

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 uitstrikmethode 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
- Hcins, 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. Lonsler, 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 uterus carcinoom maligne cellen

in de vaginale uitstrijk kan vinden, kreeg niet de minste aandacht.

In 1943 verscheen het bekende boek van *Papanicolaou en Traut* „Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear”. Pas toen ging men vrij algemeen het belang van deze methode voor de vroege herkenning van, met name, het cervixcarcinoom inzien. Dit hing zeker voor een groot deel samen met het in die tijd steeds meer veld winnende inzicht, dat een zeker percentage van de cervixcarcinomen voorkomt in cervices die macroscopisch geen enkele afwijking vertonen en dus volkomen onverdacht zijn. Ook verkreeg het begrip „carcinoma-in-situ” meer bekendheid. De tot dan toe gebruikelijke methode van selectie van patiënten die in aanmerking kwamen voor curettage of proefexcisie alleen op grond van een verdachte afwijking aan de portio of een suspecte anamnese, bleek een zeef met te grote gaten te zijn: vele maligne en potentieel maligne laesies van de cervix vielen er bij wijze van spreken doorheen (*Lock en Caldwell*). En dit zijn juist de afwijkingen met de beste kansen op volledige genezing bij adequate therapie!

De methode van het cytologische onderzoek van afgestreeken celmateriaal van de cervix blijkt als een zeer fijne zeef te werken, waardoor de mogelijkheden om te komen tot een vroegtijdige diagnostiek van het carcinoma colli uteri vele malen groter worden. Ook is de methode zo weinig ingrijpend voor de vrouw, dat men steeds meer begint te denken aan de mogelijkheid om door middel van regelmatig en systematisch onderzoek van het gehele vrouwelijke gedeelte van de bevolking boven een bepaalde leeftijd, te komen tot een volledige preventie van sterfte aan cervixcarcinoom.

Mogelijkheden van de gynaecologische cytodiagnostiek. Bij het nagaan van de mogelijkheden welke de cytodiagnostiek voor de gynaecologie biedt, komt men tot het volgende overzicht.

Hormonale diagnostiek

- Het opsporen en diagnostiseren van hormonale afwijkingen in de verschillende levensfasen van de vrouw en met name in de menstruele cyclus.
- De controle van een ingestelde hormonale therapie (bijvoorbeeld therapie met gonadotrope hormonen in bepaalde gevallen van steriliteit).
- Het opsporen van storingen in de zwangerschap (bijvoorbeeld dreigende abortus, dreigende vroeggeboorte, „overdragenheid”).

Onderzoek op maligne cellen (Carcinoomdetectie)

- De routine-schifting („screening”) van vrouwen met een gave portio en onverdachte anamnese. Dit moet worden gezien in het kader van de carcinoompreventie.
De „screening” van vrouwen met een macroscopisch onverdachte afwijking aan de cervix (bijvoorbeeld een „erosie” en/of een mogelijk verdachte anamnese). Hierbij richt men zich

op een „vroegdiagnostiek” van het cervixcarcinoom.

- Het onderzoek van vrouwen met een macroscopisch verdachte portio en/of een verdachte anamnese. Hierbij is het cytologische onderzoek niet zozeer bedoeld als „screening”, dan wel als een aanvulling op het klinische en histologische onderzoek.
- De controle van het effect van een wegens het bestaan van een invasief cervixcarcinoom ingestelde radium- of röntgenbehandeling.
- De regelmatige nacontrole bij reeds behandeld cervixcarcinoom op het ontstaan van lokale recidieven.

Onderzoek op infecties

- Het herkennen van trichomonas-, candida- en leptothrixinfecties. Dit moet worden beschouwd als een bijkomende mogelijkheid.

Onderzoek op geslachtschromatine

(Barr-lichaampjes)

- Het aanwezig zijn van een chromosomenpaar (XX) kan worden vastgesteld.

In het volgende wordt vrij kort ingegaan op enkele aspecten van de hormonale diagnostiek en vervolgens iets uitvoeriger stilgestaan bij het onderzoek op maligne cellen.

Methodiek. De betrouwbaarheid van het cytologische onderzoek is voornamelijk afhankelijk van drie factoren namelijk a uitstrijktechniek; b fixatie en kleuring en c interpretatie van de beelden. Voor het bereiken van een maximale betrouwbaarheid zullen deze factoren elk afzonderlijk optimaal moeten zijn.

a *Uitstrijktechniek.* Het vervaardigen van een gynaecologisch uitstrijkpreparaat is in wezen zeer eenvoudig: vagina en portio zijn gemakkelijk en goed zichtbaar te krijgen en met het instrumentarium te bereiken. Toch moet men deze mogelijkheden wel ten volle benutten, want een foutieve of slordige uitstrijktechniek kan de beoordeling van het preparaat onmogelijk maken of zelfs leiden tot een foutieve diagnose! Bij voorkeur dient gedurende de 24 uur, voorafgaande aan het maken van de uitstrijk, geen coïtus te hebben plaatsgevonden. Ook de aanwezigheid van vaginaal geapliceerde chemicalia zoals anticonceptiva, beïnvloedt de kwaliteit van de preparaten ongunstig. Vóór men met uitstrijken begint, schrijft men op een schoon, met alcohol vetvrij gemaakt objectglas de naam van de vrouw, de datum en de vermelding „V.S.” (vaginale strijk) of „P.S.” (portio-strijk). In de handel zijn objectglazen met een matte rand waarop met potlood kan worden geschreven.

