

T1295



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

ENDOMETRİYAL PATOLOJİLERİN ERKEN TANISINDA ENDOMETRİYAL SİTOLOJİNİN YERİ

UZMANLIK TEZİ

T1295 / 1-1

Dr. Hakan KAYA

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Bilal TRAK

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir”

ANTALYA, 2001

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarımda değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen başta anabilim dalı başkanı ve tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Bilal TRAK olmak üzere çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mine ÜNER, Sayın Doç. Dr. Ömür TAŞKIN, Sayın Doç. Dr. C. Gürkan ZORLU, Sayın Yrd. Doç. Dr. Tayup ŞİMŞEK, ve tez çalışmalarında yardım ve katkılarını esirgemeyen Patoloji Anabilim dalından Prof. Dr. Şeyda KARAVELİ, Yrd. Doç. Dr. Elif PEŞTERELİ ve patoloji laboratuvar ekibine, asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve yardımcı personele teşekkürlerimle birlikte sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Hakan KAYA

Antalya, 2001

İÇİNDEKİLER

1. AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3-12
3. MATERYAL METOD	13-14
4. BULGULAR	15-20
5. TARTIŞMA	21-45
6. SONUÇLAR	46-48
7. ÖZET	49
8. KAYNAKLAR	50-70

AMAÇ:

Endometrium adenokarsinomu gelişmemiş ülkelerde ikinci sıklıkta rastlanan genital malignensi olmasına rağmen gelişmiş ülkelerde ilk sırada yer almaktadır. Kadınlardaki kanser mortalite nedenleri arasında 4. sıradadır (1). En sık postmenopozal dönemde görülür (%80) (2). Endometrial patolojilerin taranması amacıyla rutin kullanılan bir yöntem henüz bulunmamaktadır (3,4,5). Rutin alınan servikal smearlerin endometrium kanserinde pozitif prediktif değeri %15-64'dür. Dilatasyon ve küretaj (D&C) invaziv bir girişim olmasına rağmen tanıda geçerliliğini koruyan tek tanı yöntemidir.

Endometrium kanserinin en sık görülen semptomu anormal vaginal kanamadır. Vaginal kanaması olan hastaların ise ancak %5-15'inde endometrium kanserine rastlanır (6,7). Geri kalanlarda ise endometrial polip, senil atrofi, endometrial hiperplazi, endometrit ve ekstra endometrial patolojiler saptanmaktadır. Bu nedenle de karsinom tanısı için risk taşımayan hastaların ayırıcı tanısında ve gereksiz bir takım girişimlerden kaçınmak için endometrial patolojilerin erken tanısında daha az invaziv, kolay uygulanabilecek ve patolojik tanı verebilecek yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla endometrial sitoloji yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Probe küretaj (D&C) endometrial patolojilerin tanısında en değerli tanı yöntemi olmasına rağmen %2-6 oranında yanlış negatif sonuç verebilmektedir (5,8,9,10). Bununla beraber gerek semptomatik gerekse asemptomatik hastalarda invaziv olması nedeniyle rutin kullanılmamaktadır. Yine postmenopozal kanamalı hastalarda %60-80 oranında atrofiye bağlı kanama olmaktadır (6). Bu nedenle de hastalara gereksiz invaziv girişim yapılmaktadır.

Transvaginal sonografi ile endometrium değerlendirmesi endometrial patolojilerin tanısında oldukça değerli bilgiler vermesine rağmen , patolojik tanı açısından %15 oranında atrofik zeminden (3) gelişen endometrium adenokarsinomu gözönüne alınacak olursa yetersiz kalmaktadır.

Endometriyal sitolojinin özellikle asemptomatik yüksek riskli hastalarda erken tanıdaki yeri üzerine olumlu çalışmalar yayınlanmaktadır

Öyle görünmektedir ki gerek semptomatik gerekse asemptomatik hastalarda patolojik tanıyı ortaya koymada , oldukça invaziv bir girişim olan D&C'ye karşı minimal invaziv bir yaklaşım olan endometrial brush (fırça) sitolojinin etkinliğinin ortaya konması son derece önemli olacaktır.

Bu nedenle minimal invaziv bir tanı yöntemi olan endometrial brush sitolojinin endometrial patolojileri tanımada yerini dilatasyon küretaj ile elde edilen patolojik sonuçlarla karşılaştırarak değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER:

ENDOMETRİAL PATOLOJİLER

Endometrial patolojilere kadın yaşamının her döneminde rastlanılabilmektedir. Ancak premalign ve malign endometrial patolojilerde yaşla birlikte artış görülmektedir. Özellikle 60'lı yaşlarda pik yapan endometrium kanserine %80 oranında postmenopozal dönemde rastlanmaktadır (55-75 yaş) (2,11). Endometrial hiperplaziler ise 40'lı yaşlarda artış göstermektedir (45-55 yaş) (12).

Endometrial patolojiler tablo 1'de gösterilmiştir.

1 Myoma Uteri (Submüköz)
2 Endometrial polip
3 Endometrit
4 Hiperplaziler
5 Endometrium karsinomu
6 Stromal sarkom
7 Diğerleri

Tablo 1: Endometrial patolojiler

ENDOMETRİUM KANSERİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ:

Endometrium kanseri için risk faktörleri olarak ; yaş (>60 yaş), estrojen alımı, meme kanseri öyküsü, meme kanseri için Tamoxifen tedavisi, obezite, kronik karaciğer hastalığı, nulliparite (infertilite), kronik anovulatuvar siklus (PCO), diabetes mellitus, adrenokortikal hiperplazi, hipertansiyon, geç menopoza girme, fonksiyonel granuloza hücreli tümör gibi nedenler gösterilmektedir (tablo 2) (13,14,15,16).

Tablo2: Endometriyum kanserleri için risk faktörleri

Karakter	Rölatif risk
Nulliparite (infertilite)	2-3
Kronik anovulatuvar siklus (PCO)	2-3
Geç menopoz	2.4
Obezite	1.8-4
Diabetes mellitus	2.8
Hipertansiyon	1.5
Karşılanmamış estrojen tedavisi	4-8
Tamoxifen	2-3
Atipili endometriyal hiperplazi	8-29

ENDOMETRİAL PATOLOJİLERDE SEMPTOMLAR

Vaginal Kanama:

En sık görülen semptomdur. Menoraji, menometroraji, polimenore, hipermenore, postmenopozal kanama şeklinde olabilir. Özellikle endometrium kanserli olguların %90'ında anormal uterin kanama görülmekte ise de ancak postmenopozal kanamalı hastaların %5-15'inde endometrium kanserine rastlanmaktadır. Postmenopozal kanamaların %60-80'i endometrial atrofiye bağlıdır. Postmenopozal kanaması olan hastaların %5-10'unda endometrial hiperplaziye rastlanmaktadır (tablo 3) (17,18).

