

# Cytologisch sputumonderzoek

DOOR J. F. SALTET, HUISARTS TE PERNIS \*)

De geschiedenis van het cytologisch sputumonderzoek begint bij Hampeln, die deze methode in 1887 noemt, terwijl hij in 1918 bericht over 25 gevallen van longcarcinoom, waarbij in 13 gevallen positief sputum was gevonden volgens de ongekleurde methode. Dudgeon en Wrigley publiceren in 1935 een artikel, waarbij in 68 procent van 58 gevallen van longcarcinoom het cytologisch sputumonderzoek positief blijkt te zijn. In 1944 beschrijft Wandall uit Kopenhagen honderd gevallen van longcarcinoom, waarbij hij in 84 procent positief sputum vindt. In 1954 zijn reeds tweeduizend artikelen van bijna elfhonderd auteurs over dit onderwerp verschenen.

Veruit de belangrijkste onderzoeker op dit gebied is Papanicolaou, die tussen 1928 en 1933 een voortreffelijke fixatie- en kleurtechniek ontwikkelt voor de vaginaaluitstrijk. Daarna is men deze methoden gaan toepassen op alle lichaamsvochten, secreten en punctaten, die men zich kan denken. De meest voor de hand liggende materialen zijn urine, maagsap en sputum. Urineonderzoek geeft zeer matige resultaten, terwijl de cytologie van het maagslijmvlies een geraffineerde techniek vraagt, waarbij de resultaten niet zo overtuigend zijn als bij het sputumonderzoek.

Voor mij persoonlijk ligt de aantrekkelijkheid van het sputumonderzoek in de eenvoud bij de verkrijging van het materiaal. De patiënt heeft nergens last van; zelfs een tracheaspoeling is weinig ingrijpend. We moeten ons steeds goed bewust zijn, dat dit onderzoek een soort hazardspel is, waarbij het niet-vinden van tumorcellen een tumor geenszins uitsluit. Het vinden daarentegen van tumorcellen en brokjes tumor door een ervaren cytoloog, die bovendien in verreweg de meeste gevallen ook het type kan vaststellen, bespaart de patiënt vaak veel ellende en de arts veel werk en tijd. Ik meen dat wij tegenwoordig zover zijn gevorderd, dat het vinden van een overtuigend positief sputum een bronchus-proefexcisie overbodig maakt, daar de patiënt een autopsie voor ons heeft gemaakt. In 1954 verschijnt in de *British Journal of Cancer* een artikel van Philips, die nog aan het criterium vasthoudt van zo mogelijk histologische controle door proefexcisie bij bronchoscopie. Indien men echter blijft vasthouden aan deze eis, heeft het cytologisch sputumonderzoek op zichzelf geen enkel nut, immers bij bronchoscopie wordt 70 procent van de longtumoren gezien, terwijl 50 procent van alle longtumoren bij proefexcisie wordt ontdekt en 80 procent van alle longtumoren bij cytologisch sputumonderzoek wordt gevonden. Deze 30 procent is echter zeer belangrijk, omdat in deze groep de meeste opera-

bele (perifere) tumoren liggen, terwijl de meeste — bronchoscopisch zichtbare — tumoren inoperabel zijn.

De vermoedelijke oorzaak, dat het cytologisch sputumonderzoek zo lang heeft gesluimerd ligt in het feit, dat er eigenlijk geen specialisme achter staat, dat zich geheel gerust gevoelt in de uitoefening ervan. De methode valt om zo te zeggen tussen wal en schip. De clinicus voelt zich niet op zijn gemak, immers de cytologie vraagt een redelijk histo-pathologische ondergrond, terwijl de patholoog-anatoom-histoloog neerkijkt op de cytologie, omdat hij blijft vasthouden aan inderdaad misschien het belangrijkste criterium van maligniteit: de infiltratieve groei. Het motief, dat vooral door de Zwitserse patholoog-anatoom Von Albertini naar voren is gebracht, dat de kankercel op zichzelf geen enkel specifiek kenmerk bezit, is misschien academisch gesproken wel juist, maar blijkt in de praktijk toch niet afdoende om de cytologie in de ban te doen. Wij beoordelen een preparaat nooit op een of twee cellen, maar steeds op talrijke soms losse, soms in verband liggende celtgroepen. De betrouwbaarheid, die men daarbij allengs verkrijgt met het zogenaamde normale sputum, waarover straks meer, vergemakkelijkt, bij het toenemen van de ervaring, het eindoordeel of men hier al dan niet met tumorcellen te maken heeft. Men moet zich dus niet blind staren op een enkele cel, maar het geheel in zich opnemen, zodat men de cellen tezamen weeft en in dit imaginaire weefsel het oude vertrouwde histo-pathologisch beeld herkent. Zo zal het de cytoloog vergaan, die histologisch geschoold is.

