1
21. VESSEY M.,
FAIRWEATHER D.,
NORMAN-SMITH B.,
BUCKLEY J. A randomized double-
blind controlled trial of the
value of stilbestrol therapy
in pregnancy: long-term
follow-up of mothers and
their offspring Br. J. Obstet. Gynecol.,
1983
90 : 1007-1017
22. MAERA J. A randomized double-
blind controlled trial of the
value of diethylstilboestrol
therapy in pregnancy : 35-
year follow-up of mothers
and their offspring Br. J. Obstet. Gynaecol.,
1989
96 : 620-622

APPENDIX

FIGO classificatie voor vaginacarcinoom

- **Stadium 0** : Carcinoma *in situ*
- **Stadium I** : Carcinoom beperkt tot de vaginawand
- **Stadium II** : Carcinoom uitbreidend in de paravaginale weefsels zonder de pelviswand te bereiken
- **Stadium III** : Carcinoom met uitbreiding tot aan de bekkenwand
- **Stadium IV A** : Carcinoom met aantasting van blaas- en/of rectummucosa
- **IV B** : Carcinoom met uitbreiding buiten het kleine bekken

Deze FIGO-classificatie werd door de UICC aangepast om het element T van de score TNM te kunnen coderen. Voor T₁, werd een onderverdeling ingevoerd: T_{1a} voor letsels van 2 cm of kleiner (afmeting van de grootste diameter) en T_{1b} voor letsels van meer dan 2 cm.

RETROSPECTIEVE EN PROSPECTIEVE STUDIE BETREFFENDE DE GEVOLGEN VAN BLOOTSTELLING AAN DES IN UTERO

Initialen van de patiënte (naam-voornaam) :
 Geboortedatum : Verblijfplaats :

1. Helderlijk adenocarcinoom van de vagina of de cervix :

Datum waarop vastgesteld: Lokalisatie: JA NEEN

VAGINA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CERVIX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VAGINA EN CERVIX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Stadium van het carcinoom op het ogenblik van de vaststelling (TNM score) :

Een verslag van het anatomopathologisch onderzoek van de tumor bijvoegen, indien mogelijk.

Follow-up : JA NEEN

Overleving	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Indien neen, datum van overlijden :
------------	--------------------------	--------------------------	---

Aantal maanden of jaren verlopen tussen het ogenblik van diagnose en het overlijden :

Is het carcinoom oorzaak van het overlijden ? JA NEEN

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------

2. Andere letsels :

Vaginale adenosis, dysplasie en/of neoplasie JA NEEN

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------

Baarmoederhalsafwijkingen (hypoplasie, ectropion, cervico-vaginale kap, ...)

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------

Indien ja, welk of welke ?

Afwijkingen aan de baarmoeder en/of eileider JA NEEN

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------

Indien ja, welk of welke ?

..... Datum waarop vastgesteld :

3. Vruchtbaarheidsproblemen :

Pariteit : Graviditeit :

Eventuele zwangerschapsverwickelingen

(vroegtijdig miskraam, laattijdig miskraam, buitenbaarmoederlijke zwangerschap, dreigende vroeggeboorte) JA NEEN

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------

Indien ja, welke verwikkeling(en) ?

Prenatale blootstelling aan DES is :

ZEKER

WAARSCHIJNLIJK
ONZEKER

Had de moeder van patiënte enig ander geneesmiddel genomen tijdens haar zwangerschap ?

JA NEEN WEET HET NIET

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------

Indien ja, over welk(e) geneesmiddel(en) ging het ?

Werden deze inlichtingen verkregen van de patiënte ? JA NEEN Werden deze inlichtingen bevestigd door de moeder van de patiënte? JA NEEN

Opmerkingen :

Stempel van de geneesheer

Datum en handtekening

