

**ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ****Η ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ ΥΓΡΗΣ ΦΑΣΗΣ THINPREP  
ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ****Παναγιώτης Καρανικολόπουλος****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι η πιο συχνή κακοήθης νόσος του γυναικείου γεννητικού συστήματος τα τελευταία χρόνια. Ο συσχετισμός του τύπου της υπερπλασίας του ενδομητρίου με τον καρκίνο έχει απασχολήσει πολλούς ερευνητές. Η απλή (κυστική) υπερπλασία θεωρείται ως πρώτο στάδιο ανάπτυξης του καρκίνου. Προ της εμμηνόπαυσης, συνήθως υποστρέφει και μόνο σε ποσοστό 1,5% εξελίσσεται σε καρκίνο. Αντίθετα, η σύνθετη (αδενωματώδης) υπερπλασία θεωρείται ότι αποτελεί μεγαλύτερης βαρύτητας πρόδρομο κατάσταση ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου.

Υλικό του ερευνητικού μας πρωτοκόλλου αποτελούν δείγματα ενδομητρίου που λαμβάνονται με τη συσκευή Endogyn από γυναίκες που εξετάζονται στα εξωτερικά ιατρεία της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα δείγματα αυτά αποστέλλονται προς κυτταρολογική διάγνωση σύμφωνα με τη μέθοδο ThinPrep. Η κυτταρολογική διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ιστολογική διάγνωση βιοπτικού υλικού που λαμβάνεται με απόξεση ενδομητρίου ή/και την τελική διάγνωση του χειρουργικού παρασκευάσματος. Το 60,9% των επιχρισμάτων εμφανίζονται φυσιολογικά, ενώ το 29,6% μη φυσιολογικά (11,7% υπερπλασία χωρίς ατυπία, 5,2% ενδομητρικοί πολύποδες, 4,3% καρκίνος ενδομητρίου, 3% υπερπλασία με ατυπία, 2,6% φλεγμονή τραχήλου, 0,4% HGSIL τραχήλου). Η σύγκριση κυτταρολογικών και ιστολογικών αποτελεσμάτων δείχνει συνολική ακρίβεια 0,9973. Η ενδομητρική λήψη επιχρισμάτων με τη συσκευή Endogyn και η παρασκευή αυτών με τη μέθοδο ThinPrep είναι ιδιαίτερος ακριβής, ανώδυνη, γίνεται στο εξωτερικό ιατρείο και έχει χαμηλό κόστος.

*Όροι ευρετηρίου: καρκίνος του ενδομητρίου, συσκευή Endogyn, ThinPrep.*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι η πιο συχνή κακοήθης νόσος του γυναικείου γεννητικού συστήματος τα τελευταία χρόνια<sup>1</sup>. Συγκεκριμένα, είναι ο τέταρτος σε συχνότητα καρκίνος στις γυναίκες μετά τους καρκίνους του μαστού, του εντέρου και των πνευμόνων<sup>2</sup>. Η αύξηση των περιπτώσεων της νόσου τα τελευταία χρόνια οφείλεται κυρίως στην αύξηση του μέσου όρου ζωής των γυναικών -και κατά συνέπεια στη μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου, στη βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων -με αποτέλεσμα την έγκαιρη διάγνωση- και στην αλόγιστη και χωρίς έλεγχο χρήση των οιστρογόνων, κυρίως ως μονοθεραπεία υποκατάστασης<sup>3</sup>.

Υπάρχουν δύο παθογενετικοί τύποι του καρκίνου του ενδομητρίου, ο οιστρογονοεξαρτώμενος και ο οιστρογονοανεξάρτητος (πίνακας 1). Ως προδιαθεσικοί παράγοντες αύξησης του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου θεωρούνται η παχυσαρκία (x3-10), οι άτοκες και υπογόνιμες γυναίκες (x2-3), τα οιστρογόνα ως μονοθεραπεία υποκατάστασης (x4-8), η υπέρταση (x2,8), ο σακχαρώδης διαβήτης (x2,7), η καθυστερημένη εμμηνόπαυση (>52έτη, x2,4), η ανωοθυλακιορρηξία (x2), η λήψη ταμοξιφαίνης (x2-3) και οι συστηματικές νόσοι, π.χ. υποθυρεοειδισμός, αρθρίτιδα (x2)<sup>4,5</sup>.

