

onderzoek de mogelijkheid wordt geopend dat de huisartsen preparaten ter beoordeling kunnen insturen. Het gaat er nu om of in de komende tijd de hiervoor noodzakelijke aanpassing in de praktijkvoering kan tot stand komen, met andere woorden gaan wij in de naaste toekomst, in navolging van *Rombach* en *Brühl*, selectief cervicaal uitstrijkjes — gemiddeld tien per maand — maken?

Meer dan een groots opgezette propaganda-campagne, zoals indertijd gedurende tien jaren de American Cancer Society en het National Cancer Institute voerden om niet geselecteerd de vrouwelijke bevolking in de Verenigde Staten te „screenen”, zullen in ons land dergelijke als de hier aangehaalde onderzoeken van huisartsen er toe kunnen bijdragen dat de selectieve cervicale uitstrijkmethode tot een vanzelfsprekende onderzoeksmethode in de huisartspraktijk zal worden. Wellicht kan aandrang van de zijde der huisartsen er toe bijdragen dat van overheidswege een duidelijk beleid wordt gevoerd om binnen afzienbare tijd tot regionale laboratoria te komen, waarin het technisch gedeelte van de „screening” kan worden uitgevoerd.

Wij schrijven 1968; het is vijftientig jaren geleden dat het boek van *Papanicolaou* en *Traut* verscheen, waarin op het belang van de cervicale uitstrijkmethode voor de vroege diagnostiek van het cervixcarcinoom werd gewezen. Het is een troost te weten dat het aanzienlijk meer tijd heeft gevegd alvorens de in 1896 door *Riva Rocci* beschreven sphygmomanometer in de vorm van bloeddrukmeter algemeen in de praktijk werd ingevoerd.

H.

Brühl, K. G. en J. E. de Bourgraaf. (1968) huisarts en wetenschap 11, 382-389.

Bryans, F. F., D. A. Boyes en H. K. Fidler. (1964) Amer. J. Obstet. Gyn. 88, 898.

Fidler, H. K., D. A. Boyes en A. J. Worth. (1968) J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth 75, 392-404.

Lloyd, G. (1967) J. Coll. gen. Practit. 13, 63-69.

Papanicolaou, G. N. en H. F. Traut. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. The Commonwealth Fund. New York, 1943.

Rivett, G. (1964) Brit. med. J. 11, 1531.

Rombach, J. J. (1968) huisarts en wetenschap 11, 103-108.

Voorlopige ervaringen met de cervicale uitstrijkmethode in een huisartspraktijk*

DOOR K. G. BRÜHL, HUISARTS TE AMSTERDAM EN J. E. DE BOURGRAAF, PATHOLOOG-ANATOOM**

Cervixcarcinoom komt in de huisartspraktijk niet frequent voor, maar na het mammacarcinoom komt het toch op de tweede plaats van de maligne aandoeningen bij de vrouw. Er is sprake van een kwaadaardige ziekte, waarvan de prognose echter aanzienlijk verbetert naarmate de diagnose in een vroeger stadium wordt gesteld. In de afgelopen decennia heeft de cytodiagnostiek veel bijgedragen tot verbetering van deze opsporing in een vroeg stadium: de uitstrijk van de portio vaginalis cervicis uteri (hierna te noemen cervicale uitstrijk) is een betrouwbaar hulpmiddel gebleken. Doel van ons onderzoek is na te gaan in hoeverre de huisarts de cervicale uitstrijkmethode op bevredigende wijze kan inpassen in zijn dagelijkse routine en of hij met deze methodiek kan bijdragen aan de preventie casu quo opsporing in een vroeg stadium van het cervixcarcinoom.

* Wij danken Professor dr. G. J. Kloosterman, dr. I. S. Sindram en Professor dr. C. A. Wagenvoort voor hun adviezen bij het schrijven van dit artikel.

** Hoofd Afdeling Cytodiagnostiek, Pathologisch-Anatomisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis bij de Universiteit van Amsterdam (Hoofd: Prof. dr. C. A. Wagenvoort).

Door middel van de cervicale uitstrijk kunnen: kwaadaardige nieuwvormingen van het vrouwelijke genitale apparaat worden opgespoord, sommige genitale infecties worden gediagnostiseerd en waarnemingen over de hormonale status van de vrouw worden gedaan (*Rombach*).

In bijna alle gevallen kunnen cervix- en vagina-carcinomen worden opgespoord. Een portio met een onschuldig lijkende erosie, zelfs een portio zonder enige macroscopische afwijking kan een maligne aandoening herbergen die met bovengenoemde methodiek aantoonbaar is. Dit laatste geldt niet altijd ten aanzien van de voor het blote oog zichtbare carcinomen. Dit lijkt vreemd, maar in de praktijk is gebleken dat juist de grotere carcinomen vaak een necrotisch oppervlak hebben waaronder de maligne cellen schuilgaan. Wanneer van een dergelijke tumor blindelings een uitstrijk wordt gemaakt, is het gevaar niet denkbeeldig dat in de uitstrijk tumorcellen ontbreken en de diagnose „tumor negatief” luidt. In werkelijkheid is er een kwaadaardig gezwel aanwezig waaruit bij goede inspectie gemakkelijk materiaal voor histologisch onderzoek had kunnen worden verkregen. Hier is dus het histologische onderzoek meer betrouwbaar dan het cytodiagnostische; de patiënte dient

derhalve terstond naar een specialist te worden verwezen (*De Bourgraaf*).

In een aantal der gevallen kunnen carcinomen van het corpus uteri en ovariumcarcinomen worden aangetoond (*Schmidt*).

Trichomonas vaginalis- en *leptothrix*infecties zullen zelden worden gemist. Moniliasis kan beter langs andere weg worden aangetoond. Overigens geldt ook voor de *trichomonas* op zichzelf dat onderzoek van het verse preparaat gemakkelijker en sneller tot opsporing leidt dan het cytologische onderzoek.

