

**Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap
Administratie Volksgezondheid
Vlaamse Stuurgroep Cervix-kankeropsporing**



BAARMOEDERHALSKANKERSCREENING IN VLAANDEREN

**TECHNISCHE RICHTLIJNEN OVER DE AFNAME VAN EEN
CERVIX-UITSTRIJKJE**

Eindverslag van de Werkgroep "Sampling"

Marc Arbyn
Vlaamse Koepel Cervix-screening,
Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid
J. Wytsmanstraat 14
1050 Brussel

7 februari 2000

**Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap
Administratie Volksgezondheid
Vlaamse Stuurgroep Cervix-kankeropsporing**



BAARMOEDERHALSKANKERSCREENING IN VLAANDEREN

**TECHNISCHE RICHTLIJNEN OVER DE AFNAME VAN EEN
CERVIX-UITSTRIJKJE**

Eindverslag van de Werkgroep "Sampling"

Dr. G. Albertyn, Dr. M. Arbyn, Dr. C. Bourgain, Prof. Dr. F. Buntinx, Prof. Dr. M. Dhont,
Prof. Dr. M. Drijkoningen, Dr. P. Neven, Dr. L. Thienpont, Prof. Dr. P. Vandam,
Prof. Dr. H. Van Oyen, Prof. Dr. I. Vergote

Marc Arbyn
Vlaamse Koepel Cervix-screening
Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid
J. Wytsmanstraat 14
1050 Brussel

7 februari 2000

Inhoud

1. Rapportering van de consensus van de Werkgroep Sampling	4
2. Technische richtlijnen over de afname van een cervix uitstrijkje	5
3. Illustraties bij de richtlijnen van de Werkgroep Sampling	15
4. Standaard aanvraagformulier	15
5. <i>Dunne laag</i> cytologie	16
6. Referenties	16
7. Bijlagen	21
7.1. Illustraties bij de richtlijnen van de Werkgroep Sampling	22
7.2. Kwaliteitsbeoordeling van een Papanicolaou uitstrijkje volgens het Bethesda rapporterings-systeem	36
7.3. Model van het standaard aanvraagformulier	38
7.4. Afname van een adequaat Papanicolau uitstrijkje van de baarmoederhals	39
7.5. Comparison of the quality of cervical smears obtained with the spatula & Cytobrush^R versus the Cervex-Brush^R	44
7.6. Leden van de werkgroep Sampling	53
7.7. Lijst van gebruikte afkortingen	55

1. Rapportering van de consensus van de Werkgroep Sampling

De consensus van de werkgroep zal worden uitgebracht onder de vorm van de volgende outputs:

- a) Eindrapport van de *Werkgroep Sampling*: Technische richtlijnen over de afname van een cervix uitstrijkje.
- b) Artikel (al dan niet geïllustreerd): "Technische richtlijnen over de afname van een cervixuitstrijkje", voor te leggen ter publikatie in het Tijdschrift voor Geneeskunde/Acta Clinica Belgica.
- c) Synthetisch boekje: "Uniforme richtlijnen voor baarmoederhalskankerscreening in Vlaanderen": afname van een cervixuitstrijkje, cytologische interpretatie, opvolging van afwijkende resultaten". Bevatkelijk, gemakkelijk te lezen, geïllustreerd boekje dat de consensus van de drie werkgroepen (uniformisatie van cervix-cytologie, follow-up, sampling) samenvat. Te verspreiden onder alle huisartsen en gynaecologen in Vlaanderen (\pm 8.000 exemplaren). De samenvatting van de richtlijnen van de Werkgroep Sampling bevindt zich in bijlage 4.
- d) Technische steekkaart:
Drie gecartoneerde geplastificeerde fiches in verband met afname, interpretatie en follow-up.
- e) Verzameling van illustraties bij de richtlijnen, in kleur: transparanten voor overhead projectie, diapositieven, files in een grafisch standaard formaat voor elektronische transmissie.
- f) Presentatie van het eindrapport als een *downloadable Acrobat* bestand op de Website van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid.

2. Technische richtlijnen over de afname van een cervix uitstrijkje

Inleiding

Eind 1996 heeft de *Stuurgroep Cervixkankeropsporing*, een subcommissie van de *Vlaamse Adviescommissie voor Kankerpreventie (VACK)*, de opdracht gegeven de *Werkgroep Sampling* op te richten die tot taak heeft richtlijnen voor de afname van een cervixuitstrijkje uit te werken. Sinds de opdoeking van de VACK in 1997 is de Stuurgroep niet meer functioneel. Daarom hebben de werkzaamheden van de Werkgroep Sampling een tijdlang stilgelegen. De heroprichting van een nieuwe Stuurgroep is voorzien voor september 1999. Op dit forum zal de onderliggende richtlijn kunnen gevalideerd worden.

De diagnostische waarde van het cervixuitstrijkje voor de opsporing van cytologische precursoren van baarmoederhalskanker wordt in belangrijke mate bepaald door de kwaliteit van de afname. Verscheidene experts stellen zelfs dat een niet adequate afname, meer nog dan fouten in de cytologische lezing, verantwoordelijk is voor vals negatieve resultaten [Richart, 1965; Frost, 1969; McGooghan, 1997].

De anatomie en de histologie van de cervix uteri en meer bepaald van de overgangszone tussen plaveisel- en cilindrisch epitheel wordt in het kort toegelicht, vermits de kennis hiervan essentieel is voor de afname van een representatieve uitstrijk.

Verder wordt ingegaan op de criteria volgens de welke de kwaliteit van een uitstrijkje wordt beoordeeld. Deze zijn vastgelegd in het standaard rapporteringssysteem van cervicale uitstrijkjes volgens Bethesda [Lundberg, 1989; Luff, 1992; Bethesda, 1993; Kurman, 1994], aangepast door de *Werkgroep voor Uniformisatie van Cervix-Cytologie [WUCC, 1996]*.

Een overzicht wordt geboden van de factoren die de beoordeelbaarheid van het specimen beïnvloeden. De clinicus, die uitstrijkjes afneemt, dient in de mate van het mogelijke hiermee rekening te houden. Tenslotte wordt een technische richtlijn gegeven omtrent de te volgen procedures bij de diverse stappen van de afname:

- voorbereiding van de patiënte en materiaal;
- visualisatie van de cervix;
- afwissen van cellen van de baarmoederhals met daartoe geschikte uitstrijkinstrumenten;
- afstrijk op een draagglasje;
- fixatie van het preparaat;
- invulling van het standaard formulier met aanvraag voor een cytologisch onderzoek.
- transport van het preparaat naar een cytologisch laboratorium;

Er wordt uitgebreid ingegaan op de keuze van de uitstrijkinstrumenten. Uit literatuur gegevens blijkt dat de combinatie van spatel en endocervicale borstel significant betere resultaten bieden dan de spatel alleen. De Cervex-Brush^R laat toe om een representatieve uitstrijk te bekomen met één enkel instrument. In een meta-analyse hebben we nagegaan of deze laatste methode vergelijkbare resultaten oplevert als de combinatie van spatel/endocervicale borstel.

Er wordt tevens een korte toelichting gegeven over de dunne laag cytologie, een nieuwe afname methode waarbij het afgenomen cellulair materiaal wordt ondergedompeld in een recipiënt met een transport vloeistof van waaruit in het laboratorium uniforme dunne uitstrijken kunnen worden bereid.

Deze richtlijn over afname van uitstrijkjes sluit aan bij vorige instructies over uniforme cytologische

rapportering en omtrent opvolging van screen-positieve letsels, die werden uitgewerkt door de *Werkgroep voor Uniformisatie van Cervix-Cytologie* [WUCC, 1996] en de *Werkgroep Follow-up* [Arbyn, 1996].

De illustraties bij deze richtlijn zijn van de hand van Herman Vanvinckenroye

Anatomie en histologie van de cervix uteri

Zie figuren 1a-d, 2a-d en 3 in annex 1.

De exocervix of portio staat naar buiten in verbinding met de vagina en is in principe bedekt met meerlagig plaveiselepitheel. Via het ostium externum gaat de exocervix naar binnen over in het nauwe endocervicaal kanaal. Dit kanaal vertakt zich in de endo-cervicale crypten en is afgelijnd met éénlagig cilindrisch mucusproducerend epitheel. De overgang tussen beide epithelia wordt de squamocolumnaire junctie (SCJ) genoemd. Prepubertair ligt deze SCJ doorgaans in het endocervicaal kanaal, vlakbij het ostium externum. Na de puberteit, als gevolg van vormverandering van de baarmoederhals, bij pilgebruik en verder nog onder invloed van een eerste zwangerschap, treedt er een eversie op van het endocervicaal cilindrisch epitheel. Deze cervicale ectopie of ectropion is volkomen fysiologisch tijdens de reproductieve periode. Ze is zichtbaar als een rode zone (daarom ook wel ten onrechte bestempeld als cervicale erosie) die contrasteert met de meer roze gekleurde squameuze portio. De uitgebreidheid van het ectropion varieert individueel [Ferency, 1994]. Geleidelijk wordt dit exocervicaal cilindrisch epitheel vervangen door metaplastisch plaveiselepitheel. Twee juncties kunnen vervolgens onderscheiden worden: de distale transitie tussen squameus en metaplastisch epitheel (de primaire SCJ) en de meer proximaal gelegen grens tussen metaplastisch plaveisel- en cilindrisch epitheel (de secundaire of fysiologische squamocolumnaire junctie) [Boon, 1993; Ferency, 1994]. Deze zone tussen de originele en de actuele junctie wordt aangeduid als transformatiezone (TZ) of overgangszone. De vorm van de TZ is dikwijls onregelmatig en bestaat in het begin soms uit multifocale eilanden die naderhand versmelten. Soms zijn er nog residuele klieropeningen te zien. Later kan het metaplastisch plaveiselepitheel uitrijpen tot volledig matuur meerlagig plaveiselepitheel. De functionele SCJ migreert bij toenemende leeftijd binnenwaarts. Bij postmenopauzale vrouwen bevindt deze junctie zich nagenoeg altijd in het endocervicaal kanaal.

Bijna alle plaveiselcel-neoplasieën van de cervix ontstaan initieel ter hoogte van de fysiologische SCJ en de voorkeursplaats van dysplasie komt overeen met de topografische distributie van de TZ [Burghardt, 1970; Richart, 1973]. Daarom is de localisatie van de transformatiezone en de volledige sampling hiervan essentieel voor het bekomen van een representatief uitstrijkje.

Volgens diverse auteurs dient een adequaat uitstrijkje daarom naast plaveiselcellen ook metaplastische en/of cilindrische endocervicale cellen te bevatten [Elias, 1983; Vooijs, 1985; Boon, 1993; Kurman, 1994].

Beoordeling van de kwaliteit van een uitstrijkje

Het Bethesda Systeem voor rapportering van uitstrijkjes voorziet drie categorieën voor de beoordeling van de kwaliteit van een uitstrijkje: “voldoende”, “voldoende maar beoordeelbaarheid beperkt door ...” en “onvoldoende beoordeelbaarheid”^a.

^a In het Bethesda protocol worden de adjectieven “satisfactory”, “satisfactory but limited by ...” en “unsatisfactory” gebruikt voor

Deze beoordeling berust op de volgende criteria:

- aanwezigheid van een voldoende aantal cellen;
- aanwezigheid van zowel plaveisel, als metaplastische en/of cilindrische cellen;
- fixatie van het celmateriaal;
- afwezigheid van een overmatig aantal erythrocyten of inflammatoire cellen;
- afwezigheid van uitgesproken cytolyse van de plaveiselcellen;
- gelijkmatige, dunne afstrijk van het cellulair materiaal, afwezigheid van celhoopjes;

Een cytologisch goed beoordeelbaar uitstrijkje dient daarenboven gemerkt te zijn met identificerende gegevens. Deze verwijzen naar een aanvraagformulier dat voldoende klinische informatie bevat. Het preparaat mag uiteraard niet onherstelbaar gebroken zijn.

Diverse auteurs rapporteren over de correlatie tussen deze kwaliteitscriteria enerzijds en de sensitiviteit en specificiteit anderzijds [Elias, 1983; Vooijs, 1985; Mitchell, 1991 en 1992; Editorial Acta Cytologica, 88; Buntinx, 1992a en 1992b; Boon, 1993; Henry, 1996]. Er bestaan discrepante opinies over de klinische betekenis van de afwezigheid van endocervicale cellen^b.

Met deze richtlijnen wil de *Werkgroep Sampling* er toe bijdragen om het percentage uitstrijkjes van onvoldoende kwaliteit tot een strikt minimum te beperken. (zie bijlage 2)

Factoren die de kwaliteit van het uitstrijkje negatief beïnvloeden

In tabel 1 worden een aantal factoren opgesomd die de kwaliteit van de uitstrijk negatief beïnvloeden. Deze worden vervolgens toegelicht en enkele adviezen worden gegeven om nadelige elementen te beperken.

de kwaliteitsbeoordeling. Op de vergadering van de Werkgroep Kwaliteitsverbetering en Bewaking van 3 februari 2000 werd beslist om dichter aan te leunen bij de Engelse terminologie en voortaan te spreken van “voldoende”, “voldoende maar beperkt door ...” en “onvoldoende”. In het oorspronkelijke WUCC protocol werden deze categorieën respectievelijk bestempeld als “optimaal”, “suboptimaal” en “slecht”. In bijlage II wordt verder ingegaan op de cytologische betekenis van de kwaliteitscategorieën.

^b Thompson [1989] beschouwt het vinden van plaveiselmetaplasie als belangrijke indicator dat een staal van de doelzone is afgenomen.

De aanwezigheid van endocervicale cilindrische cellen getuigt daarenboven dat cellulair materiaal van voorbij de overgangszone in het monster is opgenomen. De aanwezigheid van squameuze metaplastische en/of cilindrische cellen naast plaveiselcellen vormt echter geen bewijs dat de volledige transformatiezone in de staalafname is betrokken [Kurman, 1994; Solomon, 1995].

Recente longitudinale studies staven de thesis niet dat de afwezigheid van endocervicale cellen geassocieerd is met een hoger risico op vals negatieve resultaten [Kivlahan, 1986; Mitchell, 1991]. Mitchell [1992] kon deze correlatie enkel bevestigen voor de aanwezigheid van metaplastische, maar niet voor cilindrische endocervicale cellen. Boon [1993] blijft bij de stelling dat de aanwezigheid van immature metaplastische cellen en/of cilindrische cellen geassocieerd is met de detectie van hooggradige intra-epitheliale letsels. Wanneer ook laaggradige letsels in de definitie van een positief uitstrijkje worden opgenomen kan dit verband verdwijnen.

Boon [1993] stelt tevens dat het progressief karakter van squameuze laesies toeneemt naarmate ze dichter bij de metasquamo-columnaire junctie gelegen zijn en pleit daarom ook voor een dubbele endocervicale en exocervicale afname.

De exclusieve aanwezigheid van cilindercellen (zonder plaveiselcellen) wijst op een niet representatieve uitstrijk.

Tabel 1 Factoren die de kwaliteit van het uitstrijkje negatief beïnvloeden

Menstruatie of dervings- of doorbraakbloeding
Vaginale ontsteking/infectie
Ernstige genitale atrofie (menopauze)
Zwangerschap (en lactatie)
Voorafgaand toucher
Ontsmettingscrème of -vloeistof, glijmiddel
Vaginale medicatie (minder dan 48 uur voordien)
Vaginale douche (minder dan 24 uur voordien)
Voorafgaande colposcopie met azijnzuur (minder dan 24 uur vooraf)
Vorig uitstrijkje (minder dan 3 maanden geleden)
Cervixchirurgie (minder dan 3 maand geleden)
Radiotherapie

Invloed van de menstruele cyclus op de kwaliteit van uitstrijkjes

Het optimale tijdstip voor de afname van een uitstrijkje is tussen de zevende en de vijftiende dag van de cyclus [Vooijs, 1987]. Tijdens deze periode is menstrueel bloed en celdebris niet meer aanwezig en is cytolyse van plaveiselcellen nog vrijwel afwezig. Dit betekent niet dat de arts een vrouw, die zich op een ander moment van de cyclus aanbiedt, moet laten terug komen. De aanwezigheid van een geringe hoeveelheid bloed heeft niet noodzakelijk repercussies op de kwaliteit van het uitstrijkje. Tijdens de menses zelf of bij een belangrijke dervings- of doorbraakbloeding wordt geen uitstrijkje afgenomen. De aanwezigheid van overtollig bloed verhindert immers een duidelijk zicht op de epitheelcellen, wat de sensitiviteit van de screentest verlaagt.

Ontsteking/infectie

Bij evidente infectie of klinische ontsteking met etter is het dikwijls geïndiceerd om eerst een diagnose te stellen en overeenkomstig te behandelen vooraleer een uitstrijkje af te nemen. De aanwezigheid van talrijke ontstekingscellen verhindert immers een adequaat microscopisch zicht op de epitheelcellen. Ontsteking of infectie kan soms aanleiding geven tot atypie, wat doorgaans verdwijnt na behandeling [WHO, 1988].

Atrofie

Een sterk atrofische cervix wordt best eerst hormonaal behandeld vooraleer een uitstrijkje afgenomen wordt.

Zwangerschap en postpartum

Tijdens de zwangerschap en in het postpartum tot 3 maanden na de bevalling, worden in principe geen screeningsuitstrijkjes afgenomen [NHG, 1996]^c. De cytologie van de cervix is bij zwangerschap en lactatie gestoord en moeilijk te interpreteren [Ziekenfondsraad, 1993]. Verschillende auteurs wijzen op een verhoogd risico op valsnegatieve resultaten of op onder-interpretatie van epitheliale letsels [Hellberg, 1987; Ritter, 1995].

Bij zwangere vrouwen zonder voorafgaande uitstrijk, bij wie de kans op toekomstige deelname aan screening gering is (bijvoorbeeld in geval van lage socio-economische status), kan het opportuun zijn

^c De *Werkgroep Follow-up* raadde aan om geen screeningsuitstrijkjes af te nemen bij zwangere of lacterende vrouwen tot 6 maand na bevalling of borstvoeding [Werkgroep Follow-up, 1995; Arbyn, 1996]. De *Werkgroep Sampling* heeft dit advies herzien en de periode gereduceerd tot drie maand na de bevalling.

om bij de pre- of postnatale consultatie toch een uitstrijkje te preleveren.

