De Cytobrush-methode

Een middel ter verbetering van de kwaliteit van door huisartsen gemaakte cervixuitstrijken

DR. MATHILDE E. BOON*

In februari van dit jaar introduceerde het Leids Cytologisch Laboratorium bij circa 600 huisartsen de zogenaamde *Cytobrush*, met het verzoek deze uitstrijkmethode toe te passen *naast* de conventionele spatelmethode. Uit een eerste evaluatie blijkt dat het percentage representatieve uitstrijkjes aanzienlijk kan toenemen (tot bijna 100 procent), wanneer de huisarts gebruik maakt van de nieuwe combinatiemethode. Een tweede voordeel van de Cytobrush is, dat daarmee een hoger gedeelte van de endocervix wordt bereikt, waardoor voorstadia van het adenocarcinoom die met de spatel worden gemist, toch tijdig kunnen worden opgespoord.

Inleiding

Sinds het midden van de zeventiger jaren worden door de Nederlandse huisartsen op grote schaal cervixuitstrijken gemaakt. Deze anticiperende diagnostiek kan zeer effectief zijn en de opbrengst in termen van cytologisch positieve gevallen blijkt zelfs aanzienlijk groter dan bij bevolkingsonderzoek.[1-3] Anderzijds leert de ervaring dat de kwaliteit van door huisartsen gemaakte uitstrijken achterblijft bij de kwaliteit van door paramedisch personeel gemaakte uitstrijken. Een van de belangrijkste maatstaven voor de kwaliteit van het uitstrijken is het percentage strijkjes dat wordt gemaakt van de overgangszone, de voorkeurslokalisatie van het cervixcarcinoom (*kader* op pagina 323). Deze zogenaamde *representatieve* uitstrijkjes zijn te herkennen aan de aanwezigheid van „endocervicale cellen". In dit artikel hanteren we het begrip *representatieve uitstrijk* voor uitstrijken die metaplastische en/of cylinderepitheelcellen bevatten, dus ook uitstrijken met alleen metaplastische cellen.

Het percentage representatieve uitstrijken hangt af van verschillende factoren:
- een spatel met een spitse punt geeft meer representatieve uitstrijken;
- bij pilgebruik en zwangerschap ligt het percentage representatieve uitstrijken lager;
- paramedische uitstrijkers bij bevolkingsonderzoek scoren een hoger percentage dan huisartsen.

Toen wij eind 1977 in het Leids Cytologisch Laboratorium begonnen met de evaluatie van de kwaliteit van de uitstrijken, bleek dat van de door huisartsen ingezonden preparaten 70 procent representatief was, tegen 92 procent van de door paramedisch personeel in het kader van het bevolkingsonderzoek gemaakte uitstrijken. Na een telefonische instructie van alle huisartsen met een lage score steeg het percentage onder de huisartsen tot 80 à 90 procent, zonder grote uitschieters.

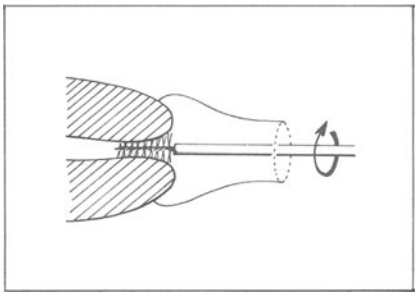
Ons doel was echter om zo dicht mogelijk bij de 100 procent te komen. Om dit doel te bereiken hebben wij bij de huisartsen de zogenaamde Cytobrush geïntroduceerd: een plastic borsteltje dat speciaal is ontworpen om celmateriaal uit het endocervixkanaal te winnen. Aangezien wij ook celmateriaal van de ectocervix wilden blijven beoordelen, hebben wij deze huisartsen gevraagd om naast de Cytobrush de spatel te blijven gebruiken. Daartoe werd mét de borsteltjes een door de firma Mecomfa vervaardigde handleiding meegestuurd.

