

Een normaal uitstrijkje en toch baarmoederhalskanker

R. W. M. GIARD EN F. T. BOSMAN

Het maken van uitstrijkjes voor het opsporen van (pre-)neoplastische en infectieuze afwijkingen van de baarmoederhals is gemeengoed geworden. Zo werden in Nederland in 1991 ruim 900.000 strijkjes beoordeeld. Zowel de vrouw bij wie dit onderzoek is verricht als haar arts verwacht dat de uitkomst van deze diagnostische test de toestand van de cervix betrouwbaar weerspiegelt. Dat dit niet altijd het geval is, toont de volgende ziekte-geschiedenis.¹

Patiënt A, een 24 jaar oude vrouw, bezoekt haar huisarts wegens contactbloedingen. Deze maakt een cervixuitstrijkje, waarbij het cytodiagnostisch laboratorium als diagnose 'Pap-klasse II' afgeeft. Na enkele maanden bestaan de klachten echter nog steeds. Weer wordt er een uitstrijkje gemaakt, met hetzelfde resultaat. Nogmaals wordt patiënte gerustgesteld. Als de klachten de daaropvolgende 2 jaar toenemen en ook de derde uitstrijkje weer de diagnose 'Pap-klasse II' oplevert, verzoekt zij om doorverwijzing naar een gynaecoloog.

Bij het gynaecologisch onderzoek wordt een afwijkende portio gezien. Biopten uit de afwijkingen tonen een plaveiselcelcarcinoom, waarna een operatie volgens Wertheim volgt met als definitieve pathologische stadiëring stadium IB.

Op grond van deze voor haar zeer onaangename ontknoping klaagt patiënte de verantwoordelijke patholoog aan bij het Medisch Tuchtcollege. Het betreffende laboratorium blijkt echter aan alle vigerende kwaliteitsnormen te voldoen en de klacht wordt daarom niet ontvankelijk verklaard. Het tuchtcollege voegt aan deze uitspraak nog toe, dat het bekend moet worden verondersteld dat deze test een bepaald percentage fout-negatieve uitkomsten geeft en dat daarmee in de praktijk rekening dient te worden gehouden.

Gesteund door vrouwenorganisaties start patiënte geruime tijd later een civiele procedure tegen het desbetreffende laboratorium.

Dergelijke incidenten roepen een aantal vragen op. Hoe vaak komen fout-negatieve uitslagen bij deze vorm van diagnostiek voor? Wat is daarvan de oorzaak? Is er wat tegen te doen? Welke betrouwbaarheid van cytodiagnostiek van de cervix is haalbaar? Hoe kan deze diagnostische test, gegeven zijn eigenschappen, op de juiste wijze worden gebruikt?

DE FOUT-NEGATIEVE UITSTRIJKEN: FREQUENTIE EN OORZAKEN

Dankzij het bestaan van een landelijk registratiesysteem voor cel- en weefseldiagnostiek (stichting Patholo-

Zie ook de artikelen op bl. 2305, 2307, 2323, 2327 en 2338.

gisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA)) kan met behulp van een zoekvraag in de databank een schatting worden gemaakt van de frequentie van de fout-negatieve resultaten van baarmoederhalscytologie bij cervixcarcinoom voor Nederland.² Uit tabel 1 blijkt dat bij circa 13% van de uitstrijkjes van vrouwen met cervixcarcinoom de afwijking niet wordt gedetecteerd (95%-betrouwbaarheidsinterval van deze schatting: 9,8-16,8). Extrapolatie van dit percentage fout-negatieven op een jaarlijks aantal van omstreeks 700 nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker, betekent dat de ziekte bij circa 90 vrouwen niet wordt herkend.

In de vrij schaarse literatuur over dit probleem worden uiteenlopende percentages fout-negatieve beoordelingen gegeven, liggend tussen 0 en 66. In een Nederlands onderzoek naar fout-negatieve uitstrijkjes bij bevolkingsonderzoek werd een kans van 17% op fout-negatieve uitkomsten geconstateerd.³ Doordat de onderzochte groepen en de onderzoeksmethoden in de diverse artikelen verschillen, zijn de gepubliceerde uitkomsten niet generaliseerbaar en evenmin zonder meer onderling te vergelijken. Wel kan in redelijkheid gesteld worden dat er een aanzienlijke kans op 'missers' bestaat, die ten minste in de orde van 10-20% ligt. Dit brengt ons bij de tweede vraag: welke oorzaken liggen aan deze misclassificaties ten grondslag?

