

# De afnamekwaliteit van cervixuitstrijkjes

## Citation for published version (APA):

Buntinx, F. (1992). *De afnamekwaliteit van cervixuitstrijkjes*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Thesis Publishers. <https://doi.org/10.26481/dis.19920220fb>

## Document status and date:

Published: 01/01/1992

## DOI:

[10.26481/dis.19920220fb](https://doi.org/10.26481/dis.19920220fb)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SAMENVATTING

In het kader van de onderzoekslijn waarover in dit proefschrift gerapporteerd wordt, werd een systematisch literatuuronderzoek verricht naar verbanden tussen kwaliteitskenmerken van cervixuitstrijkjes en het vinden van pathologie en naar het belang van allerlei factoren op deze afnamekwaliteit (hoofdstuk 1 en 2). Daarbij werd gebruik gemaakt van analysetechnieken die de laatste jaren onder de naam meta-analyse steeds meer ingang vinden in de medische literatuur. De hierbij gebruikte methoden werden uitvoerig beschreven in een methodologische kanttekening (hoofdstuk 3).

Duidelijk is dat uitstrijkjes ofwel metaplastische cellen, ofwel een combinatie van endocervicale en plaveiselcellen dienen te bevatten opdat aangenomen kan worden dat de overgangszone tenminste geraakt werd. Men is echter nooit zeker dat deze overgangszone volledig uitgestreken werd. Uit ons literatuuronderzoek blijkt de combinatie van spatel + Cytobrush de beste afnametechniek voor het maken van cervixuitstrijkjes. Fixatie dient meteen na het uitstrijken te gebeuren, liefst met een speciaal daartoe bereide spray. Er bestaat een belangrijke inter-uitstrijk(st)er variatie in de bereikte afnamekwaliteit, ook al lijkt die te stijgen met de ervaring van de uitstrijk(st)er. Er lijkt geen relatie te bestaan met de discipline van de uitstrijk(st)er. De belangrijke verschillen die gevonden werden tussen landen en regio's, ook na correctie voor de gebruikte afnametechniek, zijn opvallend.

Het veldonderzoek startte met een schriftelijke enquête naar afnamegewoonten en -ervaringen bij het maken van cervixuitstrijkjes, toegestuurd aan alle artsen die samenwerken met het Centraal Laboratorium in Antwerpen (hoofdstuk 4). Er bleek een grote diversiteit van afnametechnieken gebruikt te worden, waarbij de combinatie van spatel + Cytobrush het meest populair was. Opvallend en verontrustend was daarbij echter de vaststelling dat 16% van de betrokkenen aangaf de Cytobrush alleen te gebruiken.

Een beschrijvend onderzoek naar de afnamekwaliteit van ruim 4000 uitstrijkjes (hoofdstuk 5) en naar het verband van de afnamekwaliteit met de gebruikte afnametechniek en met een aantal kenmerken van de uitstrijkende arts, toonde een afwezigheid van endocervicale cellen in 20% en onvoldoende fixatie in 2% van de uitstrijkjes. Een slechte kwaliteit voor de criteria celhoopjes, tekenen van ontsteking en celrijkdom werd slechts in minder dan 1% van de uitstrijkjes gevonden. Er bleek een sterk verband tussen de aanwezigheid van endocervicale cellen en het gebruikte afnamemateriaal, waarbij de Cytobrush voor dit item het best scoorde. Vrouwelijke artsen bleken niet alleen meer uitstrijkjes te maken dan hun mannelijke collega's, maar ook een hoger percentage afwijkingen te vinden. Uiteraard bleken gynaecologen meer afwijkende uitstrijkjes te maken dan huisartsen. Voor een deel is dit wellicht te wijten aan controles van verwezen patiënten. Het percentage

afwijkende uitstrijkjes bleek overigens het hoogst bij artsen die tussen 50 en 100 uitstrijkjes per jaar maken. Onder en boven deze grenzen neemt dit percentage af.

In een logistische regressie-analyse met betrekking tot ruim 17.000 uitstrijkjes werd het verband bestudeerd tussen de score per uitstrijkje voor 5 kwaliteitsindicatoren en de aanwezigheid van cytologische afwijkingen (hoofdstuk 6). Daarbij werd gecontroleerd voor de leeftijd van de patiënten en voor de persoon van de screenende laboratoriumassistente. Voor zover ons bekend werd nooit eerder het verband tussen kwaliteit en pathologie op een dergelijke schaal nagegaan met controle voor zoveel kwaliteitskenmerken en co-variabelen. Zoals verwacht, vonden wij een duidelijke invloed van de leeftijd en (niet significant) van de aanwezigheid van endocervicale cellen op de kans op cytologische afwijkingen. Een verrassing was echter de bevinding dat een onvoldoende fixatie gepaard gaat met een zevenvoudige stijging van het aantal afwijkende uitstrijkjes. De hypothese dat onvoldoende fixatie aan de basis kan liggen van een aantal vals positieve bevindingen, dringt zich daarbij op.

