JOPP Derg 4(1):10-15, 2012
doi:10.5222/JOPP.2012.010

Araştırma

Kırk Yaş Üzeri Kadınlarda Servikal Pap Smearda Tespit Edilen Normal Endometriyal Hücrelerin Önemi

Remzi ATILGAN *, Abdullah BOZTOSUN **, Salih Burçin KAVAK *, Şehmus PALA *, Mehmet Reşat ÖZERCAN ******

** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı*
*** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı*
**** Farabim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği*
*****Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı*

ÖZET

Amaç: *Bu çalışmada 40 yaş üzerindeki premenopozal ve postmenapozal kadınların Pap smear taramasında tespit edilen normal endometriyal hücrelerin (NEH) endometriyal bozukluklarla ilişkisini araştırdık.*

Yöntemler: *Bu çalışmaya Pap smear taramasında NEH bulunan 15 postmenopozal ve 9 premenopozal olgu dahil edildi. Toplam 24 olguya probe küretaj ile endometriyal biyopsi yapıldı. Alınan örnekler ayrı kaplarda formol içine konularak patoloji laboratuvarına gönderildi. Tüm histopatolojik incelemeler aynı patoloji laboratuvarında ve tek patolog tarafından yapıldı.*

Bulgular: *Tüm olgularda tespit edilen tanılar sırası ile atipisiz hiperplazi 8 (% 33.33), atrofik endometriyum 5 (% 20.83), endometriyal polip 4 (% 16.66), proliferatif endometriyum 3 (% 12.50), atipili hiperplazi 2 (% 8.33) ve sekretuvar endometriyum 2 (% 8.33) idi. Postmenapozal kadınlarda polip görülme sıklığı premenopozal dönemdeki kadınlardakine göre daha yüksek (% 20'ye karşılık % 11.1) idi. Toplam 2 (% 8.3) olguda atipi tespit edildi. Pap testte NEH varlığı, postmenopozal kadınlarda % 66.7 oranında polip ve endometrial hiperplazi ile birliktelik göstermekteydi. Bu oran premenopozal dönemdeki olgularda % 44.4 idi. Kanser olgusu tespit edilmedi.*

Sonuç: *Kırk yaş üzerindeki kadınlarda Pap testte NEH'lerin görülmesi endometriyal patolojilerle ilişkili olabilir. Servikal smearda NEH dikkate alınmalı ve bu kadınlarda endometriyal bozuklukların olabileceği akılda tutulmalıdır.*

Anahtar kelimeler: *servikal smear, endometriyum, endometriyal hücreler*

SUMMARY

The Importance of Normal Endometrial Cells Detected on Cervical Pap Smear in Women Over 40 Years

Objective: *We investigated the association of normal endometrial cells (NECs), detected during Pap smear screening of pre- and post-menopausal women over 40 years with endometrial abnormalities.*

Methods: *This study recruited 15 post-menopausal and 9 pre-menopausal cases, with NEC on Pap smear screening. Overall, 24 cases underwent endometrial biopsy by probe curettage. Obtained specimens were sent to pathology laboratory in individual containers after placing them in formaldehyde solution. All histopathological evaluations were performed by a single pathologist at the same pathology laboratory.*

Results: *Diagnoses made were hyperplasia without atypia in 8 (33.33 %), atrophic endometrium in 5 (20.83 %), endometrial polyp in 4 (16.66 %), proliferative endometrium in 3 (12.50 %), hyperplasia with atypia in 2 (8.33 %) and secretory endometrium in 2 cases (8.33 %), respectively. Polyp incidence was higher in postmenopausal women than those in premenopausal women (20.0 % vs. 11.1 %). Atypia was detected in overall 2 cases (8.3 %). Presence of NEC in Pap smear was associated with polyp or endometrial hyperplasia at a rate of 66.7% in postmenopausal women. This rate was 44.4 % in premenopausal cases. No cancer case was detected.*

Conclusion: *Presence of NECs on Pap smear of pre- and postmenopausal women over 40 years may be associated with endometrial abnormality. NEC in cervical smear should be considered and presence of possible endometrial abnormality in these women should be kept in mind.*

Key words: *cervical smear, endometrium, endometrial cells*

Alındığı tarih: 26.12.2011
Kabul tarihi: 06.01.2012
Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Remzi Atılgan, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ
e-posta: remzi_atilgan@hotmail.com