Tablo 3: Postmenopozal uterin kanama nedenleri

Kanama sebepleri	Sıklık %
Endometrial atrofi	60-80
Estrojen replasman tedavisi	15-25
Endometrial polip	2-12
Endometrial hiperplazi	5-10
Endometrial kanser	5-15

Vaginal Akıntı:

Endometrial patolojilerden daha çok, servikal ve vaginal patolojilerde ve çeşitli enfeksiyonlarda sık rastlanmaktadır. Postmenopozal kronik vaginal akıntıda endometrial patoloji düşünülmelidir.

Ağrı:

Genellikle vaginal kanamaya eşlik eden künt vasıfta kasık ağrısıdır.

Diğerleri:

Özellikle altta yatan patolojiye sekonder olarak ortaya çıkan, karında kitle, ateş, kansızlık gibi durumlar olabilmektedir.

ENDOMETRİAL PATOLOJİLER DE TANI

Endometrial patolojiyi düşündüren öykü yada muayene bulguları olan hastalarda tanıya yönelik olarak yapılacak tetkikler mevcuttur.

1-Servikovaginal Smear:

Serviks kanseri taramasında rutin olarak kullanılan smearin endometrial patolojilerdeki tanı değeri %15-64'dür. Özellikle ileri evre endometrial kanserlerde pozitif olarak saptanabilmektedir. Negatif olduğunda tanı değeri yoktur (19,20).

2-Ultrasonografi:

Endometrial patolojilerin taranmasında kullanımı için üzerinde çok sayıda çalışma vardır. Non-invaziv olarak kullanılan en önemli tanı yöntemidir. Postmenopozal dönemde endometrial patolojilerin tanısında özellikle transvaginal sonografi (TVUS) yaygın kullanım alanı bulmuştur(21,22).

3-Sonohisterografi:

Serum fizyolojik verilerek endometrial duvar ve kavitenin ultrasonografi ile görüntülenmesi esasına dayanır. Daha çok endometrial polip, submüköz myom gibi patolojilerin tanısında yeri vardır. Histerografi yerine kullanılabilen bir tanı yöntemidir(23).

4-Histerografi:

Endometrial kavite içerisine opak madde vererek, kavitenin görüntülenmesi esasına dayanır. Daha çok konjenital anomaliler ve endometrial polip hakkında bilgi verir.

5-Endometrial Biyopsi:

Ofis şartlarında uygulanabilen anesteziye ihtiyaç duyulmayan ancak uterus kavitesinin sadece belirli bir bölgesinden alındığı için tanı değeri sınırlı olan bir yöntemdir (8,24,25).

6-Dilatasyon Küretaj (D&C):

Endometriumun benign ve malign lezyonlarının tanısında kullanılan en değerli tetkiktir. Uygulanmasında analjezi ve sedasyon gerektirir. Endometrial patoloji tanısında gold standart olarak kabul edilmektedir (8,9).

7-Histeroskopi:

Anestezi altında endometriumun direkt görüntülenmesi esasına dayanır. Endometrial polip, submüköz myomların görüntülenmesi ve tedavisi, diğer patolojilerin ise direkt görüntülenmesi ve biyopsi yapılabilmesi gibi avantajlara sahiptir. Ancak seçilmiş olgulara uygulanabilen oldukça invaziv bir yöntemdir(26).

8-Tümör Markerları:

Endometrial patolojileri saptama da yeri yoktur. Endometrium kanserinde CA125 yüksek olarak saptanabilir. Daha çok rekürrens takibinde kullanılmaktadır (27).

9-Endometrial Sitoloji:

Son yıllarda yapılan çalışmalarda önemli tanı değeri olduğu yönünde yayınlar mevcuttur. Rutin kullanıma girmemiştir. Ancak asemptomatik hastalar da minimal invaziv bir yöntem olduğu için kullanım alanı bulmaktadır.

10-Bigisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI):

Özellikle endometrium kanserinin myometrial invazyonunu saptama da ve lenfatik tutulumunu tespitinde MRI'nın BT'ye üstünlüğü gösterilmektedir. Klinik evrelendirme de yardımcı olabilir (28).

ENDOMETRİAL SİTOLOJİ:

Endometriumun sitolojik tanısı için birçok metod ile endometrial örnek elde edilmesi tanımlanmıştır. Genel de sitolojik örnekler üç yöntem ile toplanır;

1-Yıkama; steril serum fizyolojik ile uterin kavitenin irriye edilmesi ve daha sonra aspire edilmesi ile elde edilen sıvıdaki hücrelerin incelenmesi esasına dayanır. Tanı için yeterli doku elde etme oranları düşüktür.

2-Aspirasyon; Endometrial kavitenin vakumla aspirasyonu tekniğine dayanan bir yöntemdir. Sınırlı tanı değeri vardır.

3-Brushing; Endometrium yüzeyinden fırça ile smear alınmasına esasına dayanır.

İyi bir endometrial sitolojik örnekleme cihazı için üç temel özellik olmalıdır;

1-Endoserviks ve vajenden kontaminasyon olmamalıdır. Çünkü kontaminasyon tanı hatasına neden olur.

2-Tüm endometriumdan ve fokal lezyonlardan yeterli tanı örneği sağlamalıdır.

3-Yöntem emniyetli, kolay uygulanabilir ve hastalar tarafından iyi tolere edilebilir olmalıdır. Alet non-invaziv veya minimal invaziv olmalıdır.

Tao Brush I.U.M.C Endometrial Sampler:

26 cm uzunluğunda, düz , kolay bükülebilir , ucu yuvarlak, fırça kısmını örtebilen 16 cm uzunluğunda şeffaf koruyucu bir kılıf ve fırçayla kaplı uç kısmı olan bir alettir.

Uygulama Yöntemi:

1- Litotomi pozisyonun da steril spekulumun yerleştirilmesi sonrası vajen ve serviks povidon-iyotla temizlenir.

2- Tao Brush koruyucu kılıf fırça kısmını kapatacak şekilde endometrial kaviteye yerleştirilir.

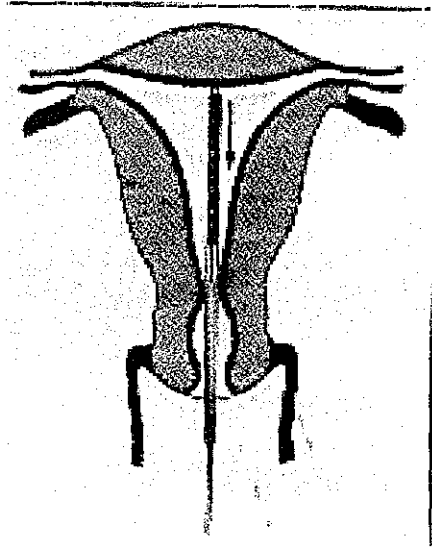
3- Koruyucu kılıf geri çekildikten sonra saat yönünde 360° 3-4 kez çevrilir. Daha sonra koruyucu kılıf itilir ve alet çıkarılır.