Bij het hieronder te beschrijven onderzoek is gebruik gemaakt van de cervicale uitstrijk. De uitstrijkjes zijn gemaakt door de huisarts (K. G. B.) bij zijn eigen patiënten en beoordeeld door de cytoloog (J. E. d. B.) in diens laboratorium. Het maken van een cervixuitstrijk is een eenvoudige, niet persé specialistische techniek (*Champion, Kloosterman, Sindram, nuttige notitie*). Het gynaecologische onderzoek werd steeds uitgevoerd op een onderzoekbank met kniesteunen. Er werd begonnen met het inbrengen van een droog eendebekspeculum, waarbij de portio werd ingesteld. Met een houten keelspatel — sommigen prefereren de „Ayrespatel” die een asymmetrisch uiteinde heeft — werd daarna de portio rondom het ostium externum uteri en zoveel mogelijk naar binnen afgestreken. Bovendien werd met elke zichtbare laesie van cervix of vagina hetzelfde gedaan. De spatel werd daarna terstond op twee drooggewreven objectglasjes uitgestreken. Cave! De nog natte uitstrijken moeten onmiddellijk in een flesje met fixatievloeistof worden geplaatst teneinde uitdroging en de daarmee gepaard gaande celdeformatie te voorkomen.

Het laboratorium stelde schone objectglasjes beschikbaar. Deze zijn ondergedompeld in een fixatievloeistof (gelijke delen alcohol 96 procent en ether), welke zich bevindt in een wijdmonds zacht plastic flesje met goedafsluitende schroefdeksel. De glasjes dienen voor het gebruik te worden droog gewreven. Indien nodig kunnen de uitstrijken enkele dagen in de fixatievloeistof worden bewaard. Op het flesje werd de naam van de patiënte vermeld, bij voorkeur met geboortedatum. Bij het verzendmateriaal behoort een aanvraagformulier, waarop gegevens, noodzakelijk voor een betrouwbaar onderzoek, correct dienen te worden verstrekt.

Pas na het speculumonderzoek en het maken van de uitstrijk werd het overige gynaecologische onderzoek uitgevoerd dat wil zeggen toucher en bimanuele palpatie der inwendige geslachtsorganen. Deze volgorde is van belang daar bij het toucher celmateriaal van de cervix zou kunnen worden verplaatst naar elders (in casu zelfs naar de handschoen), dat dan niet op de uitstrijk zou terecht komen. Op grond hiervan wordt de patiënte aangeraden geen coïtus te hebben 24 uur voor het onderzoek en in die tijd plaatselijk geen anticonceptiva te appliceren. Zonder deze adviezen iedere zin te ontzeggen, moet worden opgemerkt dat zij geen argument voor de arts mogen gaan vormen om het

Samenvatting. De voorlopige resultaten worden medegedeeld van een onderzoek in een Amsterdamse huisartspraktijk (partieel gevestigd in een saneringswijk), waarin door toepassing van de cervicale uitstrijkmethode naar cervixcarcinoom gezocht is. Inpassing van deze methodiek in de dagelijkse praktijkroutine gebeurde vrijwel moeiteloos. Op 369 cytodiagnostisch onderzochte vrouwen werden negen maligne nieuwvormingen aangetroffen (één vaginacarcinoom, zeven cervixcarcinomen en één corpuscarcinoom). De ongebruikelijk hoge frequentie van cervixcarcinoom wordt toegeschreven aan de bijzondere selectie van de onderzochte groep: spreekuurpatiënten met en zonder klachten, uit betrekkelijk jonge leeftijdsgroepen, waarin de sociaal-economische klassen IV en V overwegen.

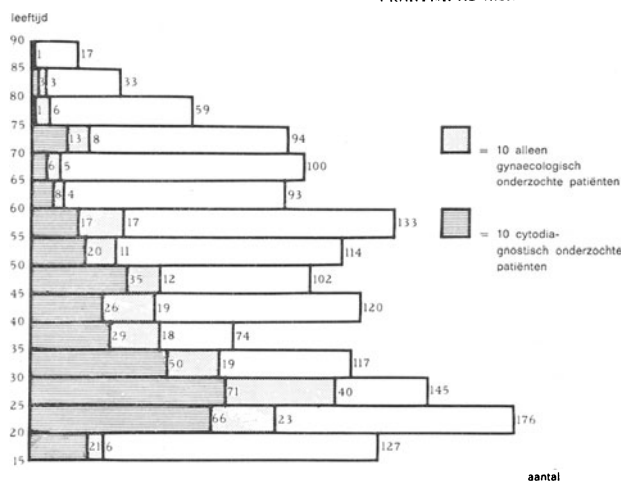
Bij 37 patiënten werd bovendien een trichomonasinfectie, bij twee een leptothrixinfectie en bij 20 een atypie van het cervixepitheel gevonden. Deze groepen patiënten zijn op grond van — mogelijk — preventieve overwegingen in een „grotere gevarenklasse” ingedeeld, welke aan strengere controle wordt onderworpen dan de patiënten die deze afwijkingen niet vertonen.

De opsporing van cervixcarcinoom in een vroeg stadium lijkt te gelukken. Drie patiënten vertoonden een carcinoma cervicis in situ (stadium 0), vier carcinomen waren bij pathologisch-anatomisch onderzoek van het operatiepreparaat in stadium I. Deze verdeling is afwijkend van de gebruikelijke verdeling in de specialistische praktijk, aangezien bij ons onderzoek meer carcinomen werden gevonden in een stadium met een gunstige prognose.

onderzoek achterwege te laten indien aan deze voorwaarden niet is voldaan. Het afnemen van de uitstrijk is zo weinig ingrijpend dat vele patiënten hiervan niets bemerken. Het onderzoek is daarvoor — in tegenstelling tot proefexcisie — onbeperkt herhaalbaar. Hoewel het uitstrijken enige tijd vergde, trad geen ontwrichting van de normale praktijkvoering op. Zelfs het maken van vijftien tot twintig uitstrijken per week werd door de huisarts niet als een ernstige belasting gevoeld. Dit was wel het geval met de cytoloog en diens laboratoriumpersoneel in verband met reeds bestaande overbelasting. *Lloyd* vond dat de tijd nodig om een uitstrijk te maken ongeveer het dubbele bedraagt van de tijd nodig voor een bloeddrukmeting.