GİRİŞ

Pap smear testi, serviks kanseri ve öncü lezyonlarını taramak için en sık kullanılan etkili bir tarama yöntemidir. Pap smearda NEH'lerin bulunması tartışma konusu olmuştur. 2001 Bethesda Sistemi, 40 yaş ve üzerindeki kadınlarda NEH' lerin rapor edilmesini önermiştir [1]. Bu öneri güncel yayınlarda tartışılmaktadır. Pap smearda tespit edilen endometriyal hücrelerin anlamını araştıran titizlikle yapılmış yeterli bilimsel çalışmalar yoktur. Bunun nedeni ise retrospektif çalışmalara olan eğilim nedeniyle, çoğu olguda histolojik takipsizlik, geniş yaş dağılımı, tanımlanan menopoz kriterlerindeki farklılıklar, patolojik olarak anlamlılığın dikkate alındığı lezyonların tanısındaki farklılıklar ve normal rapor edilen (glandüler veya stromal) endometriyal hücrelerin tip olarak belirtilmesinin yetersiz olmasıdır [2].

Endometriyum kanseri için etkili bir tarama yöntemi henüz tanımlanmamıştır [3]. Endometriyal örnekleme günümüzde en yaygın olarak kullanılan tarama tekniğidir [4]. Ayrıca endometriyum kalınlığının ultrasonografik ölçümü ve histeroskopi de diğer yöntemler arasındadır [4,5]. Endometriyum kanseri riski yüksek olanlarda ve postmenapozal kanamalı kadınlarda endometriyal örnekleme yapılması önerilmektedir. Endometriyum kanseri için başlıca risk faktörleri hipertansiyon, karşılanmamış yüksek östrojen ve postmenapozal kanamadır [4].

Sıklıkla menstruel siklusun proliferatif fazında NEH' ler görülürler. Proliferatif faz dışında veya postmenopozal kadınlarda bu hücreler görülürse ve özellikle de atipili iseler, endometriyum kanserinin belirtisi olabilirler [6,7].

Bu çalışmada 40 yaş üzerindeki premenopozal ve postmenopozal kadınlarda servikal smearda tespit edilen NEH'lerin, endometriyal patolojilerle ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 1930 pre ve postmenopozal kadının Pap smear taraması gözden geçirildi. NEH tespit edilen 40 yaş ve üzerinde toplam 24 olgu değerlendirildi. On beş olgu postmenopozal, 9 olgu ise premenopozal dönemdeydi. Tüm olguların detaylı jinekolojik öyküleri alındı, sistemik fizik ve pelvik muayeneleri yapıldı. Rahim içi araç kullanan kadınlar çalışmaya dahil edilmedi. Araştırma kapsamındaki tüm hastalar, transvaginal ultrasonografi ile değerlendirildi. Endometriyum kalınlığı ölçüldü. Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak, sözlü ve yazılı izin sonrası, tüm kadınlara probe küretaj ile endometriyal biyopsi yapıldı. Alınan örnekler ayrı kaplarda formol içine konularak patoloji laboratuvarına gönderildi. Histopatolojik inceleme aynı patoloji laboratuvarında ve tek patolog tarafından yapıldı. Patolojik tanıların oranları hesaplandı.

BULGULAR

Kırk yaş üzerinde pre ve postmenopozal dönemde alınan Pap smearda NEH görülme sıklığı % 1.24 idi. Sırası ile atipisiz hiperplazi 8 (% 33.33), atrofik endometriyum 5 (% 20.83), endometriyal polip 4 (% 16.66), proliferatif endometriyum 3 (% 12.50), atipili hiperplazi 2 (% 8.33) ve sekretuvar endometriyum 2 (% 8.33) olguda tespit edildi.

Postmenopozal kadınlarda sırası ile basit atipisiz hiperplazi 6 (% 40), atrofik endometriyum 5 (% 33.3), endometriyal polip 3 (% 20), kompleks atipili hiperplazi 1 (% 6.7) idi. Değerler (Tablo 1)'de gösterildi. Premenopozal kadınlarda ise proliferatif endometriyum 3 (% 33.33), sekretuvar endometriyum 2 (% 22.2), endomet-

Tablo 1. Servikal Pap smearında NEH saptanan postmenopozal kadınlarda tespit edilen endometriyal patolojiler.