Nadat de vrouw in speculo is ingesteld met een goede belichting, wordt het celmateriaal met behulp van een gewone houten keelspatel verzameld. Van de vele methoden die in de loop der jaren

voor het uitstrijken zijn ontwikkeld, is dit de meest eenvoudige en ook, tenminste voor het opsporen van het cervixcarcinoom, de meest doeltreffende (*Engel*). De plaats waar men uitstrijkt hangt af van de vraagstelling. Voor de hormonale diagnostiek gebruikt men het uitstrijkpreparaat van de vagina-wand in het laterale gewelf. Voor onderzoek op maligne cellen strijkt men van de ecto-cervix, op de overgang van plaveisel- naar cilinderepitheel. De spatel wordt hiertoe in het ostium externum rondgedraaid. Men moet stevig strijken, zonder een bloeding te veroorzaken. Het maken van een endocervicale uitstrijk lijkt als routinemaatregel niet noodzakelijk (*Nieburgs*). Het verkregen materiaal wordt onmiddellijk voorzichtig, dun en niet draaiend op het objectglas uitgestreken, waarna het preparaat zo snel mogelijk wordt gefixeerd.

b *Fixatie en kleuring*. De fixatie geschiedt doorgaans door onderdompeling van het objectglas in een mengsel van gelijke delen narcose-ether en alcohol 96 procent, gedurende tenminste twintig minuten. Men kan het preparaat rustig enkele dagen in de vloeistof laten staan, dit schaadt de kleurbaarheid niet. Hoe korter het tijdsverloop tussen het uitstrijken en het fixeren, hoe beter de resultaten van de kleuring. Sinds enige tijd is in de handel een fixatief in een spuitbus met een drukgas*. Dit fixatief wordt dadelijk na het maken van de uitstrijk op het glas gespoten. Na vijf tot zeven minuten drogen is het preparaat voor verzending gereed. Voor de huisarts lijkt deze methode ons ideaal.

Wanneer men in ether-alcohol gefixeerde preparaten wil verzenden kan men na fixatie een druppel glycerine op het nog natte glaasje laten vallen en dit vervolgens met een tweede objectglas bedekken. Eenvoudiger en volgens onze ervaring even goed, kan men het preparaat na de fixatie uit de vloeistof nemen, laten drogen en vervolgens droog versturen. Men moet er dan wel voor oppassen dat de cellen niet door het verpakkingsmateriaal van het glas worden afgeveegd. Met het preparaat wordt een formulier meegezonden waarop de personalia van de vrouw, de vraagstelling en enkele klinische gegevens zijn vermeld (cyclus, datum laatste menstruatie, eventuele hormonale behandeling, aspect van de portio). Het lijkt ons in het algemeen niet gewenst dat de huisarts zelf preparaten kleurt en beoordeelt. Hij zal doorgaans de daarvoor noodzakelijke ervaring missen, haar moeilijk kunnen verkrijgen (tijdgebrek!) en tenslotte bezwaarlijk op peil kunnen houden.

De kleuring van cytologische preparaten is vooral gericht op het zo duidelijk mogelijk zichtbaar maken van de chromatinestructuur van de kern. De gebruikte kleurstoffen hebben een grote affiniteit voor nucleïnezuren. Bij maligne cellen zijn er storingen in de nucleïnezurstofwisseling, vooral van

het in de kern aanwezige desoxyribonucleïnezuur (*Keuning*). Deze storingen verraden zich dus door een veranderde kleurbaarheid van de kern. Met de gebruikelijke kleurstoffen kleurt het cytoplasma rood tot oranje (eosinofiel) of blauw-groen (basofiel).

In ons laboratorium worden de preparaten gekleurd volgens *Harris-Shorr*, een kleuring die vooral door *Pundel* is gepropageerd. Dit is een alcoholische, trichromatische kleuring die veel eenvoudiger is en veel sneller kan worden uitgevoerd dan de oorspronkelijke, door *Papanicolaou* in 1942 ontwikkelde kleuring. Wij zijn het geheel eens met *Engel* die stelt, dat eerstgenoemde kleuring wat de carcinoomcytologie betreft gelijkwaardig is aan de *Papanicolaou*-kleuring, terwijl zij voor de hormonale diagnostiek zelfs betere resultaten geeft. Op de technische aspecten van de kleurmethode wordt in het kader van dit artikel niet ingegaan.