De redenen voor onjuiste classificaties kunnen in 2 groepen worden verdeeld: technische en biologische. Wat betreft de technische aspecten geldt dat in elk van de schakels in een lange keten iets mis kan gaan (monsterafneming, het uitstrijken op glaasjes, het fixeren, kleuren en beoordelen van de preparaten en ten slotte het rapporteren). Wanneer fout-negatieve uitstrijken systematisch worden opgespoord en opnieuw, bij voorkeur 'blind', door meerdere ervaren analisten en pathologen worden beoordeeld, blijkt een aanzienlijk deel van de missers op een beoordelingsfout te berusten en blijken de afwijkende cellen achteraf wel degelijk in de uitstrijk aanwezig te zijn. In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de uitkomsten van dergelijke onderzoeken.

Een gedeelte van de fout-negatieve uitkomsten valt echter niet door een beoordelingsfout te verklaren. Een monsterafnemingsfout kan dan de oorzaak zijn: het afgenomen materiaal was niet representatief voor de in de cervix aanwezige afwijking. Het afnemen van een geschikt monster vergt vaardigheid en een geschikt instrument. Van deze twee is vaardigheid het belangrijkste.⁹

St. Clara Ziekenhuis, afd. Klinische Pathologie, Olympiaweg 350, 3078 HT Rotterdam.

Dr. R. W. M. Giard, patholoog-klinisch epidemioloog (tevens: Ikazia Ziekenhuis, afd. Klinische Pathologie, Rotterdam en Rijksuniversiteit, sectie Medische Besliskunde, Leiden).

Erasmus Universiteit, Instituut voor Pathologie, Rotterdam.

Prof. dr. F. T. Bosman, patholoog.

Correspondentie-adres: dr. R. W. M. Giard.

TABEL 1. Het aantal fout-negatieve uitslagen van cervixcytologie in verband met carcinoom bij vrouwen bij wie in 1990 de diagnose 'cervixcarcinoom' voor het eerst werd gesteld

leeftijd (jaar)	totaal aantal cervix-carcinomen	geen uitstrijk bekend	wel uitstrijk bekend	fout-negatief (%)
20-29	35	7	28	3 (10,7)
30-39	165	54	111	14 (12,6)
40-49	128	51	77	15 (19,5)
50-59	106	68	38	4 (10,5)
60-69	120	60	60	4 (6,7)
70-79	108	71	37	6 (16,2)
80-89	28	19	9	2 (22,2)
totaal	690	330	360	48 (13,3)

Bron: stichting Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA).

TABEL 2. Het aantal fout-negatieve uitslagen van cervixcytologie in verband met carcinoom dat bij microscopische herbeoordeling alsnog werd onderkend

eerste auteur	jaar van publikatie	fout-negatief	
		%	bij herbeoordeling alsnog afwijkend (%)
Morell ⁴	1982	20	6
Paterson ⁵	1984	18	58
Benoit ⁶	1984	41	-
Attwood ⁷	1985	86	66
Mitchell ⁸	1990	13	55

Een andere oorzaak van fout-negatieve uitslagen ligt in de biologische eigenschappen van het ziekteproces zelf besloten. Tussen de afgenomen cellen kunnen tumorcellen op het glaasje aanwezig zijn die zich morfologisch niet of nauwelijks van normale cellen onderscheiden, waardoor ze niet herkend worden. Het ontstaan van een kankercel is immers een geleidelijk proces, dat niet in omschreven en eenduidig te detecteren stappen verloopt. Een beperking van morfologische diagnostiek op losse cellen is verder dat de diagnose '(pre)maligne afwijking' of 'kanker' uitsluitend op celkenmerken moet worden gesteld, terwijl bij histologisch onderzoek celkenmerken en weefselarchitectuur samen worden gehanteerd voor die diagnose.

Het ideaal van een 100%-gevoeligheid van cervixcytologie is eenvoudig niet haalbaar, hoe correct alle stappen in het diagnostisch proces ook worden uitgevoerd en hoezeer deze ook met alle mogelijke kwaliteitszorg worden omringd. Dit is echter geen reden voor diagnostisch defaultisme. Met cervixcytologische diagnostiek kan wel degelijk het grootste deel van de (pre)neoplastische afwijkingen worden opgespoord. Daarom zal de gebruiker de mogelijkheden en beperkingen van deze test goed moeten kennen en de diagnostische strategie daarop moeten baseren.