Patolojik tanı	Sayı (n)	Oran (%)
Basit atipisiz hiperplazi	6	40
Atrofik endometriyum	5	33.33
Endometriyal polip	3	20
Kompleks atipili hiperplazi	1	6.70
Toplam	15	100.0

Tablo 2. Servikal Pap smearında NEH saptanan premenopozal kadınlarda tespit edilen endometriyal patolojiler.

Patolojik tanı	Sayı (n)	Oran (%)
Proliferatif endometriyum	3	33.3
Sekretuvar endometriyum	2	22.2
Endometriyal polip	1	11.1
Basit atipisiz hiperplazi	1	11.1
Kompleks atipisiz hiperplazi	1	11.1
Basit atipili hiperplazi	1	11.1
Toplam	9	100.0

riyal polip 1 (% 11.1), basit atipisiz hiperplazi 1 (% 11.1), kompleks atipisiz hiperplazi 1 (% 11.1), basit atipili hiperplazi 1 (% 11.1) olguda tespit edildi (Tablo 2).

Postmenopozal kadınlarda polip görülme sıklığı premenopozal dönemdeki kadınlara göre daha sıktı (% 20'ye karşılık % 11.1). Toplam 2 (% 8.3) olguda atipi tespit edildi. Pap smearda NEH varlığı, postmenopozal kadınlarda % 66.7 oranında polip ve endometrial hiperplazi ile birliktelik gösterdi. Bu oran premenopozal dönemdeki olgularda % 44.4 idi. Hiçbir olgumuzda kanser tespit edilmedi.

Postmenopozal olgularımızda endometriyum kalınlığı 5 mm'nin altında olan 4 olgumuzun hepsinde atrofik endometriyum tespit edildi.

Olgu sayısı sınırlı olduğu için çalışmamızda premanopozal ve postmenopozal hastalar arasında istatistiksel değerlendirilme yapılmadı ve karşılaştırmalar için uygun bir kontrol grubu oluşturulamadı.

TARTIŞMA

İnvaziv serviks kanserleri sayısındaki azalmaya karşın endometriyum kanseri, Birleşik Devletler'de en sık görülen kadın genital kanseri olmuştur [8]. Endometriyal polipler, atipili veya atipisiz hiperplaziler, düşük ve yüksek dereceli adenokarsinomlar, leiomyomlar, atrofi, proliferatif endometriyum, postpartum dönem, abortus sonrası erken dönem, akut endometrit, yakın zamanda yapılmış intrauterin müdahale, intrauterin araç kullanımı, servikal ve vajinal endometriyozis gibi durumlarda NEH'ler dökülebilir [9,10]. Çok sayıda çalışma, postmenopozal kadınlarda Pap testinde görülen NEH'lerin önemini araştırmıştır. Chang ve ark. [7] NEH'li 297 postmenapozal kadını değerlendirdikleri bir çalışmada endometriyal biyopsi yapılan 132 kadının 14'ünde (% 9) endometriyal lezyonlar bildirmiş ve yalnızca 3 olguda atipi ve kanser tespit etmişlerdir.

Başka bir çalışmada, Sarode ve ark. [6] Pap testinde NEH tespit edilen 81 postmenopozal kadının 28'inde (% 34) endometriyal patoloji tespit etmiş ve bunlardan 4'ünün (% 4.9) endometriyum karsinomu olduğunu bildirmişlerdir.

Jones ve ark. [11] 143 olguyu değerlendirmiştir. Bu olguların 51'i (% 35.66) benign patolojik değişiklikler göstermiştir. Bu değişiklikler 23 endometriyal polip, 8 basit hiperplazi, 2 atipili hiperplazi, 6 leiyomyom, 1 adenomyozis, 1 atipik berrak hücre, 5 adenomyozisle birlikte leiomyoma, 2 leiomyoma ile birlikte polip, 2 hiperplazili polip, 1 adenomyozisli polip, 5 olguda (% 3.5) endometriyum kanseridir. Aynı çalışmada endometriyal patolojilerin kadın yaşı ile birlikte arttığını göstermişlerdir.

Mount ve ark. [12] 52, 662 postmenopozal smearda toplam 589 (% 1.1) olguda NEH tespit etmiş-

tir. Daha sonraki bazı çalışmalar ise 40 yaş ve üzerindeki kadınlarda Pap smearda NEH görülme sıklığının % 0.5 ve % 1.8 arasında olduğunu göstermiştir [13,14].