Tenslotte kan nog worden genoemd de kleuring met acridine-oranje en de daarbij behorende fluorescentiemicroscopie. Het desoxyribonucleïnezuur fluoresceert na behandeling met deze kleurstof groen, het ribonucleïnezuur rood. Ook met deze methode kan men dus verstoring van de nucleïnezurstofwisseling, en daarmee maligne cellen, herkennen (*Bertalanffy*).

c *Interpretatie. Hormonale diagnostiek*. Zoals bekend bestaat de bekleding van vagina en ecto-cervix in de geslachtsrijpe leeftijd uit een niet-verhoornend meerlagig plaveiselepitheel. De opbouw van dit epitheel staat, vooral in de vagina, in sterke mate onder hormonale invloed. In de geslachtsrijpe leeftijd is het epitheel volledig ontwikkeld; men kan dan histologisch vier lagen onderscheiden. Deze vier lagen leveren verschillende soorten cytologisch herkenbare cellen. De basale, cilindrische cellaag geeft cytologisch de basale cellen, het diepe stratum spinosum levert de parabasale cellen. De intermediaire cellen zijn afkomstig van het oppervlakkige stratum spinosum, de superficiële cellen komen uit de meest oppervlakkige epitheellaag, het stratum corneum.

Wanneer men uitstrijkt, verkrijgt men cellen van de meest oppervlakkig gelegen epitheellaag. De samenstelling van het cytologische preparaat wisselt dus met de graad van proliferatie van het epitheel. In de eerste helft van de menstruele cyclus wordt het epitheel onder invloed van de oestrogene hormonen steeds hoger opgebouwd tot en met het stratum corneum. In deze zogenaamde follicelfase vindt men dus in de uitstrijk een toenemend aantal superficiële, eosinofiele cellen met pycnotische kernen. Ongeveer 24 uur na de ovulatie wordt het effect van het dan door het corpus luteum geproduceerde progesteron in de vaginale uitstrijk zichtbaar. Het aantal superficiële, eosinofiele cellen neemt af ten gunste van de basofiele intermediaire cellen, die opgerolde en gevouwen randen krijgen en in groepen opeengepakt gaan liggen, de zogenaamde „placards”. Ook verschijnen nu grote aantallen *Döderlein*-bacteriën, waardoor

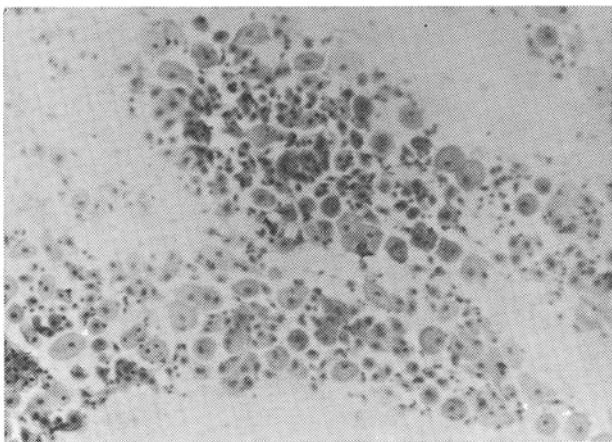
* „Spray-Cyte”, Clay-Adams Inc., New York 10, N. Y. Verkrijgbaar bij Laméris, Utrecht.

bacteriële cytolyse optreedt. In de zwangerschap is het hier beschreven progesteroneffect in uitgesproken vorm aanwezig.

Indien men b.v. in het uitstrijkpreparaat slechts parabasale cellen vindt, wil dit zeggen dat het epitheel niet verder is opgebouwd dan tot het diepe stratum spinosum (*figuur 1*). Er bestaat dus een atrofisch epitheel. Dit is fysiologisch bij het jonge kind en in de gevorderde menopauze, doch pathologisch in de geslachtsrijpe leeftijd. In het laatste geval zal men op grond van de uitstrijk kunnen besluiten tot het bestaan van een ovariële of hypofysaire insufficiëntie; deze vrouwen komen meestal met de klacht van primaire of secundaire amenorrhoea.

Bij de hormonale diagnostiek gaat men dus na of de samenstelling van het celbeeld in de vaginale uitstrijk in overeenstemming is met hetgeen men verwacht in de levens- of cyclusfase, waarin de vrouw zich op dat moment bevindt. Men spoort zodoende ontregelingen op in het hormonale evenwicht. De methode is dan ook een onmisbare aanvulling op de, veel ingewikkelder, chemische hormonale diagnostiek. Volgens *Pundel* (1952) kan men door middel van cytologisch onderzoek eveneens het al dan niet gestoord zijn van de placentafunctie herkennen. In ons land is deze toepassing van de cytodiagnostiek door *De Neef* met veel enthousiasme naar voren gebracht. Zelf hebben wij hiermede nog weinig ervaring. Tenslotte moet worden opgemerkt, dat een trichomonasinfectie de hormonale beoordeling sterk stoort en dus tevoren moet worden bestreden.