Mechanische manipulatie of chemische irritatie van het cervix-epitheel

Er wordt geen uitstrijkje afgenomen wanneer minder dan 48 uur voordien vaginale medicatie toegediend is of minder dan 24 uur na een vaginale douche.

Door het afschrappen met een uitstrijkinstrument, door een vaginaal toucher of als gevolg van het aanstippen van de baarmoederhals met azijnzuur voor een colposcopisch onderzoek, kunnen epitheelcellen worden weggeveegd of beschadigd [Griffiths, 1989]. Het kan verscheidene weken duren alvorens dit letsel zich hersteld heeft. Een eventueel *vaginaal toucher* of colposcopisch onderzoek wordt dus best uitgevoerd na de uitstrijk^d. Een cytologische controle, geïndiceerd als gevolg van ASCUS, L-SIL of bij onvoldoende kwaliteitsbeoordeling, mag slechts uitgevoerd worden na minstens drie maanden, aangezien na een uitstrijkje een letsel tijdelijk afwezig is of moeilijker kan gedetecteerd worden, wat dus de kans op een vals negatieve uitslag verhoogt [FU-werkgroep, 1995]. De consensus tussen de beoordeling van twee uitstrijkjes van een zelfde vrouw met minder dan 3 maanden interval is gering [Meisels, 1990].

Ook na een chirurgische ingreep (biopsie, conisatie, partiële excisie, laser- of cryotherapie) wacht men drie maanden alvorens nog een uitstrijkje af te nemen. Reparatieve veranderingen kunnen dan immers aanleiding geven tot vals positieve resultaten.

Radiotherapie kan op zich reeds aanleiding geven tot vrij uitgesproken celafwijkingen.

Contra-indicaties voor een screeningsuitstrijkje

Hysterectomie

Na totale hysterectomie worden geen screeningsuitstrijkjes meer afgenomen^e.

Na totale hysterectomie omwille van cervicale neoplasmie wordt de indicatie van follow-up uitstrijkjes (of ander onderzoek) individueel bepaald.

Macroscopisch verdachte letsels

Bij macroscopisch verdachte afwijkingen van het cervixepitheel (onregelmatig verheven letsel met ulceratie, bedekt met bloederig of necrotisch materiaal) wordt geen uitstrijkje afgenomen, maar wordt verwezen naar een gynaecoloog voor biopsie onder colposcopische controle [NCCLS, 1994; NHG, 1996; NHSCSP, 1998].

Inlichtingen aan de vrouw

De vrouw dient voldoende ingelicht te worden over de uitvoering van de afname [Buntinx, 1989], het doel van het uitstrijkje en het mogelijk vervolg bij eventuele afwijkingen [NHG, 1996]. Er wordt meegedeeld dat één correct uitstrijkje om de drie jaar - bij afwezigheid van gynaecologische klachten en bij vorige negatieve resultaten - bijna altijd volstaat om het ontstaan van baarmoederhalskanker uit te sluiten of tijdig op te sporen en te behandelen.

Er wordt uitgelegd dat een uitstrijkje soms moet overgedaan worden als gevolg van technische

^d Een supplementair uitstrijkje bij colposcopisch onderzoek heeft slechts een zeer geringe diagnostische waarde en wordt daarom afgeraden [Beckwith, 1995].

^e Na totale hysterectomie dienen geen uitnodigingen meer te worden verstuurd.

(on)beoordeelbaarheid zonder dat er sprake is van verdachte letsels [NHG, 1996].

Er wordt aanbevolen dat systematisch aan de vrouw gevraagd wordt of een kopij van de uitslag naar een andere arts (haar huisarts, of haar behandelende gynaecoloog)^f mag gestuurd worden [Vlaamse Stuurgroep Cervixkankeropsporing, 1996].

Er wordt een formele afspraak gemaakt over het tijdstip en de wijze van mededeling van de uitslag. Zo kan overeengekomen worden dat geen bericht binnen de twee weken betekent dat de uitstrijk normaal was. De vrouw kan, indien ze dit wenst, zelf telefonisch contact opnemen om de uitslag te vernemen. Indien een herhalingsuitstrijkje, een ander bijkomend onderzoek of verwijzing naar de gynaecoloog nodig is, zal de arts zelf het nodige doen om de patiënte te bereiken [NHG, 1996; *Werkgroep Follow-up*, 1995].

Vorbereiding van het uitstrijkje

De onderzoekstafel moet uitgerust zijn voor gynaecologisch onderzoek. Er dient een aangepaste lichtbron beschikbaar te zijn. De uitstrijkende arts moet vertrouwd zijn met gynaecologisch onderzoek en opgeleid zijn voor de afname van een cervixuitstrijk.

Alle materiaal dient binnen handbereik klaar te liggen, zodat de tijdsperiode tussen het afstrijken en fixatie zo gering mogelijk (hoogstens enkele seconden) wordt gehouden (zie [figuur 4](#)).

Een eventueel *vaginaal toucher* wordt uitgesteld tot na de uitstrijk.

Noodzakelijk materiaal:

- specula (in verschillende maten, virgo-specula)
- handschoenen
- glaasjes
- potlood
- tamponang met gaasjes voor wegname van eventueel overvloedig slijm
- atraumatische tang
- afname-instrumenten: spatel+endocervicaal borsteltje (Cytobrush^R) of endocervicale kwast (Cervex-Brush^R)
- fixatiemiddel: spraybus of alcoholoplossing.

Glaasjes, afname-instrumenten en fixatiespray worden door de meeste cytologische laboratoria ter beschikking gesteld van de klinici die uitstrijkjes maken. Het is aan te raden om reeds vooraf de stop van de spraybus te nemen en te verifiëren of deze niet verstopt of leeg is.

Het objectglaasje wordt op het matte uiteinde met potlood gemerkt met naam of referentienummer (zie [figuur 6](#)).

^f We citeren hier vier artikels uit de consensus bereikt binnen de *Vlaamse Stuurgroep Cervixkankeropsporing, Overleg omtrent Communicatie tussen Huisartsen en Specialisten*, Brussel 9 februari 1996:

Artikel 2: Gynaecologen ondersteunen de stelling dat de huisarts de beheerder is van het centraal medisch dossier van zijn patiënt. Zij hebben er geen moeite mee, dat ook bij screening door de gynaecoloog een kopij van het protocol aan de huisarts wordt gestuurd. Feedback omtrent diagnostiek of behandeling bij een verwezen patiënte hoort sinds steeds tot de goede medische praktijk.

Artikel 3: De huisarts engageert zich op zijn beurt de gynaecoloog in te lichten over het verder (gynaecologisch) verloop van een patiënte die in het verleden is opgevolgd en/of behandeld.

Artikel 6: In het aanvraagformulier voor cytologisch onderzoek, dat het uitstrijkje vergezelt, zal een rubriek "kopij sturen naar Dr." ingelast worden.

Artikel 7: Deze rubriek zal slechts ingevuld worden als de vrouw hiertoe haar toelating heeft gegeven. De clinicus dient deze vraag systematisch te stellen.

Het speculum wordt bij voorkeur ingebracht zonder specifiek glijmiddel en de portio cervicis wordt zo goed mogelijk gevisualiseerd. Voor het comfort van de patiënte wordt door sommigen aanbevolen om eerst het speculum op temperatuur te brengen, bijvoorbeeld met lauw water of met een verwarmde lade. Contact van het speculum met de cervix wordt zoveel mogelijk vermeden. Bij extreme retro- of anteversie van de uterus kan de cervix met een gesloten atraumatische tang naar centraal gemanipuleerd worden om een uitstrijkje mogelijk te maken. De positie en het aspect van de transformatiezone worden visueel gecontroleerd (zie [figuur 7](#)).

Bij aanwezigheid van overvloedig slijm, fluor of bloed, kan het aangewezen zijn dit heel voorzichtig met een tampon weg te doppen.

Aantal preparaten

Voor de afstrijk van exocervicaal en endocervicaal slijm kan gebruik gemaakt worden van één of twee draagglasjes [Buntinx, 1989]. Het gebruik van één glaasje leidt tot geringer gewicht en volume voor transport en archivering, en tot minder oppervlak en tijd voor de lezing. Enkele oudere experimenten tonen aan dat de gevoeligheid van de Pap test kan verhoogd worden door een dubbele uitstrijk verdeeld over twee glaasjes [Sedlis, 1974; Shulman, 1975; Luthy, 1978; Beilby, 1982]. Het is echter onvoldoende bewezen of deze winst in sensitiviteit te wijten is aan het effect van een tweede lezing of aan het onderzoek van meer celmateriaal.

Deze onderzoeken zeggen verder niets over de waarde van een dubbele exo-endocervicale uitstrijk verdeeld over één preparaat. De ondervinding leert overigens dat in de routine beide uitstrijkjes niet met dezelfde zorg worden onderzocht, in geval van twee uitstrijken per patiënte zonder indicatie van een speciale reden hiervoor [A. Hanselaer, persoonlijke mededeling].

De Werkgroep pleit daarom voor het gebruik van slechts één glaasje.

Afname- instrumenten

Cervixscreening vereist steeds een endocervicale en een exocervicale afname met de daartoe geschikte uitstrijkinstrumenten. Alleen dan bestaat er een redelijke kans dat de overgangszone voldoende uitgestreken is [Boon, 1993; Buntinx, 1996]. De aanwezigheid van een ectropion wijzigd geenszins de noodzaak van een dubbele afname [Garite, 1978; Buntinx, 1995].

De geïsoleerde endocervicale sampling, bijvoorbeeld enkel met een Cytobrush^R, is evenzeer te vermijden als de aanwending van alleen een exocervicale uitstrijk, bijvoorbeeld met een Ayre-spatel [Spurett, 1989; Buntinx, 1991].

Vergelijkbare detectiepercentages worden gevonden als gebruik gemaakt wordt van spatel + endocervicale borstel, van scherp + stomp uiteinde van een gecombineerde spatel^g of van de Cervex-Brush^R [Buntinx, 1996]. De eerste twee methoden resulteren in een groter aantal uitstrijkjes met endocervicale cellen [Buntinx, 1994], hetgeen beschouwd wordt als een indicator van goede kwaliteit [Elias, 1983; Vooijs, 1985; Boon, 1993]. De goede prestaties van de combinatie spatel + endocervicale brush zijn weinig afhankelijk van de ervaring van de uitstrijker [Boon, 1985; 1986a; Szarewski, 1990]. De kans op detectie van glandulaire letsels is eveneens groter indien het endocervicaal borsteltje wordt aangewend [Boon, 1986]. Daarom ging de oorspronkelijke voorkeur van de *Werkgroep Sampling* naar het gecombineerd gebruik van het gepaste uiteinde van de gecombineerde spatel en het endocervicaal

^g De gecombineerde spatel, zoals afgebeeld in figuur 5a, is een combinatie van een klassieke spatel zoals ontworpen door Ayre (stompe pool) en een Aylesbury spatel (scherpe pool met verlengde spits).

borsteltje (Cytobrush^R). Uit de recente ervaring van enkele pathologen van de Werkgroep blijkt echter dat de Cervex-Brush^R heel goed scoort voor wat betreft technische interpreteerbaarheid van het uitstrijkje. Uit aanvullend literatuuronderzoek blijkt dat het detectiecijfer van cytologische letsels en de aanwezigheid van metaplastische plaveiselcellen en cilindrische cellen niet significant verschilt bij respectievelijk de Cervex-Brush^R en de combinatie van spatel+Cytobrush^R [Arbyn, 99; bijlage 5]. De kostprijs van de afnameinstrumenten zijn in beide methoden eveneens vergelijkbaar (± 10 BEF). Gezien deze argumenten heeft de werkgroep besloten dat zowel de Cervex-Brush^R als de combinatie van de spatel met de Cytobrush^R kunnen worden aanbevolen (zie figuur 5).

De mogelijkheid om met de Cervex-Brush^R een representatieve uitstrijk te bekomen met slechts één instrument levert een zekere tijdswinst op zodat het preparaat sneller kan worden gefixeerd. De Cervex-Brush^R is bovendien heel geschikt voor de *dunne laag cytologie* (zie hoofdstuk 5).

Het endocervicaal borsteltje geeft dikwijls aanleiding tot een zeer beperkte bloeding welke doorgaans nauwelijks of geen last berokkent [Buntinx, 1989; Boon, 1989]. In geval van zwangerschap^h of bij een gemakkelijk bloedende cervix wordt daarom best de Cervex-Brush^R aangewend.

Na chirurgische ingreep op de cervix, bij postmenopauzale vrouwen, en bij follow-up van glandulaire letsels is dikwijls de Cytobrush^R vereist om endocervicale cellen te bekomen. De combinatiemethode met endocervicale borstel verdient dan de voorkeur [Thompson, 1989; Szarewski, 1991].

Techniek van afname

1. Cervex-Brush^R afname (zie figuur 8)

Hierbij wordt tegelijk een endo- (met behulp van de lange haren) en exocervicale (met de korte haren) afname gerealiseerd. De lange haren worden endocervicaal gebracht. De steel van de kwast wordt, onder lichte druk, enkele malen (idealiter 5 x) om zijn as gedraaid tussen duim en wijsvinger en volgens de wijzers van het uurwerkⁱ [Ferris, 1992]. Beide zijden worden in één rechtlijnige beweging als een verfborstel afgestreeken op het draagglasje (zie figuur 9) en onmiddellijk gefixeerd (zie figuur 10).

2. Gecombineerde afname met spatel en endocervicaal borsteltje

- 2.a. Spatel afname (zie figuur 11)

In principe wordt het spateluiteinde gebruikt dat het meest aangepast is aan de anatomie van de portio. Bij nullipara zal doorgaans de smalle pool (Aylesbury spatel, met verlengde spits) aangewezen zijn, bij multipara het bredere uiteinde (Ayre spatel, met kortere spits). De spatel wordt dan met de spits ter hoogte van het ostium onder zachte druk over 360° rondgedraaid. Hierbij is het nodig de handgreep tenminste éénmaal te veranderen. Met de spits wordt het ostium afgeschraapt en met het minder uitstekende deel het vlak van de portio. Er wordt aandacht aan besteed de (fysiologische) squamocolumnaire junctie, over de ganse omtrek te raken. Bij een ruim ectropion wordt ook de buitenrand van de portio afgeschraapt.

Na afname wordt de spatel eventjes opzij gelegd. Het gevaar van uitdroging is geringer als het

^h Zoals reeds vermeld, wordt bij zwangerschap de afname van een screeningsuitstrijkje niet aanbevolen.

ⁱ De haren van de Cervex-Brush^R zijn zo geconstrueerd dat de cellen worden meegeschept als de steel in wijzerzin wordt gedraaid (vergelijkbaar met een waterrad-effect). (Persoonlijke informatie van de fabrikant).

celmateriaal samen met de mucus in contact blijft met het uitstrijkinstrument. Het uitstrijken op het glaasje gebeurt meteen na het Cytobrush^R prelevement.

- 2.b. Cytobrush^R afname (zie [figuur 12](#))

Vervolgens wordt het borsteltje voor twee derde in het endocervicaal kanaal gebracht en zachtjes over 90 tot 180° rondgedraaid. Een volledige cirkelbeweging zoals bij de spatel afname is niet nodig vermits de borstelharen met de volledige omtrek van het endocervicaal kanaal in contact komen [NCCLS, 1994]. Draaiing over een grotere hoek verhoogt trouwens ook de kans op celbeschading en op endocervicale bloeding.

De Cytobrush^R wordt onmiddellijk afgerold (en niet geveegd) over het buitenste derde van het objectglaasje. De spatel wordt eveneens zo vlug mogelijk afgestroken over het middelste derde (zie [figuur 13](#)). Fixatie gebeurt **onmiddellijk**. De tijdsperiode tussen afstrijk en fixatie dient zo klein mogelijk worden gehouden daar uitdrogingsartefacten reeds optreden na enkele seconden.

Het afrollen en afwrijven gebeurt in één beweging (niet in zigzag) en zonder te drukken, zodat een gelijkmatige dunne uitstrijk wordt bekomen.

Omwille van het bloedverlies bij de Cytobrush^R wordt verkozen om eerst de spatelafname te realiseren en pas nadien het brushprelevement.

Indien het dubbele staal over twee glaasjes wordt afgestroken zal een eerste fixatie gebeuren onmiddellijk na de spatelafname, alvorens over te gaan tot de endocervicale afname.

Fixatie

Door de onmiddellijke fixatie worden bacteriën gedood, enzymen gedenatureerd en worden de cellen zonder uitdrogingsartefacten geprepareerd voor latere kleuring [Boon, 1993].

Ter hoogte van het uitstrijkinstrument blijven de afgeschraapte epitheelcellen langer vochtig [Boon, 1993]. Eens uitgestreken op het glaasje vindt zeer vlug uitdroging plaats, wat leidt tot alteraties van het chromatine patroon van de cellen, indien fixatie niet onmiddellijk plaatsvindt (*air drying effects*) [Boon, 1993]. De snelheid van fixatie is enorm belangrijk, voornamelijk wanneer het specimen weinig of geen mucus bevat. Endocervicale en immature plaveiselcellen, reservecellen, atrofische en dysplastische cellen zijn uiterst gevoelig voor uitdroging. Uitgerijpte plaveiselcellen zijn wat meer resistent.

Fixatie gebeurt met een daartoe geschikte spray. Gezien de variëteit in samenstelling van commerciële haarlakken worden deze niet aanbevolen als fixatiemiddel.

Het is opportuun om de dop van het spraybusje reeds te verwijderen voor het begin van de uitstrijk en de spraybus vooraf goed te schudden. De fixatie gebeurt door het glaasje op 20cm loodrecht te bespuiten (zie [figuur 10](#)). Niet dicht: dan worden de cellen weggespoten of bevroren; niet schuin: dan wordt materiaal bijeen gespoten. Druppelvorming dient te worden vermeden: dus niet te veel spuiten [Buntinx, 1989].

Fixatie kan ook gebeuren door onderdompeling gedurende 5 tot 30 minuten in een ethanoloplossing van 95% [NCCLS, 1994]. Ook in dit geval is het aangewezen de dop van het recipiënt vooraf te verwijderen om geen kostbare seconden te verliezen.

Gebrekkige fixatie leidt tot daling van de specificiteit van het onderzoek [Buntinx, 1992a; Arbyn,

1997]. Ook de gevoeligheid wordt negatief beïnvloed.