Kerpsack ve ark. [15] menstrasyon gören kadınların hariç tutulduğu 11.900 Pap testinin sonucunda, 61 (% 0.051) olguda endometriyal hücre tespit etmiş ve bunların 31'inin (% 60) NEH olduğunu bildirmiştir.

Shin ve ark. [16] endometriyum kanserli 108 olguda yapmış oldukları çalışmada, endometriyum karsinomlu hastaların % 38'inde anormal servikal sitoloji tespit etmiştir. Servikal sitoloji ile kanser tespitin zayıf olmasının nedenini ise özellikle erken evre endometriyum kanserlerinde, tümör hücrelerinin endometriyumdan kolayca dökülmemesine bağlamışlardır. Ayrıca çalışmalarında, anormal preoperatif servikal sitolojisi olan endometriyum kanserli olgularda daha yüksek tümör derecesi, ileri evre, endometrioid olmayan histolojik tip, daha derin myometriyal invazyon, servikal tutulum, lenfovasküler invazyon ve polipoid büyüme özelliği olduğunu göstermişlerdir. Buna rağmen, Brown ve ark. [17] endometriyum kanserinde anormal preoperatif servikal sitolojinin tek başına bağımsız prognostik bir faktör olmadığını ve tedavi kararlarını etkilememesi gerektiğini vurgulamıştır.

Cherkis ve ark. [18] hem menstruel siklusun ikinci yarısında hem de postmenopozal kadınlarda taradıkları 700,000 Pap smearın 440'ında NEH göstermiştir. NEH görülme sıklığını yaklaşık 1/1600 oranında bildirmişlerdir. Postmenapozal kanamalı kadınlarda bu oranın daha yüksek olduğu belirtilmiştir [19].

Moatamed ve ark. [20] 40 yaşın üzerindeki 21.965 hastanın smearında toplam 882 olguda, NEH tespit etmiştir. NEH'li kadınlar arasında, 186'sı çalışma grubunu oluşturmuş, NEH'siz 2064 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışma grubunda 4 hasta ve kontrol grubunda 47 hastada, endometriyum kanseri tespit etmişler ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Kırk yaş üzerinde Pap smearda NEH varlığının endometriyum kanserinin anlamlı bir işareti olamayacağını savunmuşlardır.

Çok sayıda çalışmada, Pap testte NEH tespit edilen kadınların % 22 ile 97'sinde benign endometriyal bulgular, % 1-41'inde polipler, % 1-20'sinde hipeprlaziler, % 0.6-8'inde atipik hiperplazi ve % 1-15'inde karsinom olduğu gösterilmiştir [6,7,12,18,21-25]. Çalışmamızda da literatür ile uyumludur.

Polip ve atipisiz endometriyal hiperplazi benign bulgular olarak daha yüksek oranda tespit edilmektedir. Çalışmalar daha ileri yaşlarda kanser görülme sıklığının artacağını göstermiştir. Yapılan çalışmaların tümü postmenapozal kadınların pap smearlarında sitolojik olarak NEH' lerin varlığının anormal olduğunu ve takip gerektirdiğini ortaya koymaktadır [11].

Olgu sayımız az olmakla birlikte, bizim bulgularımız da literatürdeki bulgular ile uyumludur. Özellikle postmenopozal kadınlarda Pap testte NEH'lerin görülmesi endometriyal patolojilerle ilişkili olabilir. Servikal smearda NEH dikkate alınmalı ve bu kadınlarda endometriyal patolojilerin olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al.** The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9. http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.16.2114
2. **Greenspan DL, Cardillo M, Davey DD, Heller DS, Moriarty AT.** Endometrial cells in cervical cytology: Review of cytological features and cli-

nical assessment. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2006;10(2):111-122. http://dx.doi.org/10.1097/01.lgt.0000210130.01016.ad PMid:16633242