Onderzoek op geslachtschromatine. In een groot percentage van de kernen van epitheelcellen en ook in die van andere weefsels, vindt men bij de vrouw een min of meer driehoekige, tegen de kernmembranen gelegen, chromatine-verdichting. *Barr* en *Bertram* wezen er in 1949 op, dat men bij de kat op grond van het wel of niet aanwezig zijn van dit



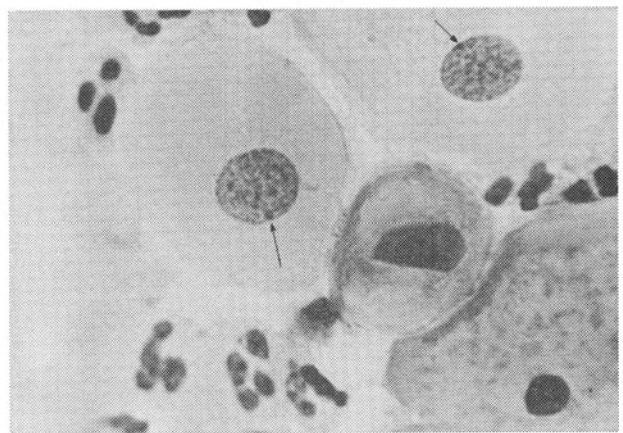
Figuur 1. Vaginale strijk (V.S.) bij een vrouw van 61 jaar. Parabasalen en een enkele grotere, intermediaire cel. Vergroting veertigmaal.

chromatineklompje cytologisch het genetische geslacht van een individu kon bepalen. In 1961 toonde *Barr* aan dat dit ook voor de mens geldt. Sindsdien noemt men het sexchromatineklompje wel het Barr-lichaampje.

Men kan het sexchromatine aantonen in vaginale celkernen (*figuur 2*), maar ook in cervicale en endometriumcelkernen. Een uitstrijk van het wangslijmvlies is eveneens goed bruikbaar. Bij de vrouw komt het Barr-lichaampje in 30-80 procent van de celkernen voor, afhankelijk van de plaats, vanwaar het materiaal is genomen. Bij de man vindt men hoogstens in 5-10 procent van de kernen van het wangslijmvlies een Barr-lichaampje. Wanneer in minstens 30 procent van de kernen een Barr-lichaampje wordt gevonden mag men wel besluiten, dat het individu in kwestie genetisch vrouwelijk is. Bij het vinden van een lager percentage zal uitvoerig chromosomenonderzoek vaak noodzakelijk zijn.

Onderzoek op maligne cellen. De grootste betekenis van de cytodiagnostiek in de gynaecologie ligt in het feit dat men potentieel maligne (carcinoma-in-situ) en maligne afwijkingen van de cervix uteri in een zeer vroeg stadium kan opsporen met behulp van een voor de vrouw weinig ingrijpende methode, die frequent kan worden herhaald. Het grote belang hiervan werd reeds uitvoerig in dit tijdschrift besproken (*Wallenberg*). Curettage en proefbiopsie zijn voor de vrouw ingrijpende methoden van onderzoek, waarvoor meestal een narcose nodig is. Ook worden het carcinoma-in-situ en het vroege stadium van het invasieve carcinoom van de cervix bij histologisch onderzoek in een groot percentage van de gevallen gemist (*Engel*).

Aan de cervix onderscheidt men de ectocervix, bekleed met meerlagig plaveiselepitheel en de endocervix, bekleed met éénlagig cilinderepitheel, dat is samengesteld uit secretoire en trilhaarcellen. De overgangszone tussen de twee epitheelsoorten verschuift met de verschillende levensfasen van de



Figuur 2. Vaginale strijk; Barr-lichaampjes (met pijltjes aangegeven) in kernen van intermediaire cellen. Vergroting vierhonderdmaal.