Met het cytodiagnostische onderzoek werd in de genoemde huisartspraktijk in de loop van 1964 begonnen, in het begin vooral bij patiënten bij wie verdachte of duidelijk pathologische afwijkingen bestonden. Van 369 patiënten werd een of verscheidene malen een uitstrijk gemaakt tot de afsluiting van de onderzoeksperiode op 31-12-'67. In 1964, '65, '66 en '67 werden respectievelijk 5, 17, 68 en 279 patiënten in het onderzoek betrokken. Uit deze getallen blijkt duidelijk dat lang niet alle patiënten die gynaecologisch werden nagezien ook cytodiagnostisch werden onderzocht. Werd in het begin zelden een uitstrijk gemaakt, in een latere fase van

GRAFIEK 1 LEEFTIJDOPBOUW VROUWELIJKE "PRAKTIJK AD RISK"



Grafiek 1. Leeftijdopbouw op 1 januari 1966 in groepen van vijf jaren van de vrouwelijke „praktijk at risk” (15 - 90 jaar) en de leeftijdsverdeling van de cytodiagnostisch en uitsluitend gynaecologisch onderzochten.

het onderzoek is vrijwel iedere patiënte bij wie gynaecologisch onderzoek plaatsvond, ook cytodiagnostisch onderzocht. In de onderzoeksperiode werden 560 patiënten tenminste eenmaal gynaecologisch onderzocht. In de overgangsfase waarin cytodiagnostiek werd toegevoegd aan de onderzoekroutine is een groep van 191 patiënten niet cytologisch onderzocht.

In grafiek 1 is aangegeven de leeftijdsopbouw van de vrouwelijke „praktijk at risk” ingedeeld naar groepen van vijf jaar. Hiertoe werd het bestand uit het leeftijds- en geslachtsregister aangenomen op 1 januari 1966. Deze datum viel ongeveer in het midden van de onderzoeksperiode. Op grond van het voorkomen van cervixcarcinoom in de leeftijdsklasse van 15 tot 90 jaar werden alleen deze vrouwen meegeteld. Op dat tijdstip omvatte de praktijk 1576 vrouwen uit deze leeftijdsgroep. Vóór de onderzoeksperiode ondergingen 72 patiënten om diverse redenen een hysterectomie of cervixamputatie. Aangezien deze groep niet meer kan worden gerekend wezenlijk bij te dragen tot de cervixcarcinoommorbiditeit is een correctie aangebracht in de totale vrouwelijke praktijkopbouw, zodat een groep van 1504 vrouwen resteert. In grafiek 1 is verder kwantitatief aangegeven de leeftijdsverdeling van de cytodiagnostisch en die van de uitsluitend gynaecologisch onderzochten. Het blijkt dat er relatief veel jonge vrouwen in het onderzoek zijn betrokken. Dit geldt ook voor hen die uitsluitend gynaecologisch zijn onderzocht. In bijna vier jaar is ongeveer 37 procent van de „praktijk at risk” gynaecologisch onderzocht.

In tabel 1 worden de redenen vermeld waarom de patiënten gynaecologisch werden onderzocht. Deze consultatie betreft patiënten met en zonder klachten, die in aparte rubrieken zijn ingedeeld. In

de categorie met klachten is de groep onderbuiksklachten een heterogene verzamelgroep. Hierin zijn patiënten ondergebracht met klachten over de onderbuik (pijn, zwaar gevoel, kramp), die niet persé van gynaecologische aard behoeften te zijn. Hieronder vallen patiënten met dysmenorrhoea, vulvaire en/of vaginale jeuk, adnexitis, pijn bij coïtus, anorgasmie en angst voor zwangerschap, geslachtsziekte of kanker. In de categorie zonder klachten zijn de patiënten ondergebracht die consulteerden voor geboorteregeling, prenatale en postnatale zorg, mede diegenen die zelf de wens tot cytologisch on-

Tabel 1. Redenen gynaecologische consultatie.

Klachten	Cytodiagnostisch	
	Onderzocht (187)	Niet onderzocht (101)
Fluor albus	55	13
Onderbuiksklachten	50	31
Metrorragie	35	20
Prolaps	26	9
Infertiliteit	9	6
Menorragie	7	11
Onderzoek na abortus	5	11
Geen klachten	Cytodiagnostisch	
	Onderzocht (182)	Niet onderzocht (90)
Geboorteregeling	134	33
Pre- en postnatale zorg	36	57
„Pap.” op verzoek	12	—
Totaal	369	191

Tabel 2. Aantal cytodiagnostisch onderzochten verdeeld over de onderzoekjaren en het aantal aangetroffen maligne afwijkingen.

Onderzoekjaar	1964	1965	1966	1967	Totaal
Cytodiagnostisch onderzochten	5	17	68	279	369
Maligne aandoeningen	1	0	2	6	9

Tabel 3. Bevindingen bij 369 cytodiagnostisch onderzochten.

Tumor negatief	Trichomonas vaginalis	Atypie	Carcinoma vaginae	Carcinoma cervicis in situ	Carcinoma cervicis infiltrat.	Carcinoma corporis
317	37	20	1	3	4	1

derzoek te kennen gaven (in *tabel 1* aangeduid met „Pap.” op verzoek).

