ZKTB ORİJİNAL ARAŞTIRMA

Postmenopozal Kanama İle Başvuran Kadınlarda Endometrial Sitoloji Tanı Koymada Yeterli midir?

In Women who Apply for Postmenopausal Bleeding, is Endometrial Cytology Sufficient To Diagnose?

Dilşad HERKİLOĞLU [1], Mustafa EROĞLU [1], Sadık ŞAHİN [2], Ahter TAYYAR [1]

1. *Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*
2. *Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul*

ÖZET

Amaç: *Endometrial kanser kadın genital sisteminin en yaygın invaziv neoplazmı olup insidansı son yıllarda artmaktadır. Endometrium karsinomasının ve öncüllerinin erken tespiti için tarama testi yoktur. Çalışmamızda postmenopozal kanaması olan kadınlarda endometrial patolojilerin tanısi için Uterobrush kullanılarak alınan sitolojik endometriyal örneklerin endometrial biopsi ile karşılaştırılması ve güvenilirliğini değerlendirmektir.*

Gereçler ve Yöntem: *Çalışmaya 1 ağustos 2015 ile 1 nisan 2017 tarihleri arasında hastanemizin kadın doğum polkliniklerine postmenopozal kanama ile başvuran 100 hasta dahil edildi. Tüm hastalara lokal anestezi altında, litotomi pozisyonunda önce sitolojik örnekleme ardından endoservikal ve endometrial örnekleme yapıldı. Endometriyumun sitolojik örneklemesi Uterobrush yöntemi ile yapılmıştır. Fırça daha sonra sıvı bazlı bir sitolojik inceleme için solüsyona alınmıştır. Ardından dilatasyon sonrası endoservikal ve endometrial küretaj yapılmıştır.*

Bulgular: *Çalışmamız da Uterobrush yöntemi kullanılarak endometrial sitolojinin fizibilite ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. 100 hastanın işlem öncesi usg bulguları ve endikasyonları açısından değerlendirildiğinde %(63) postmenopozal kanama, %(31) endometriumda kalınlaşma, %(6) intrauterin sıvı izlenmiştir. Fırça sitolojisinde %(94)malignite hücresi izlenmemiş, %(3) atrofik hücreler, %(2) ascus hücreleri, %(1) hgsıl hücreleri izlenmiştir. Fırça sitolojisi ile probe küretaj (pc) histopatolojik sonuçları karşılaştırıldığında pc sonucu endometroid adenokarsinom sonucu gelen 2 hastada fırça sitolojisinde malign hücreler izlenmemiştir. Fırça sitolojisi ascus gelen 2 hastanın pc sonucu inaktif endometrium olarak değerlendirilmiştir. Asıl olan sitoloji sonucu pc de inaktif endometrium olarak görülmüştür.*

Sonuç: *Uterobrush, endometrial sitolojik numune elde etmek için kullanılan bir tekniktir. Histolojik muayene endometrial patolojiyi araştırmak için halen altın standart olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda endoservikal fırça kullanılarak yapılan Uterobrush yönteminde endometrial sitolojik değerlendirmenin endometrial patolojilerin tanısını koymada yetersiz olduğu ve örnekleme esnasında servikal hücrelerle de bulaş olduğu saptanmıştır. Postmenopozal kanması olanlarda tanı koymada probe küretaj uterobrusha tercih edilecek altın standart yöntemdir.*

Anahtar Kelimeler: *uterobrush, endometrial örnekleme, endometrium kanseri*

ABSTRACT

Objective: *Endometrial cancer is the most common invasive neoplasm of the female genital tract and its incidence has increased in recent years. There is no screening test for early detection of endometrium carcinoma and its precursors. To evaluate the safety and comparability of cytologic endometrial samples obtained with Uterobrush for the diagnosis of endometrial pathologies in women with postmenopausal bleeding in our study with endometrial biopsy.*

Material and Methods: *A total of 100 patients who were admitted to the gynecological policlinics of our hospital with postmenopausal bleeding between August 1, 2015 and April 1, 2017 were included in the study. Endoscopic and endometrial sampling were performed after local anesthesia, cytologic sampling, lithotomy position, and all cases after local anesthesia. Cytological sampling of endometrium was done by Uterobrush method. The brush was then taken to the solution for a liquid-based cytological examination. Endocervical and endometrial curettage was performed after dilatation.*