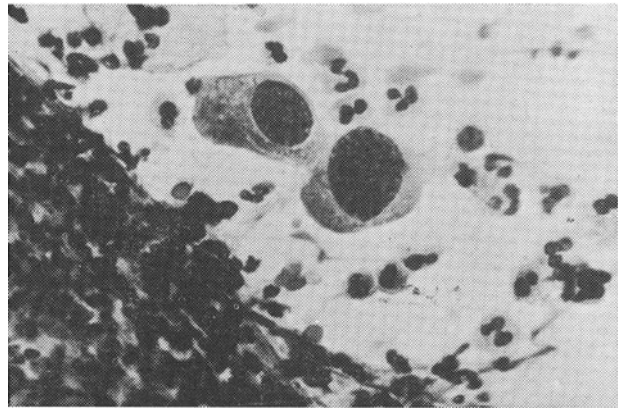
vrouw: in de geslachtsrijpe leeftijd ligt zij meestal iets buiten het ostium externum. Men spreekt dan van een ectopie. Bij uitstrijken van het ostium externum vindt men dus meestal, behalve plaveisel-epitheelcellen, ook endocervicale cilindercellen in het preparaat. Het carcinoma colli uteri ontstaat vrijwel altijd in de genoemde „overgangszone” (*Kern*) en is dus voor cytologisch onderzoek goed toegankelijk. Het is de taak van de cytoloog om, temidden van de veelheid van afgestreken cellen, de mogelijk aanwezige cellen met maligne kenmerken op te sporen. Welke zijn die kenmerken?

Het belangrijkste zijn de veranderingen aan de kern. De kernen kunnen polymorfie vertonen, met grillige begrenzingen. Vaak zijn de kernen groter dan normaal, vooral in verhouding tot de hoeveelheid cytoplasma (verstoorde kern-plasma-relatie). Ook zijn de kernen ongelijk van grootte: anisonucleose. Belangrijker nog zijn de veranderingen in de chromatinestructuur, in de vorm van hyperchromasie, grote nucleoli, soms ook hypochromasie. Een enkele maal ziet men normale of abnormale mitosen en reuskernen (*figuren 3 en 4*).

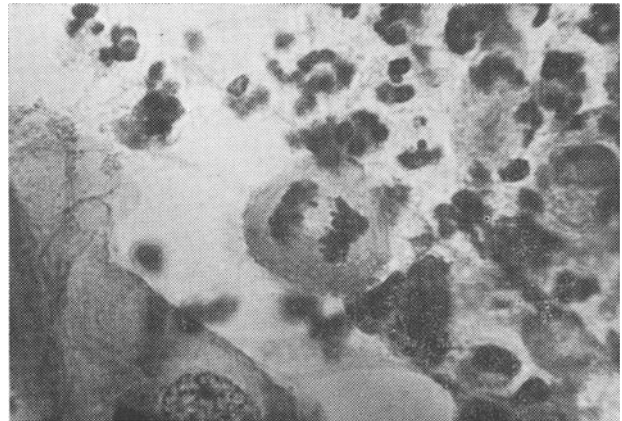
Aan de cellen ziet men eveneens afwijkingen. Zij liggen vaak in grote conglomeraten met onscherpe, vervloeiende celgrenzen: syncytiale groepering. Er kan anisocytose zijn, waarbij de cellen in grootte variëren van zeer klein tot reuscellen. Soms ziet men uitgesproken celpolymorfie met zeer bizarre celvormen, zoals bijvoorbeeld „donderkopjes” of „spoelcellen”. Ook komt kannibalisme voor, waarbij een ronde, meestal eosinofiele, cel wordt aangetroffen in een vacuole van een andere, gelijksoortige cel. Hierbij ontstaat dan het beeld van een „vogeloog” (*figuur 5*). De cellen bevatten vaak vacuolen waarin intacte leukocyten kunnen liggen. Abnormale verhoorning met de daarmee samenhangende eosinofilie van de cellen komt eveneens voor, vooral bij het verhoornende plaveiselcelcarcinoom. Men treft dan soms tevens hoornparels aan. Bij alle genoemde kenmerken is er niet een die op zichzelf bewijzend is voor maligniteit. Het gaat altijd om het geheel van alle atypische morfologische eigenschappen in alle cellen in de gehele uitstrijk!

Infecties met *trichomonas vaginalis* kunnen moeilijkheden geven bij de interpretatie van veranderingen aan kern en cytoplasma. Hierbij treden namelijk ook veranderingen op van kernvorm en chromatinestructuur, met (pseudo-) eosinofilie en vacuolevorming in het cytoplasma. Typisch zijn de „halo's” om de kernen. Het is echter vrijwel altijd mogelijk om dergelijke cellen te onderscheiden van malignecellen. In twijfelgevallen moet de uitstrijk worden herhaald na bestrijding van de infectie.

