



Citološka dijagnostika endometrijskih poremećaja – prikazi bolesnica

Cytological diagnosis of endometrial disorders – cases reviews

Suzana Katalenić Simon¹✉, Ines Krivak Bolanča¹, Karmela Šentija¹, Mia Šunjić Stakor¹

¹Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

Descriptors

ENDOMETRIJ – patologija;
TUMORI ENDOMETRIJA – patologija;
HIPERPLAZIJA ENDOMETRIJA – patologija;
UPALA – patologija;
CITODIJAGNOSTIKA – metode;
UZIMANJE UZORKA – metode

Descriptors

ENDOMETRIUM – pathology;
ENDOMETRIAL NEOPLASMS – pathology;
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA – pathology;
INFLAMMATION – pathology;
CYTODIAGNOSIS – methods;
SPECIMEN HANDLING – methods

SAŽETAK. Kada se govori o citološkoj dijagnostici endometrijskih poremećaja, tada razmatramo mogućnosti vizualizacije stanja i promjena u tijelu maternice direktnom metodom uzorkovanja materništa četkicom (*uterobrush*). Uzorkovanje se izvodi ambulantno, bez anestezijskih postupaka, s manjom nelagodnom za pacijentice, a citološki nalazi s reprezentativnim uzorcima omogućuju usmjerenje na daljnju dijagnostiku, praćenje bolesnica s endometrijskim promjenama te izdvajanje onih kod kojih su potrebne daljnja obrada i dijagnostika. Cilj je ovog rada pokazati vrijednost metode materničnog četkanja i citološke dijagnostike prikazima triju bolesnica: jedne s atipičnom hiperplazijom endometrija pod suprimirajućom terapijom gestagenom, druge u koje je dijagnosticiran pločasti karcinom i treće s granulomatoznom upalom u aspiratu materništa. Želimo pokazati da se metodom materničnog četkanja dobivaju zadovoljavajući uzorci na kojima se mogu detektirati patološke promjene materništa, da je ta metoda pogodna za neinvazivno praćenje pacijentica te da bi trebala zauzeti odgovarajuće mjesto u postupniku obrade bolesnica s endometrijskim poremećajima.

SUMMARY. When we talk about cytological diagnosis of endometrial disorders then we also consider the possibility of visualization conditions and pathological changes in the corpus of uterus by direct sampling with uterobrush. It can be performed without hospitalization and anaesthetic procedures with less discomfort for the patients. The representative samples provide cytological reports with the guidance for further diagnostic procedure. Cytological findings of uterobrush samples may indicate which patients have endometrial changes and require further treatment. The aim of this report is to show the benefit of using the uterobrush and cytological analysis through the reviews of different cases, for example: finding atypia in patient with the endometrial hyperplasia under the gestagen therapy or diagnosis of squamous carcinoma or granulomatous inflammation in the endometrial samples. We want to demonstrate that satisfactory direct endometrial sampling can detect endometrial pathological changes and are suitable for noninvasive monitoring of the symptomatic patients, so it should take place in the algorithm for patients with endometrial disorders.

Metode dijagnostike endometrijskih promjena vrlo su ograničene pa su dilatacija i kiretaža godinama bile zlatni standard za patohistološku verifikaciju endometrijskih poremećaja.¹ Danas ipak možemo govoriti o manje invazivnoj metodi – direktnom četkanju endometrija, tj. uzorkovanju materništa s pomoću četkica (engl. *uterobrush*, *Tao brush*).² Postupak uzimanja materijala izvodi se u ginekološkoj ambulanti, bez prateće anestezije i invazivnih postupaka dilatacije ušća vrata maternice; jednostavno i brzo, s tek manjom nelagodnom za pacijentice. Metoda materničnog četkanja primjenjuje se pri kontroli terapija benignih promjena endometrija, ali se zbog velike točnosti u prepoznavanju malignih promjena može rabiti i u probiru pacijentica koje imaju visok rizik od nastanka karcinoma endometrija. Upravo zahvaljujući jednostavnom uzorkovanju i mogućnosti dobivanja citoloških nalaza u jednom danu, metoda se može rabiti za izdvajanje pacijentica koje trebaju daljnju dijagnostiku i/ili obradu. Metoda direktnog uzimanja materijala četkicom iz