4- Elde edilen materyal lamalar üzerine yayılır.

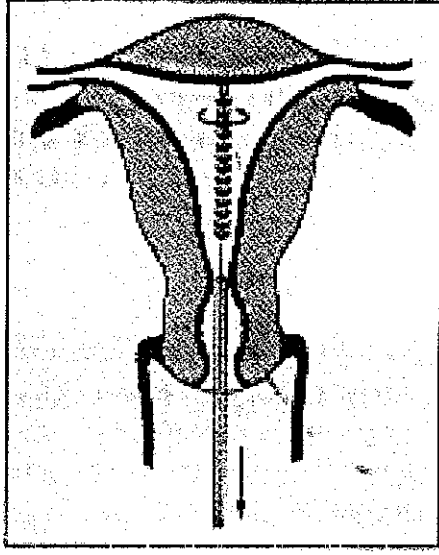
5- Yaymalar %95 lik alkol içerisinde veya fiksasyon spreyi ile fikse edilir.

6- Papanicolaou boyası yada varyantları ile boyanarak incelenir.

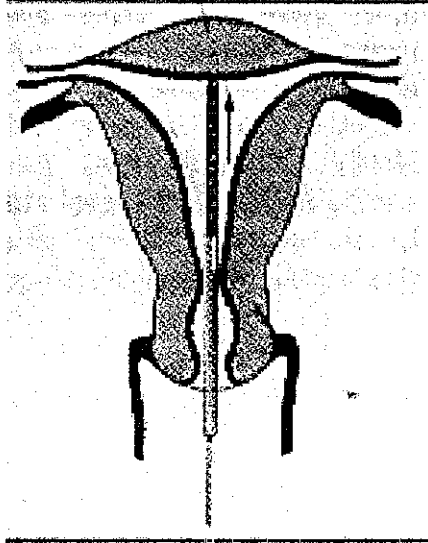
Aşağıdaki resimlerde (Resim 1-2-3) Tao Brush uygulanması şematize edilmiştir.



Resim 1: Tao-Brush'ın uterin kaviteye yerleştirilmesi ve koruyucu kılıfın geri çekilmesi



Resim 2: Örnek alınması



Resim 3: Koruyucu kılıfın itilerek işlemin sonlandırılması

MATERYAL VE METOD:

Bu çalışmaya Aralık 1999 ile Haziran 2000 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Menopoz Polikliniğine başvuran 55 hasta dahil edildi. Tüm hastaların anamnezi alındı. Sistemik ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. Akut pelvik inflamatuvar hastalık, alt genital sistem enfeksiyonu, servikal polip yada malignite şüphesi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara yapılacak işlem hakkında bilgi verildi. Daha sonra hastalara litotomi pozisyonunda mesane boş iken transvaginal sonografi yapıldı. Vaginal sonografide endometrial kalınlık longitudinal pozisyonda çift tabaka olarak ölçüldü ve diğer jinekolojik patolojiler açısından olgular değerlendirildi.

Bundan sonra steril spekulum takılarak perine ve vajen %10'luk povidon-iyot solüsyonu ile temizlendi. Serviks tek dişli kollum pensi ile sabitleştirildi. Tao Brush I.U.M.C Endometrial Sampler (Cook Ob/Gyn) ile endometrial kaviteye girildi. Koruyucu kılıf geri çekildikten sonra saat yönünde 360° 3-4 kez çevrilerek örnek alındı. Koruyucu kılıf itilerek endoservikal ve vajinal kontaminasyon önlenerek elde edilen materyal lamlara yayıldı ve %95 lik absölü alkolle fiksasyon yapıldı. İşlem sırasında subjektif ağrı yakınmaları ve servikal dilatasyon gerekip gerekmediği kaydedildi.

Daha sonra 10 mg diazem amp (deva) ve 100 mg aldolan amp (liba) ile İV sedasyon ve analjeziyi takiben servikal kanal dilate edildi ve probe küretaj uygulandı. Elde edilen materyal %10'luk formol solüsyonuna kondu.

Materyallere isim yerine numaralar vererek randomize edildi. Tüm bu işlemler aynı ekip tarafından yapıldı.

Elde edilen materyaller randomize tek kör olarak incelenmek üzere patolojiye gönderildi. Patoloğa materyaller hakkında bilgi verilmedi.

Sitolojik örneklemenin değerlendirilmesinde yaymalarda endometrial hücre gruplarının yada doku parçacıklarının varlığı yeterlilik koşulu olarak kabul edildi.

Endometriumun değerlendirilmesinde probe küretaj materyallerinin histolojik incelenimi altın standart olarak kabul edildi. İstatistiki değerlendirmede tek başına sitolojik bulguların ve yine sitolojik bulgularla endometriyal kalınlık kombinasyonunun histolojik bulgular ile ne ölçüde uyumlu olduğu araştırıldı.

İstatistik için sonuçlar SPSS 10.0 programına yüklendi. İstatistik için McNemar (bağımlı örneklerde iki yüzde arasındaki farkın anlamlılık testi), Fischer's exact test kullanıldı. İki test arasındaki uyumluluğu saptamak için kappa istatistiği uygulandı. Testin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) hesaplandı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya 55 hasta katıldı. Çalışmaya katılan 55 hastanın 10 (%18.1)'u premenopozal, 45 (%81.8) 'i postmenopozal dönemdeydi. Hastaların 8 (%14.5)'i semptomatik ve 47 (%85.5)'si asemptomatikti. Semptomatik hastalarda en sık rastlanan yakınma vaginal kanama (%75) ve vaginal akıntı (%25) idi (Tablo 1).

Hastaların ortalama yaşı 52.6 (range 42-79) idi. Ortalama gravida 4.9 (range 0-13) ve parite 3.0 (range 0-6) idi. Ortalama menopoza süresi 63.9 ay (range 6-360) 'dı (Tablo 1).

Tablo 1: Vakaların özellikleri

Genel Hasta Özellikleri	
Premenopozal	10 (%18.1)
Postmenopozal	45 (%81.8)
Semptomatik	8 (%14.5)
Asemptomatik	47 (%85.5)
Yaş	52.6 (42-79)
Gravida	4.9 (0-13)
Parite	3.0 (0-6)
Menopoz Süresi	63.9 (6-360) ay

Hastaların ortalama endometrial kalınlıkları menopoze grupta 7.88 mm (range 2,5-36 mm) ve premenopoze grupta 5.77 mm (range 2-16 mm) idi.