In *tabel 2* wordt een overzicht gegeven van het aantal door ons cytodiagnostisch onderzochte patiënten verdeeld over de onderzoekjaren en het aantal per jaar gevonden maligne aandoeningen.

In *tabel 3* zijn alle bevindingen samengebracht die door middel van cervicale uitstrijken zijn opgespoord. Optelling van *tabel 3* in horizontale richting kan aanleiding geven tot misverstand aangezien patiënten met dubbele bevindingen (zoals onder meer trichomonas vaginalis-infectie gecombineerd met een atypie) in elke rubriek afzonderlijk zijn opgenomen. Het blijkt dat 317 patiënten tumor negatief werden bevonden.

Bij 37 patiënten (10 procent) werd een infectie met *Trichomonas vaginalis* geconstateerd. Aangezien *Trichomonas* niet meer wordt beschouwd als een onschuldige commensaal, omdat de chronische prikkeling aanleiding kan vormen tot het ontstaan van sterke atypie, dient zij te worden bestreden. Alle trichomonas-infecties werden behandeld met metronidazol (Flagyl) (*Schellekens en Lambert, Sindram*). Bij de vrouwen gebeurde dit vaginaal en oraal, bij hun partners, voor zover nog aanwezig en/of te achterhalen, oraal. Hierbij werd een dosering gebruikt van tweemaal daags een tablet van 250 mgr voor man en vrouw oraal, terwijl eenmaal daags een tablet van 500 mgr 's avonds voor het slapen vaginaal moest worden ingebracht. Gedurende deze kuur van tien dagen werd geadviseerd zich te onthouden van geslachtsverkeer en zo mogelijk de kuur voor beide partners synchroon te laten verlopen. Deze 37 vrouwen met trichomonas-infectie werden allen binnen vier maanden na behandeling gecontroleerd. Tweemaal werd naast de trichomonas-infectie een infectie met *Leptothrix* gevonden, die bij de controle na de trichomonasbestrijding bleek te zijn verdwenen. Tot nu toe werden geen gevallen van niet-genezing, recidief of herinfectie waargenomen.

Met de behandeling van trichomonas-infectie is volgens sommigen zelfs sprake van echte cervixcarcinoompreventie, gezien de hypothesen die hieromtrent zijn ontwikkeld (*Sindram*) en in het licht van ervaring elders (*Simeckova e.a.*). Anderen vatten trichomonas-infectie op als een begeleidend verschijnsel van promiscuïteit en gestoorde seksuele hygiëne, omstandigheden waarvan langzamerhand duidelijk is geworden dat dit exogene momenten zijn in de cervixcarcinogenese. Zonder stelling te nemen in deze nog allesbehalve duidelijke aangelegenheid zijn op grond van bovengenoemde overwegingen de patiënten die aan trichomoniasis hebben geleden, ingedeeld in een „verhoogde gevarenklasse”. Zij werden derhalve — in tegenstelling tot de patiënten die geen afwijkingen vertoonden — opgeroepen voor hercontrole twee jaar na hun behandeling.

In het kader van deze „follow-up” werd patiënte A. 56 jaar oud, nullipara, thans duurzaam gescheiden, opgeroepen

voor hercontrole. Destijds had zij klachten over fluor albus. Er werd bij inspectie in speculo een rode portio gevonden, alsmede een geïrriteerde vaginawand met veel afscheiding. Er was geen lokale laesie. Toucher: forse uterus in anteflexie, rechts en links naast de uterus geen afwijkingen. De cervixuitstrijk leverde op: ontsteking, infectie met *Trichomonas vaginalis*, tumor negatief. De behandeling bestond uit metronidazol vaginaal en oraal bij patiënte, oraal bij haar nieuwe partner. Bij controle na vier maanden van de fluor (in een druppel water) bleek de infectie te zijn genezen.

Bij hercontrole waren bij inspectie in speculo geen afwijkingen zichtbaar. Toucher: status quo ante. Het cytologische onderzoek leverde onder meer op: vele cellen met hyperchrome kernen met anisonucleose en polymorfie. Diagnose: ontsteking, tumor positief. In verband met de negatieve macroscopische bevindingen deed de vrouwenarts naar wie zij was verwezen een Schillertest. Hierbij bleek dat midden op de achterlip een klein gebied niet door jodium werd gekleurd. Mogelijk was dit het gebied waarvandaan de tumorcellen waren gekomen. Klinisch werd er een diagnostische conisatie gedaan die helaas niet therapeutisch bleek te zijn (*Heins*) aangezien er sprake was van een endocervicaal infiltrerend carcinoom, waarvan bij pathologisch-anatomisch onderzoek uitlopers zich in de sneevlakken bleken te bevinden. Op grond hiervan onderging patiënte een radicale vaginale hysterectomie volgens Schauta nadat langs abdominale weg lymfadenectomie was verricht. Bij microscopisch onderzoek van het operatiepreparaat werd geen tumor meer gevonden; ook de parametria, de vaginale manchet en de klieren bleken vrij te zijn (stadium I).

Op grond van bovenstaande — mogelijk toevallige — ervaring hebben wij het schema van „follow up” bij trichomonas-infectie die niet wordt gecompliceerd door atypie, veranderd. Zes weken na behandeling vindt microscopische controle plaats van de verse fluor, na vier maanden en daarna jaarlijks wordt cytodiagnostische controle verricht.