Verzending naar het cytologisch laboratorium

Na fixatie laat men het preparaat volledig drogen aan de lucht. Vervolgens wordt het in een kartonnen of plastieken houder geplaatst voor verzending naar het laboratorium. Een nog nat preparaat in een plastieken mapje kan aan de randen kleven. De houder wordt gemerkt met identificatiegegevens, die overeenkomen met deze op het aanvraagformulier (zie [figuur 14](#)).

In geval van fixatie door onderdompeling in ethanol wordt het recipiënt met de/het uistrijkje(s) opgestuurd.

Biopsieën in formol worden niet samen in dezelfde verpakking met uitstrijkjes verzonden, daar de damp de fixatie van de uitstrijkjes kan aantasten.

Feedback over de kwaliteitsbeoordeling van het specimen

Onderzoek heeft aangetoond dat systematische feedback naar de clinicus over de kwaliteit van de door hem/haar gemaakte uitstrijkjes de kwaliteit significant kan verbeteren [Boon, 1986; Buntinx, 1993]. Periodische mededeling van de gemiddelde kwaliteitsscore van een individuele arts tegenover de algemene of regionale distributie van uitstrijkjes gemaakt door alle artsen is een belangrijk aansporend element in de kwaliteitsbewaking van het screeningsproces [Buntinx, 1993; Wilson, 1999].

Alle cytologische laboratoria worden dan ook aangespoord een regelmatige feedbackprocedure te voorzien. In de toekomst kan een centraal register de taak van terugkoppeling naar clinici op zich nemen.

Vorming van clinici

De ervaring en de toewijding van de afnemer speelt eveneens een cruciale rol in het tot stand komen van een goede uitstrijk [Lundberg, 1989b; Boon, 1993; Szarewski, 1993; Bar-Am, 1997]. Het afnemer effect is volgens sommige auteurs zelfs belangrijker dan de keuze van het materiaal [Wolfendale, 1991]. In de vergelijkende literatuur wordt hier onvoldoende rekening mee gehouden. Theoretische en praktische vorming inzake afname van een Pap-uitstrijk moeten vanzelfsprekend een vaste ingrediënt vormen van de opleidingsprogramma's van de medische faculteiten en van navormingscursussen [NHSCSP, 1998].

3. Illustraties bij de richtlijnen van de Werkgroep Sampling

Deze richtlijnen worden geïllustreerd met een aantal **figuren** (zie bijlage 1). De tekeningen zijn van de hand van H. Vanvinckenroye, graficus van het Instituut voor Tropische Geneeskunde te Antwerpen.

Deze illustraties zijn afzonderlijk te verkrijgen in kleur onder de vorm van diapositieven en transparanten.

4. Standaard aanvraagformulier

Klinische gegevens zijn belangrijk voor een correcte interpretatie van het uitstrijkje [Craig, 1985; Bethesda: Lundberg, 1989; Luff, 1992; Kurman, 1994; NVVP, 1996; WUCC, 1996].

De *Werkgroep Sampling* stelt een standaard aanvraagformulier voor met een **minimale** lijst van essentiële gegevens die kunnen bijdragen tot de diagnostische waarde van het cytologisch rapport en de pertinentie van het follow-up advies.

In bijlage 3 is een standaard aanvraagformulier voor cervico-vaginale cytologie weergegeven.

Dit formulier kan worden gebruikt naar aanleiding van screening, maar tevens in geval van follow-up of klinische indicatie.

Correct ingevulde identificatie en datering van de aanvraag en het specimen zijn vanzelfsprekend onontbeerlijk voor de verwerking van het staal. De identificatiegegevens van de patiënte kunnen eveneens door middel van een kleefvignet of badge verstrekt worden.

De cytopatholoog dient te beschikken over pertinente klinische inlichtingen om de betrouwbaarheid van het cytologisch resultaat te verhogen. Deze informatie is noodzakelijk bij de interpretatie van bepaalde celbeelden (bijvoorbeeld: aanwezigheid van endometriale cellen in functie van de cyclus, menopauzale status, hormoontherapie, enz.). Aan de hand van de klinische data worden tevens stalen geselecteerd voor specifieke review (bijvoorbeeld in geval van follow-up van laaggradige afwijkingen). Het advies voor verder beleid is zowel afhankelijk van het cytologisch celbeeld als van klinische gegevens. Bij ontbreken van deze inlichtingen kan een staal niet optimaal verwerkt worden. Het is dan aanbevolen dat de cytopatholoog over de kwaliteit rapporteert als volgt: “voldoende maar beoordeelbaarheid beperkt door: *ontbreken van klinische gegevens*” [Luff, 1992; NVVP, 1996]. De *Werkgroep Sampling* raadt aan specifieke aanvraagformulieren voor cervixcytologie te gebruiken. De aanvragen voor klinisch biologische onderzoeken zijn hiervoor meestal ongeschikt en voorzien onvoldoende ruimte voor de vereiste klinische inlichtingen.

Geboortedatum en datum van laatste maandstonden moeten steeds voorzien worden, de overige inlichtingen moeten vermeld worden indien ze van toepassing zijn voor de patiënte. Het gebruik van het standaard aanvraag formulier (bijlage 3) laat toe om alle nuttige gegevens op een eenvoudige en snelle manier aan te duiden.

Met een aankruissysteem worden de minimale noodzakelijke klinische data (oorsprong staal, gynaecologische status, ingrepen) verstrekt. Tevens kunnen op die manier gegevens in verband met screeningsverleden en aanleiding tot het uitstrijkje gemeld worden.

Om het aanvraagformulier niet te overladen, wordt ruimte voorzien voor vrije tekst om minder frequente relevante data die het celbeeld kunnen beïnvloeden te rapporteren (bijvoorbeeld: bestraling, chemotherapie, locale behandeling van condylomen, enz.).

Tot slot zijn een juiste identificatie en handtekening van de aanvragende arts noodzakelijk. Om de communicatie tussen eerste en tweede lijn te bevorderen wordt de aanvragende arts aanbevolen om aan te geven of een collega (desgevallend de huisarts of de behandelende gynaecoloog) een kopij van het verslag zal ontvangen.

5. Dunne laag cytologie

De *dunne laag cytologie* is een nieuwe techniek om het afgenomen cellulair materiaal over te brengen op een draagglasje. Meestal wordt de Cervex-Brush^R aangeraden voor de afname. Ook de combinatie van spatel en endocervicale brush kan worden aangewend. Het afname-instrument met het gepreleveerde staal wordt echter niet op de gebruikelijke wijze afgestreeken op een glasje, maar ondergedompeld in een recipiënt^j met een speciaal vloeibaar transportmedium. Het recipiënt wordt vervolgens opgestuurd naar een hiertoe uitgerust laboratorium. Momenteel bestaan er meerdere commercieel beschikbare systemen. Enkel Thinprep^R (Cytic) en Cytorich^R (Autocyte) werden reeds in de Verenigde Staten door de *Food and Drug Administration* goedgekeurd. Bij het eerste systeem wordt de vloeistof weggezogen doorheen een membraan, het cellulair materiaal kleef aan de filter, welke vervolgens op een glasje wordt gestempeld onder de vorm van een *monolayer*. Bij het meer geautomatiseerde Autocyte^R toestel wordt het materiaal gesedimenteerd doorheen een dichtheitsgradiënt [Howel, 1998].

Een eerste voordeel van deze methoden is dat nagenoeg alle gepreleveerde cellen in de vloeistof worden afgespoeld terwijl bij de conventionele uitstrijk een selectief deel van het cellulair materiaal aan het uitstrijkinstrument kan blijven kleven [Rubio, 1977; Hutchinson, 1993]. Het transfert via een vloeistof verhoogt de kans op representatieve uitstrijkjes. Verder is de fixatie van het celmateriaal optimaal. De gewijzigde achtergrond vraagt een zekere aanpassing van de cytoloog. Rode bloedcellen en mucus zijn grotendeels verwijderd en leucocyten worden meer gelijkmatig verspreid. Epitheelfragmenten, welke op een klassieke uitstrijk moeilijk te interpreteren zijn, worden tijdens de preparatie grotendeels gedesaggregeerd, terwijl diagnostische clusters van bijvoorbeeld cilindrische of metaplastische cellen doorgaans bewaard blijven. De microscopische visualisatie van een gecalibreerde dunne laag van mooi verspreide cellen is meer comfortabel voor cytologische interpretatie, wat de beoordeelbaarheid en de diagnostische kwaliteit van het onderzoek positief zou beïnvloeden [Linder, 1997; Austin, 1998].

Meerdere preparaten of bijkomende onderzoeken (bijvoorbeeld HPV-DNA detectie) kunnen gerealiseerd worden vanuit het residueel materiaal [Ferency, 1997; Sherman, 1997].

Een belangrijk nadeel is de hoge kostprijs voor zowel functionering als investering. De kosten-effectiviteitsratio dient nader te worden onderzocht alvorens deze techniek voor veralgemening kan worden aangeprezen.

6. Referenties

Arbyn M., Albertyn A., De Groof V., 1996a. Consensus omtrent follow-up adviezen bij cytologische screening naar baarmoederhalskanker. *Tijdschr. voor Geneeskunde*, **52**, 709-715.

Arbyn M., Wallyn S., Van Oyen H., Cannoodt L., Mulkers A., Calcoen P., 1997. Nationwide screening of cervical cytology, a practical approach. Second Symposium on Cervical Cancer Screening, Belgian Society of Clinical Cytology, Flemish Community, Europe Against Cancer, Ghent 22th of March.

Austin R.M., Ramzy I., 1998. Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. A review of accumulated data. *Acta Cytol.*, **42**, 178-184.

Backwith B.A., Abu-Jawdeh G.M., Burke L., Wang H.H., 1995. Lack of utility of Pap-smears obtained at coloscopy with tissue sampling. *J. Gynecol. Surgery*, **11**, 85-89.

^j De kwast van de Cervex-Brush^R kan gemakkelijk worden losgemaakt van de steel. Het borsteltje wordt dan ondergedompeld in transportvloeistof. Het geheel (borsteltje met vloeistof) wordt dan opgestuurd naar het laboratorium. De top van de Cytobrush en spatel dienen te worden afgebroken. Voor de Cytobrush is een metaal-kniptang nodig. Recentelijk zijn er ook endocervicale borsteltjes beschikbaar met een inkeping zodat deze gemakkelijk kunnen worden afgebroken.

- Bar-Am A., Niv J., Segal A., 1997. Taking a satisfactory cervical cytologic smear. Is it really an easy procedure? *Acta Cytol.*, **41**, 1781-1784.
- Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis, 1993. *Acta Cytol.*, **37**, 115-124.
- Bloom W., Fawcett D.W., 1975. Chapter 33: The female reproductive system. In: *A Textbook of Histology*, 10th edition, W.B Saunders Company, Philadelphia; pp 858-906.
- Boon M.E., 1985. De Cytobrush-methode: een middel ter verbetering van de kwaliteit van door huisartsen gemaakte uitstrijken. *Medisch Contact*, **28**, 28-30.
- Boon M.E., Alons-Van Kordelaar J.J.M., Rietveld-Scheffers P.E.M., 1986. Consequences of the introduction of the combined spatula and cytobrush sampling for cervical cytology. Improvements in smear quality and detection rates. *Acta Cytol.*, **30**, 264-270.
- Boon M.E., De Graaf-Guilloud J.C., Rietveld W.J., 1989. Analysis of five sampling methods for the preparation of cervical smears. *Acta Cytol.*, **33**, 843-848.
- Boon M. E., Suurmeijer A.J.M., 1993. *The Pap Smear*, 2nd edition, Coulomb Press Leyden, Leiden; pp. 255-264.
- Buntinx F., Essed G., 1989. Het maken van uitstrijkjes. *Huisarts Nu*, **18**, 291-296.
- Buntinx F., Boon M.E., Beck S., Knottnerus J.A., Essed G.G.M., 1991. Comparison of cytobrush sampling, spatula sampling and combined cytobrush-spatula sampling of the uterine cervix. *Acta Cytol.*, **35**, 64-68.
- Buntinx F., Knottnerus J.A., Crebolder H.F.J.M., Essed G.G.M., Schouten H., 1992a. Relation between quality of cervical smears and probability of abnormal result. *BMJ*, **304**, 1224.
- Buntinx F., 1992b. De afnamekwaliteit van cervixuitstrijkjes. *Doctoraatsproefschrift Rijksuniversiteit Limburg te Maastricht*, Thesis Publischers, Amsterdam.
- Buntinx F., Knottnerus J.A., Crebolder HFJM, Seegers T., Essed G.G.M., Schouten H., 1993. Does feedback improve the quality of cervical smears? A randomized controlled trial. *Brit. J. Gen. Pract.*, **43**, 194-198.
- Buntinx F., Knottnerus J.A., André J., Crebolder H.F.J.M., 1994. The effect of different sampling devices on the presence of endocervical cells in cervical smears. A systematic literature review. *Eur. J. Cancer Prev.*, **3**, 23-30.
- Buntinx F., Essed G.G., Van der Putten H.W., Buchholz R.F., Arends J.W., Knottnerus J.A., 1995. Composition of cervical smears in patient with and without cervical ectropion. *J. Clin. Pathol.*, **48**, 408-409.
- Buntinx F., Brouwers M., 1996. Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears: a meta-analysis of randomised and quasi-randomised studies. *BMJ*, **313**, 1285-1290.
- Burghardt E., 1970. Latest aspects of precancerous lesions in squamous and columnar epithelium of the cervix. *Int. J. Gynec. & Obstet.*, **8**, 573-580.
- Burghardt E., Pickel H., Girardi F., Ostör A.G., Tamussino K., 1998. *Colposcopy – Cervical Pathology: Textbook and Atlas*, 3th ed. Ed: Thieme, Stuttgart, New York, 1998.
- Cannon J.M., Blythe J.G., 1993. Comparison of the Cytobrush plus plastic spatula with the Cervex-Brush brush for obtaining endocervical cells. *Obstet. Gynecol.*, **82**, 569-572.
- Craig S., 1985. The smear test. *Aust. Family Physician*, **14**, 1092-1094.
- Cuvelier C., Arbyn M., Bourgain C., De Roy G., Drijkoningen M., 1998. The organisation of cervical cancer screening in Flanders: uniform cytology reporting. *Acta Cytol.*, **42**, 468.
- Editorial *Acta Cytologica*, 1988. Replies to questions on quality assurance measures in cytopathology. *Acta Cytol.*, **32**, 913-939.
- Elias, A., Linthorst G., Bekker B, Vooijs P.G., 1983. The significance of endocervical cells in the diagnosis of cervical epithelial changes. *Acta Cytol.*, **27**, 225-229.

Ferenczy A., Wright T.C., 1994. Ch 5: Anatomy and histology of the cervix. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, ed. Kurman, R.J., 4 th edition, Springer-Verlag; pp 185-201.

Ferenczy A., Franco E.L., 1997. Human Papillomavirus DNA testing using liquid-based cytology. *In: New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*, Ed: E. Franco & J. Monsonego; Blackwell Science, Cambridge, pp 348-353.

Ferris D.G., Berrey M.M., Ellis K.E., Petry L.J., Voxnaes J., Beatie R.T., 1992. The optimal technique for obtaining a Papanicolaou smear with the Cervex-Brush brush. *J Family Practice*, **34**, 276-280.

Fokke H.E., Salvatore C.M., Schipper M.E.I., Bleker O.P., 1993. A randomised trial of three methods of obtaining Papanicolaou smears. *Eu. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, **48**, 103-106.

Frost J.K., 1969. Diagnostic accuracy of cervical smears. *Obstet. Gynec. Survey*, **24**, 893-908.

Garite T.J., Feldman M.J., 1978. An evaluation of cytologic sampling techniques: a comparative study. *Acta Cytol.*, **22**, 83-85.

Griffiths M., Turner M, Partington C.K., Soutter W.P., 1989. Should smears in a colposcopy clinic be taken after the application of acetic acid? *Acta Cytol.*, **33**, 324-326.

Henry J.A., Wadehra V., 1996. Influence of smear quality on the rate of detecting significant cervical cytologic abnormalities. *Acta Cytol.*, **40**, 529-535.

Howell L.P., Davis R.L., Belk T.I., Agdigos R., Lowe J., 1998. The Autocyte preparation system for gynecologic cytology. *Acta Cytol.*, **42**, 171-177.

Hutchinson M., Fertitta L., Goldbaum B., Hamza M., Vanerian S., Isenstein L., 1991. Cervex-Brush-brush and Cytobrush: comparison of their ability to sample abnormal cells for cervical smears. *J. Reprod. Med.*, **36**, 581-586.

Hutchinson, M.L., Isenstein, L.M., Goodman, A., Hurley, A., Douglas K.L., Mui K.K., Patten F.W., Zahniser D.J., 1993. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the Thinprep^R processor. *Am J Clin Pathol*, **101**, 215-219.

Järvi K., 1997. Cervex-Brush brush versus vaginal-cervical-endocervical (VCE) triple smear techniques in cervical sampling. *Cytopathology*, **8**, 282-288.

Kavak Z.N., 1995. A randomized comparison of the 3 Papanicolaou smear collection methods. *Aus. N.Z. J. Obstet. Gynecol*, **35**, 446-449.

Kivlahan C., Ingram E., 1986. Papanicolaou smears without endocervical cells. Are they inadequate? *Acta Cytol.*, **30**, 258-260.

Kurman R.J., Solomon D., 1994. *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses*. Springer Verlag, New York.

Linder J. 1997. Liquid-based cytology: comparison of ThinPrep 2000 with conventionally prepared Pap smears. *In: New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*, Ed: E. Franco & J. Monsonego; Blackwell Science, Cambridge, pp 284-293.

Luff R.D, 1992. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis: report of the 1991 Bethesda Workshop. *Acta Cytol.*, **46**, 719-721.

Lundberg G. D., 1989. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA*, **262**, 931-934.

Lundberg G.D., 1989b Quality assurance in cervical cytology. The Papanicolaou smear. *JAMA*, **262**, 1672-1679.

McCord M.L., 1992. Cervical cytology: a randomized comparison of four sampling methods. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **166**, 1772-1779.

McGooghan E., 1997. Cervical cancer following negative smears. *In: New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*; Ed: E. Franco & J. Monsonego; Blackwell Science, Cambridge, pp 169-177.