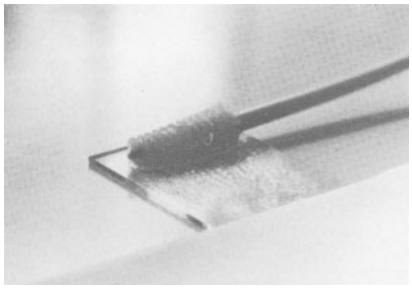
In deze bijdrage komen de volgende vragen aan de orde:
1. Is het percentage representatieve preparaten groter bij de combinatiemethode dan bij de spatelmethode?
2. Worden in de brushgedeelten van de uitstrijken meer afwijkende cellen gezien dan in de spatelgedeelten?
3. Worden met de combinatiemethode voorstadia van het adenocarcinoom van de cervix gevonden, die niet met de spatel zouden zijn opgespoord?

Methoden

In februari 1985 werden aan alle huisartsen die uitstrijken naar het Leids Cytologisch Laboratorium inzenden, tien Cytobrushes met een handleiding

* Leids Cytologisch Laboratorium, Groenesteeg 63, 2312 SP Leiden.





Toelichting
Eerst wordt een uitstrijk gemaakt van het endocervixkanaal, door de Cytobrush zonder kracht 360° in het cervixkanaal rond te draaien (*links*).
Vervolgens wordt het celmateriaal van de Cytobrush op de rechter zijde van het objectglas gebracht (*midden*).
De linker zijde van het objectglas wordt afgedekt met een stukje papier; de rechter zijde wordt bespoten met fixatief (*rechts*).
Daarna wordt een uitstrijk van de overgangszone gemaakt met de Ayrespatel; deze uitstrijk wordt op de linkerzijde van het objectglas gebracht. Tenslotte wordt het hele glas bespoten met fixatief.

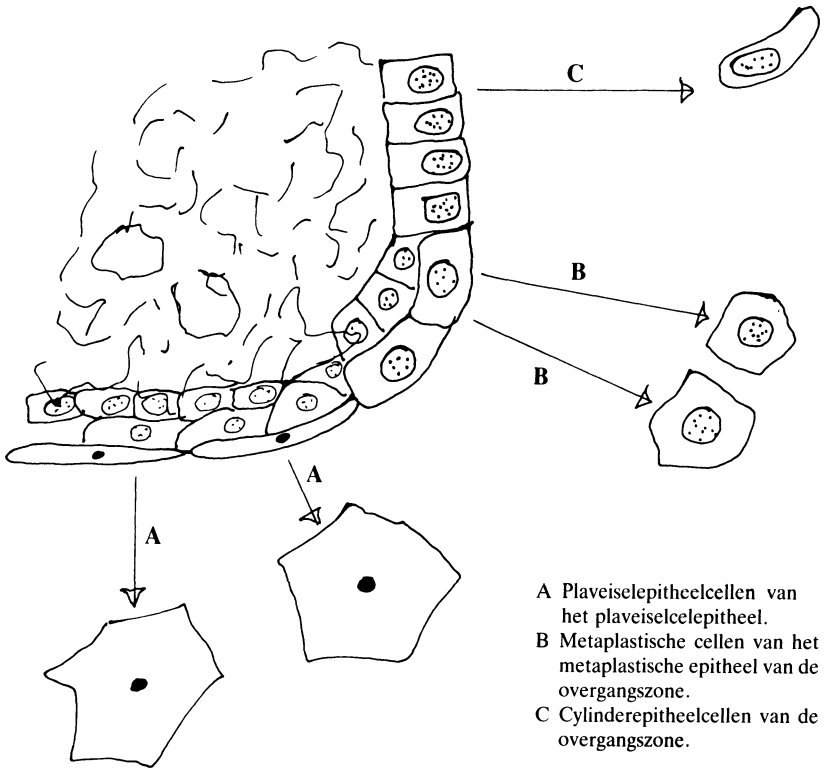
toegestuurd. In een begeleidend schrijven werd erop gewezen dat bij de Leidse bevolkingsonderzoeken was gebleken dat het percentage representatieve uitstrijken aanzienlijk toeneemt wanneer de combinatiemethode wordt toegepast. Wij hebben verder geen invloed uitgeoefend op de besluitvorming van de huisartsen om wel of niet deel te nemen aan het project.