Bij 20 patiënten (5 procent) werd atypie van het cervixepitheel aangetroffen in het uitstrijkpreparaat. Bij zes van deze patiënten bleek de atypie in de loop van 6 tot 26 maanden min of meer spontaan weer te zijn verdwenen. Een patiënte had een combinatie van atypie met een gonorroïsche cervicitis en bartholinitis. Bij controle zes weken na de penicillinebehandeling bleek de atypie te zijn verdwenen. Drie patiënten met atypie zonder macroscopische afwijkingen of andere duidelijke pathologie werden drie- tot zesmaandelijks gecontroleerd op hun celbeeld. Twee patiënten met atypie vertoonden na enige maanden een voor tumor verdachte of tumorpositieve uitstrijk. Beiden werden naar een specialist verwezen. Proefexcisie bij de eerste toonde tot nu toe alleen extreme atypie van het cervixepitheel, hoewel de beoordelingen van de uitstrijken wisselen van extreme atypie tot verdacht voor tumor. Patiënte wordt intensief gecontroleerd.

De tweede patiënte D 37 jaar oud, gehuwd, multipara, vijf kinderen (eerste partus op het zestiende jaar) kwam onder behandeling wegens fluor albus. In speculo bleek een grote erosie te bestaan. De uitstrijk leverde op: ontsteking, atypie, tumor negatief. Patiënte werd enige malen terugbesteld voor lokale behandeling. Na een maand was er macroscopisch verbetering, ook de afscheiding leek vrijwel te zijn verdwenen. Patiënte bleef weg van controle gedurende vijf maanden. Toen waren haar klachten gerecidiveerd. In speculo was een grote verheven laesie zichtbaar. De uitslag

van de uitstrijk luidde: ontsteking, tumor positief; proefexcisie leverde een infiltrerend plaveiselcelcarcinoom op. Er werd een exofytische tumor van de portio gevonden, die radiotherapeutisch werd voorbehandeld. Hierna volgde een vaginale hysterectomie volgens Schauta. De patholoog-anatoom vond in het operatiepreparaat alleen resten van een carcinoom in de portio (stadium I).

Bij acht patiënten met atypie bestond er een combinatie met een trichomonasinfectie. Na behandeling van deze infectie verdween bij zes de atypie. Bij een patiënte uit deze groep is in de loop van enige jaren de graad van atypie toegenomen, ondanks eveneens succesvolle bestrijding van de trichomonasinfectie. De erosie werd lokaal behandeld en leek macroscopisch te verbeteren. De uitslag van het microscopische onderzoek luidde echter: ontsteking, extreme atypie. Op grond van dit langdurige en progressieve verloop werd deze patiënte naar een specialist verwezen, die haar intensief controleert. Bij de laatste patiënte uit deze groep leek de extreme atypie, die aanvankelijk was gediagnosticeerd naast de trichomonasinfectie, in een volgende uitstrijk, na succesvolle bestrijding dezer infectie, toch verdacht voor tumor. Op grond hiervan werd bij patiënte een diagnostische conisatie van de portio uitgevoerd, aangezien bij inspectie in speculo — ondanks toepassing van de Schillertest — geen voor carcinoom verdachte laesie waarneembaar was en proefexcisie derhalve weinig zinvol zou zijn. Deze conisatie bleek ook therapeutisch voldoende voor het kleine carcinoma in situ (stadium O).

Bovenvermelde laatste vier patiënten met atypie in de uitstrijk waren wisselend langdurig onder controle toen bij twee van hen een carcinoom werd aangetoond. Er kan zelfs worden overwogen of deze twee patiënten niet moeten worden beschouwd fout-negatief te zijn beoordeeld, een gevolg van de beperkingen der cytologie als diagnostische techniek. Bij cytodiagnostisch onderzoek immers steunt de diagnose op los celmateriaal, op grond van het uiterlijk van de cel (grootte, kleur, kern, mitosen, en dergelijke) wordt de aard ervan bepaald. Er is geen scherpe grens te trekken tussen atypische en maligne cellen. De diagnose „verdacht voor tumor” en de diagnose „tumor positief” berusten op een aantal afwijkingen welke de cellen vertonen ten opzichte van de normale cel. Tot nu toe is echter geen specifiek kenmerk van de maligne cel bekend. Derhalve mag wat betreft het bestaan van een maligne aandoening alleen het (soms sterke) vermoeden worden uitgesproken. Als voorwaarde voor een zekere diagnose dient te worden gesteld de mogelijkheid van beoordeling door de patholoog-anatoom van de cellen in weefselverband opdat ook het gedrag van deze cellen kan worden beoordeeld. Dit is met name belangrijk bij het onderscheiden van het carcinoma cervicis in situ ten opzichte van het infiltrerende cervixcarcinoom. Bij het eerste treedt geen invasie op van het pathologische epitheel door de basaalmembraam, bij het tweede wel.

Hoe het ook zij, de diagnostische moeilijkheden bij de beoordeling van de atypie zijn groot. Enerzijds kan atypie worden opgevat als een afwijking die kan teruggaan en volledig genezen, anderzijds wordt soms na min of meer langdurig bestaande atypie carcinoom waargenomen. Af en toe is dan ook intensieve en soms langdurige controle noodzakelijk (*Kloosterman*). Hierbij bepaalt de graad der atypie de frequentie der controle en de eventuele inschakeling van andere diagnostische methodieken. Bij een cytodiagnostische uitslag „tumor negatief” staat het nog niet vast welke de juiste gedragslijn is ten aanzien van herhaling der uitstrijk. Deze gedragslijn is mede afhankelijk van de theoretische inzichten die hieromtrent bestaan (*Kloosterman, Macgregor*), zij wordt voorlopig sterk bepaald door de praktische uitvoerbaarheid.

De criteria ten aanzien van de frequentie der cytodiagnostische controle die door ons zijn gebruikt luiden als volgt:

„Tumor negatief”: twee- tot vijfjaarlijkse controle?

„Atypie”: controle na een tot zes maanden, eventueel verwijzen, al naar gelang de ernst der atypie, in onderling overleg.

„Verdacht voor tumor” en „Tumor positief”: verwijzen.