Endometrial kalınlık sınır değeri menopozda 5 mm alındığında <5 mm olan 15 (%33.3) hasta ve ≥ 5 mm olan 30 (% 66.6) hasta vardı. Ortalama endometrial kalınlık <5 mm olan grupta 3.39 mm (range 2,5-4.6 mm) ve ≥ 5 mm olan grupta 10,1 mm (range 5-36 mm) idi.

Endometrial kalınlıkla malign patoloji saptama ilişkisine baktığımızda <5 mm olan grupta hiç maligniteye rastlanmadı. Bu hastaların sitoloji sonuçlarında ise 20 hastada benign tanı ve bir hastada malignite şüphesi tanısı vardı. Bu grupta histolojik sonuçlara baktığımızda 9 hastada (%42.8) endometrial polip ve 6 hastada (%28.5) atrofik endometrium tanısı vardı.

Malignite saptanan hastaların endometrial kalınlıkları >15 mm idi.

Endometrial kalınlığı ≥ 5 mm olan grupta malign tanı için sitolojinin sensitivitesi %66.6, spesifitesi %93.5 , pozitif prediktif değeri %50 ve negatif prediktif değeri %96.6 olarak bulundu.

Sitoloji yapılan hastaların hiçbirinde komplikasyon gelişmedi. Hiçbir hastada servikal dilatasyona ihtiyaç yoktu. Yine hastaların hepsi Tao Brush uygulamanı esnasında analjezi ihtiyacına gereksinim olmadan işlemi tolere ettiler.

Probe küretaj uygulamanı esnasında 1 hastada uterin perforasyon gelişti. Gözlemde komplikasyonsuz iyileşme oldu. Tüm hastalara probe küretaj esnasında analjezi ve sedasyon uygulandı.

Hastaların histopatolojik bulguları ; 9 (%16.3)'u fizyolojik değişiklikler (erken sekretuar faz ve proliferatif faz) , 10 (%18.1)'u atrofi, 33 (%60) 'u polip ve 3 (%5.4)'ü malign idi (Tablo 2).

Tablo 2: Histopatolojik tanımlar

Histopatolojik tanı	Sayı (Oran)
Fizyolojik değişiklikler	9(%16.3)
Atrofi	10(%18.1)
Polip	33(%60)
Malign	3(%5.4)

Hastaların sitopatolojik bulguları ; 8 (%14.5)'i fizyolojik değişiklikler, 22 (%40)'si atrofi, 19 (%34.5)'u polip, 1 (%1.8)'i hiperplazi ve 5 (%9) malign idi (Tablo 3) .

Tablo 3: Sitopatolojik bulgular

Sitopatolojik tanı	Sayı (Oran)
Fizyolojik değişiklikler	8(%14.5)
Atrofi	22(%40)
Polip	19(%34.5)
Hiperplazi	1(%1.8)
Malign	5(%9)

Sitolojik tanısı hiperplazi olan 1 hastanın histopatolojik tanısı endometrial polip idi. Hastaya tedaviye dirençli menometroraji nedeniyle histerektomi yapıldı. Histerektomi spesmeninin incelenmesi sonucu basit hiperplazi tanısı alındı.

Hastaların probe küretaj ve endometrial sitoloji sonrası patolojik tanıların korelasyonu Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4: Sito-histolojik korelasyon

Histopatolojik tanı

Sitopatolojik tanı	Fizyolojik değişikler	Atrofi	Polip	Malign	Toplam
Fizyolojik değişiklikler	4		4		8
Atrofi	2	10	10		22
Polip	3		15	1	19
Hiperplazi			1		1
Malign			3	2	5
Toplam	9	10	33	3	55

Sitoloji ile endometrial polip tanısı konan hastaların sonuçlarında ise ; sensivitesini %45.4, spesifitesini %81.8, PPD’ini %78.9 ve NPD’ini %50 olarak saptadık (Tablo 5).

Tablo 5: Endometrial polip tanısı

Sitoloji	Probe küretaj		
	Polip	Diğer	Toplam
Polip	15	4	19
Diğer	18	18	36
Toplam	33	22	55

Sitoloji sonuçların da atrofi tanısı alan hastalar için sensitivitesini %100, spesifitesini %73.3, PPD'ni %45.4 ve NPD'ni %100 olarak saptadık (Tablo 6).

Tablo 6: Atrofi tanısı

Sitoloji	Probe küretaj		
	Atrofi	Diğer	Toplam
Atrofi	10	12	22
Diğer	0	33	33
Toplam	10	45	55

Sitopatoloji sonuçlarının malign patoloji tanısı alanlar için sensitivitesini %66.6, spesivitesini %94.2, PPD'ni %40 ve NPD'ni %98 olarak saptadık (Tablo 8).

Tablo 8: Malign tanı alanlar

Sitoloji	Probe küretaj		
	Malign	Diğer	Toplam
Malign	2	3	5
Diğer	1	49	50
Toplam	3	52	55

Sitoloji tanısı malign olan olguların probe küretaj ile konan histolojik tanısı endometrial polip+ epitelyal metaplazi idi

Elde edilen sonuçlara bağımlı örneklerde iki yüzde arasındaki farkın anlamlılık testi uygulandığında (McNemar) istatistiki farklılık saptamadık ($P>0,05$).

Histopatolojik tanısı malign olan hastaların hepsi menopoze idi. Bu hastaların 2 (%66.6)'si semptomatik ve 1 (%33.3)'i asemptomatikti. Bu üç olgunun yaşları 57, 65 ve 77 idi.

Hastaların servikovaginal smearında atipik endometrial hücrelere rastlanmadı.

TARTIŞMA

Postmenopozal dönemde endometrium atrofiktir. Bu nedenle bu dönemde oluşan uterin kanama bir anormallik belirtisi olarak kabul edilmelidir. Kadın hayatının bu döneminde genital traktüs kanamalarının tümü postmenopozal kanama olarak adlandırılmıştır (12). Bu sorun endometrium kanserinin erken bir belirtisi olabileceği için kanamanın nedeninin daima aydınlatılması gerekir (12,29).

Endometrial kanser en sık görülen ve prognozu en iyi olan jinekolojik kanserdir. 40 yaşından sonra hızla artarak, 65-74 yaş arasında pik yapar (11). Mattingly vakaların %75-80'inin menopozdan sonra teşhis edildiğini bildirmiştir (2).

Anormal uterin kanama endometrium kanseri tanısını gündeme getiren en önemli semptomlardan biridir. Postmenopozal kanama, postmenopozal pyometra, asemptomatik postmenopozal kadınların Pap smearlarında endometrial hücrelerin bulunması, perimenopozal intermenstrual kanama veya menometroraji, premenopozal anormal uterin kanamaların özellikle anovulasyon öyküsü olan hastalarda olması endometrium kanseri olasılığını düşündüren durumlardır (30).