Ο συσχετισμός του τύπου της υπερπλασίας του ενδομητρίου με τον καρκίνο έχει απασχολήσει πολλούς ερευνητές. Η απλή (κυστική) υπερπλασία θεωρείται ως πρώτο στάδιο ανάπτυξης του καρκίνου. Προ της εμμηνόπαυσης, συνήθως υποστρέφει και μόνο σε ποσοστό 1,5% εξελίσσεται σε καρκίνο. Συγκεκριμένα όταν δεν υπάρχει ατυπία, η πιθανότητα εξέλιξης σε καρκίνο είναι περίπου 1%, ενώ όταν υπάρχει ατυπία δεν ξεπερνάει το 8%. Η σύνθετη (αδενωματώδης) υπερπλασία θεωρείται ότι αποτελεί μεγαλύτερης βαρύτητας πρόδρομο κατάσταση ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου και, ειδικότερα, όταν υπάρχει ατυπία αγγίζει το 30%<sup>6</sup>.

Με βάση τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι η έγκαιρη διάγνωση προνεοπλασματικών αλλοιώσεων του ενδομη-

Πίνακας 1. Οι δύο παθογενετικοί τύποι του καρκίνου του ενδομητρίου (Κύρκου και συν. 1993)

| Χαρακτηριστικά           | Τύπος I                                    | Τύπος II           |
|--------------------------|--|--------------------|
| Οιστρογόνα               | Παρουσία                                   | Απουσία            |
| Εμμηνορρυσιακή κατάσταση | Προεμμηνοπαυσιακές και περιεμμηνοπαυσιακές | Μετεμμηνοπαυσιακές |
| Υπερπλασία               | Παρουσία                                   | Απουσία            |
| Φυλή                     | Λεινές                                     | Μαύρες             |
| Βαθμός διαφοροποίησης    | Χαμηλός                                    | Υψηλός             |
| Διήθηση μυομητρίου       | Ελάχιστη                                   | Εις βάθος          |
| Πρόγνωση                 | Καλή                                       | Κακή               |

τρύου, αλλά και του ίδιου του καρκίνου του ενδομητρίου σε αρχικά στάδια, είναι θεμελιώδους σημασίας για τη θεραπευτική αντιμετώπιση και την πρόγνωση των ασθενών. Για το σκοπό αυτό πολλοί ερευνητές χρησιμοποίησαν συσκευές λήψης άμεσων επιχρισμάτων ενδομητρίου σε συνθήκες εξωτερικού ιατρείου. Επιγραμματικά αναφέρονται οι ακόλουθες: ενδομητρική αναρρόφηση (vakutage), ενδομητρική έκπλυση - αναρρόφηση με αρνητική πίεση (συσκευή Gravlee), λήψη ενδομητρικού υλικού με ψύκτρα, λήψη υλικού με το δειγματολήπτη Mi-Mark-Helix, ενδομητρική αναρρόφηση Vabra, δειγματολήπτης Isaacs, δειγματολήπτης Gynoscann, βιοψία ενδομητρίου με ξέστρο Novak<sup>4</sup>.

#### ΣΚΟΠΟΣ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

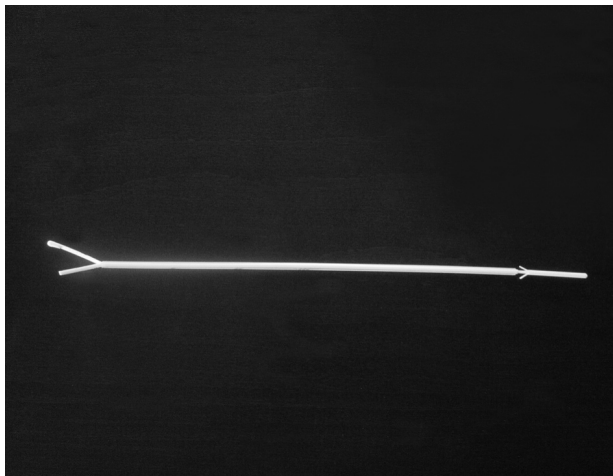
Το παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο έχει ως σκοπό τη διερεύνηση της αξίας της Κυτταρολογίας Υγρής Φάσης στη διαγνωστική προσπέλαση αλλοιώσεων του ενδομητρίου προεμμηνοπαυσιακών και εμμηνοπαυσιακών γυναικών.

#### ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

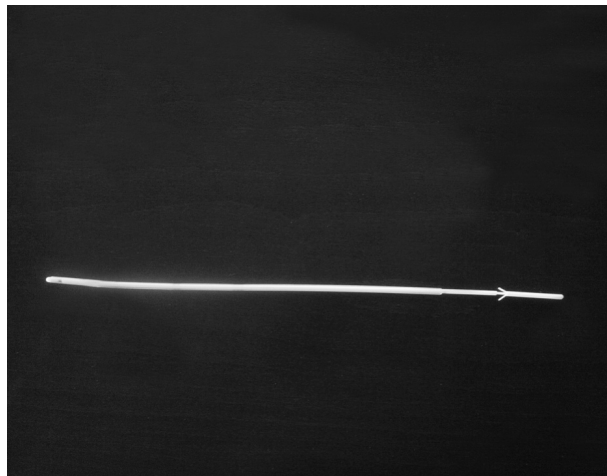
Υλικό αυτού του ερευνητικού πρωτοκόλλου αποτελούν δείγματα ενδομητρίου γυναικών που εξετάζονται στα Εξωτερικά Ιατρεία της Γ' Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα δείγματα για κυτταρολογική εξέταση λαμβάνονται με τη συσκευή Endogyn. Ακολουθεί παρασκευή των επιχρισμάτων σύμφωνα με τη μέθοδο ThinPrep και χρώση κατά Παπανικολάου. Η κυτταρολογική διάγνωση τίθεται ανεξάρτητα, από δύο τουλάχιστον κυτταρολόγους. Όλα τα επιχρίσματα με διάγνωση υπερπλασίας και καρκινώματος επαναξιολογούνται από όλους τους παρατηρητές τυφλά. Η κυτταρολογική διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ιστολογική διάγνωση βιοψτικού υλικού που λαμβάνεται με απόξεση του ενδομητρίου ή/και την τελική διάγνωση του χειρουργικού παρασκευάσματος.

Το πρωτόκολλο αυτής της έρευνας περιλαμβάνει και αξιολογεί τις ακόλουθες παραμέτρους: εθνικότητα, ηλικία (ομάδες: <40 ετών, 40-50 ετών, 50-60 ετών, >60 ετών), φυσιολογικό επίχρισμα (συμβατή εικόνα κύκλου, ανωμάλως ωριμάζον ενδομήτριο, ατροφικό ενδομήτριο), υπερπλασία (χωρίς ατυπία, με ατυπία), κακοήθεια, ακατάλληλο υλικό. Τα ενδομητρικά επιχρίσματα προέρχονται από γυναίκες με ινομυωματώδεις μήτρες, με συστηματικές νόσους (παχυσαρξία, υπέρταση, θυρεοειδοπάθεια, οστεοπόρωση κ.λπ.), υπερηχογραφική εκτίμηση πάχυνσης του ενδομητρίου ή και πιθανούς ενδομητρικούς πολύποδες, ενδοτραχηλικούς πολύποδες, λήψη χημειοθεραπείας μετά από μαστεκτομή και ιστολογικά διεγνωσμένο καρκίνο ενδομητρίου. Επίσης, ελήφθησαν ενδομητρικά επιχρίσματα από γυναίκες που επρόκειτο να υποβληθούν σε κολπική ή κοιλιακή υστερεκτομία, ινομυωματεκτομία και διαγνωστική απόξεση.

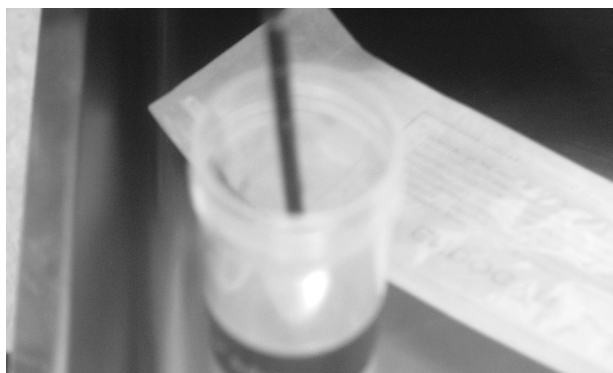
Η συσκευή Endogyn είναι ένα μικροξέστρο λήψης ιστολογικού και κυτταρολογικού ενδομητρικού και ενδοτραχηλικού επιχρίσματος. Μπορεί να συνδυάσει απόξεση και ενδομητρική αναρρόφηση. Αποτελείται από τη θήκη μέσα στην οποία βρίσκεται το στέλεχος, το οποίο καταλήγει σε δύο ανισομεγέθεις βραχίονες που σχηματίζουν μεταξύ τους οξεία γωνία (εικόνες 1, 2). Στο παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο χρησιμοποιείται για τη λήψη κυτταρολογικού ενδομητρικού επιχρίσματος. Η λήψη γίνεται ως εξής: μετά την αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση εισάγεται ο κολποδιαστολέας στον κόλπο και ακολουθεί αντισηψία της περιοχής. Αφαιρείται η συσκευή από το φάκελο, τραβιέται το στέλεχος μέσα στη θήκη και η συσκευή εισάγεται προσεκτικά στην ενδομητρική κοιλότητα διαμέσου της ενδοτραχηλικής κοιλότητας. Ακολουθώς ανοίγουν οι βραχίονες και περιστρέφονται τόσο κατά τη φορά των δεικτών του ρολογιού όσο και κατά την αντίθετη. Στη συνέχεια, αποσύρεται το στέλεχος μέχρι το