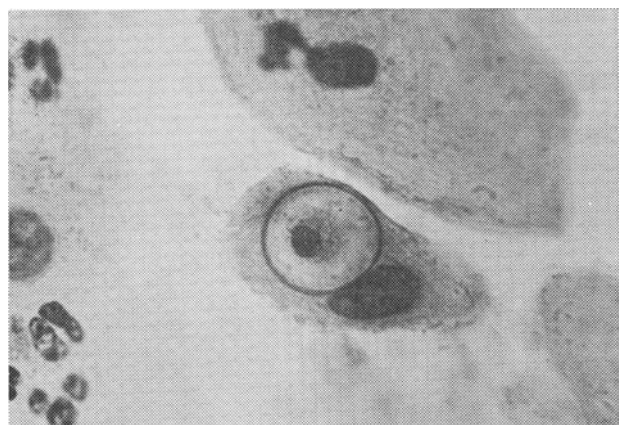
Moeilijker is de differentiële diagnose ten opzichte van de zogenaamde „dyskariotische” cellen. Hierbij is de kern groter dan normaal, de kernmembraan onregelmatig en er bestaat een geringe hyperchromasie met duidelijke nucleoli. De cel is echter volledig gedifferentieerd en te herkennen als bijvoorbeeld een oppervlakkige, een interme-



Figuur 3. Portio-strijk (P.S.). Grote cellen met hyperchromatische kernen en anisonucleose. Papanicolaou V. Histologisch: plaveiselcelcarcinoom van de cervix uteri. Vergroting tweehonderdmaal.



Figuur 4. Portio-strijk. Mitose in maligne cel. Papanicolaou V. Histologisch: plaveiselcelcarcinoom van de cervix uteri. Vergroting vierhonderdmaal.



Figuur 5. Portio-strijk. Kannibalisme, zogenaamd „vogeloog”. Papanicolaou V. Histologisch: plaveiselcelcarcinoom van de cervix uteri. Vergroting vierhonderdmaal.

diaire of een endocervicale cel. Deze dyskariotische cellen komen voor bij alle vormen van dysplastisch* epitheel, bij ernstige infecties en bij het carcinoma-in-situ. Het onderscheid tussen deze cellen en maligne cellen kan erg moeilijk zijn. Het regelmatig herhalen van de uitstrijk en eventueel aanvullend histologisch onderzoek is dan noodzakelijk.

De uiteindelijke cytologische diagnose wordt meestal weergegeven door indeling van de uitstrijk in een der groepen van *Papanicolaou*. Wat doet men nu als huisarts met een dergelijke uitslag? De groepen I en II bevatten de beelden zonder enige verdenking op maligniteit. Groep II verschilt van groep I slechts door het voorkomen van geringe afwijkingen, bijvoorbeeld ten gevolge van infectie. De betekenis van groep III is niet bij alle cytologen gelijk. Wij brengen in deze groep alle uitstrijken onder waarin twijfelachtige, bijvoorbeeld dyskariotische cellen voorkomen. Dit betekent dus geen definitieve diagnose. Bij een uitslag Papanicolaou III zal men de patiënte bij voorkeur naar een gynaecoloog verwijzen. Deze zal een uitgebreid onderzoek instellen, waartoe ook behoort het enkele malen herhalen van de uitstrijk, tot een definitieve diagnose kan worden gesteld. De groepen IV en V bevatten de maligne beelden. Het verschil tussen beide groepen is slechts kwantitatief: enkele maligne cellen in groep IV, vele maligne cellen in groep V. Deze vrouwen dienen uiteraard onverwijld naar een gynaecoloog te worden verwezen.

In het bovenstaande werd slechts gesproken over de cytodiagnostiek van het cervixcarcinoom. Hoewel in sommige gevallen ook bijvoorbeeld cellen van een corpuscarcinoom of van ovariumtumoren in de vaginale uitstrijk kunnen worden aangetroffen, is de cytodiagnostiek in deze gevallen toch van ondergeschikt belang.

Betrouwbaarheid en resultaten. Wanneer over de betrouwbaarheid van de cytodiagnostiek wordt gesproken, bedoelen wij in hoeverre de cytologische met de histologische diagnose overeenkomt. Hierbij wordt a priori aangenomen, dat de histologische diagnose de juiste is hetgeen, vooral met betrekking tot het carcinoma-in-situ, niet altijd waar is (*Engel*). De trefzekerheid van de methode wordt voor het cervixcarcinoom in de literatuur opgegeven tussen 90 en 95 procent voor de eerste uitstrijk (*Smolka en Soost*)*. Het percentage fout-positieve uitslagen ligt bij de meeste auteurs bij 2 tot 3. Het percentage fout-negatieve uitslagen —

* Onder „dysplasie” verstaat men elke afwijking in de differentiëring van het plaveiselepitheel van de cervix, die niet tot het invasieve carcinoom of tot het carcinoma-in-situ kan worden gerekend (*Smolka en Soost*).

* Onder het begrip „trefzekerheid” verstaat men het volgende. Indien men een aantal histologische diagnoses vergelijkt met de cytologische diagnoses, dan kunnen deze laatste juist, fout-positief of fout-negatief zijn. Stelt men het aantal histologische diagnoses op 100 procent, dan berekent men de trefzekerheid als volgt: 100 procent (percentage fout-negatief + percentage fout-positief) = percentage trefzekerheid.

en zulks is van meer belang — schommelt tussen het extreem lage percentage 1,4 (*Richart*) en ongeveer 10.