Mac Kenzie ve Bibby postmenopozal kanamalı kadınların %10'unda endometrial kanser saptandığını bildirmişlerdir (7). Postmenopozal dönemde kanama, endometrial kanserin erken belirtilerinden biridir ve jinekoloji polikliniğine müracaatların %5'i bu sebeptedir (31). Aslında birçok çalışmada postmenopozal kanamalı kadınlarda endometrial örneklemeyi takiben %5 ile 15 arasında değişen bir endometrial kanser prevalansı bildirilmektedir (6,7)

Postmenopozal kanamaya sebep olan en ciddi patolojiyi teşkil eden endometrium kanserinin mevcut olmadığı her postmenopozal kanamalı olguda mutlaka kanıtlanmalıdır.

Vakaların %17'sinde endometrium kanseri asemptomatik olabilir . Yine postmenopozal bir kadının vajinal akıntısının artması şüphe uyandırmalıdır (32)

Bizim çalışmamızda endometrium kanseri tanısı alan 3 hastadan 2'si semptomatik , bir tanesi asemptomatikti. Hastaların üçüde menopoze idi. İki hastada vajinal kanama şikayeti vardı.

Yine hastalardan alınacak dikkatli bir hikaye potansiyel risk faktörlerini açığa çıkaracaktır. Bunlar endometriyal hiperplazi, obezite, menstrüel düzensizlikler, diabetes, hipertansiyon, pelvik radyasyon alımı, ekzojen östrojen kullanımı, düşük parite, estrojen salgılayan tümörler, geç menopoza girme, polikistik over hastalığı gibi anovulatuvar durumlarıdır (32,33).

Özellikle postmenopozal kanamaların nedeni her zaman endometrial kanser değildir. Büyük çoğunluğunu benign nedenler oluşturmaktadır ve en sık rastlanan atrofik endometriumdur (34). Postmenopozal kanamalı kadınların %56-80'inde selim bir değişiklik saptanmaktadır (5,6,17).

Dolayısıyla menopozda kanama şikayeti olan ve D&C yapılan hastaların en az %50 sine benign bir nedene bağlı kanama sebebiyle invaziv girişim yapılmaktadır (35).

Bizim çalışmamızda da semptomatik hastaların 2 tanesinde (%25) endometrium kanserine rastlandı.

Endometrial kanser tanısı, her zaman postmenopozal bir kanamayı takip etmez ve örneğin asemptomatik postmenopozal kadınlarda da görülebilir (3,36). Asemptomatik postmenopozal kadınlarda yapılan taramalarda insidans 1000 kadında 1.3 ila 6.9 arasında bildirilmektedir (3,36). Koss ve arkadaşları asemptomatik endometrial kanserin sıklıkla atrofik veya fokal hiperplazik endometrium zemininde geliştiğini vurgulamışlardır (3).

Bizim çalışmamızda da 47 asemptomatik hasta içerisinde bir tanesinde endometrium kanseri saptadık.

Endometrial patolojilerin erken tanısında rutin bir tarama yöntemi yoktur. Semptomatik hastalarda tanıya yönelik olarak yapılabilecek oldukça çeşitli yöntemler mevcuttur.

Servikovaginal smearin serviksin glandüler karsinomlarını saptamadaki sensitivitesi %49-94 arası (37,38,39) iken endometrium kanserini teşhisteki sensitivitesi % 0-72 (40,41) arasındadır. Hacker endometrium kanserli hastaların yalnızca %50'sinde Pap smearde malign hücrelerin mevcut olduğunu bildirmektedir (30). Yine endometrial kanser tanısı alan hastalarda yapılan bir çalışmada servikal smearle %13.5 tanı konabilmiştir (42). Yine bir çalışma da endometrium karsinomu tanısı alan hastalarda servikal sitolojiye bakılmış. %68.7'sinde normal sitoloji, %30'unda malign tanı almış ve malign olanların hepsinin de ileri evre olgular olduğu görülmüştür (43). Bir diğer çalışmada ise malign olguların hiçbirinin de smearde endometrial hücreye rastlanmadığı bildirilmektedir (44).

Bizim çalışmamızda da servikovaginal smearlerde hiç endometrial hücreye rastlanmadı. Olgu sayılarımızın az olması nedeniyle tam bir değerlendirme yapmak mümkün olmamıştır.

Servikal smear, endoservikal sitoloji ve endometrial sitolojinin endometrial kanser tanısı alan hastalarda karşılaştırıldığı Kasai ve arkadaşlarının çalışmasında sırayla %36.5, %66.5 ve %84.3 tanı oranları elde edilmiştir (33).

Servikovaginal smearla elde edilen düşük tanı oranları yanında bir diğer olumsuz yanı ise malign glandüler hücreler tespit edildiğinde primer bölgenin belirlenebilme olasılığının düşük olmasıdır. Çünkü benzer sitolojik özelliklere oldukça sık rastlanır. Bu nedenle de sitolojik raporda primer bölgenin serviks veya endometrium olduğunu belirtmek oldukça şüpheli olacağı gibi klinik yaklaşıma pek bir şey kazandırmayacaktır, çünkü sonuçtaki tedavi yalnızca sitolojik rapora dayanmamaktadır (41). Papanicolaou yaymasının endometrial kanser tanısındaki etkinliği % 15 ila 64 arasında bildirmiştir ve endometrial kanser tanısı için tatminkar olmadığı düşünülmektedir (9,12). Pozitif saptanan olguların ise ileri evre endometrium karsinomu olduğu bildirilmektedir. Sonuç olarak servikovaginal sitoloji endometrial patolojiler için tarama testi olarak tanı değeri oldukça düşük olan bir metoddur. Şayet rutin taramada endometrial hücrelere rastlanırsa ek tanı metodlarının kullanılması gerekmektedir (30,40,41,42,43,44).

Endometrial patolojilerin tanısı için dilatasyon ve kürtajı ilk kez 1843 yılında Racemier kullanıma sokmuştur (8). 20 yüzyılın başından beri, D&C endometrial örnekleme için en sık kullanılan metod olmuştur (8,9).

D&C invaziv bir metottur ve uterus perforasyonu, enfeksiyon, kanama, yabancı pasaj gibi komplikasyonlar olabilir (9). Yapılan bir çalışmada postmenopozal kadınlarda yapılan D&C işlemlerinde her 38 vakada 1 uterus perforasyonu görüldüğünü bildirilmektedir (9).

Bizim çalışmamızda ise 1 (%1.8) hastada D&C esnasında perforasyon gelişti.