Niet alle patiënten vestigden de aandacht op zich door het uiten van klachten of door symptomen die controle en begeleiding wenselijk maakten. Een aantal had in het geheel geen klachten en werd rechtstreeks opgespoord bij routineonderzoek.

Mevrouw J. primi para, 26 jaar oud, kwam voor controle wegens gebruik van een oraal anticonceptiemiddel. Bij inspectie in speculo was een klein ectropion zichtbaar. De portio was overigens gaaf. Bij toucher werd een forse uterus in anteflexie gevonden, rechts en links naast de uterus waren geen afwijkingen palpabel. De uitstrijk toonde: ontsteking, tumor positief. Proefexcisie leverde op: carcinoma in situ. Op grond hiervan werd een conisatie van de portio verricht. Pathologisch-anatomisch onderzoek van het operatiepreparaat wees uit: uitgebreid carcinoma in situ (stadium 0), mogelijk reikend tot de resectierand. In verband met deze bevindingen en met de wens van patiënte kinderen te kunnen krijgen, werd gewacht met verdere ingrepen (*Haspels*). Na controle, onder meer door middel van uitstrijken, leverde tot nog toe geen pathologische bevindingen op.

Tenslotte blijkt uit tabel 3 dat bij negen patiënten een maligne aandoening werd ontdekt namelijk carcinoma vaginae, eenmaal; carcinoma cervicis in situ, driemaal; carcinoma cervicis infiltrativum, viermaal; carcinoma corporis uteri, eenmaal.

In tabel 4 wordt een overzicht gegeven van de klachten waarmede de patiënten de huisarts in eerste instantie consulteren, met daarnaast de uiteindelijke bevindingen die via cytodiagnostisch onderzoek (met later de pathologisch-anatomische bevestiging) werden verkregen. Naast de beruchte klachtengroepen fluor albus en metrorragie valt het aantal afwijkingen op dat is gevonden bij „gezonde” vrouwen die geen klachten uitten. Het meest schokkende is echter het grote aantal cervixcarcinomen (zeven) dat met een percentage van 1,9

Tabel 4. Redenen gynaecologische consultatie en bevindingen naar aanleiding van cytodiagnostisch onderzoek.

Redenen voor consult		Trichomonas vaginalis	Atypie	cervicis in situ	Carcinoma cervicis infiltratum	corporis uteri	vaginae
<i>Klachten (187):</i>							
Fluor albus	55	17	8	—	2	—	—
Onderbuik	50	3	—	—	—	—	—
Metrorragie	35	1	3	1	2	1	1
Prolaps	26	—	—	—	—	—	—
Infertiliteit	9	1	1	—	—	—	—
Menorragie	7	—	—	—	—	—	—
Onderzoek na abortus	5	2	—	—	—	—	—
<i>Geen klachten (182):</i>							
Geboorteregeling	134	8	6	2	—	—	—
Pre- en postnatale zorg	36	4	2	—	—	—	—
„Pap” op verzoek	12	1	—	—	—	—	—
Totaal	369	37	20	3	4	1	1

ver buiten de proporties van de verwachting ligt. Verwacht mag immers worden dat het percentage bij vrouwen boven de twintig jaar ongeveer 0,5 procent bedraagt (*De la Fuente, Mansens, Sindram*).

Er zijn verscheidene argumenten aan te voeren die ervoor pleiten dat er sprake is geweest van een bijzondere selectie van onze onderzochte groep. In de eerste plaats zijn spreekuurpatiënten onderzocht. Iets meer dan de helft van hen kwam met klachten (*tabel 1 en 4*). Deze „selectieve screening” is niet te vergelijken met een „comprehensive screening” van een gehele vrouwelijke bevolking. In de tweede plaats viel bijna de helft van de cytodiagnostisch onderzochten in de leeftijdsgroep van 25 tot 50 jaar. Nu is bekend dat de top van de frequentie van cervixcarcinoom ligt in de leeftijdsgroep van 40 tot 50 jaar (*Van Bouwdijk Bastiaanse*). Voor het carcinoma in situ ligt deze top stellig jaren vroeger. Bij 1352 asymptomatische cervixcarcinoompatiënten werd door *Kellar en medewerkers* gevonden dat 58 procent van de vrouwen jonger was dan 40 jaar en 86 procent jonger dan 50 jaar. Hoewel iets minder dan een vierde van onze totale „populatie at risk” werd onderzocht is deze, het grootste risico dragende groep van 25 tot 50 jaar, met een derde deel in het onderzoek vertegenwoordigd (*grafiek 1*). Het vermelden waard is dat dit gunstige selectieproces zich blijkbaar afspeelt bij een praktijkvoering die op routine is gebaseerd.

Voorts is bekend dat cervixcarcinoom in grote steden frequenter voorkomt dan ten plattelande. De aard van de onderzochte grotestadspraktijk met erbarmelijke sociale toestanden (saneringswijk) en vermoedelijk een overwegen van patiënten in de sociaal-economische klasse IV en V boven het lands- en ook het stadsgemiddelde heeft ongetwijfeld bijgedragen tot het ongewone onderzoekresul-

taat. In een op dit punt vergelijkbare Engelse huisartspraktijk vond *Newark* door „comprehensive screening” van de leeftijdsgroep 35 tot 50 jaar op 328 vrouwen acht cervixcarcinomen.

Ons kleine aantal onderzochte patiënten (369) met een relatief groot aantal gevonden carcinomen (negen) — mogelijk dank zij deze bijzondere selectie — wettigt reeds de conclusie dat toepassing van de cervicale uitstrijk in vergelijkbare huisartspraktijken voor het opsporen van vrouwelijke genitale nieuwvormingen van groot belang is. Men kan zich thans nog afvragen in hoeverre er door deze techniek ook bijdragen kunnen worden geleverd tot de preventie casu quo opsporing in een vroeg stadium.