De vraag wat er met deze vorm van diagnostiek maximaal haalbaar is, kan niet exact worden beantwoord. De accuratesse van cervixcytologische diagnostiek wordt vooral bepaald door nauwelijks te beïnvloeden

den menselijke en biologische factoren. Er is geen sprake van een door een goed af te stellen machine gegenereerde laboratoriumuitslag. Daarom ligt de benadering van dit probleem anders: er moet nauwkeurig geformuleerd worden onder welke omstandigheden de kans op optimale diagnostiek gewaarborgd is. De aanvragende arts moet vervolgens, zich baserend op (kwantitatieve) kennis van testeigenschappen en op de indicatiestelling voor het onderzoek, de uitkomst zorgvuldig interpreteren.

PROCES- EN UITKOMSTTOETSING BIJ CERVIXCYTOLOGIE

Kwaliteitsbewaking van cervixcytologie kent 2 benaderingsmogelijkheden: procesbewaking en uitkomsttoetsing. Het eerste aspect, de procesbewaking, volgt uit wat hiervoor al werd aangeduid: deze bewaking moet voor elke stap in de diagnostische procedure maximale zorgvuldigheid van handelen waarborgen. Wat daarbij allemaal komt kijken, is uitvoerig behandeld in recente publikaties.^{10,11} Buiten de kring van pathologen en analisten is het nauwelijks bekend dat deze procesbewaking het laboratorium veel tijd en energie kost, evenals het opleiden en voortdurend controleren van cytologische analisten die de preparaten screenen. Een cytodiagnostisch medewerker die de MLO- of HLO-analistenopleiding heeft gevolgd, is nog onvoldoende geoefend in de cytologische diagnostiek. Een aanvullend leerproces van 1 tot 2 jaar is nodig voordat de analist tot zelfstandig werken in staat is. Dit vergt vele uren van intensieve begeleiding. Het laten circuleren van een voldoende aantal afwijkende preparaten onder analisten, het voortdurend toetsen van de praktische en theoretische kennis, het regelmatig controleren hoeveel afwijkingen er gemiddeld per analist worden gevonden etc. vraagt ook veel tijd van de verantwoordelijke analisten en pathologen.

Het tweede aspect is de toetsing van de uitkomsten van de test. Teneinde te weten hoe groot de kans op misclassificaties is, moet men in elk laboratorium regelmatig de uitkomsten van series achtereenvolgende uitstrijken vergelijken met de afloop, dat wil zeggen met de uiteindelijk gestelde ('ware') diagnose. Daartoe is het nodig dat van iedere patiënt cytologische en histologische follow-up-gegevens en soms klinische gegevens verzameld worden. Vervolgens worden de uitkomsten van cytologische diagnostiek in een kruistabel vergeleken met de verkregen einddiagnose. Een voorbeeld van een dergelijke staat wordt in tabel 3 gegeven.¹² Hieruit kan de kans op een fout-negatief en een fout-positief testresultaat worden afgeleid. In het getoonde voorbeeld bestaat een fout-negatiefkans van 15% (21 uitstrijkjes met Pap-klasse I of II bij 142 patiënten met ten minste matige dysplasie) en een fout-positiefkans van 7% (237 uitstrijkjes bij 3629 patiënten). Deze tabel biedt ook de mogelijkheid bij iedere diagnostische categorie het vermogen tot het maken van onderscheid tussen afwijkende en niet-afwijkende preparaten door middel van een waarschijnlijkheidsquotiënt aan te geven.¹³

INDICATIESTELLING EN INTERPRETATIE
De resultaten van de beschreven uitkomsttoetsing kun-

TABEL 3. Voorbeeld van een kruistabel voor de evaluatie van de uitslagen van cervixcytologie¹²

latere diagnose	Pap-klasse						totaal
	I	II	III A	III B	IV	V	
≥ CIN II*	7	14	68	37	14	2	142
≤ CIN I†	2555	837	218	17	2	0	3629
	2562	851	286	54	16	2	3771

CIN = cervicale intra-epitheliale neoplasie.