D&C'in submüköz myomlar da dahil olmak üzere çeşitli intrauterin lezyonlar için tanısal etkinliğinin %90'lar civarında olduğu bildirilmiştir (7,8,9). 407 olguda histerektomi esnasındaki endometrial patoloji ile D&C'deki endometrial patoloji karşılaştırılmış ve vakaların %5.7'sinde D&C'nin endometrial hiperplazi veya karsinomayı atladığı saptanmıştır (45).

Bizim çalışmamızda da bir hastada sitoloji ve histerektomi materyalinde endometrial hiperplazi tanısı konmasına rağmen D&C ile tanı konamamıştır.

Güvenilir histopatolojik tanıya yetmeyecek kadar az endometrial örnek temin edilebilmesi nadir olmayarak rastlanan bir durumdur (9).

Ancak tüm bunlara rağmen diğer tanısal metodların etkinliklerinin değerlendirilmesinde D&C gold standart olarak kullanılmaktadır. Şayet histerektomi yapılmış ise cerrahi sonrası patolojik tanı gold standart olarak kullanılmıştır (8,9,45,46).

Bizde çalışmamızda, D&C ve yapılan histerektomilerdeki tanıları gold standart olarak aldık.

Bugün piyasada çok değişik endometrial örnekleme gereçleri ve teknikleri mevcuttur. Tümü D&C gibi invaziv metodlardır, fakat çoğunlukla servikal dilatasyon ve anesteziye gerek duyulmadığından poliklinik ortamında uygulanabilmektedir (47,48,49,50,51,52,53,54). Bu amaçla geliştirilmiş olan Novak küret metalden yapılmış olup servikal dilatasyona gereksinim olmadan biopsi alınabilmesine imkan vermektedir. Yine plastikten yapılmış olan Pipelle

biopsi ofis şartlarında patolojik tanı için kullanılan oldukça etkin bir yöntemdir. Ancak bunların uygulama zorluğu ve yetersiz doku elde edilmesi gibi dezavantajlarının mevcut olduğu bildirilmektedir. Erken tanı amacıyla 385 hastada biyopsi ve D&C'nin karşılaştırıldığı çalışmada biyopsinin sensivitesi %86, spesifitesi %99 bulunmuş olmasına karşın, %15'inde ağırlı ve %14'ünde uygulama zorluğu bildirilmektedir (49). Stovall ve arkılarının 275 hastada Pipelle ve Novak küreti karşılaştırdıkları çalışmada ise tanı için yetersiz doku elde etme oranları sırayla %12.8 ve %9.5 olarak bildirilmektedir (50).

Transvaginal sonografi ve pipellenin D&C ile karşılaştırıldığı bir çalışmada yalnız pipelle ile %90 doğru tanı konulabildiği ve tüm kanserlerin saptandığı bildirilmektedir. Şayet endometrial kalınlık kullanılırsa pipellenin sensivitesi artmakta (%82'den 92'ye) ve spesifitesi düşmektedir (%99 dan 96 ya). Endometrial kalınlığın < 5 mm olduğu hastalarda tanı değeri %100'e varmaktadır (51). Yine benzer bir çalışmada transvaginal sonografinin sensivitesi %82 olarak saptanmış, buna karşın pipellenin sensivitesi %44.6 ve spesifitesi %98.5 olarak bildirilmiştir. Şayet pipelle sonografi ile kombine edilirse tanı değerinin oldukça yükseldiği belirtilmektedir (52).

Transvaginal sonografi ile endometrial biyopsinin asemptomatik hastalarda karşılaştırıldığı bir çalışmada sonografinin sensivitesi %80 iken biyopsinin %30 olarak bildirilmektedir (53).

Guido ve arkılarının yapmış olduğu bir çalışmada endometrium kanseri tanısı alan hastalara tedavi öncesi pipelle biyopsi yapılmış olup Pipelle ile tanı için %97 yeterli materyal elde edildiği ve sensivitesinin %83 olarak hesaplandığı bildirilmektedir (54).

Buna karşın Ferry ve ark.ları endometrium kanseri tanısı alan 37 hastaya pipelle biyopsi yapmışlar ve %67'sinde doğru tanı konurken, %33'ünde tanıda başarısızlık saptanmıştır. Tanı hatası tümör volümü, invazyonu gibi durumlara bağlanmış olup yanlış sonuçların iyi differansiye, düşük volümlü, minimal invaziv tümörlerde dikkati çektiği bildirilmektedir (55).

Endometrial biopsi almak için aspirasyon küretaj cihazları geliştirilmiştir. Bu amaçla kullanılan Vabra aspiratörle pipelleye yakın tanı oranları bildirilmektedir. Pipelle ile Vabra aspiratörün karşılaştırıldığı Gustaro ve ark.larının çalışmasında endometrium yüzey örnekleme oranı pipelle de %0-12.3, Vabra da ise %0-79.1 olarak bulunmuştur (56).

Sonuçta pipelle biyopsi endometrial kanser tanısında oldukça etkin olmasına rağmen ancak global tümörlerde yüksek tanı değeri olduğu bildirilmektedir. Polipoid zeminden gelişen veya lokalize tümörlerde ise yanlış negatiflik oranında artış olduğu saptanmıştır (53,54,55).

Endoskopik cihazlardaki gelişme endometrial kavitenin görüntülenmesine imkan vermiştir. Bu amaçla geliştirilmiş olan histeroskopi endometrial kavitenin görüntülenmesi ve endometriumdaki patolojik odaklardan biopsi alınmasına imkan vermektedir. Histeroskopinin endometrial hastalıkların tanısında çok doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir (57,58,59,60). Tek başına D&C'a nazaran bilhassa endometrial polip ve submüköz myomlar daha büyük bir kesinlikle tanınabilmektedir (57,58). Teknik gelişmeler ve video kullanımı bu metodu poliklinik koşullarında uygulamaya daha yatkın hale getirmiştir. Fedele ve arkadaşları, uterin submüköz myomların tanısında, transvaginal sonografiyi (TVS) histeroskopi ile karşılaştırıp TVS'nin %100 sensiviteye sahip olduğunu, ancak myomu endometrial polipten ayırt etmede histeroskopi kadar doğru sonuçlar vermediğini bildirmektedirler (61).

D&C ile karşılaştırıldığında histeroskopinin başlıca avantajı endometrial kavitenin görsel değerlendirilmesi ve yönlendirilmiş biyopsiye olanak sağlayarak örneklemede hata ihtimalini minimuma indirmesidir (26,57,60,61,62).