materništa i citološka analiza svakako spadaju u pouzdanije metode za dijagnozu hiperplazije i karcinoma, gdje su senzitivnost i specifičnost, prema nekim autorima, čak od 92 do 98%.³ U ovom radu prikazujemo tri bolesnice kod kojih je citološka dijagnoza postavljena na temelju direktnog uzorkovanja endometrija ispravila radnu dijagnozu i/ili usmjerila ih na daljnji postupak i liječenje. Prikazujemo bolesnicu pod gestagenskom terapijom kojoj je dijagnosticirana atipija, a u daljnjoj obradi dokazan karcinom endometrija, zatim onu s dijagnosticiranim karcinomom pločastih stanica u materništu čime se promijenila daljnja obrada te bolesnicu kod koje je radna dijagnoza mukometre promijenjena u dijagnozu granulomatoznog procesa.

✉ Adresa za dopisivanje:

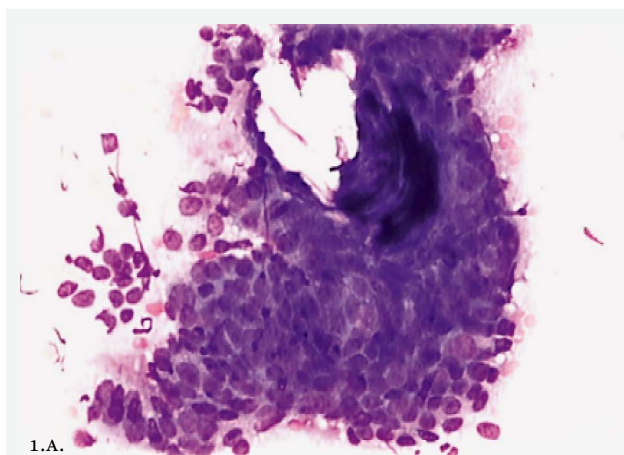
Prim. Suzana Katalenić Simon, Odjel za ginekološku citologiju, Zavod za citologiju i citogenetiku, Klinička bolnica Merkur, I. Zajca 19, 10000 Zagreb, Hrvatska;
e-mail: katalenicisimon.suzana@gmail.com

Primljeno 6. svibnja 2019., prihvaćeno 1. srpnja 2019.

Prikazi bolesnica

Prvi je prikaz 46-godišnje bolesnice s neredovitim menstrualnim ciklusima i vaginalnim krvarenjem koje je trajalo unatrag mjesec dana, uz terapiju progestagenom. Uz uredan klinički nalaz porcije te neosjetljiv i gibljiv uterus ultrazvučni nalaz upućivao je na zadebljali endometrij od 19,3 mm. U VCE (vagina, cerviks, endocerviks) razmazu nađene su endometrijske stanice hiperplastičnog izgleda, a hormonalna analiza upućivala je na vrlo dobar estrogenski učinak s visokim piknotskim indeksom: > 90%. U istom se aktu četkicom uzeo materijal iz materništa. Dobio se obilan materijal s brojnim nakupinama endometrijskih stanica, hiperplastičnog izgleda i s jasno vidljivim morfo-