Εικόνα 1. Συσκευή Endogyn (ανοικτή).



Εικόνα 2. Συσκευή Endogyn (κλειστή).



Εικόνα 3. Εξαγωγή του ενδομητρίου υλικού και εισαγωγή του στο δοχείο με το διάλυμα ThinPrep Cytolyte.

μέσον της θήκης. Αυτή η κίνηση προκαλεί αναρρόφηση με την οποία ο πλεονάζων ιστός, που δεν έχει προσκολληθεί στους βραχίονες, απομακρύνεται και περνάει μέσα στη θήκη. Ακολούθως, αποσύρεται η συσκευή και το υλικό εξωθείται στο δοχείο με το διάλυμα ThinPrep Cytolyte και αποστέλλεται προς κυτταρολογική διάγνωση (εικόνα 3).

#### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το 51% των γυναικών που εξετάστηκαν ήταν ηλικίας 40-50 ετών, το 26% ηλικίας 50-60 ετών και το 18% ηλικίας >60 ετών. Από τα αποτελέσματα φαίνεται ότι το 60,9% των γυναικών είχαν φυσιολογικό επίχρισμα, το 29,6% μη φυσιολογικό, ενώ ως ακατάλληλο υλικό χαρακτηρίστηκε το 6,5%. Επίσης, το 2,6% των επιχρισμάτων ήταν τραχηλικής προέλευσης και το 0,4% χαρακτηρίστηκε αδιάγνωστο. Από τα φυσιολογικά ενδομητρικά επιχρίσματα, το 25,1% εμφάνιζε εικόνα συμβατή με τη φάση του κύκλου, το 26,3% είχαν ατροφικό ενδομήτριο, το 4,4% ανωμάλως ωριμάζον ενδομήτριο και το 5,1% παρουσίαζε φλεγμονή ενδομητρίου. Από τα μη φυσιολογικά επιχρίσματα, το 11,7% παρουσίαζε υπερπλασία χωρίς ατυπία, το 5,2% ενδομητρίους πολύποδες, το 4,3% καρκίνο ενδομητρίου, το 3% υπερπλασία με ατυπία, το 2,6% φλεγμονή του ενδομητρίου και το 0,4% HGSIL τραχήλου μήτρας.

#### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Συγκρίνοντας τα κυτταρολογικά με τα ιστολογικά αποτελέσματα, προέκυψε ότι η ευαισθησία (sensitivity) της μεθόδου είναι 0,9090, η ειδικότητα (specificity) και η θετική διαγνωστική της αξία (positive predictive value) είναι 1, η αρνητική διαγνωστική αξία (negative predictive value) είναι 0,9972, ενώ υπήρχε ένα ψευδώς αρνητικό (false negative) αποτέλεσμα και κανένα ψευδώς θετικό. Η συνολική ακρίβεια (overall accuracy) της μεθόδου είναι 0,9973.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε 6 ασθενείς υπήρχε δυσκολία εισόδου της συσκευής λόγω ατροφίας, τραχήλου ατόκου (καισαρική τομή), κάμψης της μήτρας, παρατραχηλικού ινομυώματος -και δεν ελήφθη ενδομητρίο υλικό