- Meisels A., 1990. Are two smears better than one? *Acta Cytol.*, **34**, 459-460.
- Mitchell H., Medley G., 1991. Longitudinal study of women with cervical smears according to endocervical status. *Lancet*, **337**, 265-267.
- Mitchell H., Medley G., 1992. Influence of the endocervical status on the cytologic prediction of cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Cytol.*, **36**, 875-880.
- NCCLS, 1994. Papanicolaou technique; approved guideline. National Comity for Clinical Laboratory Standards, NCCLS Document GP15-A, vol 14 N° 8, Pennsylvania, USA.
- Neinstein L.S., 1992. Comparison of Cytobrush with Cervex-Brush-brush for endocervical cytologic sampling. *J. Adolesc. Health*, **13**, 520-523.
- Nielsen M.L., Davey D.D., Kline T.S., 1993. Specimen adequacy evaluation in gynecologic cytopahtology: current laboratory practice in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program and tentative guidelines for future practice. *Diagn Cytopathol.*, **9**, 394-403.
- NHG, 1996. NHG-Standaard Cervixuitstrijken (eerste herziening). *Huisarts en Wetenschap*, **39**, 134-141.
- NHSCSP, 1995. Achievable standards, benchmarks for reporting and criteria for evaluating cervical cytopathology. Working Party set by the Royal College of Pathologists, the British Society for Clinical Cytology and the National Health System Cervical Screening Programme, NHSCSP Publication N°1, Sheffield, UK.
- NHSCSP, 1996. Quality assurance guidelines for the cervical cancer screening programme. Working Party of the National Health System Cervical Screening Programme, NHSCSP Publication N°3, Sheffield, UK.
- NHSCSP, 1997. Improving the quality of the written information sent to women about cervical cancer screening: guidelines on the presentation and content of letters and leaflets. Austoker J., Davey C., Jansen C., Working Party of the National Health System Cervical Screening Programme, NHSCSP Publication N°5, Sheffield, UK.
- NHSCSP, 1998. Resource pack for training smear takers. Working Party of the National Health System Cervical Screening Programme, NHSCSP Publication N°9, Sheffield, UK.
- NVVP, 1996. Praktijkrichtlijn voor het opzetten van een kwaliteitssysteem voor cyto-pathologisch onderzoek van de baarmoederhals. Taakgroep Bevolkingsonderzoek Baarmoederhalskanker.
- Richart R. M., Valliant H.W. 1965. Influence of cell collection techniques upon cytologic diagnosis. *Cancer*, **11**, 1474-1478.
- Risberg B., Andersson A., Zetterberg C., Nordin B., 1997. Cervex-Brush-brush vs. spatula and Cytobrush. A cytohistologic evaluation. *J Reprod Med*, **42**, 405-408.
- Ritter J., Baldauf J.J., Dreyfus M., Sader N., 1995. The abnormal cervix in pregnancy. *In: Papillomavirus in Human Pathology*; Ed. J. Monsonego; Ares Serono Symposia Publications, Rome.
- Rubio C.A., 1977. The false negative smear: II The trapping effect of collecting instruments. *Obstet. Gynecol.*, **49**, 576-580.
- Sedlis A., Walters A.T., Balin H., Hontz A., Lo Sciuto L., 1974. Evaluation of two simultaneously obtained cervical cytological smears: a comparison study. *Acta Cytol.*, **18**, 291-296.
- Sherman M.E., Shiffman M.H., Lorincz A.T., Herrero R., Hutchison M.L., Bratti C., Morales J., Hildesheim H., Helgesen K., Kelly D., Alfaro M., Mena F., Balmaceda I., Mango L., Greenberg M., 1997. Cervical specimens collected in liquid buffer are suitable for both cytologic screening and ancillar human papillomavirus testing. *Cancer*, **81**, 89-97.
- Sparrow M.J., 1997. A trial of two methods of taking cervical smears: the Aylesbury spatula plus cytology brush. *N.Z. Med J.*, **110**, 356-358.
- Spurrett B., Ayer B., Pacey N.F., 1989. The inadequacies of instruments used for cervical screening. *Aust. NZ. J. Gynecol.*, **29**, 44-46.
- Solomon D., Henry M., 1995. Specimen adequacy. *In Compendium on Quality Assurance, Proficiency Testing and*

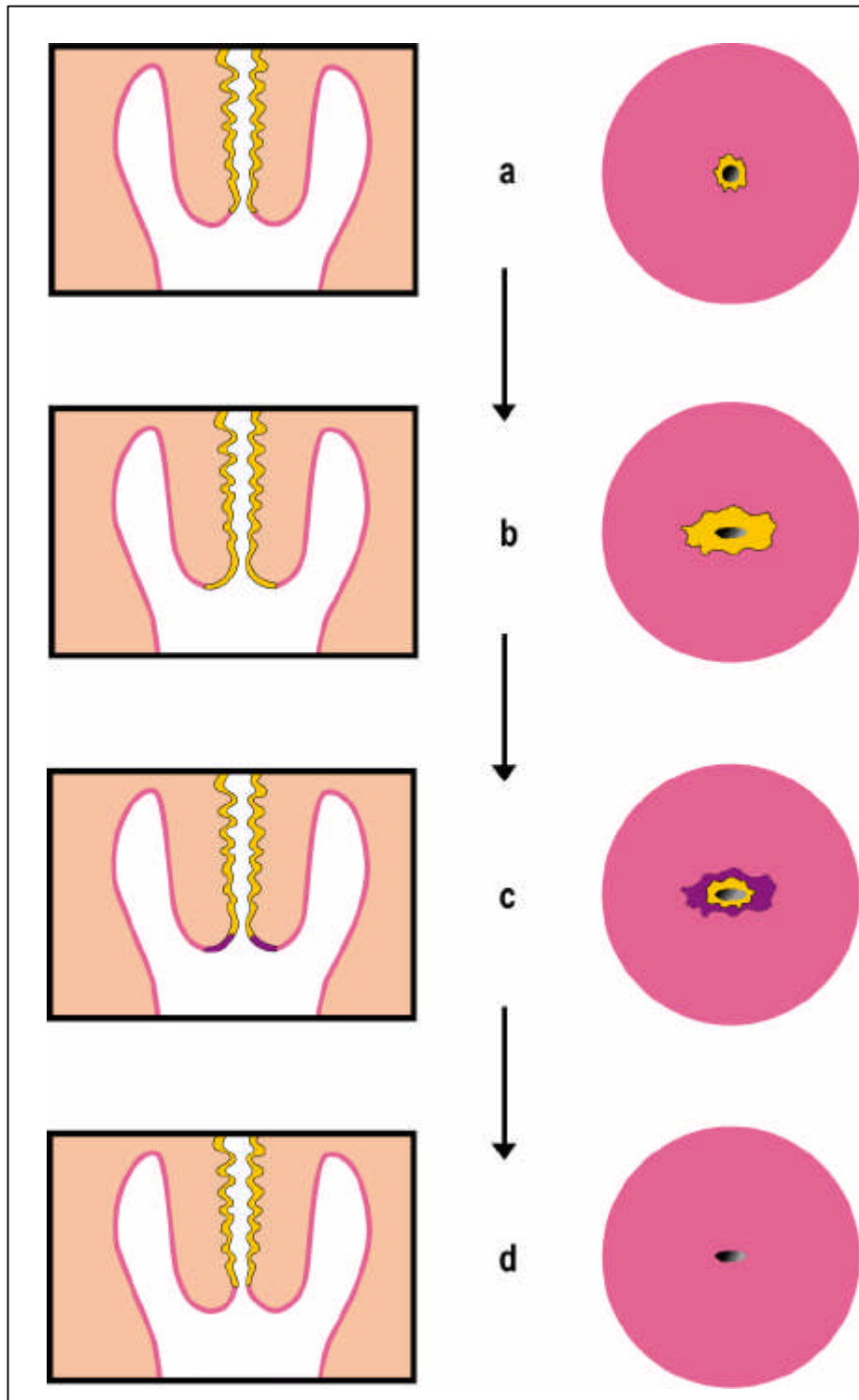
- Workload Limitations in Clinical Cytology. Ed: Wied G.L., Keebler C.M., Rosenthal D.L., Schenck U., Somrak T.M., Vooijs G.P. Series: Tutorials of Cytology, Chicago, Illinois, USA. Pp 90-94.
- Szarewski A., Cuzick J., Nayagam M., Thin R.N., 1990. A comparison of four cytological sampling techniques in a genitourinary medicine clinic. *Genitourin Med*, **66**, 439-443.
- Szarewski A., Cuzick J., Singer A., 1991. Cervical smears following laser treatment. *Acta Cytol.*, **35**, 76-78.
- Szarewski A., Curran G., Edwards R., Cuzick J., Kocjan G., Bounds W., Guillebaud J., 1993. Comparison of four cytologic sampling techniques in a large family planning centre. *Acta Cytol.*, **37**, 457-460
- Thompson D.W., 1989. Adequate "Pap" smears. A Guide for Sampling Techniques in Screening for abnormalities of the Uterine Cervix. Laboratory Proficiency Testing Programme, Canada.
- Vlaamse Stuurgroep Cervixkankeropsporing, 1996. Overleg omtrent communicatie tussen huisartsen en specialisten. Administratie Gezondheidszorg van de Vlaamse Gemeenschap, Brussel, 9 februari 1996.
- Vooijs GP, Elias A., Van der Graaf Y., Veling S., 1985. Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smears. *Acta Cytol.*, **29**, 323-328.
- Vooijs G.P., van der Graaf Y., Elias A.G., 1987. Cellular composition of cervical smears in relation to the day of the menstrual cycle and the method of contraception. *Acta Cytol.*, **31**, 417-26.
- Wadhera V., Sankar K, 1996. Quality grading for cervical smears. *Cytopathology*, **7**, 301-309.
- Werkgroep Follow-up (Abertyn G., Arbyn M., Bonte J., Buntinx F., De Groof V., Dhont M., Michiels P., Thienpont L., Van Dam P., Van Oyen H., Vergote I., Weyler J.), 1995. Consensus omtrent follow-up advies bij cytologische screening naar baarmoederhalskanker. Koepel Cervix-screening, IHE/Episerie N° 10, 30 november 1995, Brussel.
- WHO, 1988. Cytological screening in the control of cervical cancer: technical guidelines. WHO, Geneva.
- Willbur D.C., Cibas E.S., Merris S., James L.P., Berger B.M., Bonfiglio T.A., 1994. Thinprep processor clinical trials demonstrate an increased detection rate of abnormal cervical cytology specimens. *Am J Clin Pathol*, **101**, 209-214.
- Williamson S.L.H., Hair T., Wadhera V., 1997. The effects of different sampling techniques on smear quality and the diagnosis of cytological abnormalities in cervical screening. *Cytopathology*, **8**, 188-195.
- Wilson J.D., French R., Branch T., Sutton J. 1999. Inadequate cervical cytology – the need to audit individual smear takers' inadequate rates. *Cytopathology*, **10**, 107-111.
- Wolfendale M., 1991. Cervical samplers. The most important variable is probably the operator's skill. *BMJ*, **302**, 1554-1555.
- WUCC (Bourgain C., De Groof V., Drijkoningen V.), 1996. Naar een uniforme verslaggeving van de cervicale/vaginale cytologische diagnose gebaseerd op het Bethesda systeem. Brochure gerealiseerd door de Werkgroep Uniformisatie van Cervixcytologie (WUCC) en voorgesteld op het Congres van de Belgische Vereniging van Klinische Cytologie, Aalst 8 juni 1996.
- Ziekenfondsraad, 1993. Uitgangspunten herstructurering bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker, **592**, Amstelveen, Nederland.

7. Bijlagen

7.1. Illustraties bij de richtlijnen van de Werkgroep Sampling	22
7.2. Kwaliteitsbeoordeling van een Papanicolaou uitstrijkje volgens het Bethesda rapporteringssysteem.	36
7.3. Model van het standaard aanvraagformulier	38
7.4. Samenvatting van de richtlijn: “Afname van een adequaat uitstrijkje van de baarmoederhals”	39
7.5. Literatuurstudie: vergelijking van de kwaliteit van uitstrijkjes bekomen met de spatel/Cytobrush^R versus de Cervex-Brush^R	44
7.6. Leden van de Werkgroep Sampling	53
7.7. Lijst van gebruikte afkortingen	55

Bijlage 1

Illustraties bij de richtlijnen van de Werkgroep Sampling



Figuur 1 Schematische voorstelling van de ontogenese van de transformatiezone (naar Ferenczy, 1994).

1a: De portio is volledig bedekt met plaveiselepitheel. Het endocervicaal kanaal, waarin talrijke mucusproducerende crypten uitmonden, is afgelijnd met glandulair cilindrisch epitheel. De oorspronkelijke squamo-columnaire junctie (SCJ) bevindt zich ter hoogte van het ostium externum.

1b: Cervicaal ectropion: cilindrisch epitheel is naar distaal gemigreerd; de squamo-columnaire junctie bevindt zich ter hoogte van de exocervix.

1c: Het exocervicaal cilindrisch epitheel is vervangen door metaplastisch plaveiselepitheel. Dit is de transformatiezone (TZ). Deze TZ vormt de predilectieplaats voor het ontstaan van squameuze intraepitheliale neoplastische letsels die aan de hand van een Papanicolaou-uitstrijkje kunnen worden opgespoord.

1d: De transformatie zone is volledig uitgerijpt en bedekt met plaveisel epitheel zodat er enkel nog sprake is van één fysiologische squamocolumnaire junctie. Deze fysiologische SCJ migreert binnenwaarts en bevindt zich bij post-menopauzale vrouwen meestal in het endocervicaal kanaal.

Figuur 2

Verschillende aspecten van de portio cervicis.

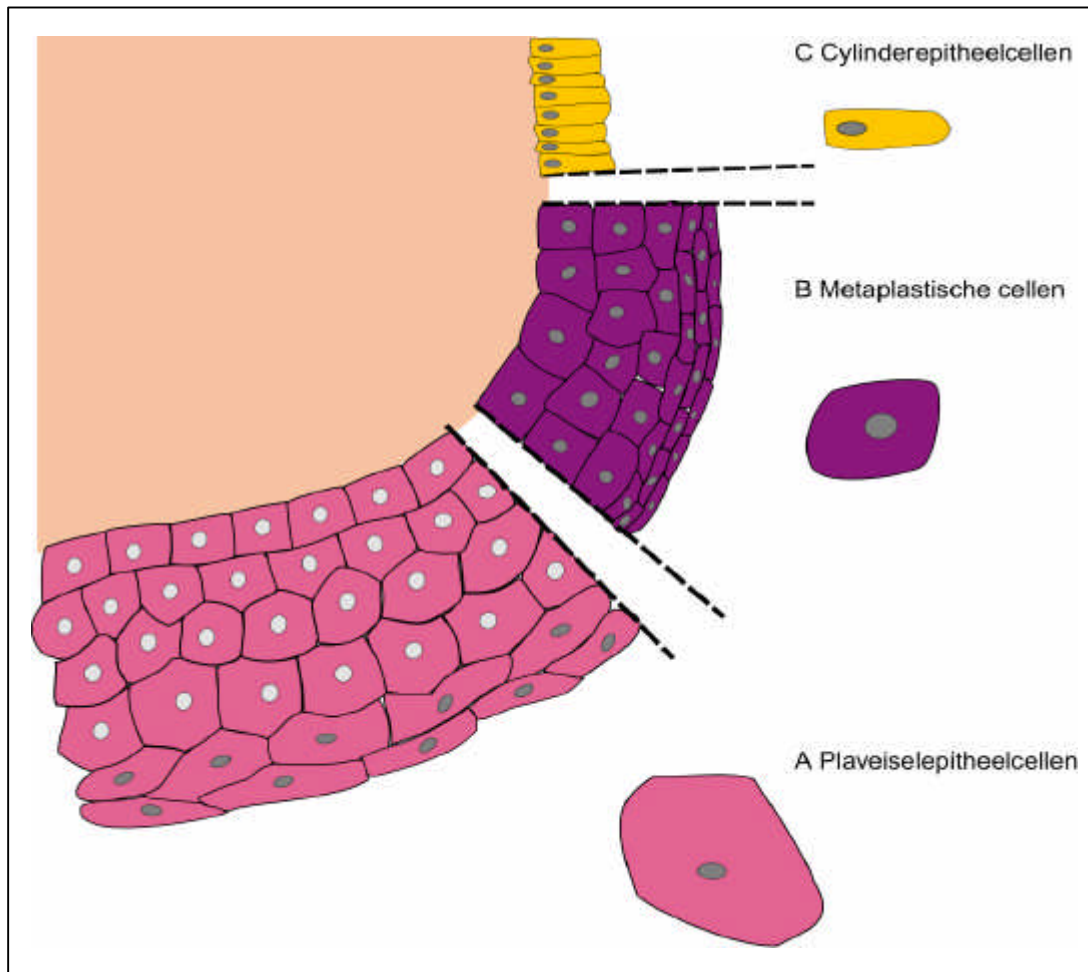
2a: zicht op een onrijpe cervix: squamocolumnaire junctie tegenover het ostium

2b: cervicaal ectropion.

2c: zicht op de volledige transformatiezone (beide juncties zijn zichtbaar)

2d: de squamo-columnaire junctie ligt proximaal in het endocervicaal kanaal, alleen meerlagig plaveisel-epitheel uitwendig zichtbaar.

De visualisatie van de portio en de lokalisatie van de overgangszone is essentieel voor de afname van een representatieve uitstrijk.