Gimplerson ve Rappold uterus kavitesi içerisindeki patolojik durumların teşhisinde histeroskopinin D&C'ye üstün olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada 276 hastaya hem histeroskopi hem de D&C uygulanmıştır. Histeroskopi 44 olguda daha fazla bilgi sağlarken, D&C 9 olguda daha doğru sonuç vermiştir. Özellikle endometrial polipler ve submüköz myomlar histeroskopi ile D&C'ye oranla daha doğru biçimde teşhis edilmişlerdir (26). Townsend ve arkadaşları tarafından yapılan ve sonuçları itibari ile bu verileri destekleyen bir çalışmada da persistan postmenopozal kanama görülen kadınların %90'nda kanamanın primer nedeni olarak polip veya submüköz myomların bulunduğu saptanmıştır (62).

Ancak histeroskopi, seçilmiş bir grup postmenopozal kanamalı olguda kullanılabilir bir teknik olmakla beraber invaziv bir metoddur ve aşırı kanama, enfeksiyon, uterus perforasyonu ve distansiyon medyumuna bağlı komplikasyonlar gibi nedenlerle küçükte olsa riskli, invaziv bir girişim olarak bildirilmektedir (57,58,63).

Son yıllarda mikrohisteroskoplar geliştirilmiştir. Bu sayede anestezi gerektirmeden ofis şartlarında uygulanma imkanı doğmuştur. Yapılan çalışmalarda ofis histeroskopi ile oldukça az komplikasyon oranı, iyi tolere edilmesi ve daha az ağrı yakınmasına neden olmasıyla tanı amaçlı prosedür olarak uygulanmaya başlandığı bildirilmektedir. Yine elde edilen sonuçlara göre D&C'ye alternatif olabileceği belirtilmektedir (64,65,66,67).

Bu veriler ve D&C'nin potansiyel malignite riski taşıyan poliplerin tanısındaki rolünün sınırlı olması postmenopozal kanamalı kadınlarda kavitenin histeroskopik incelenmesine gerek olup olmadığını belirleyecek daha az invaziv yada non-invaziv metoda duyulan ihtiyaca işaret etmektedir (26,57,58,62,68). Bu bağlam da kaviteye steril salin solüsyonu verilerek transvaginal sonografi ile kavitenin görüntülenmesi esasına dayanan sonohisterografi yardımcı olabilir. Bu teknik hem poliplerin hem de endometrial kavitenin düzensizliklerinin görüntülenmesini sağlar ki bu yaklaşımın histeroskopiye bir alternatif olabileceği ileri sürülmektedir (69,70). Yine bu yöntemle gereksiz invaziv girişim oranlarının azaltılabileceği bildirilmektedir (71,72).

Bonilla-Musoles ve arkadaşları 1992'de sonohisterografinin sensitivitesini %96, spesifisitesini %97, pozitif prediktif değerini %96 ve negatif prediktif değerini %97 olarak buldular (73). İnce fokal hiperplazi dışında submüköz myom, hiperplazi, sineşi ve septum doğru olarak tanındı ve sonohisterografinin histeroskopiye eşdeğer olduğu düşünüldü (23,69,70,73,74,75).

Parsons ve Lense anormal kanaması ve anormal endometrial görüntüsü olan 39 hastada sonohisterografi ile %100 doğrulukla intrakaviter anomalileri belirlediler ve bulgularını histeroskopi veya histerektomi ile doğruladılar (69).

Wolman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada postmenopozal kanama şikayeti olan 47 kadın değerlendirilmiş ve sonohisterografinin endometrium patolojilerin saptanmasında sensitivitesi %86, spesifisitesi %100 olarak bildirilmiştir (23).

Vaginal ultrasonun postmenopozal olgulardaki endometrial neoplazi ve hiperplazide tarama yöntemi olarak kullanımı , ince fakat asimetric veya görüntülenemeyen endometriumları kapsamamaktadır. Bu az sayıdaki olguda

kavitenin sonohisterografi ile değerlendirilmesi, biyopsinin gerekli yada gereksiz olduğunu gösterebilmektedir. Sonuç olarak sonohisterografi özellikle semptomatik hastalarda endometrial kavitenin görüntülenmesinde histeroskopiye bir alternatif olarak kullanılabilir (23,69,70,73,74,75).

Postmenopozal kanama endometrial örnekleme için bir endikasyon olarak kabul edilmiş ve bu amaçla uzun zamandan beri D&C histolojik materyal teminin en sık kullanılan metodu olmuştur. Bununla beraber çeşitli çalışmalarla endometrial patoloji tanısında D&C'nin diğer endometrial biyopsi tekniklerine gerçekten üstün olup olmadığı araştırılmıştır (6,8,9). D&C'nin, endometrial kanser ve endometrial hiperplazi tanısında %2 ila 6 arasında değişen bir yalancı negatiflik hızı olduğu bilinmektedir (7,8,9,10). Bu durum Vabra ve Pipelle gibi daha az invaziv teknikler için de geçerlidir (9,76). D&C ile endometrial patolojinin uygun bir biçimde saptanamamasının bir nedeni de küretaj işlemlerinin %60'ında kavitenin yarısından daha azının kürete edilmesidir (11). Stock ve Kambour, histerektomi öncesi yapılan D&C'nin hem örnekleme tekniği hem de endometrial kanserde teşhis metodu olarak yetersizliğini saptadılar. Histerektomi öncesi D&C yapılan 50 kadından 30'unda (%60), kavitenin yarısından daha az bir bölümünün örneklendiğini gösterdiler (10). Stovall ve arkadaşları ise histerektomi öncesi D&C ile hiperplazi ve endometrial kanser vakalarının %57'sinin atlandığını buldular. Yine yazarlar Novak biyopsi kanülü kullanıldığında kadınların %4'ünde endometrial patolojinin atlandığını bildirdiler (45). Başka bir çalışmada ise 185 olguda histerektomi öncesi D&C bulgularını uterus piyeslerinin histopatolojik bulguları ile karşılaştırıldığında, D&C'nin %2.2 olguda yalancı negatif, %2.3 olguda yalancı pozitif sonuç verdiği bulunmuştur (77). Tiufekchieva ve arkalarının D&C'nin endometrial kanser tanısındaki yeri üzerine yaptıkları çalışmada %84 doğru tanı oranı verilmektedir (78).

Bunun yanında postmenopozal kanamalı kadınların %50 ila 60'ında D&C sonrası selim bir histopatolojik tanı bulunmaktadır. Bu nedenle de bu hastalara gereksiz yere D&C yapılmaktadır. Gereksiz invaziv girişimini azaltmak ve daha geniş kitlelere tanı verebilecek daha az invaziv hatta noninvaziv yöntemlere ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda semptomatik 8 hastanın 6 tanesinde benign nedenler saptadık. Diğer iki hastada ise endometrial kanser tespit ettik.