*CIN II: matige dysplasie van het epitheel.

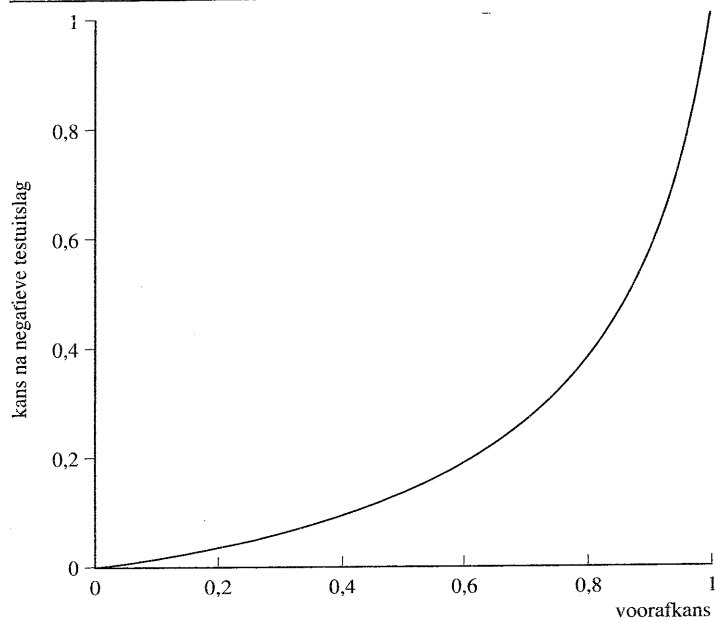
†CIN I: lichte dysplasie van het epitheel.

nen voor 2 verschillende doeleinden worden gebruikt: het beoordelen van de geschiktheid van de test voor de beoogde diagnostische doelstelling en de interpretatie van de uitkomst.

Een test wordt gebruikt voor het opsporen, aantonen of uitsluiten van ziekte. Dit onderscheid is niet van academisch belang, maar bepaalt in belangrijke mate welke eisen bij voorbaat aan de test gesteld zullen moeten worden.¹⁴ Opsporing omvat toepassing van een test bij individuen zonder symptomen (screening, 'case-finding'). Ter vermijding van onnodig onderzoek zal vooral de specificiteit hoog moeten zijn. Het aantonen van ziekte vraagt primair een hoge specificiteit, terwijl voor het uitsluiten van ziekte een hoge sensitiviteit (dus een lage fout-negatiefkans) noodzakelijk is.

Het vrij hoge percentage fout-negatieve uitkomsten in de hiervoor genoemde onderzoeken geeft al aan dat het uitstrijkje minder geschikt is om – zeker bij individuen met symptomen – ziekte met voldoende zekerheid uit te sluiten. Ook qua specificiteit scoort het uitstrijkje niet hoog genoeg. Vandaar dat voor 'zekere' diagnostiek van cervixafwijkingen altijd colposcopie met histopathologisch onderzoek van bipten nodig is. Gebruikt men onderzoek van het uitstrijkje als opsporingstest, dan moet men dit met tussenpozen herhalen om zo de gevoeligheid te vergroten, maar de sensitiviteit is daarmee, zoals uit de beschreven ziektegeschiedenis blijkt, niet op 100% te krijgen.

De tweede doelstelling van uitkomsttoetsing is de informatie te verschaffen die nodig is om een testuitslag op de juiste wijze te kunnen interpreteren. Immers, kennis van de gevoeligheid en de specificiteit van een test en de kans op ziekte in de geteste groep personen maakt het mogelijk met de regel van Bayes de kans te berekenen op de aan- of afwezigheid van ziekte gegeven het testresultaat. Een veel gemaakte fout is het onjuist interpreteren van een normale (negatieve) uitslag. Bij een negatief resultaat bestaat vanwege de imperfectie van de test altijd nog enige kans op de ziekte.¹⁵ Deze kans is een functie van de zogenaamde voorafkans of prevalentie van de ziekte waarnaar wordt gezocht; in de figuur is die kans grafisch weergegeven. Bij de beschreven casus bestond op grond van de klachten (persisterende contactbloedingen) al bij voorbaat een grote kans op cervixcarcinoom, op basis waarvan de aanvrager tot betere interpretatie van de uitkomst had moeten komen.