παρά μόνο ενδοτραχηλικό, ενώ σε ελάχιστες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε λαβίδα σύλληψης τραχήλου. Σε 15 ασθενείς ήταν ακατάλληλο το υλικό για διάγνωση (σπάνια κύτταρα ενδομητρίου κυρίως σε ατροφικό ενδομήτριο), ενώ σε μια ασθενή, με εστιακή αρχόμενη κακοήθεια επί εστιακής υπερπλασίας με ατυπία και ατροφικό ενδομήτριο, διαγνώστηκε εσφαλμένα ατροφία ενδομητρίου (είχε προηγηθεί διαγνωστική απόξεση). Σε 6 ασθενείς υπήρχε ατροφικό ενδομήτριο με θέσεις υπερπλασίας χωρίς ατυπία και σε 2 ασθενείς ατροφικό ενδομήτριο με άτυπο υπερπλασία. Σε 12 ασθενείς ευρέθησαν ενδομητρικοί πολύποδες, ενώ σε μία ασθενή υπήρχε δυσκολία διάκρισης πολύποδα ενδομητρίου και υπερπλασίας.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ενδομητρική λήψη επιχρισμάτων με τη συσκευή Endogyn και η παρασκευή αυτών με τη μέθοδο ThinPrep εμφανίζεται να είναι ιδιαίτερος ακριβής στη διερεύνηση των ενδομητρικών αλλοιώσεων. Είναι μια μέθοδος του εξωτερικού ιατρείου ανώδυνη, με μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια και χαμηλό κόστος, και η εμπειρία που αποκτάται έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των ακατάλληλων δειγμάτων με υποκυτταρικό υλικό. Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η θετική αξιολόγηση της Κυτταρολογίας Υγρής Φάσης στο ενδομήτριο θα επιτρέψει τη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας, την αύξηση του αριθμού των επιχρισμάτων που εξετάζονται, λόγω του μικρότερου χρόνου μικροσκοπησης, σε σχέση με την συμβατική κυτταρολογία, τη δυνατότητα εφαρμογής αντικειμενικής μορφολογικής μεθόδου κυτταρολογικής διερεύνησης του ενδομητρίου και το σχεδιασμό από τον γυναικολόγο αποτελεσματικότερης και αντικειμενικότερης θεραπευτικής αγωγής σε περιπτώσεις αλλοιώσεων του ενδομητρίου.

#### SUMMARY

Endometrial cancer has been the most common malignant disease of the female reproductive system during the past years. The correlation between endometrial hyperplasia type and cancer has been the case for many researchers. The simple (cystic) hyperplasia is considered as the first stage of cancer development; it usually relapses before menopause, with only 1,5% evolving into cancer. On the contrary, multiple (adenomatoid) hyperplasia is considered to be a more serious precursor to cervical cancer development.

The material of the present research protocol consists of endometrium specimen taken with the Endogyn device from women examined at the outpatient services unit of the 3rd Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, and sent for ThinPrep cytological evaluation. The cytological diagnosis is confirmed by the histological diagnosis of endometrial curettage material and/or by the final diagnosis of the surgical specimen. A 60,9% of the smears is normal, while a 29,6% is abnormal (11,7% with non-atypical hyperplasia, 5,2% with endometrial polyps, 3% with atypical hyperplasia, 4,3% with endometrial cancer, 2,6% with cervical inflammation and 0,4% with cervical HGSIL). The convergence of cytological and histological results demonstrate a total accuracy of 0,9973 for the abovementioned method.

Obtaining endometrial smears with the Endogyn device and preparing them according to the ThinPrep method is accurate, painless, and can be held in an outpatient center at a low cost.

*Key words: endometrial cancer, Endogyn device, ThinPrep.*

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Silverberg E, Lubera J. Cancer statistics. *Cancer* 1998; 38:5.
2. Parker SI, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46:5.
3. Luram JR. Uterine Cancer. In: Novak's Gynecology. 12th ed, Williams and Wilkins, Baltimore, 1996; p.1057.
4. Κύρκου Κ, Ιωακείμ-Λιόση Α, Αθανασιάδου Π, Μποτσώλη-Στεργίου Ε, Καρακίτσος Π. Σύγχρονη Κυτταρολογική προσέγγιση Παθήσεων του Ενδομητρίου. *Θέματα Διαγνωστικής Κυτταρολογίας και Κυτταρογενετικής*, Αθήνα, 1993.
5. Fornander T et al. Descriptive clinicopathologic study of 17 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen in early breast cancer. *JNCI* 1993; 85:1850.
6. Brinton LA, Hoover RN. Epidemiology of gynecologic cancers. In: Hoskins W, Perez C, Young R (eds). *Principles and Practice of Gynecologic*. 3rd edition, Lipincott Williams and Wilkins 2000; 4.
7. Κρεατσάς ΓΚ. Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική. *Ιατρικές Εκδόσεις ΠΙΧ Πασχαλίδης*, Αθήνα, 1998, σελ. 268.