Een belangrijke vraag is ook, hoeveel gevallen van carcinoma-in-situ en cervixcarcinoom men ontdekt alleen op grond van de uitkomsten van het cytologisch onderzoek. In het reeds vaker aangehaalde onderzoek van *Engel* bedroeg het aantal van deze treffers, betrokken op 70 cervixcarcinomen, 24,3 procent! Betrokken op het aantal cytologisch onderzochte vrouwen berekende *Engel* 2,5 pro mille treffers voor het cervixcarcinoom. Dit zijn cijfers afkomstig van een klinisch onderzoek, dus van reeds enigszins geselecteerde gevallen. *Engel* berekende tevens, dat bij uitbreiding van de selectie tot patiënten met bloedingen en/of verdachte afwijkingen aan de portio, het treffergetal stijgt tot 8,6 pro mille, dat wil zeggen driemaal zo hoog wordt, zonder dat „treffers” worden gemist. Voor wat betreft de gynaecologische klachten moet vooral aandacht worden besteed aan fluor, vage buikklachten en steriliteit; van de gynaecologische afwijkingen is vooral de erosio portionis belangrijk. Volgens deze berekening is sterk selectief uitstrijken dus verantwoord en geeft zulks zelfs een rendement dat driemaal zo hoog ligt als bij minder geselecteerde (klinische) patiënten. Op grond van de resultaten van andere onderzoeken is dit eveneens aannemelijk (*Kloosterman, Runge*). *Kloosterman* komt in zijn polikliniek met een sterk geselecteerde patiëntenpopulatie zelfs tot 10 pro mille treffers! Uit de literatuur blijkt, dat de frequentie van invasief cervixcarcinoom, gevonden bij cytologisch onderzoek van ongeselecteerde vrouwen in bijvoorbeeld een bepaalde stad of landstreek gemiddeld 2,57 pro mille bedraagt. Voor het carcinoma-in-situ is dit 3,62 pro mille. Een cytologisch proefonderzoek in Gelderland (*Mansens*) leverde bij 4 023 klinisch onverdachte vrouwen veertienmaal een carcinoma-in-situ (3,5 pro mille) en viermaal een invasief carcinoom op (1 pro mille). Uit herhaalde cytologische onderzoeken kan men berekenen dat elk jaar gemiddeld 1,3 vrouwen per 1 000 een carcinoma-in-situ krijgen.

Grenzen van het cytologische onderzoek. Hierbij willen wij ons beperken tot de vraag of het mogelijk is om alle vrouwen in Nederland boven een bepaalde leeftijd periodiek cytologisch te onderzoeken, om zo te komen tot een totale preventie van de sterfte aan cervixcarcinoom. De meeste auteurs (*Berg*) menen, dat slechts een jaarlijks onderzoek van alle vrouwen boven de dertig jaar een afdoende bescherming zou bieden. Dit betekent in Nederland een onderzoek van ruim drie miljoen vrouwen per jaar! Hierbij komen dan twee immens grote problemen naar voren. In de eerste plaats de financiële kant van de zaak. Indien wij ons houden aan de berekening van *Engel*, komen de kosten van een dergelijk onderzoek op 21 miljoen gulden per jaar, dat wil zeggen ongeveer 10 procent van de huidige begroting van de Volksgezondheid. Dit

is een niet gering bedrag; men kan echter mijns inziens terecht stellen dat dit geld er moet komen, indien het belang van de zaak dit eist.

Meer onoverkomelijk is het tweede probleem: de personele bezetting nodig voor het doen slagen van een dergelijk onderzoek. De cytodiagnostiek is zeer arbeidsintensief en moet worden verricht door geroutineerde krachten. Een gedeelte van het werk kan worden gedaan door daartoe opgeleid laboratoriumpersoneel (zogenaamde „screensters” of „cyto-analyses”), een groot gedeelte echter zal uitgevoerd moeten worden door artsen-cytologen. Engel meent, dat voor een bevolkingsonderzoek zouden nodig zijn: 600 screensters, 300 cytologen en dan nog 200 administratieve krachten! Een dergelijk groots opgezet schiftingsonderzoek onder de Nederlandse vrouwelijke bevolking is dus voorlopig zeker niet te realiseren, zelfs niet met inschakeling van huisvrouwen als „part-time-screensters” (*De Waard*). Het is trouwens de vraag, of een groot deel van de Nederlandse vrouwelijke bevolking bereid zou zijn, zich aan een dergelijk onderzoek te onderwerpen! Een onderzoek in speculo is voor een vrouw toch wel iets anders dan bijvoorbeeld een thorax-foto bij een bevolkingsonderzoek op tuberculose.