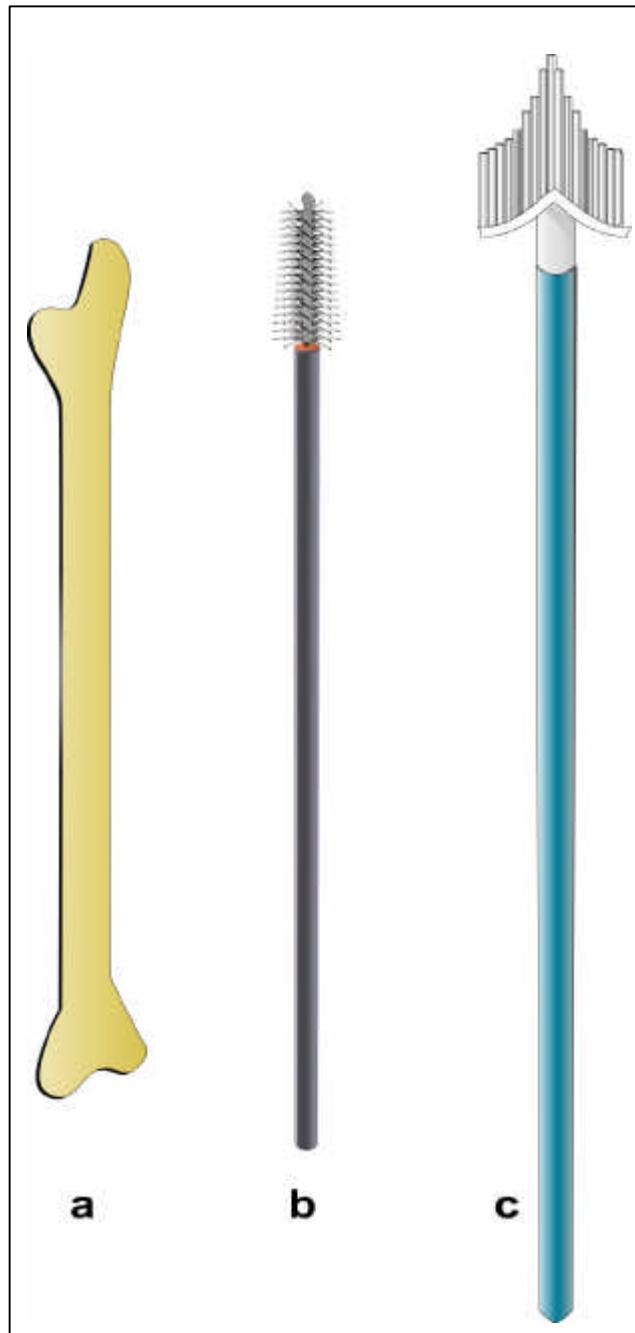
**Figuur 3**

Een exo- en endocervicale afschraping van de cervix uteri biedt de meeste garantie tot het vinden van cytologisch verdachte afwijkingen. Een dergelijke uitstrijk bevat, naast plaveiselcellen, ook metaplastische en/of cilindercellen.

**Figuur 4**

Materiaal nodig voor een uitstrijkje.

Draagglasje, potlood, handschoenen, uitstrijkinstrumenten, geopende spraybus, opbergmapje voor het preparaat, aanvraagformulier.

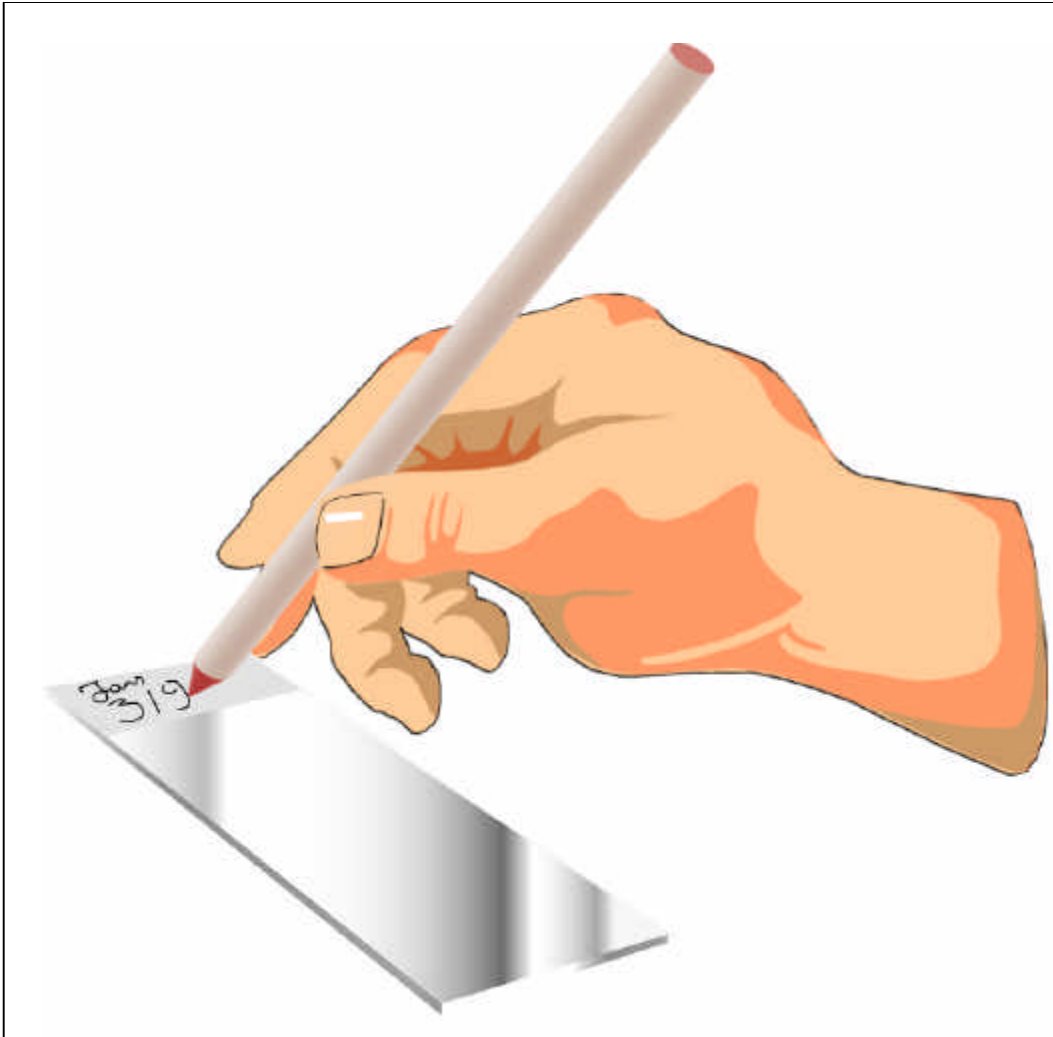
**Figuur 5**

Uitstrijkinstrumenten.

5a: gecombineerde spatel met een Ayre-pool (bovenaan) en een Aylesbury pool, met verlengde spits (onderaan);

5b: endocervicaal borsteltje (Cytobrush^R);

5c: endocervicale kwast (Cervex brush^R).

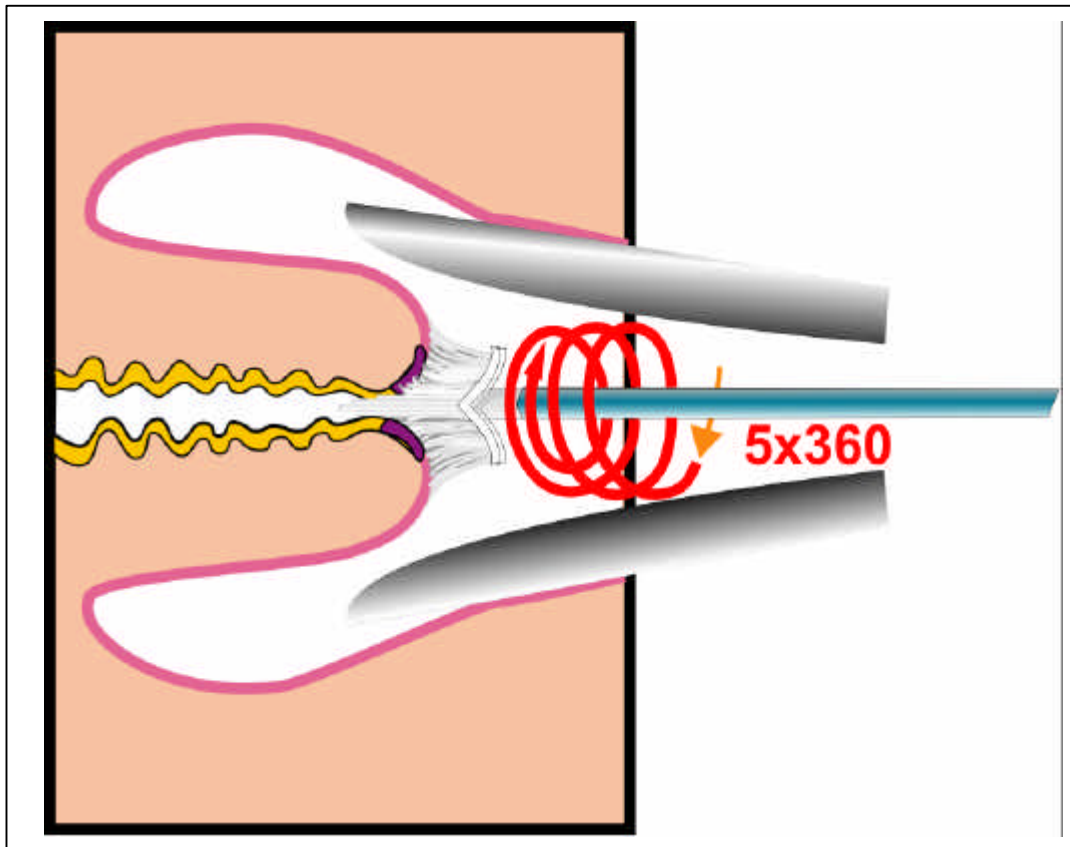
**Figuur 6**

Markering van het draagglasje.

Identificatiegegevens worden met een potlood aangebracht op het matte uiteinde van het glasje.

**Figuur 7**

Na inbrenging van het vaginaal speculum wordt de portio van de cervix gevisualiseerd en de ligging van de transformatiezone opgespoord.

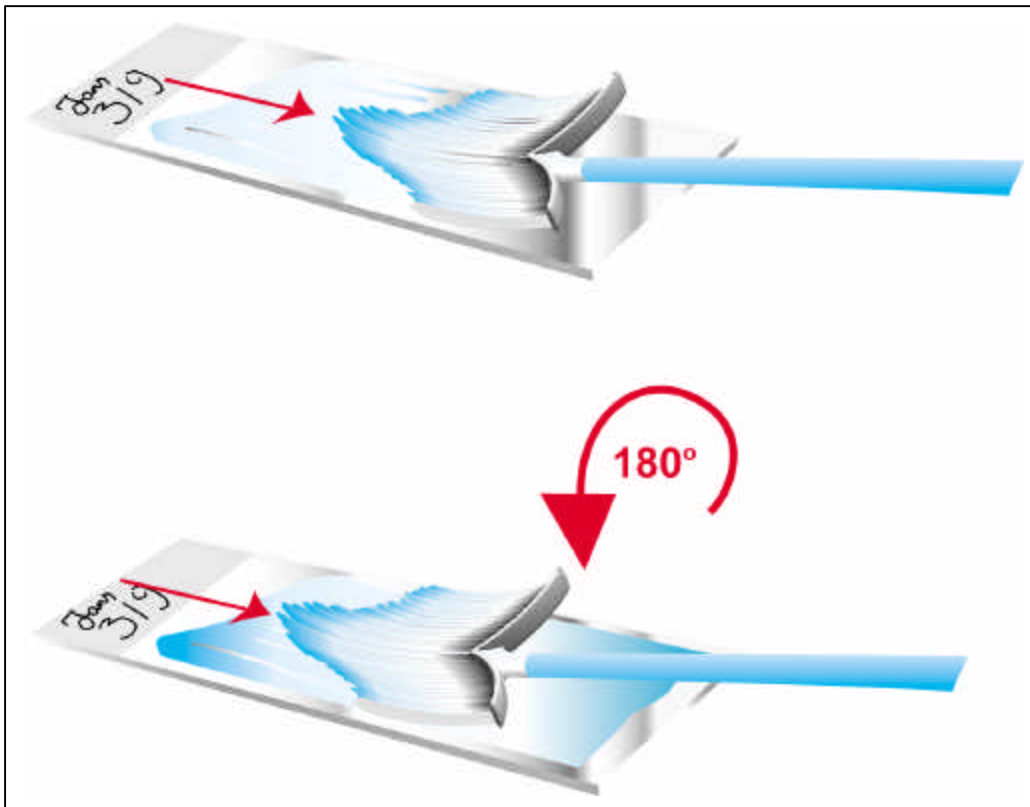


Figuur 8

De uitstrijk met de endocervicale kwast (Cervex-Brush^R).

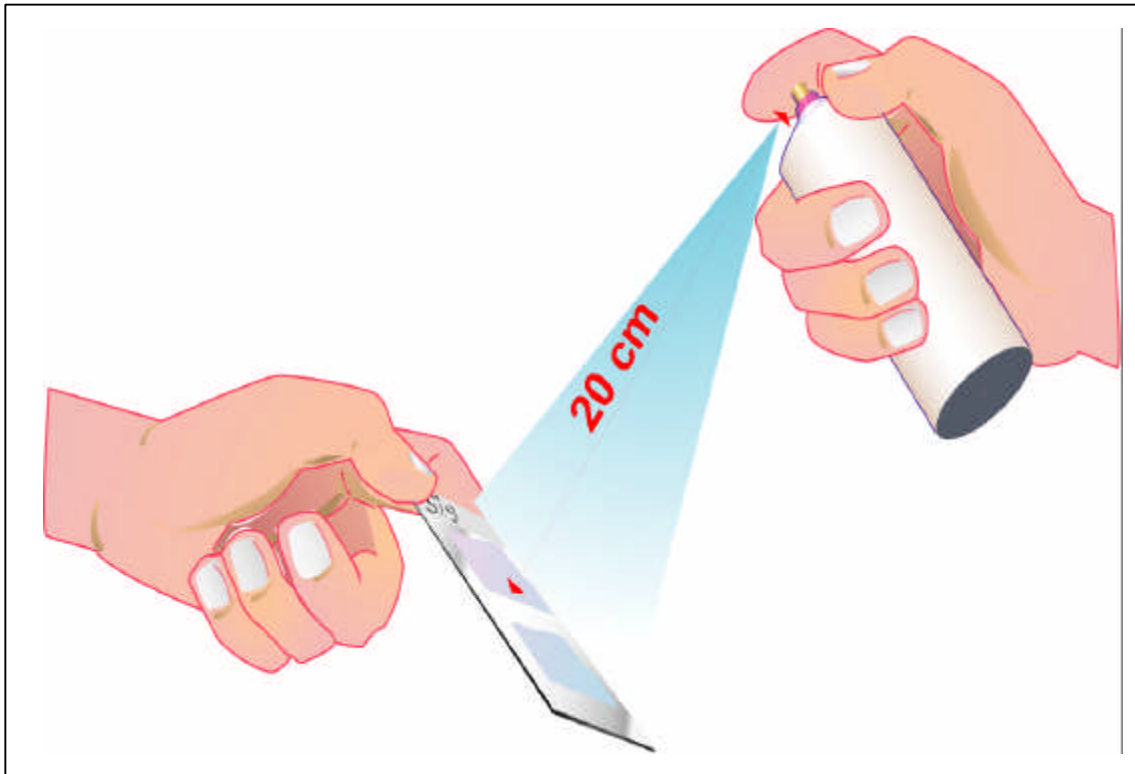
De rubberen haren van Cervex-Brush^R zijn soepel en passen zich aan de vorm van de meeste cervices aan. Dit instrument laat een exo- en endocervicale slijmafname toe in één manoeuvre.

De centrale haren van de Cervex-Brush^R worden onder zachte druk in het endocervicaal kanaal gebracht tot de laterale haren tegen de exocervix aangedrukt worden. De kwast wordt vervolgens vijfmaal over 360 graden rondgedraaid door het handvat te rollen tussen duim en wijsvinger in de richting van de klok.

**Figuur 9**

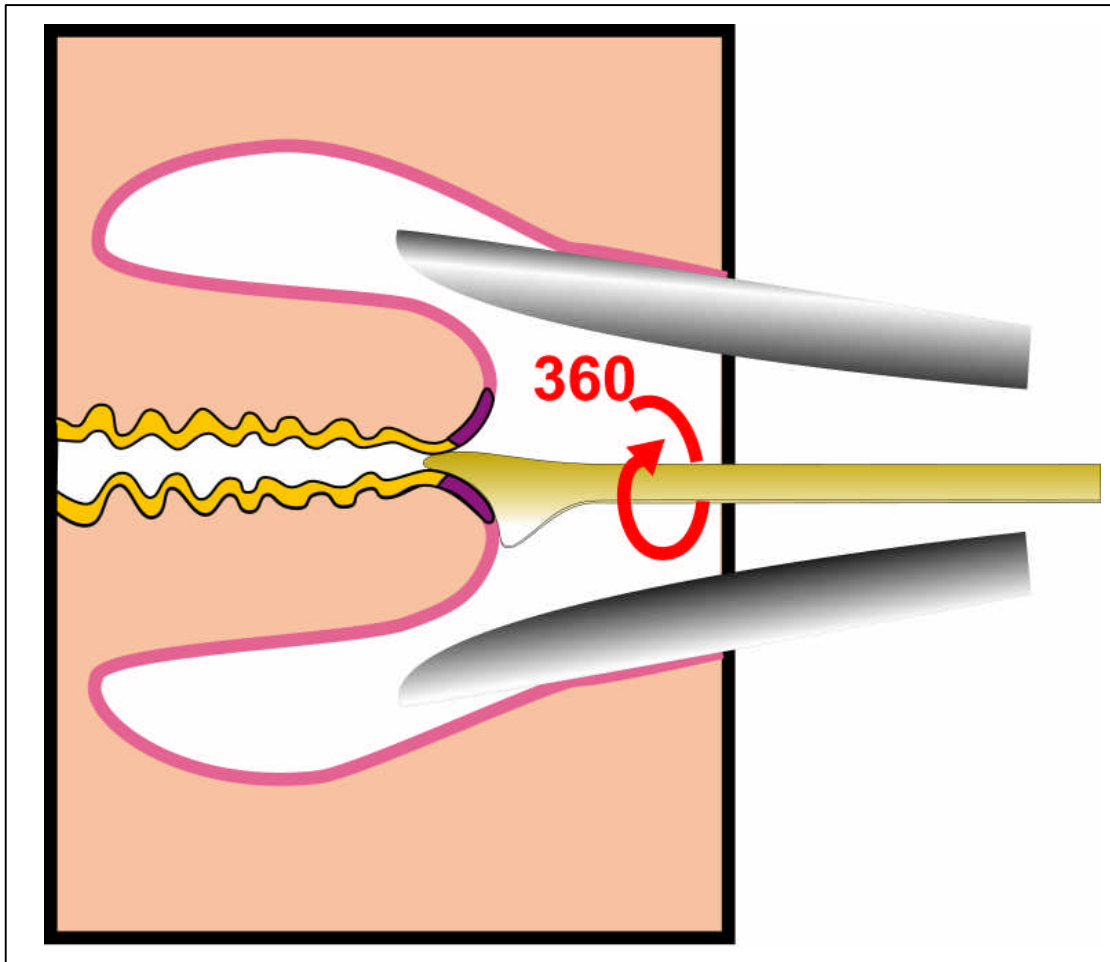
De afstrijk van de endocervicale kwast.