Wat betreft de primaire preventie — voorkoming van het uitbreken der ziekte — kan worden gesteld dat genitale infecties behoren tot de exogene momenten die een rol zouden spelen in het uitlokken van cervixcarcinoom. Deze genitale infecties — vaak exponent van een gestoorde seksuele hygiëne — kunnen door middel van de cervicale uitstrijk in aanzienlijke mate aan het licht worden gebracht. Infecties — zoals met *Trichomonas vaginalis* en *Leptothrix* — kunnen namelijk rechtstreeks worden aangetoond, terwijl verder frequent reacties van het cervixepitheel op deze en/of op andere klemen en prikkels in de vorm van een atypie erin tot uiting kunnen komen. Behandeling van deze infecties zal ongetwijfeld preventief werken.

Indien reeds reacties van het epitheel zijn waargenomen is cytodiagnostische controle vereist ten einde te kunnen beoordelen welke resultaten de behandeling afwerpt. Hoe het ook zij, door middel van de cervicale uitstrijk wordt uit de stroom van patiënten die de huisarts dagelijks passeert, een groep geïdentificeerd, waarvan kan worden aangenomen dat zij lijdt aan een cervixcarcinoom-„prouness”. Op grond hiervan menen wij dat deze

„verhoogde gevarenklasse” systematische cytodiagnostische controle behoeft, mede wat betreft de secundaire preventie dat wil zeggen opvang van de eenmaal uitgebroken ziekte in een zo gunstig mogelijk stadium. Onder onze zeven patiënten met cervixcarcinoom waren er drie met een carcinoma in situ (stadium 0) en vier met een infiltrerend cervixcarcinoom in stadium I. Er waren geen patiënten in de stadia II, III of IV (tabel 5). Deze verdeling is afwijkend van de tot nog toe gebruikelijke verdeling in de specialistische praktijk (*Van Bouwdijk Bastiaanse, Kloosterman Wallenburg*) omdat er bij onze patiënten meer carcinomen waren in een stadium met een gunstige prognose. Deze vroege opsporing met de daarbij gepaard gaande verschuiving naar een goede prognose is stellig in de hand gewerkt door twee maatregelen; in de eerste plaats de controle van de „verhoogde gevarengroep” (tabel 5); in de tweede plaats het betrekken van een groot aantal „zogenaamd gezonden” in het onderzoek (tabel 1 en 4). Deze werkwijze heeft goede resultaten opgeleverd. Ten tijde van het diagnostiseren van een cervixcarcinoom bij onze patiënten waren vier weer of nog klachtenvrij (tabel 5).

Tabel 5. Voor verklaring zie tekst.

	Leef-tijd (in jaren)	Burger- lijke staat	Anamnese			Status ten tijde van detectie carcinoom				
			Sociaal econo- mische klasse	Pari- teit	Geni- tale infec- ties	Redenen consultatie huisarts		Oordeel uitstrijk	Pathologisch anatomisch onderzoek	Sta- dium
						Controle	Klachten			
Patiënte A	56	Geschei- den; concu- binaat	IV	0	Tricho- monas vaginalis	Vroeger tricho- monas infectie	Geen	Positief	Carcinoma cervicis infiltrativum	I
Patiënte B	41	Onge- huwd	III	0	Tricho- monas vaginalis Lepto- thrix	Atypie, vroeger trichomo- nasinfectie	Geen	Verdacht	Carcinoma cervicis in situ	0
Patiënte D	37	Geschei- den, gehuwd	V	5	—	Vroeger atypie	Fluor albus	Positief	Carcinoma cervicis infiltrativum	I
Patiënte E	60	Gehuwd	I	3	—	—	Metror- ragie	Verdacht	Carcinoma vaginae	
Patiënte F	75	Gehuwd	I	1	—	—	Metror- ragie	Positief	Carcinoma corporis	
Patiënte G	24	Concu- binaat	IV	0	—	Geboorte- regeling	Geen	Verdacht	Carcinoma cervicis in situ	0
Patiënte H	46	Gehuwd	IV	0	Tricho- monas vaginalis Koch	—	Metror- ragie	Positief	Carcinoma cervicis infiltrativum	I
Patiënte I	26	Gehuwd	IV	1	—	Geboorte- regeling	Geen	Positief	Carcinoma cervicis in situ	0
Patiënte J	47	Geschei- den, gehuwd	IV	4	—	—	Metror- ragie	Verdacht	Adenocarcinoma cervicis	I

Wat betreft de tertiaire preventie — beperking van de graad van invaliditeit — kan worden opgemerkt dat bij drie vrouwen in principe de pro-creatieve functie kon blijven bewaard. Zij leden aan een carcinoma in situ waarbij conisatie volkomen genezing bracht. De overige vier zijn in staat tot het aangaan van een seksuele relatie en vervullen verder hun functie in het gezin en in de maatschappij. Hun prognose quo ad vitam is nog onbekend.

Wat betreft de eerste vraagstelling kan worden geconstateerd dat onze voorlopige ervaringen met de cervicale uitstrijkmethode ten aanzien van de inpassing in de routine van de huisartspraktijk zeer bevredigend zijn. Het is onwaarschijnlijk dat op den duur in dezelfde verhouding (1 op 41) positieve op negatieve bevindingen zullen worden aangetroffen. Niettemin is het „rendement” van dit onderzoek zeer hoog — ook al zou een verhouding van 1 op 200 normaal zijn — temeer daar het de praktijkvoering van de huisarts niet noemenswaardig belast. Het is derhalve noodzakelijk dat de organisatorisch-technische moeilijkheden, die rijzen met betrekking tot verstrekking van deze

voorziening aan huisartsen (laboratoriumfaciliteiten), op zo kort mogelijke termijn worden opgelost.