Wèl te realiseren is het cytologische onderzoek bij geselecteerde patiënten, bij wie een driemaal hoger rendement wordt verkregen vergeleken met de situatie bij ongeselecteerden. Dit onderzoek bestaat in de eerste plaats uit het maken van een uitstrijk door de gynaecoloog bij iedere vrouw boven de dertig of liever nog 25 jaar, die zijn spreekuur bezoekt. In de tweede plaats zouden ook de huisartsen hieraan kunnen medewerken, door in elk geval iedere zwangere en iedere non-virgo met een klacht op gynaecologisch gebied in speculo te onderzoeken en een uitstrijkje te maken. De huisarts moet dan in de gelegenheid worden gesteld het gefixeerde preparaat ter beoordeling op te sturen naar een cytologisch laboratorium. Indien er een cytologisch laboratorium aanwezig is lijkt dit, bij het bestaan van een goede samenwerking tussen huisartsen, gynaecologen en cytoloog, zeker te verwezenlijken. In de grote steden zou het apparaat van de G.G. en G.D. hierbij kunnen worden ingeschakeld.

Er dient nog veel te gebeuren:

1. In gezamenlijk overleg, ook met regeringsinstanties, zal men moeten streven naar een rationele spreiding van de laboratoria voor cytodiagnostiek over Nederland.

2. De opleiding van cyto-analyses zal op grote-

re schaal dan thans het geval is, ter hand moeten worden genomen en men zal vroegtijdig moeten voorzien in een landelijke regeling van deze opleiding.

Wanneer wij ons zo met al deze ingewikkelde organisatorische problemen bezighouden, zal het ons een steun en een aansporing zijn te bedenken, dat wij in feite werken aan de bestrijding van de sterfte aan cervixcarcinoom, tweede — na het mammacarcinoom — op de ranglijst van sterfte aan tumoren bij de vrouw.

Summary. Possibilities and limitations of cytodiagnosis in gynaecology. The possibilities of gynaecological cytology are reviewed, with reference to hormonal diagnosis and special reference to cytodiagnosis of carcinoma of the cervix uteri. The question is raised whether complete prevention or mortality from cervical carcinoma may be achieved by systematic annual cytological examination of the females of the Netherlands population over a certain age. This question is answered in the negative, because in the foreseeable future it would seem to be impossible to supply the large number of trained medical and paramedical personnel required for this purpose. Selective taking of smears by gynaecologists and general practitioners is recommended as an alternative.

- Barr, M. L. Das Geschlechtschromatin in: C. Overzier Die Intersexualität. G. Thieme, Stuttgart, 1961.
- Barr, M. L., E. G. Bertram (1949) *Nature* 163, 676.
- Berg, J. W. en G. M. Bader (1958) *Cancer (Philad.)* 11, 758.
- Bertalanffy, L. von (1959) *Klin. Wschr.* 37, 469.
- Engel, F. De plaats van de vaginale cytologie bij de diagnostiek van maligne tumoren van de vrouwelijke geslachtsorganen. Academisch Proefschrift, Van Gorcum & Comp. n.v., Assen, 1965.
- Kern, G. Carcinoma in Situ. Springer-Verlag, Berlin, 1964.
- Kloosterman, G. J. (1966) *Ned. T. Geneesk.* 110, 829.
- Lock, F. R. en J. B. Caldwell (1949) *Amer. J. Obstet. Gynec.* 57, 1133.
- Mansens, B. J. (1966) *Ned. T. Geneesk.* 110, 986.
- Nieburgs, H. E. (1956) *Amer. J. Obstet. Gynec.* 72, 511
- Papanicolaou, G. N. (1928) *Proc. Third Race Betterment Conf.*, 528.
- Papanicolaou, G. N. (1942) *Science*, 95, 438.
- Papanicolaou, G. N. en H. F. Traut *Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. The Commonwealth Fund, New York, 1943.*
- Pouchet, F. A. Théorie positive de l'ovulation spontanée et de la fécondation des mammifères et de l'espèce humaine J. B. Baillière, Paris, 1847.
- Pundel, J. P. *Les frottis vaginaux endocriniens* Masson & Cie, Paris, 1952.
- Pundel, J. P. *Diagnostic cytologique du cancer génital chez la femme.* Masson & Cie, Paris 1954.
- Richart, R. M. (1964) *Amer. J. Obstet. Gynec.* 89, 723.
- Runge, H. (1958) *Acta Un. int. Cancr.* 14, 296.
- Ober, K. G. (1958) *Arch. Gynäk.* 190, 303.
- Smolka, H. en H. J. Soost *Grundriss und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965.
- Waard, F. de (1966) in discussie Mansens.
- Wallenburg, H. C. S. (1967) *huisarts en wetenschap* 10, 419.