Results: *Our study also evaluated the feasibility and reliability of endometrial cytology using the Uterobrush method. Postmenopausal bleeding was observed in 63% (31), thickening in endometrium (%) and intrauterine fluid in% (6) when 100 patients were evaluated in terms of USG findings and indications before the procedure. Brush cytology showed no (94) malignant cells, (3) atrophic cells, (2) ascus cells and% (1) HGSIL cells in the brush cytology. When brush cytology and probe curettage (pc) histopathological results were compared, there were no malignant cells in brush cytology in 2 patients who had PC end result of endometrial adenocarcinoma. Brush cytology was evaluated as an inactive endometrium of pc from 2 patients from ascus. The cytology, which is the predominant endometrium, was also seen as an inactive endometrium in PC.*

Conclusion: *Uterobrush is a technique used to obtain endometrial cytological specimens. Histological examination is still used as the gold standard for investigating endometrial pathology. In our study, endometrial cytological evaluation of Uterobrush method using endocervical brush was found to be inadequate to diagnose endometrial pathologies and it was found to be transmitted to cervical cells during sampling. In the diagnosis of postmenopausal bleeding, probe curettage uterobrush is the preferred gold standard method.*

Keywords: *uterobrush, endometrial sampling, endometrium cancer*

GİRİŞ

Anormal uterin kanamalar, miyomlar, polipler, hiperplazi, kanser, atrofi veya hormonal değişikliklerden kaynaklanabilir. Endometrial kanser kadın genital sisteminin en yaygın invaziv neoplazmı olup insidansı son yıllarda artmaktadır (1). Endometrium karsinomasının ve öncüllerinin erken tespiti için tarama testi yoktur.

İletişim Bilgileri
Sorumlu Yazar: Dilşad HERKİLOĞLU
Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye
E-posta: dilsadherkiloglu@hotmail.com
Tel: +90 (216) 391 06 80
Makale Geliş Tarihi: 18.04.2018
Makale Kabul Tarihi: 07.05.2018
DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.416733

Şu anda, anormal uterin kanaması olan kadınların değerlendirilmesi transvajinalultrason tarama, histeroskopi, endometrial biyopsi, dilatasyon ve küretaj içerir.

George Papanicolaou servikal kanseri 1943 yılında servikal kanser taramasında önerdi. O zamandan beri, servikal karsinom insidansı erken saptanması nedeniyle azalmaktadır. Endometrial karsinomanın ilk sitolojik tanımı Jordan ve ark. 1956'da yapıldı (2). Johnson ve Stormby, 1968 yılında endometrial patolojinin saptanması için sitolojik bir fırça kullanan ilk kişilerdiler (3). O zamandan beri Endosit, Endopap, Mi-Mark helis, Isaacs Endometrial Hücre Örnekleyicisi, Gravlee Jet Washer ve Taobrush gibi endometriyum patolojilerinin saptanması için çeşitli sitolojik cihazlar geliştirildi. Bunların arasında, Uterobrush ilk olarak 1987'de Endobrush adı altında kullanıldı (4). Uterobrush kullanılarak yapılan ilk endometrial sitoloji serisi Sato ve ark. Tarafından bildirilmiştir (5).

Çalışmamızın amacı endometriyum patolojisinin saptanmasında Uterobrush kullanılarak sitolojik endometriyal örneklerin güvenilirliğini değerlendirmektir. Bu nedenle, endometrial anomalileri olan hastaların sitolojik ve histopatolojik incelemelerinin sonuçlarını karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 1 ağustos 2015 ile 1 nisan 2017 tarihleri arasında hastanemizin kadın doğum polkliniklerine postmenopozal kanama ile başvuran 100 hasta dahil edildi. Tüm hastalara lokal anestezi altında, litotomi pozisyonunda önce sitolojik örnekleme ardından endoservikal ve endometrial örnekleme yapıldı. Endometriyumun sitolojik örneklemesi Uterobrush yöntemi ile önceden sterilize edilmiş 2.5 mm çapında ve 175 mm uzunluğunda , çap 0.4 mm ince tel ve 25 mm uzunluğunda bir sapı olan endoservikal fırça ile 360 derece saat yönünde döndürülüp sonrasında saatin tersi yönünde çevirilerek yapılmıştır. Fırça daha sonra sıvı bazlı bir sitolojik inceleme için (İnce Hazırlık) solüsyona alınmıştır. Ardından dilatasyon sonrası endoservikal ve endometrial küretaj yapılmıştır. Bu çalışma hastanemiz etik kurulunda onaylandı. Sitolojik ve histopatolojik değerlendirme patolog tarafından yapılmıştır.