Wat betreft de tweede vraagstelling kan worden opgemerkt dat onze voorlopige ervaringen ondanks het nog kleine aantal onderzochte patiënten het vertrouwen wettigen, dat de toepassing van de cervicale uitstrijkmethode in de huisartspraktijk bij patiënten die zich melden voor gynaecologisch onderzoek, in belangrijke mate zal kunnen bijdragen tot preventie casu quo opsporing in een vroeg stadium van het cervixcarcinoom.

Summary. Preliminary data on the cervical smear method in a general practice. A preliminary report is presented on the results of a study in an Amsterdam general practice (in part covering a slum clearance area) in which patients were screened for carcinoma of the cervix uteri with the aid of the cervical smear method. Integration of the smear technique in daily routine offered virtually no difficulty. In 369 women from whom smears were examined, nine malignant neoplasms were discovered (one vaginal carcinoma, seven cervical carcinomas and one carcinoma of the corpus uteri). The unusually high frequency of cervical carcinoma is ascribed to selection of the group examined (office patients with and without symptoms, from relatively young age groups showing a predominance of socio-economic classes IV and V).

— In addition the study disclosed a trichomonal infection in 37 women, a leptothrix infection in two, and atypia of cervical epithelium in 20. For — possibly — preventive reasons, these groups of patients were placed in an „increased risk class”, submitted to more strict supervision than patients without the abovementioned abnormalities.

— Early detection of cervical carcinoma would seem to be successful. Three patients showed a cervical carcinoma *in situ* (stage 0); four carcinomas were classified stage I on the basis of pathological examination of the resected specimen. This division differs from that conventionally observed in specialist practice in that the material includes more carcinomas in a stage with a favourable prognosis.

Bourgraaf, J. E. de. Elfde Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland. J. H. de Bussy, Amsterdam, 1961

Bouwdijk Bastiaanse, M. A. van. Leerboek der Vrouwenziekten (1965)

Champion, A. F. (1967) J. Coll. Gen. Practit. 13, 205

Fuente, A. A. de la, W. P. H. A. Reynders, K. J. H. Verschoof en A. Th. L. van Thiel (1966) Ned. T. v. Geneesk. 110, 986

Haspels, A. A. (1966) Ned. T. Geneesk. 110, 838

Heins, H. F. (1966) Ned. T. Geneesk. 110, 834

Kellar, R. (1966) Lancet II, 1030

Kloosterman, G. J. (1966) Ned. T. Geneesk. 110, 829

Lloyd, G. (1967) J. Coll. Gen. Practit. 13, 63.

Macgregor, J. E. (1967) Lancet II, 1296.

Mansens, B. J. (1966) Ned. T. Geneesk. 110, 986.

Newmark R. W. (1966) J. Coll. Gen. Practit. 12, 86.

Nuttige notitie no. 33 (1963) Ned. T. Geneesk. 107, 2377.

Rombach, J. J. (1968) huisarts en wetenschap 11, 103.

Schellekens, L. A. en M. H. J. Lambert (1962) Ned. T. Geneesk. 107, 14.

Schmidt, A. L. C. (1964) Ned. T. Geneesk. 108, 1886.

— (1965) Ned. T. Geneesk. 109, 2062.

Simeckova M., E. Lonsner, E. E. Nichels en I. N. Rubenstein, (1962) Obstet. and Gynec. 20, 410.

Sindram, I. S. (1963) huisarts en wetenschap 6, 283.

Sindram, I. S. (1965) huisarts en wetenschap 8, 7.

Wallenburg H. C. S. (1967) huisarts en wetenschap 10, 419.

Mogelijkheden en grenzen van de cytodiagnostiek in de gynaecologie

DOOR H. C. S. WALLENBURG, ARTS*

Inleiding. De methode van het cytologisch onderzoek is al ruim een eeuw oud. De eerste mededeling over cytologisch onderzoek van cellen uit de tractus genitalis van de vrouw verscheen reeds in 1847 (*Pouchet*). Toch werd tot ongeveer 1920 klinisch slechts zeer sporadisch gebruik gemaakt van de cytodiagnostiek, vooral omdat een goede methode voor het fixeren en kleuren van het materiaal ontbrak. Het is *Papanicolaou* (1928, 1942) geweest die, via tal van technische verbeteringen en aanvullingen en door uitgebreid klinisch onderzoek, vanaf ongeveer 1917 de stoot heeft gegeven tot de enorme ontwikkeling van de cytologie in de jaren na de tweede wereldoorlog.

Aanvankelijk werd het cytologisch onderzoek van de vaginale uitstrijk bij de vrouw uitsluitend gebruikt voor het bestuderen van de verschillende fasen van de menstruele cyclus. De daarin voorko-

Samenvatting. De auteur geeft een overzicht over de mogelijkheden van de gynaecologische cytologie. Na de hormonale diagnostiek wordt vooral aandacht geschonken aan de cytodiagnostiek van het cervixcarcinoom. Tenslotte wordt de vraag aan de orde gesteld of het mogelijk is door systematisch jaarlijks cytologisch onderzoek van het vrouwelijk deel van de Nederlandse bevolking boven een bepaalde leeftijd te komen tot een volledige preventie van de sterfte aan cervixcarcinoom. Deze vraag wordt ontkennend beantwoord. Het lijkt namelijk in de naaste toekomst niet mogelijk te voorzien in de behoefte aan het zeer vele getrainde medische en paramedische personeel, dat hiervoor nodig is. Selectief uitstrijken door gynaecoloog en huisarts wordt aanbevolen.

* Uit het Laboratorium voor gynaecologische en obstetrische cytologie van de Vrouwenkliniek van het Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit te Amsterdam (hoofd: Prof. Dr. J. Janssens).

mende en door hormonale stoornissen ontstane afwijkingen konden met behulp van deze methode worden herkend („hormonale diagnostiek”). De mededeling van *Papanicolaou* in 1928, dat men bij vrouwen met een uteruscarcinoom maligne cellen