Relatie tussen de 'voorafkans' op cervixcarcinoom en de kans dat bij een negatieve uitslag van het cervixuitstrijkje toch baarmoederhalskanker aanwezig is, uitgaande van een test met een gevoeligheid van 85% en een specificiteit van 96%.

CONCLUSIES

Het missen van een ernstige (pre)neoplastische afwijking aan de baarmoederhals door een fout-negatief uitstrijkje is voor de betrokken vrouw een afschuwelijke ervaring en brengt de arts die zoiets in de praktijk heeft meegemaakt in onzekerheid. Doorgaans is er daarbij echter geen sprake van wanprestatie van het betreffende cytologische laboratorium. Er heersen nog veel niet-realistische verwachtingen ten aanzien van de diagnostische kwaliteiten van het onderzoek van het uitstrijkje. Ook wordt de uitslag van dit onderzoek gebruikt voor doeleinden (zoals het uitsluiten van ziekte) waarvoor dit diagnosticum niet primair bedoeld en ook minder geschikt is.

Het verantwoord gebruik van uitstrijkjes berust op procesbewaking, uitkomsttoetsing en testinterpretatie. Er is op die terreinen een gemeenschappelijke verantwoordelijkheid van het laboratorium en de behandelend arts. Voor een correct gebruik van deze test is vereist dat

- er een goed samenspel is tussen arts en laboratorium, waarbij de aanvrager zorg draagt voor adequate klinische informatie, waaronder de indicatie van het onderzoek, de klinische bevindingen en de vraagstelling;
- het cytologisch laboratorium maatregelen toepast die een voldoende kwaliteitsniveau garanderen;
- er regelmatig (bijvoorbeeld ten minste tweejaarlijks) uitkomsttoetsing wordt verricht, waarvan de resultaten worden gerapporteerd aan de inzendende artsen;
- de uitkomst zorgvuldig wordt geïnterpreteerd, waarbij de clinicus dient te bedenken dat het uitstrijkje slechts een onderdeel is van het totale diagnostische proces. Juiste interpretatie vraagt kennis van de a priori-kans op ernstige afwijkingen en kennis van de eigenschappen van de test.

Ook al is het beoordelen van een uitstrijkje geen

perfect diagnosticum, het blijft een zeer bruikbaar en weinig belastend onderzoek, waarmee voorstadia van cervixcarcinoom kunnen worden opgespoord en het carcinoom kan worden voorkomen.

LITERATUUR

- 1 Medisch Tuchtcollege te Amsterdam, 1987 (nummer 87119B).
- 2 Vooy's GP, Casparie-van Velsen IAMG, Peters FATM, Beck HLM. National registry of cervical diagnoses in the Netherlands. *Acta Cytol* (Baltimore) 1989; 33: 825-30.
- 3 Graaf Y van der, Vooy's GP. False negative rate in cervical cytology. *J Clin Pathol* 1987; 40: 438-42.
- 4 Morell ND, Taylor JR, Snyder RN, Ziel HK, Saltz A, Willie S. False-negative cytology rates in patients in whom invasive cervical cancer subsequently developed. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 41-5.
- 5 Paterson MEL, Peel KR, Joslin CAF. Cervical smear histories of 500 women with invasive cervical cancer in Yorkshire. *Br Med J* 1984; 289: 896-8.
- 6 Benoit AG, Krepart GV, Lotocki RJ. Results of prior cytologic screening in patients with a diagnosis of stage I carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 690-4.

- 7 Attwood ME, Woodman CBJ, Luesly D, Jordan JA. Previous cytology in patients with invasive carcinoma of the cervix. *Acta Cytol* (Baltimore) 1985; 29: 108-10.
- 8 Mitchell H, Medley G, Giles G. Cervical cancers diagnosed after negative results on cervical cytology: perspective in the 1980s. *Br Med J* 1990; 300: 1622-6.
- 9 Wolfendale M. Cervical samplers. Most important variable is probably the operator's skill. *Br Med J* 1991; 302: 1554-5.
- 10 Council on scientific affairs. Quality assurance in cervical cytology. *JAMA* 1989; 262: 1672-9.
- 11 Paris AL. Conference on the state of the art in quality control measures for diagnostic cytology laboratories. *Acta Cytol* (Baltimore) 1989; 33: 423-6.
- 12 Giard RWM, Hermans J. The evaluation of cervical cytology with likelihood ratios. *Cytopathology* (ter perse).
- 13 Giard RWM, Hermans J. The interpretation of diagnostic cytology with likelihood ratios. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 852-4.
- 14 Feinstein AR. Clinical epidemiology. The architecture of clinical research. Ch 25. Philadelphia: WB Saunders, 1985: 609-15.
- 15 Gorry AS, Pauker SG, Schwartz WB. The diagnostic importance of a normal finding. *N Engl J Med* 1978; 298: 486-9.