Değişkenlerin analizinde SPSS 24.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi, varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise FisherExact testi exact sonuçlarıyla verildi. Bir risk etkenine sahip olanların, olmayanlara göre kaç kat daha fazla olduğunu göstermek için odds ratio kullanıldı. Grupların değişkenlere göre hesaplanan cut off (kestirim) değerinin ayırdığı sınıflama ile gerçek sınıflama arasındaki ilişkiyi sensitivity (duyarlılık), specifity (özgüllük) leri ROC(Receiver Operating Curve) eğrisi analizi ile incelenip ifade edilmiştir. Nicel değişkenler tablolarda ortalama ± std.(standart sapma) ve medyan Range (Maximum-Minimum), Kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmanın demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Ortalama 56,8 ± 6,8 (ortalama ± s.e.) yaşında (dağılım 42-77 yıl) 100 postmenopoz kadının işlem öncesi ortalama endometrium kalınlığı 8,2mm olarak izlendi. Uterobrush yöntemi ile ilgili kaydedilmiş veriler ve sitolojinin performans özelliklerini belirlemede altın standart olarak kullanılan klasik histoloji incelemelerini içermektedir.

Tablo 1: Demografik bilgiler.

	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maximum
Yaş	56,8	6,8	56,0	42,0	77,0
Boy	156,1	10,0	158,0	100,0	172,0
Kilo	74,1	13,1	75,0	41,0	110,0
Gravida	3,7	2,0	3,0	0,0	13,0
Parite	3,0	1,6	3,0	0,0	8,0
Yaşayan	3,0	1,5	3,0	0,0	7,0
Usg (Mm)	8,2	4,6	7,0	2,0	25,0

Tablo 2: Endometrialbrush bulguları.

		n	%
Usg görünüm ve endikasyon			
	Kalınlaşma	32	31,07
	Pmk	65	63,11
	Sıvı	6	5,83
Fırça sitoloji			
	Ascus	2	1,94
	Atrofil	3	2,91
	Hsıl	1	0,97
	Negatif	97	94,17

Tablo 3: Probeküretaj sonuçları.

Fırça	**END POLİP**	**Endometroid Adenokarsinom**	**İnaktifendometrium**
	n (%)	n (%)	n (%)
ascus	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,4)
atrofi	1 (5,3)	0 (0,0)	2 (2,4)
Hsıl	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
negatif	18 (94,7)	2 (100,0)	77 (93,9)

Fırça sitolojisi ile probe küretaj (pc) histopatolojik sonuçları karşılaştırıldığında pc sonucu endometroid adenokarsinom sonucu gelen 2 hastada fırça sitolojisinde malign hücreler izlenmemiştir. Fırça sitolojisi ascus gelen 2 hastanın pc sonucu inaktif endometrium olarak değerlendirilmiştir. Hsıl olan sitoloji sonucu pcde inaktif endometrium olarak görülmüştür.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, endometrial patolojinin histolojik tespitinde kullanılan geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında endometrial sitolojinin rolünü açıklığa kavuşturmaya çalıştık. Endometriyal kanser en sık rastlanan jinekolojik malignitedir.

Endometriyal değişiklikleri değerlendirmek için burada açıklanan tüm cihazların klinik kullanım için bazı dezavantajları veya kısıtlamaları vardır. Klinik çalışmalarda Tao Fırça, endometrial lezyonların saptanması için daha doğru teşhisler, örnek memnuniyeti ve patolojik doğruluk sağlar. Bununla birlikte, örnekleme yetersizliği ve maliyetleri, endometrial lezyonların etkili bir şekilde taranması için çözülmesi gereken problemler olmaya devam etmektedir. Endometriyal tarama için geliştirilen cihazların aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir. Her şeyden önce tarama aleti, özellikle uterin boynuzlarındaki hücrelerin değerlendirilmesi ve teşhisi için mümkün olduğunca çok endometrial numune toplamalıdır. İkincisi, endometrium örneği, klinik müdahaleyi ve tedaviyi daha doğru bir şekilde yönlendirmek için uterin boşluğun durumunu doğru bir şekilde yansıtmalıdır. Ayrıca, tarama aleti, endometrium karsinomasının prognozunu iyileştirmek amacıyla endometrial lezyonların erken tespiti için geniş bir kadında kullanılabilmesi için uygun maliyetli olmalıdır. Bu nedenle, kadın nüfusta yaygın olarak kullanılabilen, uterin boşluk hakkında daha kapsamlı histolojik ve sitolojik bilgi sağlayabilen bir endometriyel tarama cihazı geliştirmek için ilave çabalar sarf edilmelidir.