De haren van één zijde van de Cervex-Brush^R kwast worden in één rechtlijnige beweging, zoals een schilderborstel, uitgesmeerd over het draagglasje, vervolgens wordt eveneens de andere zijde op de zelfde manier afgestreken.

**Figuur 10**

Onmiddellijke fixatie.

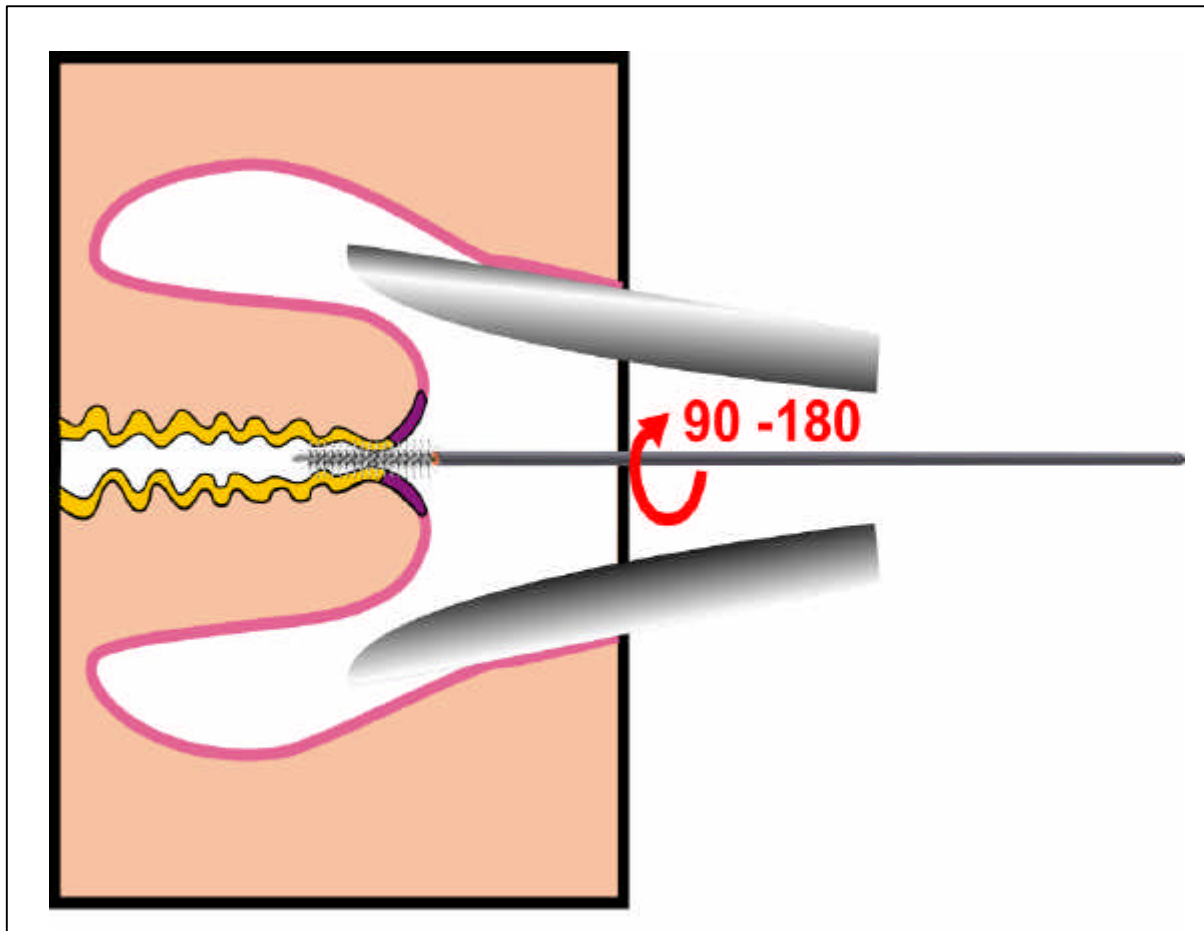
Het preparaat wordt zo vlug mogelijk bespoten met een fixerende aërosol. De spuitbus wordt loodrecht gericht van op ongeveer 20 cm afstand.



Figuur 11

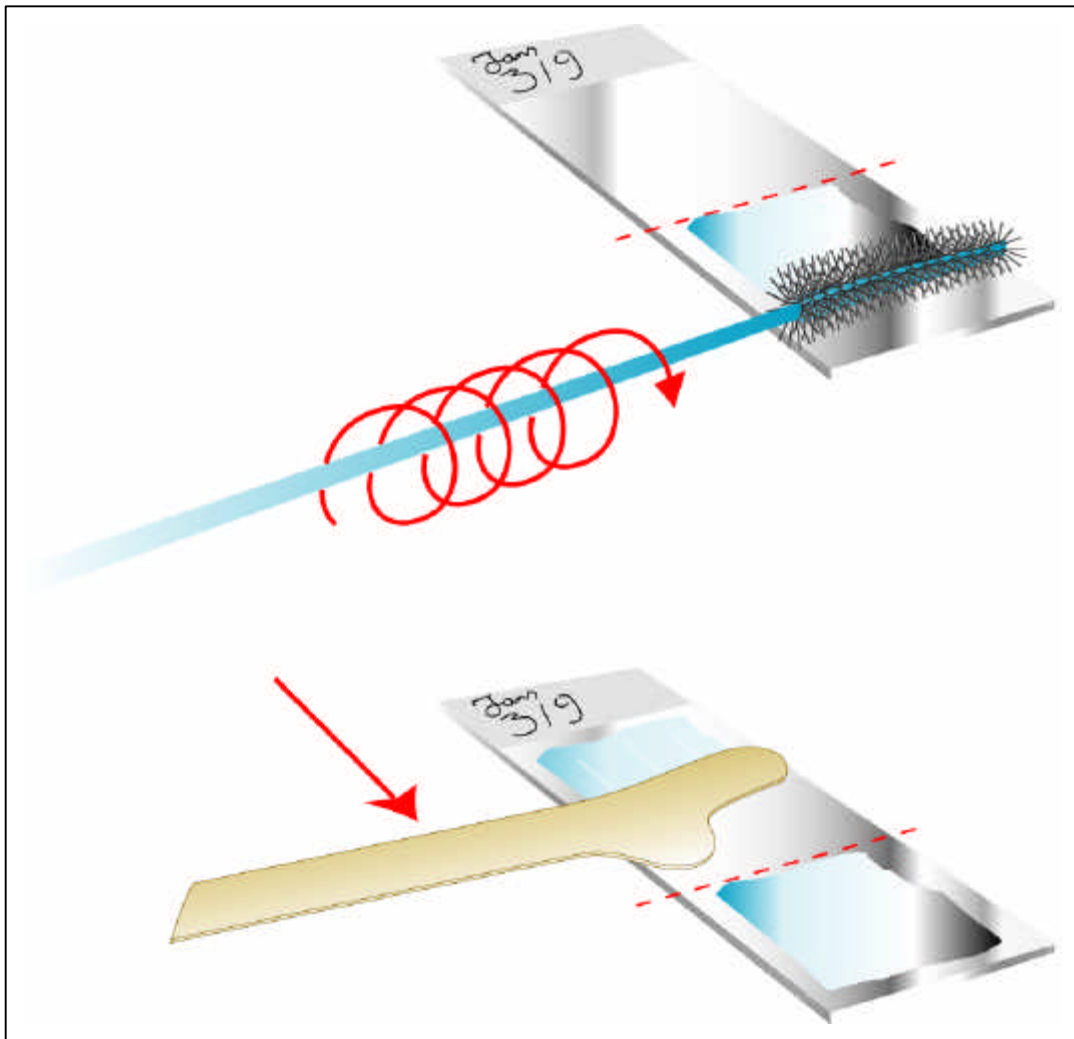
De exocervicale afname met het uiteinde van de spatel dat het best met de anatomie van de cervix overeen komt (bij nullipara doorgaans de Aylesburry pool; bij multipara het Ayre uiteinde).

De spits van de spatel wordt ter hoogte van het ostium gebracht. Onder zachte druk met de brede ronding van de spatel wordt de ganse omtrek van de exocervix afgeschrapt.

**Figuur 12**

De endocervicale afname met de Cytobrush^R.

Het borsteltje wordt voor twee derde in het endocervicaal kanaal gebracht en voorzichtig geroteerd over ongeveer 90 tot 180 graden.



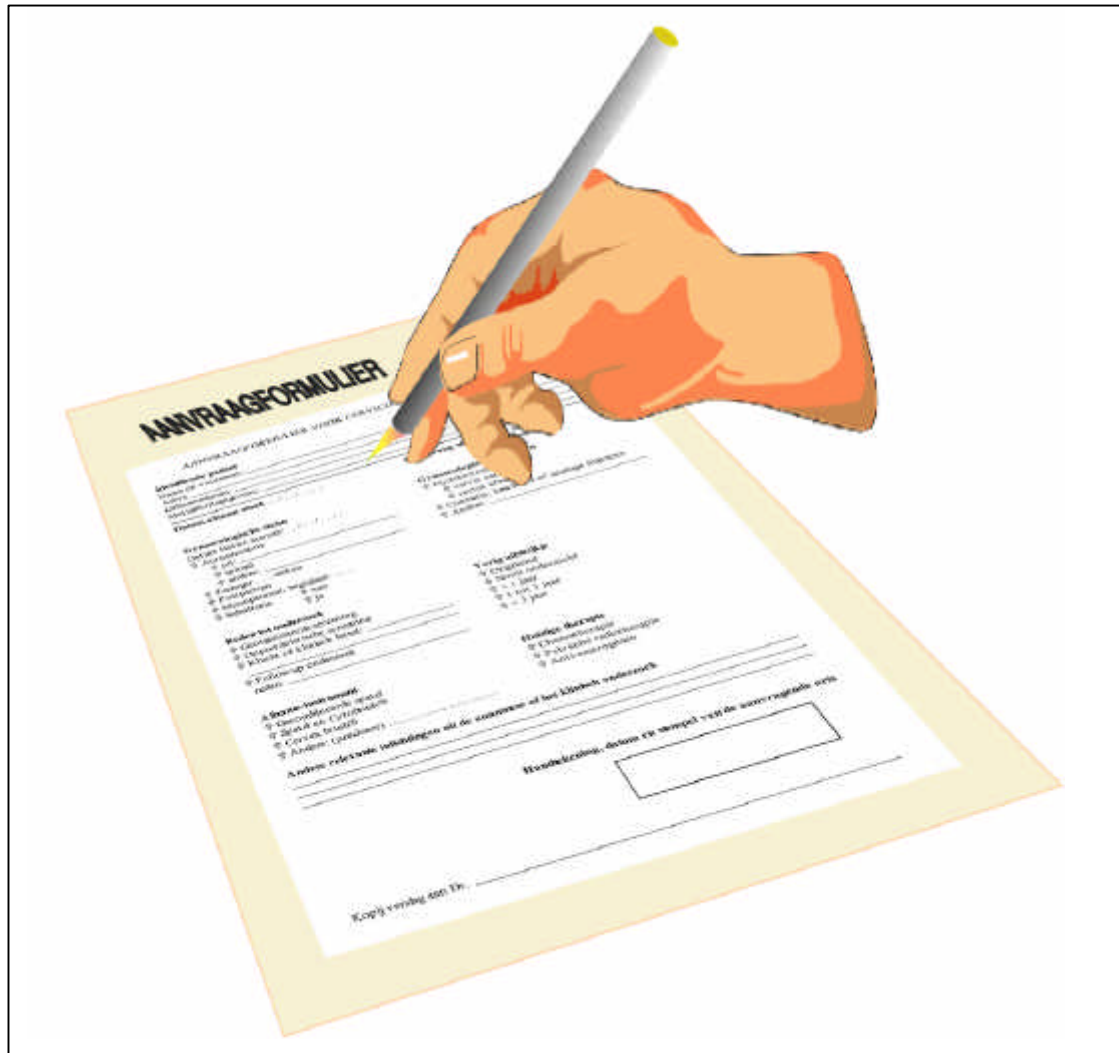
Figuur 13

De afstrijk van het endocervicaal borsteltje en de spatel.

De Cytobrush^R wordt afgerold over het buitenste derde van het draagglaasje.

Het slijm op de spatel wordt in één beweging in een dun laagje afgestreken over het middelste derde.

Fixatie gebeurt onmiddellijk zoals beschreven in figuur 10.



Figuur 14

Het gefixeerd preparaat wordt gedroogd aan de lucht en vervolgens in een plastieken of kartonnen houder opgeborgen. Het aanvraag formulier wordt volledig ingevuld.

Bijlage 2

Kwaliteitsbeoordeling van een Papanicolaou uitstrijkje volgens het Bethesda rapporterings-systeem

In het *Bethesda Systeem* voor de rapportering van cervix uitstrijkjes, ontwikkeld door het *National Cancer Institute*, neemt de kwaliteitsbeoordeling van het preparaat een belangrijke plaats in [Kurman, 1994; Nielsen, 1993]. Het Vlaams standaard protocol van de *Werkgroep voor Uniformisatie van Cervix-Cytologie (WUCC)* is op dit Amerikaans model gebaseerd [Cuvelier, 1998]. Drie categorieën worden onderscheiden:

- voldoende (synoniemen: adequaat, optimaal)
- voldoende maar beoordeelbaarheid beperkt door ... (met indicatie van reden) (synoniem: suboptimaal)
- onvoldoende (eveneens met indicatie van reden), synoniem (inadequaat of slecht)

Vier soorten criteria worden aangewend voor het kwaliteitsoordeel van het uitstrijkje: identificatiegegevens van vrouw en preparaat, beschikbaarheid van voldoende en pertinente klinische gegevens, de cellulaire compositie en de technische interpreteerbaarheid.

De kwaliteit van het uitstrijkje bepaalt in belangrijke mate de nauwkeurigheid van de cytologische interpretatie.

Hieronder volgt de definitie van de drie categorieën van kwaliteitsoordeel:

Voldoende

- Adequate labelling van het preparaat corresponderend met de identificatie van het aanvraagformulier.
- Relevante klinische informatie.
- Voldoende aantal goed bewaarde en goed zichtbare plaveiselcellen: zichtbaar over meer dan 10% van het preparaatoppervlak.
- Aanwezigheid van een endocervicale/transformatiezone (EC/TZ) component: tenminste twee clusters van tenminste 5 endocervicale of metaplastische cellen.

De definitie van aanwezigheid van een transformatiezone/endocervicale component wijzigt niet met de leeftijd en geldt zowel voor pre- als post-menopauzale vrouwen. In geval van uitgesproken atrofie kunnen metaplastische en endocervicale cellen echter nauwelijks worden onderscheiden van parabasale cellen en wordt afwezigheid van een TZ/EC-component niet gerapporteerd.

De aanwezigheid van metaplastische plaveiselcellen en/of cilindrische cellen naast plaveiselcellen of mucus zijn een belangrijke indicator voor de afname van de transformatie zone. Zij vormen echter geen bewijs dat de volledige TZ is betrokken in de staalafname. De cytoloog kan enkel op basis van de cellulaire samenstelling dus niet waarborgen dat de gehele omtrek van de overgangszone is bereikt. Het is uiteindelijk de afnemende arts die de informatie over de compositie van het preparaat integreert met de klinische gegevens (inspectie, geschiedenis) om te oordelen over de adequaatheid van de uitstrijk van een individuele vrouw [Kurman, 1994;NHSCSP, 1995].

Voldoende maar beoordeelbaarheid beperkt door ...

Onleesbaarheid van $\geq 50 < 75$ % van het preparaat door storende elementen (bloed, ontsteking, celophoping, gebrekkige fixatie, uitdrogingsartefact, cytolyse, contaminatie, ...).

Afwezigheid van een component van de transformatiezone: twee clusters van tenminste 5 endocervicale of metaplastische cellen (geldt voor vrouwen van om het even welke leeftijd).

Afwezigheid van pertinente klinische informatie.

Onvoldoende

Te weinig plaveiselepitheelcellen: goed bewaarde en herkenbare plaveiselcellen nemen minder dan 10% van het oppervlak van het uitstrijkje in.

Onleesbaarheid van ≥ 75 % van het preparaat door bloed, ontstekingselementen, te dikke zones, drogingsartefacten door gebrekkige fixatie, cytolyse of contaminanten [Kurman, 1994].

Identificatie van de patiënt op het glaasje of op het bijhorende aanvraagformulier ontbreekt.

Het draagglaasje is gebroken en kan niet worden hersteld.

Uitstrijken, waarin afwijkingen van epitheelcellen worden ontdekt, worden niet als “onvoldoende” bestempeld.

Bij de vermelding van “voldoende maar kwaliteit beperkt door...” en “onvoldoende kwaliteit” wordt de reden opgegeven (zie tabel 2).

Tabel 2: kwaliteitsbeoordeling van het Papanicolaou uitstrijkje van de baarmoederhals en opsomming van de mogelijke redenen voor suboptimale en slechte kwaliteit [WUCC, 1996].

Kwaliteitsbeoordeling		
0 Voldoende	0 Voldoende maar beperkt door ...	0 Onvoldoende
Redenen:		
uitsluitend endocervicale cellen		te veel bloed, etter
geen endocervicale cellen		uitgesproken cytolyse
slechte of onvoldoende fixatie		slechte uitstrijktechniek
te weinig celmateriaal		andere:

Thompson [1989] beschouwt het vinden van plaveiselmetaplasie als belangrijke indicator dat een staal van de doelzone is afgenomen. De aanwezigheid van endocervicale cilindrische cellen getuigt daarenboven dat cellulair materiaal van voorbij de overgangszone in het monster is opgenomen. De aanwezigheid van squameuze metaplastische en/of cilindrische cellen naast plaveiselcellen vormt echter geen bewijs dat de volledige transformatiezone in de staalafname is betrokken [Kurman, 1994; Solomon, 1995]. Vele observaties ondersteunen de thesis dat de aanwezigheid van endocervale of metaplastische plaveiselcellen de kans verhogen op het vinden van cytologische letsels. Ook omgekeerd geldt dat de afwezigheid van deze cellen leidt tot meer valsnegatieve resultaten.