3. **Moriarty AT, Cibas ES.** Endometrial cells: The how and when of reporting. In The Bathesda system for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Second edition. Edited bv D Solomon, R Nayar. New York, Springer- Verlag, 2004:57-65.
4. **Canavan TP, Doshi NR.** Endometrial cancer. Am Fam Physician 1999;56:3069-77.
5. **Fong K, Kung R, Lytwyn A, Trudeau M, Chapman W, Nugent P, et al.** Endometrial evaluation with transvaginal US and Hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. *Radiology* 2001;220:765-73. http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2203010011 PMid:11526280
6. **Sarode VR, Rader AE, Rose PG, Rodriquez M, Abdul-Karim FW.** Significance of citologycally normal endometrial cells in cervical smears from postmenopausal women. *Acta Cytol* 2001;45:153-15. http://dx.doi.org/10.1159/000327269 PMid:11284298
7. **Chang A, Sandweiss L, Bose S.** Cytologycally benign endometrial cells in the Papanicolaou smears of postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 2001;80:37-43. http://dx.doi.org/10.1006/gyno.2000.6013 PMid:11136567
8. **Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M.** Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36. http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.51.1.15
9. **Ng AB, Reagan JW, Hawliczek S, Wentz BW.** Significance of endometrial cells in the detection of endometrial carcinoma and its precursors. *Acta Cytol* 1974;18:356-61. PMid:4531152
10. **Ng AB, Reagan JW, Cechner RL.** The precursors of endometrial cancer: a study of their cellular manifestations. *Acta Cytol* 1973;17:437-48.
11. **Jones E, McGahey Frain B, Crabtree W.** Clinical significance of reporting benign-appearing endometrial cells in Pap Tests in women aged 40 years and over. *Acta Cytol* 2009;53:18-23. http://dx.doi.org/10.1159/000325080 PMid:19248550
12. **Mount SL, Wegner EK, Eltabbakh GH, Olmstead JI, Drejet AE.** Significant increase of benign endometrial cells on Papanicolaou smears in women using hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 2002;100:445-50. http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02095-1
13. **Saad RS, Mahdavy M, Takei H, Ruiz B.** Endometrial cells in cervical specimens of women 940 years of age. *Acta Cytol* 2004;48:678-9.
14. **Bean S, Connolly K, Roberson J, Eltoum I, Chhieng DC.** Incidence and clinical significance of morphologically benign-appearing endometrial cells in patients age 40 years or older: the impact of the 2001 Bethesda System. *Cancer* 2006;25:108(1):39-44.
15. **Kerpsack JT, Finan MA, Kline RC.** Correlation between endometrial cells on Papanicolaou smear and endometrial carcinoma. *Southern Medical Journal* 1998;91:749-52. http://dx.doi.org/10.1097/00007611-199808000-00009 PMid:9715221
16. **Shin DH, Choi UK, Suh DS, Yoon MS, Kim JY, Kang HJ.** Implication of preoperative cervical cytology in endometrial carcinoma. *Basic and Applied Pathology* 2009;2:30-4. http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-9294.2009.01037.x
17. **Brown AK, Gillis S, Deuel C, Angel C, Glantz C, Dubeshter B.** Abnormal cervical cytology: A risk factor for endometrial cancer recurrence. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:517-22. http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.15318.x PMid:15882179
18. **Cherkis RC, Patten SF, Andrews TJ, Dickinson JC, Patten FW.** Significance of normal endometrial cells detected by cervical cytology. Obstet Gynecol 1988;71:242-4.
19. **Webster SD, Cason Z, Lemos LB, Benghuzzi H.** Cytohistologic correlation in patients with clinical symptoms of postmenopausal bleeding. *Biomed Sci Instru* 2000;36:367-72. PMid:10834260
20. **Moatamed NA, Le LT, Levin MR, Govind R and Apple SK.** In Papanicolaou smears, benign appearing endometrial cells bear no significance in predicting uterine endometrial adenocarcino-

mas. *Diagnostic Cytopathology* 2011;(18):10.1002/dc.21863.
http://dx.doi.org/10.1002/dc.21863
PMid:22102567

21. **Gomez-Fernandez CR, Ganjei-Azar P, Behshid K, Averette HE, Nadji M.** Normal endometrial cells in Papanicoulaou smears: prevalence in women with and without endometrial disease. *Obstet Gynecol* 2000;96:874-8.
http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(00)01038-3
22. **Yancey M, Magelssen D, Demaurez A, Lee RB.** Classification of endometrial cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 1990;76:1000-5.
PMid:2234706
23. **Gondos B, King E.** Significance of endometrial cells in cervico-vaginal smears. *Annals of clinical and Lab Science* 1977;7:486-90.
PMid:931352
24. **Wu HH, Schuetz MJ, Cramer H.** Significance of benign endometrial cells in Pap smears from postmenopausal women. *J Repro Med* 2001;46:795-8.
PMid:11584479
25. **Montz FJ.** Significance of normal endometrial cells in cervical cytology from asymptomatic postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol* 2001;81:33-9.
http://dx.doi.org/10.1006/gyno.2000.6106
PMid:11277646