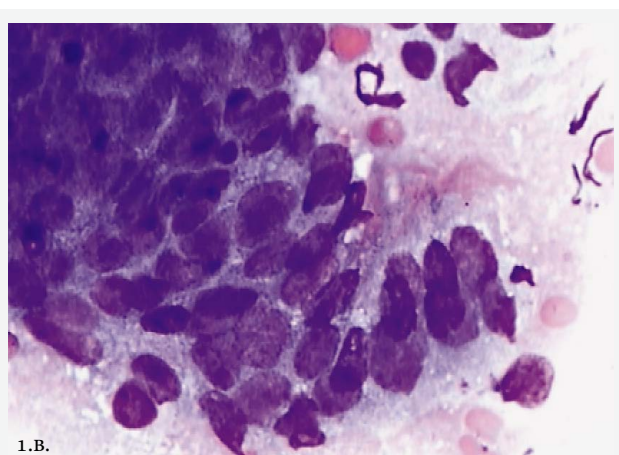
loškim atipijama: anizonukleozom i preklapanjem jezgara, ponegdje vidljivim nukleolima (slike 1. a. i b.). Kiretažom se dobio obilan materijal, a patohistološka analiza potvrdila je kompleksnu hiperplaziju endometrija, ali su se njome našla i područja adenokarcinoma. Drugi je prikaz 76-godišnje bolesnice s vaginalnim krvarenjem u postmenopauzi tijekom liječenja uroinfekta. Kliničkim pregledom nađeni su uredno epitelizirana, aplanirana porcija s vodenasto jantarskom sekrecijom te malen, gibljiv i neosjetljiv uterus. Ultrazvučno je endometrij bio nehomogen, zadebljan do 9 mm. Zbog nemogućnosti sondiranja i strikture cervikalnog kanala uzorkovanje je provedeno s pomoću četkice. Na razmazima su, uz obilje hemolizirane krvi,



1.A.

SLIKA 1.A. HIPERPLASTIČNE ENDOMETRIJSKE STANICE S BLAŽIM MORFOLOŠKIM ATIPIJAMA (MGG \times 400)

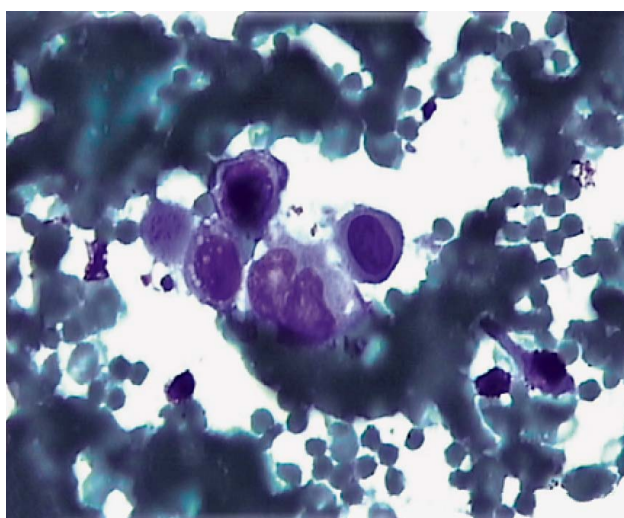
FIGURE 1.A. HYPERPLASTIC ENDOMETRIAL CELLS WITH MILD MORPHOLOGICAL ATYPIA (MGG \times 400)



1.B.

SLIKA 1.B. BLAŽE MORFOLOŠKE ATIPIJE ENDOMETRIJSKIH STANICA – DETALJ (MGG \times 1000)