Enkele recente longitudinale studies onderschrijven deze stelling niet [Kivlahan, 1986; Mitchell, 1991].

Mitchell [1992] kon deze correlatie enkel bevestigen voor de aanwezigheid van metaplastische, maar niet voor cilindrische endocervicale cellen. Boon [1993] blijft bij de stelling dat de aanwezigheid van immature metaplastische cellen en/of cilindrische cellen geassocieerd is met de detectie van hooggradige intra-epitheliale letsels. Wanneer ook laaggradige letsels in de definitie van een positief uitstrijkje worden opgenomen kan dit verband verdwijnen.

Boon [1993] stelt tevens dat het progressief karakter van plaveiselcel-lesies toeneemt naarmate ze dichter bij de metasquamo-columnaire junctie gelegen zijn en pleit daarom ook voor een dubbele endocervicale en exocervicale afname. Histologisch onderzoek van conisatiemateriaal en colposcopische observaties bevestigen deze laatste stelling [Burghardt, 1998].

De exclusieve aanwezigheid van cilindercellen (zonder plaveiselcellen) wijst op een niet representatieve uitstrijk.

AANVRAAGFORMULIER VOOR CERVICO-VAGINALE CYTOLOGIE

Identificatie patiënt

Naam en voornaam:.....

Adres:

Geboortedatum:

Mutualiteitsgegevens:

Datum afname staal: . . / . . /**Oorsprong staal** cervix
 vagina**Gynaecologische status**

Datum laatste menses: . . / . . /

 Anticonceptie pil: spiraal andere: Zwanger . . . weken Postpartum Menopauzaal, beginjaar: Substitutie nee ja**Vorig uitstrijkje** Ongekend Nooit onderzocht < 1 jaar 1 tot 3 jaar > 3 jaar**Reden tot onderzoek** Georganiseerde screening Opportunistische screening Klacht of klinisch letsel: Follow-up onderzoek
reden:**Gynaecologische ingrepen** Hysterectomie cervix aanwezig cervix afwezig Conisatie, lusexcisie of analoge ingrepen Andere:**Afname-instrument** Gecombineerde spatel Spatel en Cytobrush® Cervex-Brush® Andere: (preciseer)

.....

Gevolgde therapie Chemotherapie Pelvische radiotherapie Anti-oestrogenen**Andere relevante inlichtingen uit de anamnese of het klinisch onderzoek**

.....

.....

.....

Handtekening, datum en stempel van de aanvragende arts

--

Kopij verslag aan Dr.

Bijlage 4

Afname van een adequaat Papanicolaou uitstrijkje van de baarmoederhals

Belang en doel van de richtlijn over afname van uitstrijkjes

De correcte afname van een cervicaal uitstrijkje met geschikt materiaal en volgens de regels der kunst draagt in belangrijke mate bij tot de diagnostische waarde van de screeningstest. Een inadequaaf afgenomen uitstrijk is immers een belangrijke oorzaak van vals negatieve en vals positieve resultaten.

Hier onder volgt een bondige samenvatting van de “Technische Richtlijnen aangaande de Afname van een Cervix Uitstrijkje” uitgewerkt door de technische *Werkgroep Sampling*. De bedoeling is om de consensus uit te dragen onder alle huisartsen, gynaecologen, pathologen en andere gezondheidswerkers betrokken bij de opsporing van baarmoederhalskanker in Vlaanderen.

Indicatoren voor de kwaliteit van een uitstrijkje

De cytologische voorlopers van cervixkanker ontstaan voornamelijk ter hoogte van de transformatiezone (TZ) tussen het meerlagig plaveiselepitheel en het endocervicaal cilindrisch epitheel. Daarom is het belangrijk dat de afname van celmateriaal in de eerste plaats wordt gericht op deze zone. Een optimaal uitstrijkje bevat naast plaveiscellen ook metaplastische en cilindrische endocervicale cellen. De aanwezigheid van een belangrijke hoeveelheid bloed- of ontstekingscellen kan de kwaliteit van de uitstrijkje verminderen. Het cellulair materiaal moet in een homogeen dunne laag over het glaasje worden afgestreekt. Het preparaat dient zo snel mogelijk gefixeerd te worden. De kwaliteitsbeoordeling van het uitstrijkje (optimaal, sub-optimaal, en slecht) is een essentieel onderdeel van het cytologisch rapport.

Contra-indicaties voor een screeningsuitstrijkje

Totale hysterectomie, cervixamputatie en de aanwezigheid van een verdacht macroscopisch zichtbaar letsel ter hoogte van de baarmoederhals vormen tegenindicaties voor de afname van een screeningsuitstrijkje. In dit laatste geval moet de vrouw worden doorverwezen voor colposcopische/biopsische exploratie.

Factoren die de kwaliteit van een uitstrijkje negatief beïnvloeden

De kwaliteit van een uitstrijkje wordt negatief beïnvloed door:

- menstruatie, dervings- of doorbraakbloeding
- vaginale ontsteking/infectie
- ernstige genitale atrofie (menopauze)
- zwangerschap en lactatie
- fysische manipulatie of chemische irritatie zoals: voorafgaand toucher, ontsmettingscrème of -vloeistof, glijmiddel, vaginale medicatie (minder dan 48 uur voordien), vaginale douche (minder dan 24 uur voordien), voorafgaande colposcopie met azijnzuur (minder dan 24 uur vooraf), vorig uitstrijkje (minder dan 3 maanden geleden), cervixchirurgie (minder dan 3 maanden geleden)
- radiotherapie.

Het is essentieel om deze factoren te onderkennen en hun invloed tot een minimum te beperken. Belangrijke klinische inlichtingen dienen te worden vermeld op het aanvraagformulier.

Inlichtingen aan de vrouw

Men licht de vrouw in over de bedoeling van een uitstrijkje en de wijze waarop het wordt uitgevoerd. Er wordt meegedeeld dat het soms nodig is het onderzoek te herhalen binnen de 3 tot 6 maanden, indien het uitstrijkje van onvoldoende kwaliteit was. De arts maakt een

duidelijke afspraak over de manier waarop het laboratoriumresultaat zal worden meegedeeld aan de vrouw.

Voorbereiding van het uitstrijkje

- Het materiaal noodzakelijk voor de uitstrijk wordt vooraf klaargelegd: specula (in verschillende maten), handschoenen, glaasjes, potlood, tampontang met gaasjes, atraumatische tang, afname -instrumenten: spatel+endocervicaal borsteltje (Cytobrush^R) of endocervicale kwast (Cervex-brush^R), fixatiespray of alcoholoplossing, aanvraagformulier. De arts ziet er speciaal op toe dat de tijd tussen afname en fixatie zo gering mogelijk wordt gehouden. Dus: verwijder dop van de spraybus, verifieer of de spuitbus niet verstopt of leeg is.
- Het objectglaasje wordt op het matte uiteinde met potlood gemerkt met naam of referentienummer.
- Het speculum wordt bij voorkeur ingebracht zonder een specifiek glijmiddel en de baarmoederhals wordt zo goed mogelijk gevisualiseerd. Bij extreme retro- of anteversie van de uterus kan de cervix met een gesloten atraumatische tang in een goede positie gebracht worden. De ligging en het aspect van de transformatiezone worden visueel gecontroleerd. Contact met de portio moet zoveel mogelijk worden vermeden. Overvloedig slijm, fluor of bloed kan met een tampon voorzichtig worden weggedopt (niet weggewreven).

Aantal preparaten

Eén enkel preparaat volstaat meestal voor een uitstrijk. Het exocervicaal en het endocervicaal materiaal kunnen over één glaasje worden verdeeld.

Afname-instrumenten

Cervixscreening vereist steeds een endocervicale en een exocervicale afname met de daartoe geschikte uitstrijkinstrumenten.

Twee methoden worden als beste keuze aangeraden:

- Cervex-brush^R of endocervicale kwast (fig 1c).
- Combinatie van een spatel (fig 1a) voor de exocervicale afname en de Cytobrush^R (fig 1b) voor de endocervicale afname.

De houten spatel (fig 1a) met een Ayrepool en Aylesburrypoo (met verlengde spits) biedt de beste mogelijkheden.



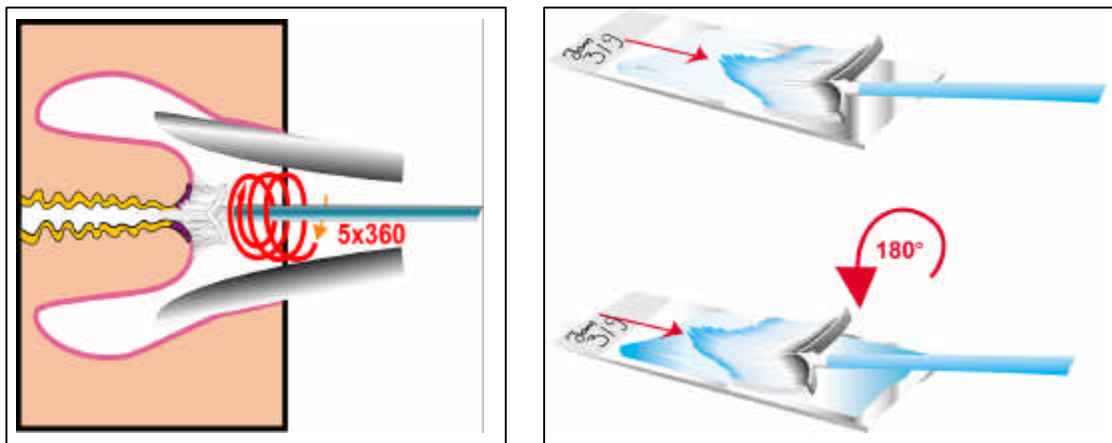
De Cervex-Brush^R verdient de voorkeur in geval van zwangerschap en gemakkelijk bloedende cervix. De combinatiemethode is aan te raden bij hoog gelegen squamocolumnaire junctie (dikwijls na de menopauze), na cervix chirurgie en bij uitgebreid ectropion van het cilindrisch epitheel.

Techniek van afname

1. Cervex-brush^R afname

Hierbij wordt tegelijk een endo- (met behulp van de lange haren) en exocervicale (met de korte haren) afname gedaan.

- De lange haren worden endocervicaal gebracht.
- De steel van de kwast wordt vijfmaal onder lichte druk en in wijzerzin om zijn as gedraaid tussen duim en wijsvinger.
- Beide zijden worden in één rechte beweging als een verfborstel afgestreeken op het draagglasje en onmiddellijk gefixeerd.

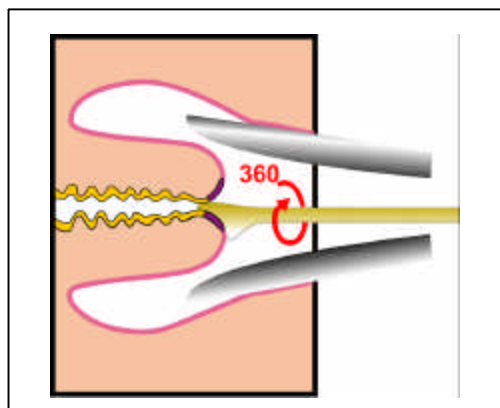


- Fixatie gebeurt onmiddellijk door het glasje op 20cm loodrecht te bespuiten. Indien dichter, dan worden de cellen weggespoten of bevroren, indien schuin, dan wordt het materiaal bijgespoten. Druppelvorming dient te worden vermeden: dus niet teveel spuiten. Een zeer snelle fixatie, binnen enkele seconden, is essentieel om uitdrogingsartefacten te vermijden.

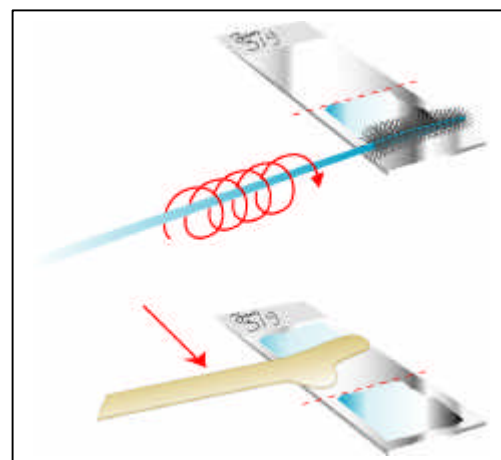
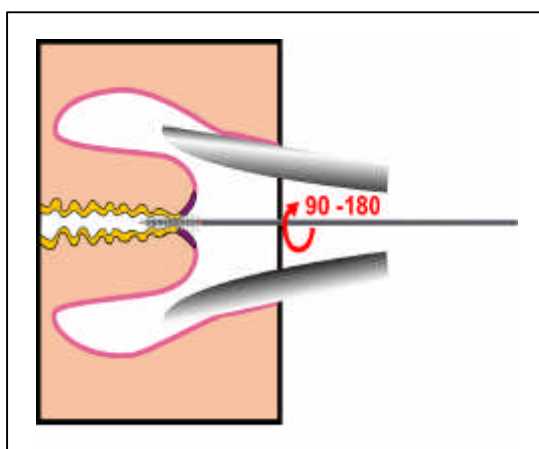


2. Combinatie van spatel en Cytobrush^R

- Neem de spatel. In principe wordt het spateluiteinde gebruikt dat het meest aangepast is aan de anatomie van de portio. Bij nullipara zal doorgaans de Aylesburrypool aangewezen zijn, bij multipara het bredere Ayre -uiteinde.
- De spatel wordt dan met de spits ter hoogte van het ostium onder zachte druk over 360° rondgedraaid. Hierbij is het nodig de handgreep tenminste éénmaal te veranderen.
- Met de spits wordt het ostium afgeschrapt en met het minder uitstekende deel het vlak van de portio. Men let er vooral op om de squamocolumnaire junctie zo volledig mogelijk te raken. Bij een ruim ectropion wordt de buitenrand van de portio afzonderlijk afgeschrapt.
- Na afname wordt de spatel eventjes opzij gelegd. Het gevaar van uitdroging is geringer als het celmateriaal samen met de mucus in contact blijft met het uitstrijkinstrument. Het uitstrijken op het glaasje gebeurt meteen na het Cytobrush^R -prelevement.



- Neem de Cytobrush^R. Het borsteltje wordt voor tweederde in het endocervicaal kanaal gebracht en zachtjes over 90 tot 180° rondgedraaid.
- De Cytobrush^R wordt onmiddellijk afgerold (en niet geveegd) over het buitenste derde van het objectglaasje.
- De spatel wordt eveneens zo vlug mogelijk afgestreeken over het middelste derde.
- Het afrollen en afwrijven gebeurt in één beweging (niet in zigzag) en zonder te drukken, zodat een gelijkmatige dunne uitstrijk wordt bekomen.



- Wanneer een dubbel staal wordt afgenomen, verdeeld over twee glaasjes (slechts zelden nodig), zal een eerste fixatie gebeuren onmiddellijk na de spatelafname, alvorens over te gaan tot de endocervicale afname.

Verzending naar het cytologisch laboratorium

Na fixatie laat men het preparaat volledig drogen . Vervolgens wordt het in een kartonnen of plasticen houder geplaatst voor verzending naar het laboratorium. Een nog nat preparaat in een plasticen mapje kan aan de randen blijven kleven. De houder wordt gemerkt met identificatiegegevens, die overeenkomen met deze op het aanvraagformulier.

Standaard aanvraagformulier bestemd voor het cytologisch laboratorium

Klinische gegevens zijn belangrijk voor een correcte interpretatie van het uitstrijkje. Het standaard formulier (zie bijlage 3) wordt zo volledig mogelijk ingevuld. De identificatiegegevens, vereist voor registratie van de cytologische data, mogen geenszins ontbreken. Er wordt aangegeven of het resultaat van het onderzoek naar een andere arts moet worden gestuurd.

Feedback over de kwaliteitsbeoordeling van het specimen

Het cytologisch rapport van het uitstrijkje, beoordeeld volgens de richtlijnen van de Werkgroep voor Uniformisatie van Cervix -Cytologie (WUCC), bevat steeds een oordeel over de kwaliteit van de uitstrijk. Iedere arts ontvangt periodiek een overzicht van de kwaliteitsbeoordelingen van de door haar/hem gemaakte uitstrijkjes, vergeleken met algemene distributies. Deze feedback, geleverd door het laboratorium of door een centraal register, moet er toe bijdragen om de gemiddelde kwaliteit van de uitstrijkjes te verbeteren.

Bijlage 5

Comparison of the quality of cervical smears obtained with the spatula & Cytobrush^R versus the Cervex-Brush^R

In order to study the differences in smear quality obtained with the two methods a review of the cytological literature was undertaken. The following outcome measures were studied: ratios of detection rates of intraepithelial lesions and the presence of endocervical cylindrical/metaplastic squamous cells in Papanicolaou smears obtained with the considered sampling methods. Crude relative risks for individual studies and weighted relative risks for the pooled studies were calculated applying the same procedure as in Bunting' meta-analysis [1996].

1. Combination spatula with extended tip & Cytobrush^R versus Cervex-Brush^R

1. A. Detection rate of cervical lesions (Table 1)

1A1. Low SIL:

- No separate study showing any significant association.
- Crude pooled analysis: significantly more lesions found with the combination method: RR=1.24 (CI=1.09-1.41).
- Weighted pooled analysis: the contrary is observed: Mantel-Haenszel RR =0.94 (CI=0.83-1.07). Nevertheless: the adjusted association is not significant.

1A2. High SIL:

- No separate study showing any significant association.
- Crude pooled analysis: no significant relation RR=0.80 (CI=0.58-1.09).
- Weighted pooled analysis: no significant relation: Mantel-Haenszel RR =1.01 (CI=0.73-1.38).