De representatieve uitstrijk

Uit de literatuur blijkt dat er groot belang wordt gehecht aan de aanwezigheid van cellen van de overgangszone in de uitstrijk.[4-7] *Vooijs et al.* toonden aan dat de kans op een afwijkende uitstrijk groter is bij de tweede screening, als de eerste screeningsuitstrijk geen endocervicale cellen bevatte.[8] Gezien het belang van het uitstrijken van de overgangszone voor de detectie van afwijkingen met plaveiselceldifferentiatie (dyplasie, carcinoma in situ en plaveiselcelcarcinoom), wordt in het algemeen geadviseerd de uitstrijk te herhalen wanneer de smear niet representatief blijkt.

Over het begrip *endocervicale cellen* bestaat in de literatuur een enorme spraakverwarring. In deze context worden door de auteurs de woorden *endocervicale cellen* en *cylinderepitheel cellen* vaak als synoniemen gebruikt, terwijl het toch gedeeltelijk verschillende begrippen zijn.
Endocervicale cellen zijn cellen die afkomstig zijn van het oorspronkelijke cylinderepitheel van de endocervix, of van het uit cylinderepitheel van de endocervix ontstane overgangszone-epitheel. Het kunnen dus zowel cylinderepitheelcellen als metaplastische cellen zijn.

Het woord cylinderepitheelcel is een morfologisch begrip: hiermee wordt alleen aangegeven dat de cel een cylindercelaspect heeft. Metaplastische cellen die afkomstig zijn van de overgangszone, vallen dus niet onder het begrip cylinderepitheelcel. Een preparaat kan alleen metaplastische cellen, en geen cylinderepitheelcellen bevatten, en toch gemaakt zijn in de overgangszone. Strikt genomen is zo'n uitstrijkje dus wel degelijk *representatief*. Bij deze uitstrijken, net als bij uitstrijken met cylinderepitheelcellen, weet de cytoloog zeker dat de overgangszone - waar de premaligne en maligne veranderingen van het plaveiselepitheel zijn te verwachten - is uitgestreken.
Door de genoemde spraakverwarring zijn percentages representatieve uitstrijken niet te vergelijken, als niet precies wordt gedefinieerd wat de auteurs ermee bedoelen. In dit artikel hanteren we het begrip representatieve uitstrijk voor uitstrijken die metaplastische en/of cylinderepitheelcellen bevatten, dus ook uitstrijken met alleen metaplastische cellen. Onze percentages zijn dan ook niet geheel te vergelijken met de percentages van de proefregio's, die alleen betrekking hebben op de uitstrijken met cylinderepitheelcellen.



A Plaveiselepitheelcellen van het plaveiselcelepitheel.
B Metaplastische cellen van het metaplastische epitheel van de overgangszone.
C Cylinderepitheelcellen van de overgangszone.

Resultaten

In de periode februari-mei 1985 ontvingen wij van de huisartsen 2468 gecombineerde uitstrijken en 15339 spateluitstrijken. Niet alle huisartsen gingen dus over op de nieuwe techniek; wel was er in de loop van deze drie maanden een duidelijke toename (tot 35 procent, dat is circa 200 artsen).
1. De combinatie-uitstrijken waren zeer fraai. Deze preparaten waren in 99 procent van de gevallen representatief. Zonder uitzondering hadden de huisartsen goede resultaten met de Cytobrush, en de onderlinge verschillen waren dus te verwaarlozen.
In de spatelgroep was 84 procent van de preparaten representatief, met een grote variatie (52-93 procent) tussen de resultaten van de verschillende huisartsen.
Bij de 14 huisartsen die een groot aantal (> 40) combinatie-uitstrijken instuurden, steeg het percentage representatieve uitstrijken van 82 (SD 7) voor de invoering van de Cytobrush, tot 99 procent (SD 1) na de invoering.
2. Van de 2468 combinatiepreparaten waren er 14 positief (Pap-klasse IIIb en hoger). Nader onderzoek leverde het volgende op:
- in 13 van de 14 gevallen werden meer atypische cellen aangetroffen in het brushgedeelte dan in het spatelgedeelte, terwijl in 3 gevallen afwijkende cellen *alleen* in het brushgedeelte werden gevonden;
- afwijkende plaveiselepitheelcellen werden in 11 gevallen aangetroffen in het brushgedeelte, en in 8 gevallen in het spatelgedeelte;
- in 11 gevallen bevonden zich sterk atypische cylinderepitheelcellen en adenocarcinoomcellen in het brushgedeelte, tegen slechts 3 maal in het spatelgedeelte.