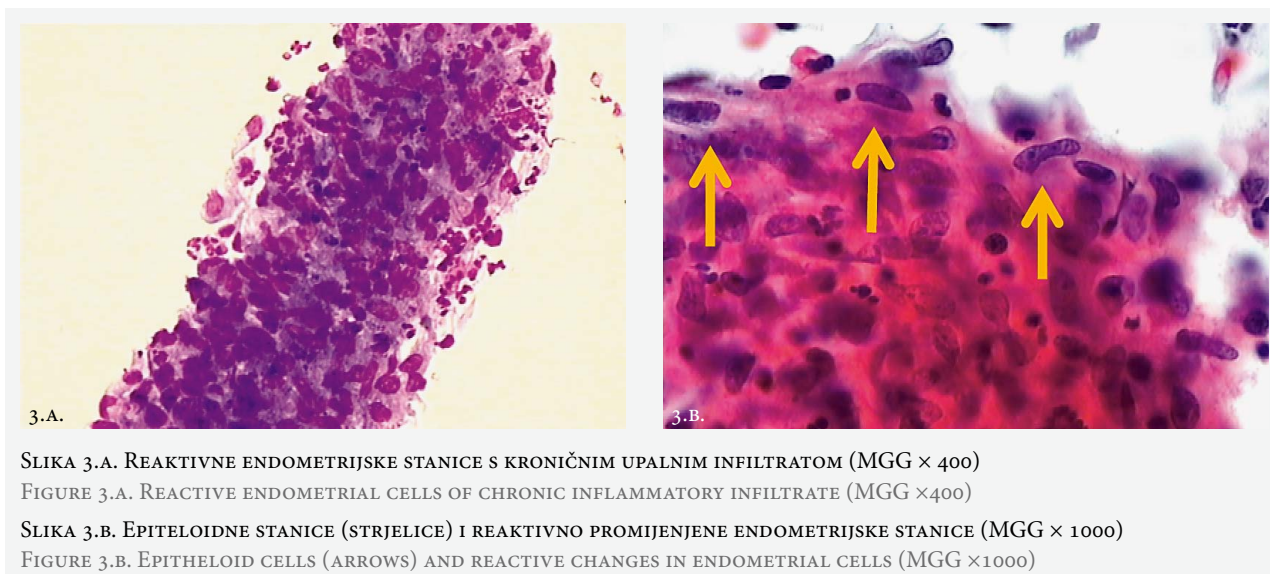
FIGURE 1.B. MORPHOLOGICAL ATYPIA OF ENDOMETRIAL CELLS – DETAIL (MGG \times 1000)



SLIKA 2. ATIPIČNE PLOČASTE STANICE U ASPIRATU MATERNIŠTA (MGG \times 400)

FIGURE 2. ATYPICAL SQUAMOUS CELLS IN THE UTERINE ASPIRATE (MGG \times 400)

nađene nakupine endometrijskih stanica inaktivnog izgleda te pojedinačne atipične, velike stanice grubog kromatina i srednje obilnih, bazofilnih citoplazma (slika 2.) pa se posumnjalo da se radi o diskariotičnim i malignim pločastim stanicama. Poteznom kiretažom s pomoću Novakove sonde dobio se materijal u kojem su prevladavali krvni ugrušci sa sitnim komadićima tumorskog tkiva. Tumorsko tkivo građeno je od dobro diferenciranih i umjereno diferenciranih atipičnih epitelnih stanica pločastog podrijetla s vidljivom invazijom strome i širenjem u endocervikalne žlijezde. Imunohistokemijsko bojenje na CK (citokeratin) 5/6 i EMA (epitelni membranski antigen) pokazalo je pozitivnu reakciju, čime se potvrdila dijagnoza pločastog karcinoma. Zbog visoke dobi i kardiološke insuficijencije bolesnice odustalo se od kirurškog zahvata i pristupilo radioterapiji. Treći je prikaz 60-godišnje bolesnice u postmenopauzi, bez simptoma, uredna kliničkog nalaza, ali s ultrazvučnom slikom koja opisuje tanke listove endometrija razmaknute gustim sadržaj-



SLIKA 3.A. REAKTIVNE ENDOMETRIJSKE STANICE S KRONIČNIM UPALNIM INFILTRATOM (MGG \times 400)

FIGURE 3.A. REACTIVE ENDOMETRIAL CELLS OF CHRONIC INFLAMMATORY INFILTRATE (MGG \times 400)

SLIKA 3.B. EPITELOIDNE STANICE (STRJELICE) I REAKTIVNO PROMIENJENE ENDOMETRIJSKE STANICE (MGG \times 1000)

FIGURE 3.B. EPITHELOID CELLS (ARROWS) AND REACTIVE CHANGES IN ENDOMETRIAL CELLS (MGG \times 1000)

jem širine do 22 mm. Postavljena je radna dijagnoza mukometre. Uzorak materništa uzet je s pomoću četkice te su nađene reaktivno promijenjene endometrijske i stromalne stanice s obilnim kroničnim upalnim infiltratom i mnoštvom epitelioidnih stanica (slike 3. a. i b.) pa je postavljena citološka sumnja na granulomatozni proces. Patohistološka analiza verificirala je granulomatoznu upalu, a bolesnica je upućena na obradu prema postupniku za granulomatozne upale.