Tevens werd nagegaan in hoeverre de kwaliteitsbeoordelingen van de 4 verschillende laboratoriumassistenten, die voor de screening van de uitstrijkjes instonden, met elkaar overeenstemmen (hoofdstuk 7).

Het percentage overeenkomst in de beoordeling van het voorkomen van endocervicale cellen, na correctie voor de overeenkomst die door toeval reeds te verwachten is ( $\kappa$ ), ligt na groepering en dichotomisatie op 0.56 (95% BI = 0.49-0.63) wat als heel behoorlijk kan worden beschouwd. De niet voor toeval gecorrigeerde overeenkomst voor de andere indicatoren schommelt tussen 86-100. Het bepalen van een  $\kappa$ -waarde is daarbij vrijwel onmogelijk vanwege het lage aantal uitstrijkjes dat voor deze indicatoren een slechte beoordeling krijgt (voor individuele laboranten is dit vaak nul).

Het belangrijkste onderdeel van ons onderzoek was een gecontroleerde en gerandomiseerde interventiestudie bij 179 Vlaamse artsen naar het effect van drie methoden van feedback met toenemende intensiteit op de afnamekwaliteit van de door deze artsen vervaardigde cervixuitstrijkjes (hoofdstuk 8). Na een basislijnperiode van drie maanden werden de artsen gerandomiseerd in een controle-groep (groep A) en drie interventiegroepen (groep B, C, D). In de drie interventiegroepen werd daarna aan het gebruikelijke uitslagformulier van het uitstrijkje een kwaliteitsbeoordeling van het betrokken uitstrijkje toegevoegd. De artsen uit de groepen C en D kregen daarenboven maandelijks een overzicht toegestuurd van de gedetailleerde kwaliteitsbeoordelingen van de voorbije maand. Daarbij werd het resultaat van elke individuele arts vergeleken met het gemiddelde van alle ontvangen uitstrijkjes. De artsen van groep D ontvingen daarenboven, wanneer daartoe aanleiding bestond, gericht advies voor verbetering van de afnamekwaliteit van de door hen vervaardigde uitstrijkjes.

Regressieanalyse toonde een significante daling van het veranderingsquotiënt voor afwezigheid van endocervicale cellen in de twee groepen, waarin gebruik gemaakt werd van maandelijks kwaliteitsoverzichten en vergelijking met de resultaten van de andere artsen, tot 75% van de waarden in de twee andere groepen. Voor de

artsen die tijdens de onderzoeksperiode meer dan 50 uitstrijkjes instuurden, is er een duidelijke toename van het gemiddelde percentage uitstrijkjes met endocervicale cellen per arts en van het gemiddelde percentage met een algemeen kwaliteitsoordeel "goed" per arts bij toenemende intensiteit van de interventie. Er was geen effect op de andere kwaliteitsindicatoren.

Wellicht leidt feedback in de groepen waarin gebruik gemaakt werd van maandelijkse overzichten en vergelijkingen met de resultaten van de andere artsen, hoofdzakelijk tot verbetering van de afnamekwaliteit (met name voor de indicator aanwezigheid van endocervicale en/of metaplastische cellen) wanneer de betrokken arts voldoende uitstrijkjes maakt om deze feedback ten volle tot zijn recht te laten komen.

Een concreet gevolg hiervan is dat voor het geheel van alle tijdens de onderzoeksperiode vervaardigde uitstrijkjes een halvering gevonden werd van het percentage uitstrijkjes zonder endocervicale cellen en van het percentage uitstrijkjes met een algemeen kwaliteitsoordeel "slecht" in de twee interventiegroepen waarin gebruik gemaakt werd van maandelijkse kwaliteitsoverzichten en vergelijking met de resultaten van de andere artsen.

Voor het geheel van alle artsen werd een niet significant, maar systematisch toenemend effect gevonden op het percentage uitstrijkjes met afwijkende cellen per arts.

Zonder dat hier gericht naartoe gewerkt werd, blijkt uit een telefonische enquête (hoofdstuk 9) dat het aantal artsen, dat voor het afnemen van cervixuitstrijkjes gebruik maakt van een kwalitatief goede afnametechniek, tijdens de onderzoeksperiode verdubbeld is. Wij vermoeden dan ook dat het effect van onze interventie gedurende enige tijd nog verder zal toenemen. Deze hypothese zal tijdens een vervolgstudie, die reeds gestart is, getoetst worden.