Aanvaard op 22 juni 1992

Capita selecta

Het nut van antibiotica bij acute keelpijn

M. DE MEYERE, I. MERVIELDE EN M. BOGAERT

Sinds de jaren vijftig was het gebruikelijk om iedere angina waarvan men vermoedde dat β -hemolytische streptokokken uit groep A (GABHS) de veroorzakers waren, met penicilline te behandelen; dit vooral om acuut reuma en acute poststreptokokken-glomerulonefritis te voorkomen.¹⁻³ In de jaren zeventig en tachtig zag men een enorme vermindering van het aantal gevallen van acuut reuma in de westerse landen. Men sprak openlijk van een 'vanishing disease' en een 'virtual disappearance' van acuut reuma.^{4,5} Vooral de Europese school trok hieruit de logische conclusie en bepleitte dan ook om in de regel geen antibiotica toe te dienen bij acute keelpijn.⁶⁻¹⁰

In de tweede helft van de jaren tachtig doken twee nieuwe elementen op die de discussie weer deden opvlammen. Er deden zich enkele beperkte opflakeringen voor van acuut reuma in de Verenigde Staten,¹¹⁻¹⁵ en zelfs één in Europa.¹⁶ Dit was koren op de molen van de auteurs die pleitten voor een systematische toediening van penicilline bij angina met vermoeden van GABHS.^{4,17,18} Ook in Europa gaan stemmen op ter ondersteuning van deze optie.^{19,20} Daarnaast verschenen recentelijk enkele methodologisch verantwoorde onderzoeken die bewezen dat het vroegtijdig starten met

antibioticoediening bij GABHS-angina het klinische verloop gunstig beïnvloedt.²¹⁻²³

In dit artikel willen wij een evaluatie maken van de argumenten die aangevoerd worden voor penicillinetoe-diening bij acute keelpijn, en meer speciaal bij GABHS-angina.

VOORKOMEN ANTIBIOTICA ACUUT REUMA?

Evaluatie van de onderzoeken. In de jaren vijftig publiceerde een team militaire artsen de resultaten van preventieprogramma's voor acuut reuma (Fort Warren-onderzoeken), waarbij zij ervan uitgaan dat de frequentie van acuut reuma na GABHS-angina ongeveer 3% is. Zij besluiten dat vroegtijdig toedienen van penicilline bij GABHS-angina de frequentie van acuut reuma kan drukken van 3% naar 0,2%. Tot nog toe zijn deze effectonderzoeken nog altijd de basis waarop gesteund wordt om antibiotica te starten bij GABHS-angina (tabel).²⁴⁻²⁹ Hierbij zijn enkele methodologische bedenkingen echter noodzakelijk. Al deze onderzoeken werden uitgevoerd in een sterk geselecteerde groep: jonge, mannelijke recruten in een kamp van 8000 personen (dus met 'overcrowding' en grote 'turn-over'). Geen enkel onderzoek gebeurde dubbelblind. Slechts 2 van de 6 onderzoeken gaan over primaire preventie van acuut reuma.^{26,27} Drie onderzoeken gaan over patiënten, waarbij patiënten met acuut reuma zijn inbegrepen (primaire en secundaire preventie).^{24,25,28} Slechts in 1 van die onderzoeken vindt men een statistisch significant verschil ten voordele van de penicillinegroep.²⁴

Universitair Ziekenhuis, De Pintelaan 185, 9000 Gent, België.
Centrum voor Huisartsopleiding: M. De Meyere, huisarts.
Faculteit voor Psychologische en Pedagogische Wetenschappen: I. Mervielde, psycholoog.
Heymans Instituut voor Farmacologie en Farmacotherapie: prof. M. Bogaert, klinische farmacoloog.
Correspondentie-adres: M. De Meyere.