Rasprava

Abnormalna krvarenja iz uterusa mogu biti uzrokovana hormonalnim promjenama, polipima, dobroćudnim novotvorinama, hiperplazijom endometrija, ali i atrofijom endometrija te karcinomom. Karcinom endometrija zauzima četvrto mjesto najčešćih sijela malignih bolesti u žena⁴ i čini 30% svih ginekoloških karcinoma. Dosad nije nađen test probira za ranu detekciju endometrijskog karcinoma i njegovih najvešćivača (prekursora), premda najveće iskustvo s probirom endometrijskog karcinoma imaju japanski autori. Sato i suradnici tijekom petnaestogodišnjeg razdoblja (od 1975. do 1990. godine) uočili su porast endometrijskog karcinoma za 50% te istaknuli potrebu uspostave novih kriterija za visokorizičnu skupinu žena.⁵ Johnsson i Stormby prvi su primijenili metodu materničnog četkanja i citološku analizu za detekciju endometrijske patologije 1968. godine.⁶ O endometrijskoj citologiji i njezinoj svrhovitosti postoje mnogi radovi,^{1,3,7–10} a metoda materničnog četkanja (*utero-brush*) pripada u sigurne i manje invazivne postupke. Izvodi se ambulantno, bez anestezije i bez dodatnih komplikacija anestezijskih postupaka koje iznose oko 0,6%.¹¹ Omogućuje dobivanje direktnog i nadasve reprezentativnog uzorka s minimalnom kontaminaci-

jom endocervikalnim stanicama. Metode uzorkovanja materništa s pomoću četkice i citološke analize mogu se rabiti u praćenju perimenopausalnih bolesnica sa zadebljalim endometrijem kao metoda probira za pacijentice koje imaju povišen rizik od endometrijskog karcinoma i evaluaciju onih s postmenopausalnim krvarenjem.¹² Detekcija endometrijske patologije ovisi i o veličini i tipu lezije te o lokalizaciji procesa. Tako su Kawana i suradnici izvijestili da je i malen endometrijski karcinom, lokaliziran u fundusu uterusa, zamka za biopsiju endometrija te da je pritom korisnija metoda materničnog četkanja.^{10,13} Dijagnostička točnost citološke analize za otkrivanje hiperplazije endometrija povećava se na više od 90% ako su u razmazima prisutni i fragmenti tkiva,¹⁴ a za karcinom endometrija povećava se od 90 do 95%.^{15–17} Budući da karcinomu endometrija prethode patološke promjene hiperplazije zbog produljenog ili perzistirajućeg djelovanja estrogena, a bez suprimirajućeg djelovanja progesterona, upravo je u prikazu prve bolesnice vidljiv nalaz izrazite daljnje proliferativne aktivnosti. Zaštitni učinak gestagenske terapije nije urodio očekivanim slijedom: smanjenjem broja mitozu i sinteze DNK (deoksi-ribonukleinska kiselina), aktivacijom enzima estradiol dehidrogenaze čime se potiče razgradnja estrogena i smanjenjem broja estrogenskih receptora. U VCE obrisku vidljiv je estrogenu učinak na stanicama pločastog epitela, s indeksom piknoze višim od 90% i nalazom hiperplastičnih nakupina endometrijskih stanica. U citološkom razmazu dobivenom metodom materničnog četkanja, među brojnim nakupinama endometrijskih stanica u proliferaciji primjerene morfologije, nalazile su se i nakupine s gubitkom polariteta i preklapanjem jezgara, s izraženom anizonukleozom i atipijom. Patohistološka analiza verificirala je uz elemente kompleksne hiperplazije i elemente karcinoma, od-