Onze interventie kost weinig en is weinig arbeidsintensief. Uit de antwoorden op een schriftelijke enquête na het afsluiten van de onderzoeksperiode, blijkt dat de betrokken artsen feedback, op de wijze zoals door ons uitgevoerd, op prijs stellen. Het lijkt ons dan ook dat alle voorwaarden vervuld zijn om de door ons gebruikte of een vergelijkbare werkwijze op grotere schaal, zij het zorgvuldig gecontroleerd, te gaan toepassen.

Het hoge percentage artsen dat, volgens de bij aanvang van ons onderzoek uitgevoerde enquête, de Cytobrush als enig afname-instrument gebruikte voor het vervaardigen van cervixuitstrijkjes, verontrustte ons. Wij vreesden dat op deze wijze een grote kans bestond op het missen van de overgangszone, met name bij vrouwen met een erythroplakie. Om deze hypothese te toetsen werden, in samenwerking met het Leids Cytologisch en Pathologisch Laboratorium 444, hoofdzakelijk afwijkende uitstrijkjes herbeoordeeld, waarbij de afname gebeurde met een gecombineerde spatel + Cytobrushtechniek (hoofdstuk 10). Voor beide afnames afzonderlijk werd het voorkomen van afwijkende cellen, van endocervicale of metaplastische cellen en van plaveiselcellen, geregistreerd.

Het gebruik van de Cytobrush alleen zou in deze reeks aanleiding gegeven hebben tot 3% uitstrijkjes zonder plaveiselcellen, tot 3% vals negatieve uitstrijkjes en tot 7% uitstrijkjes waarbij de diagnose onderschat werd. Daarbij bestond er een

verband tussen de kans op een vals negatief Cytobrushuitstrijkje en de afwezigheid van plaveiselcellen in deze uitstrijkjes.

De bevestiging van onze vermoedens brengt ons tot het advies dat de afname van cervixuitstrijkjes met de Cytobrush alleen een slechte methode is, die zo snel mogelijk verlaten dient te worden.

Onze hypothese dat dit mogelijk vooral belang heeft voor vrouwen met een erythroplakie, werd getoetst middels een prospectief vergelijkend onderzoek van de uitstrijkjes van vrouwen met en zonder erythroplakie (hoofdstuk 11). Op basis van onze gegevens kon een dergelijk verband niet aangetoond worden. Ook de grootte van een bestaande erythroplakie lijkt geen rol te spelen.

## SUMMARY

In the context of the line of investigation which is reported in this thesis, an extensive literature study was undertaken concerning, first, the relationships between quality characteristics of cervical smears and the retrieval of pathology, and second, the importance of various factors for this sampling quality (chapters 1 and 2). Recourse was taken to analytic techniques that have found increasing acceptance in medical literature in recent years under the heading meta-analysis. The methods employed were described in detail in a methodological annotation (chapter 3).

It is clear that cervical smears must contain either meta-plastic cells or a combination of endocervical and squamous cells in order to render it plausible that the transformation zone was at least grazed. Even then however, one may never be certain that this zone was sampled entirely. From our study, it is apparent that the combined spatula + Cytobrush technique is the most adequate for preparing cervical smears. Fixation must take place immediately after smearing, preferably with a spray specially developed for that purpose. A considerable inter-sampler variation occurs in the obtained sampling quality, although this appears to increase with the experience of the sampler. No relationship seems to exist with the profession of the sampler. The variations in sampling quality found for different countries and regions are remarkable, even when the results are corrected for the sampling technique employed.

The field study started off with a written inquiry among all physicians cooperating with the Central Laboratory of Antwerp, concerning sampling methods and experiences in the preparation of cervical smears (chapter 4). It was found that a wide range of sampling techniques were employed, the combined Spatula + Cytobrush method being the most popular. A striking and alarming observation, however, was that 16% of the inter-viewees declared using the Cytobrush only.

A descriptive study of the sampling quality of more than 4000 cervical smears (chapter 5) whereby the relationship was investigated between the sampling quality on the one hand and the employed sampling technique as well as a number of characteristics of the sampler on the other, showed an absence of endocervical cells in 20% and inadequate fixation of 2% of the smears. Concerning the other criteria for satisfactory sampling quality of cervical smears (sufficient number of cells, absence of signs of inflammation, and lack of clumps of cells) less than one percent of the smears were considered inadequate. A strong relationship was found between the presence of endocervical cells and the employed sampling technique, for which item the Cytobrush scored best.

Female doctors turned out not only to prepare more smears than their male colleagues, but they also obtained a higher percentage of abnormal smears.

Gynaecologists naturally obtained more pathological smears than general practitioners: In part, this finding appears attributable to the assessment of referred patients. Incidentally, the percentage of abnormal smears obtained was highest among doctors taking between 50 and a 100 smears annually. Both below and above this range the abnormal smear fraction decreases.