Tao Fırçası 1993 yılında keşfedildi ve genel tıbbi kullanım için Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylandı (6). Endometriyal hücrelerin toplanmaya başlaması için, kılıf geri çekilir ve sonra fırça servikal kanalı vasıtasıyla fundus seviyesine sokulur. Daha sonra endometriyal hücreleri toplamak için 3.5cm'lik fırça 360° 3-5 kez döndürülür. Dış kılıf daha sonra uca geri itilir ve cihaz uterus boşluğundan çıkarılır. Fırça kesilir ve hücre koruma sıvılarına batırılır ve sitolojik değerlendirme ve teşhis için gönderilir (7). Tao Fırçası, anestezi gerektirmeden ayakta tedavi ortamında kullanılabilir, çünkü kullanımı basittir ve kadınlar tarafından iyi tolere edilmiş görünmektedir. Uterobrush yapılırken endometriyal örnekler cama fikse edilirken,tao brush ile sıvı bazlı sitolojiye alınmaktadır.

Endometriyum anormalliklerinin sitolojik olarak saptanmasının avantajları değişir. Uterobrush anestezi olmadan uygulanabilen poliklinik prosedürüdür. Yöntemi lokal anestezi altında kullandık, ancak hastanın ağrısı ya da rahatsızlığını değerlendirmedik, ancak literatürden bu yöntemin genellikle rahat olduğu bilinmektedir. Sitobloklar histolojik muayene için de hazırlanabilir, teşhis aynı gün yapılabilir. Çalışmamızda sıvı bazlı sitoloji yöntemi uygulandı. İnce tabaka endometrial sitoloji, endometrial patolojinin saptanması için kullanılan konvansiyonel yöntemle benzer şekilde yüksek özgüllük, duyarlılık, pozitif ve negatif prediktif değere sahiptir (8).

Uterobrush cihazını kullanarak endometriyal numuneler, endometrial patolojinin tanımlanması için hücresel materyal içeren yeterli sayıda numune üretir. Bu nedenle endometriyum patolojisine (örn.,Hiperplazi veya karsinoma) sahip hastaların taranması şeklinde uygulanabilir. Koss ve ark. 50 yaşın üzerindeki tüm kadınların hayat boyu en az bir kez endometrial sitoloji taramasına sahip olmalarını önerdi (9). Ayrıca, farklı menstrüel fazlar boyunca normal endometriyal hücrelerin sitomorfolojik görünüşleri, endometrial randevu için bir yaklaşım olarak kullanılabilir (10). Yöntem hormonal replasman tedavisi veya tamoksifen kullanan düzensiz kanamalı hastalar için kullanılabilir.

Uterobrush'ın avantajlarından biri, atrofik endometriyumlu kadınlarda kullanılabilmesidir. Yöntem endometriyum patolojisinin optimal yaklaşımı olarak ciddi komorbiditeye sahip yaşlı hastalarda da kullanılabilir. Menopoz öncesi ve sonrası hastalarda çeşitli tekniklerle yapılan endometriyal örneklemenin meta-analizinde (11) postmenopozal kadınlarda endometriyum kanseri saptama oranının daha fazla olduğu belirtilmektedir; bizim çalışmamamızda 100 hastanın 2'sinin histopatolojik bulgusunda endometrium kanseri tanısı konulurken fırça sitolojisinde malign hücreler izlenmedi.

Önceki çalışmalarda Uterobrush kullanımının ağrı ve kramp sıklığının artmasının yanı sıra rahim ağzı kanalından endometrial boşluğa geçemediğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda bu sorunla karşılaşmadık. Ayrıca, diğer araştırmacılar Uterobrush'un Pipelle gibi diğer örnekleme tekniklerinden daha az doku toplayabileceğini belirttiler. Tao Fırça (% 2) ile Pipelle'ye (% 12) kıyasla daha az numune yetersizliği izlendi. Ek olarak, Tao Fırçası Pipelle'den ($P < 0.01$) göre daha az ağrılı görüldü(12). Del Priore ve arkadaşlarının çalışmasında, Tao Fırça'nın% 95.5 duyarlığı vardı ve Pipelle'in son tanı ile korelasyon yaptığı zaman % 86 duyarlılık vardı(13). Wu ve ark.'nın raporunda atipik hiperplazi ve Tao Fırça ile karsinomun tespitinde 200 olguda duyarlılık ve özgüllük% 100 idi(14). Williams ve ark. , yüksek riskli 200 kadın arasında, Pipelle'den daha uygun numunelerin Tao Fırça kullanılarak elde edilme olasılığının daha yüksek olduğunu buldular. Kadınların önemli bir oranı Pipelle endometriyal örnekleyiciye Tao Fırça'yı tercih etmiştir (15). Bizim çalışmamızda uterobrush olarak endoservikal fırça ile thin prep kullanıldı. Bu nedenle bizim çalışmamızda malignite saptanmadı. Endoservikal fırça uterus içinden çekilirken kılıf kullanılmadı. Bu nedenle, iki yöntemin etkinliğini karşılaştırmak için tanıyı doğrulamak için dilatasyon ve küretaj ile birlikte Uterobrush ile Pipelle'i karşılaştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Uterobrush, hiperplazi ve malignite tespiti için yüksek duyarlılık ve özgüllük ile sitolojik muayene için yeterli endometrial numune elde etmek için minimal invaziv bir alternatif tekniktir. Hastanın rahatsızlığı göz ardı edilebilir niteliktedir.