nosno atipičnih viloglandularnih formacija obloženih atipičnim epitelnim stanicama. Trimble i suradnici u svojem su istraživanju pokazali da hiperplazija endometrija s nuklearnom atipijom progredira u karcinom u 40% bolesnica, dok hiperplazija bez atipije progredira u njih 2%.¹⁸ Stoga bi se metoda materničnog četkanja mogla rabiti kao test probira za prekancerozne lezije i ranu detekciju endometrijskog karcinoma. Potreban je oprez pri analizi dobro diferenciranog adenokarcinoma gdje vladaju dobra celularna kohezija i blaža stanična atipija. Drugi prikaz bolesnice opisuje mogućnost detektiranja patološkog procesa kod hipotaktivnog endometrija u postmenopauzi. Na citološkom razmazu aspirata materništa nađene su oskudne nakupine endometrijskih stanica inaktivnog tipa uz diskariotične i diferencirane maligne pločaste stanice. Budući da bolesnica nije podvrgnuta kirurškom zahvatu, ne znamo je li se radilo o primarnome pločastom karcinomu endometrija ili širenju procesa s ušća maternice. Zaino i suradnici pokazali su da 25% endometrijskih karcinoma može sadržavati i pločastu diferencijaciju.¹⁹ Metoda materničnog četkanja omogućila je dobivanje prikladnog materijala, skraćeno dijagnostičkog postupka i postavljanje točne dijagnoze, i to bez provođenja anestezijskog postupka u visokorizične bolesnice. Iavazzo i suradnici upozorili su na veliku prednost primjene materničnog četkanja kod postmenopausalnih pacijentica.²⁰ U aspiratu materništa treće prikazane, asimptomatske bolesnice s ultrazvučnim nalazom mukometre nađene su reaktivno promijenjene endometrijske i stromalne stanice, kronična upala s epiteloidnim stanicama bez elemenata za mukometru. Diferencijalnodijagnostički u obzir su dolazile endometrijska sarkoidoza i genitalna tuberkuloza. U Republici Hrvatskoj postoji trend regresije obolijevanja od tuberkuloze. U Zagrebu je 2014. godine incidencija tuberkuloze bila 7,9 novooboljelih na 100.000 stanovnika, među kojima je 14% bolesnika bilo s izvanplućnom manifestacijom tuberkuloze.²¹ U literaturi je zabilježeno tek nekoliko radova o granulomatoznoj upali endometrija kao uzroku postmenopausalnog krvarenja.^{22,23} Iznošenjem navedenih prikaza pokazalo se da uporaba maternične četkice i citološka analiza svakako pridonose postavljanju točne dijagnoze i usmjeravanju daljnjih terapijskih postupaka. Upravo rad Morane Dinter i suradnika govori o visokonegativnoj prediktivnoj vrijednosti metode materničnog četkanja (98,3%), što upućuje na velik broj bolesnica kod kojih nisu potrebni invazivni zahvati²⁴ dilatacije i kiretaže.

Zaključak

Mogućnost jednostavnog dobivanja materijala iz materništa s pomoću četkice i citološka analiza pružaju brz i prikladan uvid u stanje endometrija, praćenje endometrijskih promjena, detektiranje abnormalnosti

i katkad definitivnu dijagnozu pa time omogućuju izdavanje bolesnica kojima je potreban daljnji invazivan dijagnostički postupak. U prilog tomu govori činjenica da je dovoljan nalaz samo nekoliko tumorskih stanica na citološkim razmazima da bi se postavila dijagnoza malignog procesa. Stoga bi se metoda uzimanja uzorka materništa četkicom, uz nezaobilazan klinički i ultrazvučni pregled, mogla iskoristiti i kao metoda probira pri ranoj detekciji karcinoma endometrija te svakako zauzima mjesto u postupniku obrade bolesnica s endometrijskim promjenama.