3. Op grond van twee preparaten werd de diagnose adenocarcinoom gesteld; geen van beide bevatte afwijkende plaveiselepitheelcellen.
Bij de ene patiënte ging het om een metastase van een coloncarcinoom, bij de tweede dachten wij aan een hooggedifferentieerd adenocarcinoom van de endocervix. Bij deze vrouw waren zowel de eerste als de tweede herhalingsuitstrijk, die door de gynaecoloog met uitsluitend een spatel werden gemaakt, negatief. Het endocervicale curettement bevatte een vroeginfiltrerend hooggedifferentieerd adenocarcinoom van de endocervix. De vrouw werd behandeld met een operatie volgens Schauta.

Beschouwing

Uit ons onderzoek blijkt dat het percentage representatieve uitstrijken aanzienlijk kan toenemen, wanneer de huisarts gebruik maakt van de combinatiemethode: die stijging varieerde voor de deelnemende artsen van 10 tot 18 procent. Daarbij moet men uiteraard in gedachten houden dat toepassing van de Cytobrush op basis van zelfselectie heeft plaatsgevonden. Het aanvankelijke percentage representatieve uitstrijken (dus met alleen de spatel) onder de 14 grootgebruikers bleek echter nauwelijks te verschillen van het groepsgemiddelde: 82 tegen 84 procent. Dit pleit ervoor dat de toename zich los van de zelfselectie heeft voorgedaan.

In Nederland doet zich de laatste jaren een proportionele toename van het adenocarcinoom van de endocervix voor.[9] Waarschijnlijk is dit een gevolg van het feit dat de voorstadia van het plaveiselcelcarcinoom door cytologische screening met spateluitstrijken efficiënt worden opgespoord, terwijl de voorstadia van het adenocarcinoom op deze wijze vrijwel niet worden gevonden.

Door toepassing van de combinatiemethode blijken vooral de afwijkingen van het cylinderepitheel van de endocervix beter te worden gediagnostiseerd. Wanneer alleen een spateluitstrijk zou zijn gemaakt, waren waarschijnlijk drie van de veertien positieve gevallen uit onze serie gemist. Deze betere opbrengst van de brushmethode is een logisch gevolg van het feit dat een hoger gedeelte van de endocervix wordt bereikt. In de toekomst zal blijken of door een grootscheepse toepassing van de brushtechniek een eind zal komen aan de relatieve toename van het adenocarcinoom.

Overigens is het verzamelen van materiaal uit de endocervix op zichzelf niets nieuws: dit kan worden uitgevoerd door het inbrengen en ronddraaien van een met een fysiologische zoutoplossing natgemaakt wattestokje.[10] Veel huisartsen gebruiken deze techniek, wanneer de spatelpunt te breed is voor het nauwe endocervixkanaal, en de overgangszone niet zichtbaar is. In 1977 toonde Rubio echter aan dat er veel celmateriaal blijft zitten tussen de vezels van het watje.[11] Ook is gebleken dat de celopbrengst met de Cytobrush aanzienlijk beter is dan met de wattestok.[12]

Overigens zijn wij van mening dat ook nog steeds een spateluitstrijk moet worden gemaakt, omdat anders de ectocervicaal gelegen laesies worden gemist.

Ten aanzien van de consequenties voor de huisarts bij toepassing van de combinatiemethode valt het volgende op te merken:

Het feit dat het percentage niet-representatieve uitstrijken in de huisartspraktijk thans aanzienlijk is (variërend van 10 tot 48 procent), betekent in de praktijk een extra belasting voor de huisarts. Ook de psychische belasting van de vrouw die hoort dat haar uitstrijkje „niet helemaal goed was", dient niet onderschat te worden.[13] Een stijging van het percentage representatieve uitstrijken tot vrijwel 100 procent zou dan ook een grote vooruitgang betekenen, zeker nu de huisarts zo'n belangrijke plaats bij de opsporing van cervixcarcinoom is toebedeeld.