Bununla birlikte histolojik muayene endometrial patolojiyi araştırmak için halen altın standart olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda endoservikal fırça kullanılarak yapılan Uterobrush yönteminde endometrial sitolojik değerlendirmenin endometrial patolojilerin tanısını koymada yetersiz olduğu ve örnekleme esnasında endoservikal fırça uterus içinden çekilirken kılıf kullanılmadığı için servikal hücrelerle de bulaş olduğu saptanmıştır. Jinekologların ve sitologların bu yöntemle daha iyi öngörü sağlamak için endometrial sitolojinin rolünü açıklığa kavuşturmak için daha ileri çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Maksem J, Sager F and Bender R: Endometrial collection and interpretation using the Tao Brush and the CytoRich Fixative System: a feasibility study. Diagn Cytopathol 17: 339-346, 1997.

2. Jordan MJ, Bader GM and Nemazie AS: Comparative accuracy of preoperative cytologic and histologic diagnosis in endometrial lesions. Obstet Gynecol 7: 646-653, 1956.

3. Johnson JE and Storm by NG: Cytological brush technique in malignant disease of the endometrium. Acta Obstet Gynecol Scand 47: 38-51, 1968.

4. Vuopala S, Klemi PJ, Maenpaa J, Salmi T and Makarainen L: Endobrush sampling for endometrial cancer. Acta Obstet Gynecol Scand 68: 345-350, 1989.

5. Sato S, Yaegashi N, Shikano K, Hayakawa S and Yajima A:Endometrial cytodiagnosis with the Uterobrush and Endocyte. Acta Cytol 40(5): 907-910, 1996.

6. Tao LC. Direct intrauterine sampling: the IUMC Endometrial Sampler. Diagn Cytopathol. 1997;17(2):153–159.

7. Kipp BR, Medeiros F, Campion MB, Distad TJ, Peterson LM, Keeney GL, Halling KC, Clayton AC. Direct uterine sampling with the Tao brush samplerusing a liquid-based preparation method for the detection of endometrial cancer and atypical hyperplasia: a feasibility study. Cancer. 2008;114(4):228–235.

8. Papaefthimiou M, Symiakaki H, Mentzelopoulou P, Tsiveleka A,Kyroudes A, Voulgaris Z, Tzonou A and Karakitsos P: Study on the morphology and reproducibility of the diagnosis ofendometrial lesions utilizing liquid based cytology. Cancer105:56-64, 2005.

9. Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, Moussouris HF andLesser M: Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. Obstet Gynecol 64: 1-11, 1984.

10. Tao L-C: Cytomorphologic appearances of normal endometrial cells during different phases of the menstrual cycle: A cytologic approach to endometrial dating. Diagn Cytopathol 13: 95-102,1995.

11. Dijkhuizen FP, Brolmann HA, Potters AE, Bongers MY and Heinz AP: The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. Obstet Gynecol 87: 345-349, 1996.

12. Yang GCH, Wan LS. Endometrial biopsy using the Tao Brush (R) method—a study of 50 women in a general gynecologic practice. J Reprod Med. 2000;45(2):109–114.

13. Del Priore G, Williams R, Harbatkin CB, Wan LS, Mittal K, Yang GC. Endometrial brush biopsy for the diagnosis of endometrial cancer. J Reprod Med. 2001;46(5):439–443.

14. Wu HH, Harshbarger KE, Berner HW, Elsheikh TM. Endometrial brush biopsy (Tao brush). Histologic diagnosis of 200 cases with complementary cytology: an accurate sampling technique for the detection of endometrial abnormalities. Am J Clin Pathol. 2000;114(3):412–418.

15. Williams AR, Brechin S, Porter AJ, Warner P, Critchley HO. Factor saffecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling. BJOG. 2008;115(8):1028–1036.