Het cytologisch sputumonderzoek wordt, mede op grond van de bovengenoemde controverse wie competent is haar te beoefenen, op twee verschillende manieren bedreven. Bij de uitstrijkmethode volgens Papanicolaou wordt vers sputum uitgestreken en direct gefixeerd in gelijke delen ether en absolute alcohol en daarna gekleurd volgens Papanicolaou-Pappenheim. Bij de insluitmethode wordt het sputum opgevangen in 96 procent alcohol of vier tot tien procent formaline, waarna de weefselinsluitprocedure wordt gevolgd en gekleurd met hematoxiline-eosine. Naar mijn mening is het van weinig belang welke methode wordt toegepast; zorg en ervaring geven in beide groepen ongeveer dezelfde resultaten, die bij de verschillende onderzoekers liggen tussen 60 en 90 procent.

\*) Naar een voordracht, gehouden voor de Rotterdamse artsencursus.

Bij het beoordelen van de uitkomsten van het cytologisch sputumonderzoek moet men bedenken, dat deze zeer afhankelijk zijn van de kwaliteit van het sputummonster. Het mond-keelsputum, bestaande uit slijm, plaveiselcellen, schimmels, kokken en etensresten, is in het algemeen waardeloos. Ook het eerste ochtendspatum is niet geschikt, daar dit lang in de bronchus heeft gelegen, waardoor decompositie van de cellen is opgetreden. Het verdient aanbeveling de patiënt eerst grondig de mond te laten spoelen en te gorgelen en daarna te laten ophoesten, waarbij in sommige gevallen nog een expectorans kan worden toegediend. Tandpoetsen moet worden vermeden, daar anders bloed met het sputummonster kan worden gemengd. Om dezelfde reden doet men de eerste dagen na bronchoscopie geen sputumonderzoek. Het is uiteraard van belang om meer dan één sputummonster te bekijken; vijf tot zes sputa zijn in het algemeen voldoende. Zo vond Faber bij drie uitstrijkjes 59 procent positief en bij vijf uitstrijkjes 87 procent positief.

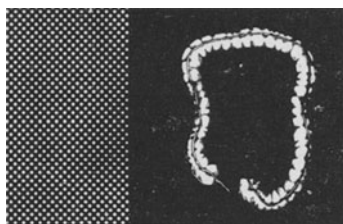
\* \* \*

Alvorens iets te zeggen over de „morfologie” van het sputum, is het goed een korte beschrijving van de normale bouw van het slijmvliesepitheel van de tractus respiratorius te geven. Mondholte, tong en farynx, bezitten plaveiselcellepitheel; neusholte, larynx, trachea en bronchi hebben trilhaardragend ci-

linderepitheel, terwijl stembanden en carina eveneens plaveiselcellepitheel hebben. Het trilhaarepitheel loopt door tot aan de bronchioli van een halve millimeter doorsnede. Distaal hiervan bevindt zich het eigenlijke respiratorische gedeelte van de long. Velen zijn gewend van *alveolairepitheel* te spreken, omdat de long een entodermale oorsprong heeft uit een uitstulping van de ventrale zijde van de farynx. Over deze oorsprong van het alveolaire systeem bestaat echter geenszins eenstemmigheid sinds onder meer Waddell in 1947 heeft gewezen op de mogelijkheid van mesenchymale oorsprong.

De cellen, die wij veel en graag in het sputum zien, de zogenaamde alveolaire (epitheel-)cellen, moeten we wel beschouwen als de „septal cells” van Lang. In 1930 publiceert Lang een artikel in Virchow's Archif, waarin hij naar voren brengt, dat deze cellen tot het reticulo-endotheliale systeem van de long gerekend dienen te worden. Deze cellen zijn in de septa aanwezig en zij zijn niet identiek met losgelaten „epitheel”cellen van de alveolairwand. Hun sterk fagocyterend vermogen (hartgebreekcellen) duidt hierop.

Goed sputum wordt gekenmerkt door het voorkomen van veel ontstekingscellen, soms erythrocyten en verder slijm en de bovengenoemde, meestal stof bevattende, alveolaire cellen, misschien beter septumcellen te noemen. In vrij opgehoest sputum van goede kwaliteit zitten meestal geen trilhaarepitheelcellen; bij tracheaspoelsels of aspiratiemateriaal bij



## SALAZOPYRINE

(Salicylazosulfapyridinum\*)

*chemotherapeuticum, specifiek voor de behandeling van*

### **colitis ulcerosa**

***Tevens aanbevolen bij andere colitiden, bacillaire dysenterie***

***en infectieuze enteritiden.***

Verpakkingen. flacons met 100, 250 en 1000 tabletten à 0.5 g.

\* Ned. Octrooi no. 60059.



N. V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN V/H  
**BROCADES-STHEEMAN & PHARMACIA**  
AMSTERDAM MEPPEL

bronchoscopie daarentegen wel. Ongewone cellen, die het meest doen denken aan jeugdige plaveiselcellen, duiden we veelal aan met de naam metaplastische cellen en zij vormen diagnostisch gezien de grote moeilijkheden. Tenslotte zien we de tumorcellen liggen.

De beoordeling van het sputum wordt op verschillende wijzen gedaan. Wij spreken van beslist positief, verdacht of negatief sputum. Een meer gedifferentieerde indeling zoals onder andere Papanicolaou en Foot gebruiken, lijkt mij voor de clinicus verwarrend en lastig.