Anderzijds kost de combinatietechniek ontegenzeggelijk meer tijd dan wanneer alleen een spateluitstrijkje wordt gemaakt; bovendien moet de portio goed à vue gebracht worden om de endocervix te kunnen borstelen. Bij navraag bleken de huisartsen dit geen bezwaar te vinden; integendeel, zij zeiden veel bewuster te zijn gaan uitstrijken dan tevoren. Ook deelden zij mee dat de patiëntes deze methode niet bezwaarlijk vonden, al was er, vooral bij de nog wat ongeoefende uitstrijker, wat vaker enig bloedverlies.

En tenslotte is de Cytobrush aanmerkelijk duurder dan een Ayre-spatel (55 cent versus 7 cent). In groter verband staat daar natuurlijk een aanzienlijke kostenbesparing tegenover, doordat er minder herhalingen nodig zijn, maar op dit moment is hiervoor nog geen financiële regeling. Om die reden verstrekt het Leids Cytologisch Laboratorium vooralsnog de Cytobrushes aan de inzendende huisartsen.

1 Meijman F. Twaalf jaar cervixcytologie in drie Amsterdamse huisartspraktijken. Huisarts en Wetenschap 1984; 11: 372-8.

2 Van Weel C. Screenen door huisartsen op cervixcarcinoom.2. Het samengaan van anticiperende screening door de huisarts en bevolkingsonderzoek. Huisarts en Wetenschap 1984; 11: 382-5.

3 Boon ME, De Graaff Guilloud JC. Cost effectiveness of population screening and rescreening for cervical cancer in the Netherlands. Acta Cytol 1981; 25: 539-42.

4 Husain DAN, Blanche Butler E, Evans DMD, Macgregor E, Yule R. Quality control in cervical cytology. J Clin Path 1974; 27: 935-44.

5 Mellem C, Hoeg K, Marton P. Hvorledes kan kvaliteten av vare cytologiske prover forbedres? Tidsskr Nor Laegeforen 1984; 104: 956-9.

6 Rylander E. Negative smears in women developing invasive cervical cancer. Acta Obstet Gynec Scand 1977; 56: 115-8.

7 Elias A, Linthorts G, Bekker B, Vooijs PG. The significance of endocervical cells in the diagnosis of cervical epithelial changes. Acta Cytol 1983; 27: 225-9.

8 Vooijs PG, Elias A, Van der Graaf Y, Veling S. Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smears. Acta Cytol 1985; 29: 323-8.

9 Ketting BW. Surgical treatment of invasive carcinoma of the uterine cervix (Thesis). Amsterdam: University of Amsterdam, 1981.

10 Boon ME, Tabbers-Bouwmeester ML. Gynecological cytology. London: Macmillan, 1981.

11 Rubio CA, Kock Y, Berglund K, Thomassen P. Studies on the distribution of abnormal cells in cytologic preparations. II. Making the smear with the cotton swab applicator. Gynecol Oncol 1980; 9: 127-34.

12 Stormby N, Rubio CA. Studies on the distribution of abnormal cells in cytological smears: VII. Cervical brush versus conventional cotton swab applicator. In press.

13 Goosens JAR. Bezwaren tegen een actief opsporingsbeleid ten aanzien van baarmoederhalskanker. Huisarts en Wetenschap 1984; 27: 396-400.

Abstract on page 334.

Nota bene

Huidige alternatieve niet-medicamenteuze geneeswijzen ter behandeling van hypertensie zijn geen alternatief ten opzichte van de bestaande medicamenten.

Bij plotse hartdood dient autopsie verplicht gesteld te worden.

„Regelmatig vis eten" is nu eens een prettige manier om de kans op een hartinfarct te verkleinen.

Het verrichten van patiënt-gebonden onderzoek is, afgezien van het onderzoeksresultaat, een probaat middel om de patiëntenzorg te verbeteren.

Intraveneuze cholangiografie is uit de tijd.

Stellingen bij: De Bruijn JHB. Cardiovascular and renal effects of angiotensine-converting enzyme in man. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1985.