LITERATURA

1. Kondo E, Tabata T, Koduka Y i sur. What is the best method of detecting endometrial cancer in outpatients? – endometrial sampling, suction curettage, endometrial cytology. *Cytopathology* 2008;19(1):28–33.
2. Kipp BR, Medeiros F, Campion MB i sur. Direct uterine sampling with the Tao brush sampler using a liquid-based preparation method for the detection of endometrial cancer and atypical hyperplasia: a feasibility study. *Cancer* 2008;114(4):228–35.
3. Klemi PJ, Alanen KA, Salmi T. Detection of malignancy in endometrium by brush sampling in 1042 symptomatic patients. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:222–5.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Bilten 39. Zagreb; 2016.
5. Sato S, Matsunaga G, Konno R, Yajima A. Mass screening for cancer of the endometrium in Miyagi Prefecture, Japan. *Acta Cytol* 1998;42(2):295–8.
6. Johnsson JE, Stormby NG. Cytological brush technique in malignant disease of the endometrium. *Acta Obstetr Gynecol Scand* 1968;47:38–51.
7. Meisels A, Jolicoeur C. Criteria for the cytologic assessment of hyperplasias in endometrial samples obtained by the Endopap endometrial sampler. *Acta Cytol* 1985;29:297–302.
8. LaPolla JP, Nicosia S, McCurdy C i sur. Experience with the Endopap device for the cytologic detection of uterine cancer and its precursors: a comparison of the Endopap with fractional curettage or hysterectomy. *Am J Obstetr Gynecol* 1990;163:1055–9.
9. Yang GC, Wan LS, Del Priore G. Factors influencing the detection of uterine cancer by suction curettage and endometrial brushing. *J Reprod Med* 2002;47:1005–10.
10. Kawana K, Yamada M, Jimbo H i sur. Diagnostic usefulness of endometrial aspiration cytology for endometrial cancer cases with normal curettage findings. *Acta Cytol* 2005;49:507–12.
11. Tabata T, Yamawaki T, Ida M, Nishimura K, Nose Y, Yabana T. Clinical value of dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstetr* 2001;264:174–6.
12. Krivak Bolanca I, Katalenić Simon S, Šentija K. Detecting endometrial disorders by uterobrush device. *Acta Cytol* 2010;54 (Supl 3):492–3.
13. Katalenić Simon S, Krivak Bolanča I, Šentija K i sur. Endometrialni karcinom svijetlih stanica u atrofičnom endometrialnom polipu – prikaz bolesnice. *Acta Med Croat* 2011;65 (Supp 1):143–8.

14. Ng ABP. Endometrial hyperplasia and carcinoma and extra-uterine cancer. U: Bibbo M, Wilbur D (ur.). *Comprehensive cytopathology*. Philadelphia: WB Saunders; 1991, str. 257–84.
15. Schachter A, Beckerman A, Bahary C, Joel-Cohen SJ. The value of cytology in the diagnosis of endometrial pathology. *Acta Cytol* 1980;24:149–52.
16. Bibbo M, Reale FR, Reale JC i sur. Assessment of three sampling techniques to detect endometrial cancer and its precursors. *Acta Cytol* 1979;23:353–9.
17. Bibbo M, Kluskens L, Azizi F i sur. Accuracy of three sampling techniques for the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasias. *J Reprod Med* 1982;27:622–6.
18. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R i sur. Concurrent endometrial carcinoma in woman with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:812–9.
19. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D i sur. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1991; 68:2293–302.
20. Iavazzo C, Vorgias G, Mastorakos G i sur. Uterobrush method in the detection of endometrial pathology. *Anticancer Res* 2011;31(10):3469–74.
21. Ban B. Svjetski dan borbe protiv tuberkuloze, 24. ožujka. *Novosti*. Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“; 2016. Dostupno na: <http://www.stampar.hr/hr/svjetski-dan-borbe-protiv-tuberkuloze-24-ozujka>. Datum pristupa: 21. 3. 2016.
22. Pearce KF, Nolan TE. Endometrial sarcoidosis as a cause of postmenopausal bleeding. A case report. *J Reprod Med* 1996; 41:878–80.
23. Júlio C, Amaral N, Biscaia I, Torrezão I, Fatela A. Genital tuberculosis: a rare cause of postmenopausal bleeding. *Acta Med Port* 2010;23:723–6.
24. Dinter M, Štemberger-Papić S, Verša-Ostojić D i sur. Direktna citologija endometrija u jednodnevnoj ginekološkoj klinici. Kongresno priopćenje. 5. Hrvatski kongres kliničke citologije, 2. Hrvatski simpozij analitičke citologije, 3. Hrvatski simpozij citotehnologije s međunarodnim sudjelovanjem. Opatija; 2016.