„Beslist positief” staat voor ons gelijk met een histologisch bewijs; het is niet voorgekomen, dat hiermee een fout werd gemaakt. „Verdacht” wil zeggen, dat we cellen zien, die we op tweeërlei wijze kunnen interpreteren. Dit zijn dan hoog gedifferentieerde plaveiselcelcarcinoomcellen dan wel de beruchte metaplastische cellen, zoals we die zien bij chronische longaandoeningen, vooral bronchiëctasieën. Bij een verdacht sputum vragen wij steeds om meer materiaal. „Negatief” wil zeggen, dat er absoluut geen enkele verdachte cel is. Slecht te beoordelen mond- en keelsputum wordt steeds met de term „onbruikbaar” aangeduid. Uiteraard is dit iets geheel anders dan een goed te beoordelen negatief sputum.

In bepaalde gevallen zal de clinicus op grond van de diagnose „verdacht” tot bestraling of operatie overgaan, waarbij hij dus ten onrechte te veel op de cytoloog vertrouwt. Tegen deze handelwijze kan niet genoeg worden geprotesteerd.

In de beginperiode van het cytologisch sputumonderzoek heeft men zich tevreden gesteld met de diagnose „carcinoomcellen” zonder meer. De typering van de carcinoomcellen is echter van groot belang voor de clinicus, daar een behoorlijk gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom in aanmerking komt voor operatie en een weinig gedifferentieerd carcinoom voor bestraling. Bovendien is het wel eens mogelijk de clinicus op de mogelijkheid van een metastase te wijzen.

Bij het sputumonderzoek plegen wij de volgende indeling van de bronchuscarcinomen in gedachten te hebben:

- a. goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen, eventueel met hoornparels;
- b. grootcellige, weinig gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen;
- c. kleincellige ongedifferentieerde carcinomen, waartoe het „oatcell”-carcinoom behoort;
- d. adenocarcinomen, waarbij we ook altijd aan metastasen denken.

Goedaardige tumoren ontsnappen meestal aan onze diagnostiek.

Voor maligniteit gelden onder andere de volgende criteria:

1. een relatief grote kern;
2. hyperchromasie van de kern;

3. grillige vorm van de kern;
4. toeneming van het aantal nucleoli;
5. echter weinig of geen mitoses;
6. vogelocellen — autofagocytose en
7. necrotische cellen, veelal in hele velden voorkomend.

Een weinig bloed is vaak verdacht, maar zonder meer onvoldoende voor definitieve beoordeling.

De bewerking van mijn eigen materiaal is nog niet beëindigd. Voorlopig heb ik bij 127 „bewezen” longcarcinomen 94 maal (74 procent) een positief sputum gevonden. Zevenmaal is een sputum verdacht genoemd, waarbij later is gebleken, dat een carcinoom in het spel was en driemaal blijkt bij een „verdacht sputum” een chronische longaandoening te bestaan. Gelukkig is geen enkele maal ten onrechte de diagnose „carcinoomcellen” gesteld. De meeste auteurs melden enkele van deze gevallen.

Aan de hand van een zeer zeldzaam ziektebeeld bij de mens, namelijk de adenomatosis van de long, wil ik U tenslotte demonstreren, hoe ver het cytologisch sputumonderzoek is voortgeschreden. In de literatuur staat de adenomatosis van de long bekend onder de naam jaagziekte. In Zuid-Afrika ziet men deze aandoening vooral bij schapen. Door een multicentrische diffuse woekering van het cilindrisch epitheel van de alveolairwanden wordt, zonder de structuur van deze wanden te vernietigen, het respiratorisch oppervlak sterk gereduceerd. Dyspnoe is het gevolg, waardoor de dieren de indruk maken gejaagd te zijn. Ook bij de mens komt deze ziekte voor, soms als metastaseringsbeeld. De tumorwoekering is min of meer traag, weinig agressief en spaart de preëxistente structuur. Hoesten, opgeven van veel slijmig sputum en recidiverende pneumonieën zijn karakteristiek voor deze ziekte. Ingaan op de genese van dit ziektebeeld valt buiten het bestek van dit artikel.

Bij onderzoek van het sputum van een 55-jarige lijdere aan deze ziekte (zoals later pathologisch anatomisch bleek) is de diagnose „bijna” gesteld met de volgende sputum beschrijving: „Grote ongewone cellen met alveolen in het cytoplasma, soms tot buisjes gerangeschikt. De cellen maken geen maligne indruk (adenoom??)”.

Voor al aan de hand van dit voorbeeld willen wij tenslotte iets zeggen over de plaats van het sputumonderzoek in de kliniek. Er zijn verschillende onderzoekers, die geen enkel klinisch gegeven wensen, om hierdoor hun oordeel niet te laten beïnvloeden. Aan de andere kant is het aantrekkelijk deel uit te maken van een werkgroep met uitwisseling van alle gegevens. Onderling contact is mijns inziens steeds zeer stimulerend. Onlangs heeft L. Cardozo het opnemen van een cytoloog in het medisch teamwork bepleit. In Utrecht is dit reeds het geval en ongetwijfeld wordt dit voorbeeld in de naaste toekomst elders gevolgd.