In an extensive logistic regression analysis of more than 17,000 cervical smears, the relationship was investigated between the score for each smear of five quality indicators and the presence of cytological abnormalities (chapter 6). The age of the patient and the identity of the screening laboratory technician were controlled for. As far as we know, this study represents the first of its kind that examines the relationship between smear quality and pathology on so large a scale and with careful control for so many quality characteristics and co-variables. As expected, we found a clear influence of the age of the patient and (although not significant) the presence of endocervical cells in the smears on the probability of finding cytological abnormalities. Surprisingly, however, we also found that inadequate smear fixation led to a sevenfold increase in the number of abnormal smears. The hypothesis that inadequate fixation may be responsible for a large number of false positive smears thus forces itself upon the investigator.

Also in this study, we checked in how far the quality assessments of the four laboratory technicians that screened the smears accorded. (chapter 7).

The percentage of agreement in the assessment of the presence of endocervical cells, after correction for the chance agreement (kappa) and after grouping and dichotomisation, is 0.56 (95% BI = 0.49-0.63), which may be considered very reasonable. The concordance for the other indicators, not corrected for chance agreement, varied between 86 and 100. The computation of kappa values was virtually impossible in these cases, owing to the small number of smears that were assessed as poor (for the individual laboratory technicians the number is often zero).

The most important part of our investigation was a controlled, randomised trial among 179 Flemish doctors concerning the effect of three methods of feedback of increasing intensity on the sampling quality of the smears obtained by these physicians (chapter 8). Following a baseline period of three months, the doctors were randomised in four groups: one control group (group A) and three intervention groups (group B, C, D). Subsequently, in the intervention groups a statement concerning the sampling quality of submitted smears was added to the customary laboratory reports. Moreover, the physicians in groups C and D were provided monthly with overviews of the detailed sampling quality assessments of the smears submitted by them during the past month. Included was a comparison between the results of every individual doctor with the mean of all smears received by the laboratory. Additionally, the subjects in group D were sent, on indication, specific advice about improving the sampling quality of the smears taken by them.

For the doctors as a whole, we found a nonsignificant but systematically increasing effect of the feedback on the percentage per doctor of obtained smears

containing pathological cells. Regression analysis demonstrated a - significant - decrease in the intervention quotient for the absence of endocervical cells in groups C and D to 75% of the values in the other two groups. For the doctors who submitted more than 50 smears during the period of study, increasing intensity of intervention was noted to be associated with a clear increase in the average percentage of endocervical cell-positive smears obtained per doctor, as well as in the average percentage of obtained smears generally assessed as "good" per doctor. There was no effect on the other quality indicators.

Probably, the provision of feedback - especially of the kind offered to the physicians in groups C and D - mainly leads to improvement of sampling quality when the doctor concerned obtains a number of smears that is sufficiently large for the feedback to wield its effect.

A specific outcome of this is that for the total number of smears prepared during the period of study, a reduction by 50% was observed both in the percentage of smears lacking endocervical cells and in the percentage of smears awarded a general quality assessment "poor" in groups C and D.

Quite unintentionally, it appeared from a telephone enquiry (chapter 9) that the number of doctors employing a qualitatively good sampling technique for obtaining cervical smears had doubled during the period of study. Hence we surmise that during some period of time the effect of our intervention will still increase rather than decrease. This hypothesis will be tested in a further study, that is at present being carried out.

Our intervention is both inexpensive and little labour-intensive. Also, from the answers provided in a written enquiry after the study was concluded, it was apparent that the involved physicians appreciated the feedback as we had offered it. Therefore we think that all conditions have been met for the application on a greater scale of the method that we have used or a comparable one, provided that it is carefully controlled.

We were alarmed at the high percentage of doctors that reported in an enquiry at the beginning of our study that they used the Cytobrush only for obtaining cervical smears. We feared that as a consequence, the probability of missing the transformation zone would be large, especially in women with erythroplakia. We tested this hypothesis in cooperation with the Leiden Cytological and Pathological Laboratory, who reassessed 444, chiefly abnormal smears that were obtained with the combined Spatula + Cytobrush technique (chapter 10). For each of the two samples, the presence of pathological cells, endocervical or metaplastic cells, and squamous cells was recorded.

Use of the cytobrush only would, in this series, have rendered 3% of the smears lacking squamous cells, 3% false negative, and 7% underdiagnosed. In addition, a relationship existed between the probability of a false negative cytobrush smear and the absence of squamous cells in this smear.

Given the confirmation of our suspicions, we are of the opinion that cervical sampling with the Cytobrush only is bad practice, which must be abandoned as soon as possible.



Our hypothesis that this concerns women with erythroplakia in particular, was investigated in a prospective, comparative study of cervical smears of women with and without an erythro-plakia (chapter 11). Our data did not yield support for the hypothesis. The size of the erythroplakia also appeared of no consequence.