1. B. Presence of endocervical cells/transformation zone component (Table 2)

1B1. Presence of endocervical cells (EC):

- 2 separate studies (Hutchinson 92 & Svarevski 93) showing a significant association: more EC found with the combination method.
- Crude pooled analysis: significantly more EC found with the combination method: RR=1.08 (CI=1.07-1.08).
- Weighted pooled analysis: same result: RR =1.07 (CI=1.06-1.08).

1B2. Presence of metaplastic squamous cells (MSC):

- 1 separate study (Järvi 97) showing significantly more MSC with the Cervex-Brush^R
- Crude pooled analysis: significant relation RR=0.90 (CI=0.85-0.95).
- Weighted pooled analysis: same result: Mantel-Haenszel RR =0.90 (CI=0.84-0.94).

1B3. Presence of metaplastic squamous/endocervical cells (MSC/EC):

- No separate study showing any significant relation.
- Crude pooled analysis: not significant relation RR=1.01 (CI=0.98-1.03).
- Weighted pooled analysis: same result: Mantel-Haenszel RR =1.01 (CI=0.98-1.03).

Combination spatula & Cytobrush^R versus Cervex-Brush^R

2. A. Detection rate of cervical lesions (Table 4)

2A1. ASCUS and low SIL:

- 1 study showing significantly more l-SIL and ASCUS with combination (Williamson 98).
- Crude pooled analysis: significantly more l-SIL lesions found with the combination method: RR=1.13 (CI=1.03-1.24). Especially due to one study.
- Weighted pooled analysis: same result.

2A2. High SIL:

- No separate study showing any significant association.
- Crude pooled analysis: more h-SIL found with the combination, but not significant relation RR=1.18 (CI=0.93-1.51).
- Weighted pooled analysis: idem.

2. B. Presence of endocervical cells/transformation zone component (Table 5)

2B1. Presence of endocervical cells (EC):

- 1 separate study (Neinstein 92) showing a significant association: more EC found with the combination method.
- Crude pooled analysis: significantly more EC found with the combination method: RR=1.10 (CI=1.04-1.16).
- Weighted pooled analysis: same result: RR =1.06 (CI=1.00-1.06).

2B2. Presence of metaplastic squamous cells (MSC):

No studies.

2B3. Presence of metaplastic squamous/endocervical cells (MSC/EC):

- 2 studies (Svarevski 90 & 91) showing more MSC/EC with the combination.
- Crude pooled analysis: significantly more MSC/EC with the combination RR=1.04 (CI=1.03-1.06).
- Weighted pooled analysis: idem.

2. C. Quality judgement of the smear (Table 6)

- Contradictory results: 2 studies (Fokke 93, Williamson 98) show more inadequate smears with the combination (1st not significant); 2 other studies (Szarevski 90 & 91) show more inadequate smears with the Cervex-Brush^R.
- Pooled analysis: the Cervex-Brush^R smears have significantly less inadequate (adj RR=0.74; CI:0.68-0.81).

2. D. Sensitivity, specificity (compared with histology) (Table 7)

Risberg found higher specificity and comparable sensitivity for the Cervex-Brush^R, resulting in higher positive predictive value and positive likelihood ratio.

Conclusion:

More low SIL or ASCUS and smears with EC found with the combination method. Differences are not spectacular. More smears found with metaplastic cells with the Cervex-Brush^R. The Cervex-Brush^R provides also less inadequate smears and is a little bit more specific.

I propose that the Cervex-Brush^R should be considered as almost equivalent to the combination methods.

Comfort: Cervex-Brush^R offers more comfort, sampling is somehow quicker, less risk for fixation problems, less risk for bleeding.

Price of the Cervex-Brush^R comparable to the combination (9-10 BEF).

One first choice cannot be recommended. It is up to the lab or clinician to choose.

Marc Arbyn

Brussels, December 1998.

Table 1: detection of cervical lesions in smears obtained with Cytobrush & spatula with extented tip (1) versus Cervex (2)

=> RR<1 means cervex is more effective

=> RR>1 means combination is more effective

Author, Year	Ref	Outcome	combination			cervex			RR	CI low	CI up	Design	Setting	
			+ve	-ve	% +ve	+ve	-ve	% +ve						
Boon, '89	Acta Cytol	Mild	29	4.113	0,7%	14	2.613	0,5%	1,31	0,70	2,48		pop screening experienced sm takers	
Boon, '89	Acta Cytol	Severe	9	4.133	0,2%	4	2.623	0,2%	1,43	0,44	4,63		pop screening experienced sm takers	
Hutchinson, '91	J Repr Med	Mild	18	195	8,6%	21	232	8,1%	1,06	0,54	1,88	randomised	screening 2 experienced clinicians	
Hutchinson, '91	J Repr Med	Mild	26	146	15,0%	35	132	21,0%	0,71	0,39	1,05	randomised	high risk population FU smears	
Szarewski, '93	Acta Cytol	Mild	312	3.029	9,3%	380	3.448	9,9%	0,94	0,82	1,08	randomised/ period	fam plan, mostly young women experienced sm takers	
Szarewski, '93	Acta Cytol	Severe	64	3.277	1,9%	75	3.753	2,0%	0,98	0,7	1,36	"	"	
McCord, '92	Am J Obst Gyn	Mild	29	472	5,8%	31	474	6,1%	0,94	0,58	1,54	randomised	outpat clinic, pregn & n- pregn women	
Järvi, '97	Cytopathol	Mild	2	1.062	0,2%	4	955	0,4%	0,45	0,08	2,45	randomised/ day	gynecol,GP, technicians	
									crude RR	CI low	CI low	M-H RR	CI low	CI low
TOTAL mild			416	9.017	4,4%	485	7.854	5,8%	0,76	0,67	0,86	0,93	0,82	1,06
TOTAL severe			73	7.410	1,0%	79	6.376	1,2%	0,80	0,58	1,09	1,01	0,73	1,38

Table 2: detection of a TZ/EC component in smears obtained with Cytobrush & spatula with extended tip (1) versus Cervex (2)

=> RR<1 means cervex-sample contains more EC

=> RR>1 means combination-sample contains more EC

Author, Year	Ref	Outcome	combination			cervex			RR	CI low	CI up	Design	Setting	
			EC+	EC-	%+	EC+	EC-	%+						
McCord, '92	Am J Obst Gyn	EC	465	36	92,8%	454	51	89,9%	1,03	0,99	1,07	randomised	outpat clinic, pregn & n-pregn women	
Hutchinson, '91	J Repr Med	EC	247	12	95,3%	251	57	81,6%	1,17	1,1	1,24			
Hutchinson, '91	J Repr Med	MSC	129	130	50,0%	166	142	53,9%	0,93	0,79	1,08			
Szarewski, '93	Acta Cytol	EC	3.097	244	92,7%	3.202	626	83,6%	1,11	1,09	1,13	randomised/ period	fam plan, mostly young women experienced sm takers	
Järvi, '97	Cytopathol	EC	714	30	96,0%	640	31	95,4%	1,01	0,98	1,03	randomised/ day	gynecol,GP,technicians <50y	
Järvi, '97	Cytopathol	EC	270	48	84,9%	230	60	79,3%	1,07	0,99	1,15	randomised/ day	gynecol,GP,technicians >=50 y	
Järvi, '97	Cytopathol	MSC	490	254	65,9%	518	153	77,2%	0,85	0,8	0,91	randomised/ day	gynecol,GP,technicians <50y	
Järvi, '97	Cytopathol	MSC	192	126	60,4%	185	105	63,8%	0,95	0,84	1,07	randomised/ day	gynecol,GP,technicians >=50 y	
Järvi, '97	Cytopathol	EC/MSC	717	27	96,4%	648	23	96,6%	1,00	0,98	1,02	randomised/ day	gynecol,GP,technicians <50y	
Järvi, '97	Cytopathol	EC/MSC	274	44	86,2%	241	49	83,1%	1,04	0,97	1,11	randomised/ day	gynecol,GP,technicians >=50 y	
Boon, '89	Acta Cytol	EC present	4.110	32	99,2%	2.512	115	95,6%	1,04	1,03	1,05			
									crude RR	CI low	CI low	M-H RR	CI low	CI low
TOT EC present			8.903	402	95,7%	7.289	940	88,6%	1,08	1,07	1,08	1,07	1,06	1,08
Tot Metapl present			811	509	61,5%	869	400	68,5%	0,90	0,85	0,95	0,9	0,84	0,94
TOT EC/metapl present			991	71	93,3%	889	72	92,5%	1,01	0,98	1,03	1,01	0,98	1,03

Table 3: distribution of quality judgments of smears obtained with Cytobrush & spatula with extended tip (1) versus Cervex (2)

=> RR<1 means cervex-sample less inadequate

=> RR>1 means combination-sample less inadequate

Author, Year	Ref	Outcome	combination			cervex			RR	CI low	CI up	Design	Setting
			inad	n inad	% inad	inad	n inad	% inad					
Szarewski, '93	Acta Cytol	% inad	79	3.262	2,4%	119	3.709	3,1%	1,31	0,99	1,74	randomised/ period	GP'practice, mostly screening, sometimes clinic+

Table 4: detection of cervical lesions in smears obtained with Cytobrush & spatula (1) versus Cervex (2)

=> RR<1 means cervex is more effective
=> RR>1 means combination is more effective

Author, year	Journal	Outcome	combination			cervex			RR	CI low	CI up	Design	Setting	
			+ve	-ve	% +ve	+ve	-ve	% +ve						
Fokke, '93	Eu J Obst Gyn & Repr Biol	Mild dyspl.	5	87	5,4%	8	82	8,9%	0,61	0,21	1,8			
Szarewski, '90	Genitourin Med	Mild dyspl.	400	1.369	22,6%	401	1.400	22,3%	1,02	0,9	1,15	randomised/period	mostly young wom genitourin clinic	
Szarewski, '91	Acta Cytol	LSIL	23	358	6,0%	30	391	7,1%	0,85	0,5	1,43	alternated/period	FU after laser trea exp takers	
Szarewski, '91	Acta Cytol	HSIL	9	372	2,4%	9	412	2,1%	1,10	0,44	2,75	"	"	
Williamson, '97	Cytopathol	ASCUS	1.165	13.034	8,2%	992	13.554	6,8%	1,20	1,11	1,31	NR	GP practice, mostly screening, sometimes clinic+	
Williamson, '97	Cytopathol	LSIL	409	13.790	2,9%	321	14.225	2,2%	1,31	1,13	1,51	"	"	
Williamson, '97	Cytopathol	HSIL	129	14.070	0,9%	111	14.435	0,8%	1,19	0,92	1,53	"	"	
									crude RR	CI low	CI low	M-H RR	CI low	CI low
TOTAL ASCUS			1.165	13.034	8,2%	992	13.554	6,8%	1,20	1,11	1,31			
TOTAL LSIL			837	15.604	5,1%	760	16.098	4,5%	1,13	1,03	1,24	1,13	1,03	1,24
TOTAL hSIL			138	14.442	0,9%	120	14.847	0,8%	1,18	0,93	1,51	1,18	0,93	1,51

Table 5: detection of a TZ/EC component in smears obtained with Cytobrush & spatula (1) versus Cervex (2)

=> RR<1 means cervex-sample contains more EC
=> RR>1 means combination-sample contains more EC

Author, year	Journal	Outcome	combination			cervex			RR	CI low	CI up	Design	Setting	
			EC+	EC-	%+	EC+	EC-	%+						
Neinstein, '92	J Ad Health	EC	77	7	91,7%	59	22	72,8%	1,26	1,09	1,46	randomised	Adolescent clinic	
Risberg, '97	J Reprod Med	EC	77	19	80,2%	84	33	71,8%	1,12	0,96	1,3	randomised	Referred cases for biopsy	
Cannon, '93	Obstet Gynecol	EC	115	17	87,1%	144	33	81,4%	1,07	0,97	1,18	randomised	clinic gynecol/obstet (>1/3 pregnant women)	
Cannon, '93	Obstet Gynecol	EC >=mod	86	46	65,2%	107	70	60,5%	1,08	0,91	1,28	"	"	
Cannon, '93	Obstet Gynecol	EC	43	3	93,5%	58	9	86,6%	1,08	0,96	1,22	"	pregnant women (part of women in previous records)	
Cannon, '93	Obstet Gynecol	EC >=mod	37	9	80,4%	50	17	74,6%	1,08	0,88	1,32	"	"	
Kavak, '95	Au NZ J Obst Gyn	EC	80	31	72,1%	88	22	80,0%	0,90	0,76	1,01	randomised	clinic gynecol/obstet (>1/3 pregnant women)	
Kavak, '95	Au NZ J Obst Gyn	EC >=mod	57	54	51,4%	73	37	66,4%	0,77	0,62	0,97	"	"	
Szarewski, '90	Genitourin Med	EC/MS	1.672	97	94,5%	1.639	162	91,0%	1,04	1,02	1,06	alternated/ period	mostly young wom genitourin clinic	
Szarewski, '90	Acta Cytol	EC/MS	360	21	94,5%	374	47	88,8%	1,06	1,02	1,11	alternated/ period	FU after laser trea exp takers	
Fokke, '93	Eu J Obst Gyn & Repr Biol	EC	82	10	89,1%	77	13	85,6%	1,04	0,93	1,16			
Sparrow, '97	NZ Med J	EC	95	2	97,9%	76	5	93,8%	1,04	0,98	1,11	randomised	Sexual health service clinic	
									crude RR	CI low	CI low	M-H RR	CI low	CI low
TOT EC present			569	96	85,6%	586	169	77,6%	1,10	1,04	1,16	1,06	1,00	1,12
TOT EC>=moderate			180	109	62,3%	230	124	65,0%	0,96	0,85	1,08	0,97	0,86	1,09
TOT EC/metapl present			2.032	118	94,5%	2.013	209	90,6%	1,04	1,03	1,06	1,04	1,03	1,06

Table 6: distribution of quality judgments of smears obtained with Cytobrush & spatula (1) versus Cervex (2)

=> RR<1 means cervex-sample less inadequate
=> RR>1 means combination-sample less inadequate

Author, year	Journal	Outcome	combination			cervex			RR	CI low	CI up	Design	Setting	
			inad	n inad	% inad	inad	n inad	% inad						
Williamsom, '98	Acta Cytol	% inad	1.154	13.045	8,1%	827	13.719	5,7%	0,70	0,64	0,76	not randomised	GP practice, mostly screening, sometimes clinic+	
Szarewski, '90	Genitourin Med	% inad	35	1.734	2,0%	62	1.739	3,4%	1,74	1,16	2,62	alternated/ period	mostly young wom genitourin clinic	
Szarewski, '91	Acta Cytol	% inad	1	380	0,3%	17	404	4,0%	15,38	2,06	115,06	alternated/ period	FU after laser trea exp takers	
Fokke, '93	Eu J Obst Gyn & Repr Biol	% poor	6	86	6,5%	2	88	2,2%	0,34	0,07	1,64	randomised	gynecol clinic	
									crude RR	CI low	CI low	M-H RR	CI low	CI low
TOTAL POOR/INAD			1.196	15.245	7,3%	908	15.950	5,4%	1,35	0,21	1,80	0,74	0,68	0,81

Table 7: sensitivity, specificity, positive predictive value and positive likelihood ratio of smears obtained with Cytobrush & spatula (1) versus Cervex (2) for the detection of high grade SIL as compared with histology

Author, year	Journal	Outcome		Cyt+His+	Cyt-His+	Cyt+His-	Cyt-His-	TOT	SE	SP	PPV	PLR	Design	Setting
Risberg, '97	J Reprod Med	HSIL	Cervex	46	28	2	41	117	62,2%	95,3%	95,8%	13,4	randomised	Referred cases for biopsy
"	"	"	Sp/Cybr	35	21	3	37	96	62,5%	92,5%	92,1%	8,3	"	"
p for H ₀ : cervex & spat/cyt.brush smears equally valid									0,97	0,59	0,46			

Bijlage 6.**Leden van de werkgroep Sampling**

Dr. Georges Albertyn
Voorzitter van de Werkgroep
Gynaecoloog
Academisch Ziekenhuis St.-Augustinus, Antwerpen-Wilrijk
Contactadres: Accacialaan 5, 2020 Antwerpen

Dr. MSc. Marc Arbyn
Verslaggever van de Werkgroep en auteur van het eindverslag
Epidemioloog
Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid
J. Wytsmanstraat 14
1050 Brussel

Dr. Claire Bourgain
Patholoog
Laboratorium voor Cytodiagnostiek
Vrije Universiteit Brussel
Laarbeeklaan 101
1080 Brussel

Prof. Dr. Frank Buntinx
Huisarts
Eenheid Klinische Epidemiologie
Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde
Katholieke Universiteit Leuven
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven

Prof. Dr. Marc Dhont
Gynaecoloog
Diensthoofd Gynaecologie en Verloskunde
Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent

Prof. Dr. Maria Drijkoningen
Patholoog
Laboratorium voor Pathologie
St-Rafaël Ziekenhuis, Katholieke Universiteit Leuven
Minderbroederstraat 12
3000 Leuven

Dr. Patrick Neven
Gynaecoloog
Kliniek St.-Jan
Broekstraat 114
1000 Brussel

Dr. Louis Thienpont
Patholoog
Onze-Lieve-Vrouwe Ziekenhuis
Moorselbaan 164
9300 Aalst

Prof. Dr. Peter Vandam
Gynaecoloog-oncoloog
Academisch Ziekenhuis St.-Augustinus,
Contactadres: Prins Boudewijnlaan 91
2600 Berchem

Prof. Dr. Herman Van Oyen
Epidemioloog
Diensthoofd Afdeling Epidemiologie
Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid
J. Wytsmanstraat 14
1050 Brussel

Prof. Dr. Ignace Vergote
Gynaecoloog-oncoloog
Universitair Ziekenhuis Leuven – Gasthuisberg
Herenstraat 49
3000 Leuven

Bijlage 7**Lijst van gebruikte afkortingen**

AGUS	atypical glandular cells of unspecified significance
ASCUS	atypical squamous cells of unspecified significance
EC	endocervicaal
FU	follow-up
HPV	Humaan Papillomavirus
H-SIL	High grade squamous intraepithelial lesion
L-SIL	Low grade squamous intraepithelial lesion
MSC	Metaplastic squamous cells
RR	Relative risk
TZ	transformatiezone
SCJ	squamo-columnaire junctie
VACK	Vlaamse Advies-Commissie voor Kankerpreventie
WIV	Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid
WUCC	Werkgroep voor Uniformisatie van Cervix-Cytologie