Gereksiz invaziv girişim oranını azaltmak ve özellikle postmenopozal dönemde endometrial patolojileri erken tanımak için kullanılan bir ölçüt endometrial kalınlık değerlendirilmesidir. Bu amaçla üzerinde durulan metodlardan birisi vaginal sonografidir. Çalışmalarda farklı endometrial kalınlıklar sınır değer olarak alınmaktadır. Ancak en sık kullanılan sınır değerler 4 ve 5 mm'dir. Goldstein ve Osmer, 5 mm'yi sınır değer olarak toplam 500 olguyu değerlendirmişler, 5 mm ve altındaki endometrium kalınlık ölçümlerinde endometrium kanseri ve hiperplazisi gibi önemli patolojilere rastlamadıklarını bildirmişlerdir (79,80). Varner ve arkadaşlarının 65 olguda yaptıkları çalışmada 5 mm sınır değer alınmış, ancak endometrial kalınlığı 5 mm ölçülen bir olguda endometrium kanseri saptamışlardır (21). Yapılan başka bir çalışmada endometrial kalınlık <4 mm alındığında yalnızca biopsi ile yeterli tanı elde edilebildiği bildirilmektedir (81).

Transvaginal sonografi ile incelenen 1800 postmenopozal kanamalı kadını kapsayan toplam 9 adet yayınlanmış çalışmada endometrium kalınlığı 5 mm'nin altında bulunan bir tek endometrial kanser bile saptanmamıştır (21,77,79,80,82,83,84,85,86,87).

Bizim çalışmamızda da endometrial kalınlık <5 mm alındığında hiç endometrium kanserine rastlanmadı.

Ancak iki çalışmada, ölçümde endometrial kalınlığı 5 mm'nin altında bulunan kadınlarda da endometrium kanseri bildirilmiştir (88,89). Abu-Hmeidan ve arkadaşları postmenopozal kanamalı 571 kadında endometrium kalınlığı 5 mm'den küçük olan beş endometrium kanseri buldular. Dörüm ve arkadaşları ise postmenopozal kanamalı 100 kadında endometrium kalınlığı 5 mm'nin altında iki endometrium kanseri olgusu bildirdiler (88,89).

Nordik endometrial çalışma grubu kadınların %2.8'inde endometriumu ölçememişlerdir (77). Ayrıca transvaginal sonografi ile endometriumu 4 mm ölçülen 14 olguda da endometrium kanseri dışında diğer endometrial patoloji tipleri saptanmıştır. Endometrial kalınlık <5 mm bulunan olgularda D&C sonrası polip ve hiperplazi sıklığı %0 ila 14 arasında değişmektedir (88,90,91).

Karlsson ve arkadaşlarının sunduğu verilere göre 4 mm sınır değer olarak kullanılırsa D&C sayısında %50 azalma beklenebilir (77).

Bizim çalışmamızda ise sınır değer <5 mm alınırsa D&C sıklığında beklenebilecek azalma oranı %38.1 olarak hesaplandı.

Çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir ki, 5 mm'nin altında ölçülen endometriumlarda tipik olarak atrofik endometrium söz konusudur ve genellikle tanı için yetersiz materyal alınabilmektedir (68,92,93)

Bizim çalışmamızda endometrial kalınlığı <5 mm olan olguların %28.5'inde atrofik endometrium tanısı saptandı.

Yine endometrium kalınlığı 5 mm'nin üzerinde bulunduğunda endometrial örneklemeye nazaran daha yüksek bir sensivite ve spesifite bildirilmiştir. Postmenopozal kanama şikayeti olan kadınlarda ultrason %100 sensivite ve spesifite göstermiştir (94). Başka bir çalışma da ise Shipley ve arkadaşları transvaginal sonografinin endometrial patolojiyi saptamadaki sensivitesini %80 bulmuşlardır(53).

Transvaginal sonografinin endometrium kanseri taramasında kullanıldığında sensivitesi yüksek, spesifitesi nispeten düşük saptanmaktadır. Smith ve ark. ları yaptıkları çalışmada 96 olguyu değerlendirmişler, transvaginal sonografinin sensivitesini %100, spesifitesini %61 olarak bildirmişlerdir (95). Yine Malinova ve ark. ları 118 postmenopozal kanama şikayeti olan olgularda transvaginal sonografinin sensivitesini %100 ve spesifitesini %64 olarak saptamıştır (96). Seelbach-Gobel ve ark. larının yaptıkları çalışmada ise 232 postmenopozal kanamalı hasta incelenmiş ve endometrium kanseri için sensivite %94.9 ve spesifite %35 olarak bildirilmiştir (97). Conoscenti ve ark. larının yapmış olduğu çalışmada ise endometrium kanseri taraması için transvaginal sonografinin sensivitesini %95.2 ve spesifitesini %49.4 olarak bildirmişlerdir (98,99).

Ancak Smith-Bindman ve ark. larının yayınladıkları bir meta analizde, 5892 hastayı kapsayan 85 çalışmanın sonuçlarına göre endometrial kalınlık sınır değeri 5 mm alınırse endometrial kanserli hastaların %96'sı ve tüm endometrial hastalıkların ise %92'sinin tanınabileceği bildirilmektedir (100).

Poliklinik şartlarında uygulanabilen ve anestezi gerektirmeyen sitoloji ve biyopsi yöntemlerinin transvaginal sonografi ile kombinasyonu ve karşılaştırılması ile ilgili yayınlarda tanıda oldukça başarılı sonuçlar bildirilmektedir.

Transvaginal sonografi ile Endo-Pap endometrial sitolojinin karşılaştırıldığı bir çalışmada transvaginal sonografinin endometrial patolojiyi ekarte etmedeki sensitivitesi %97, spesifitesi %81 bulunmuştur (101). Bourne ve arkadaşları (85) ile Osmers ve arkadaşları (79) da transvaginal sonografi ile ölçülen endometriumun kalınlığı için 5 mm'lik bir sınır değeri kullanıldığında endometrial anormalliğin teşhisinde sensitiviteyi %99 ve %100 olarak bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da endometrial kalınlık için sınır değeri 5 mm alındığında endometrial sitoloji ile sonografinin kombine edilmesinin endometrial malignitelerin tanısındaki sensitivitesini %66.6, spesifitesini %93.5, negatif prediktif değerini ise %96.6 olarak saptadık. İstatistiki olarak D&C ile farklılık yoktu ($P>0.05$).

Oysa Endo-Pap tek başına kullanıldığında endometrial anormalliğin teşhisindeki sensitivite %58, spesifite %81 bulundu. Endo-Pap ile endometrial kanser %81 sensitivite ile teşhis edilebildi (101). Palermo ve arkadaşları hastaların %94'ünde kanseri doğru olarak tanıyabilmişlerdir (102). Bistoletti ve arkadaşları endometrial kanser için %97 sensitivite bulmuşlardır (103). La Polla ve arkadaşlarının çalışmalarında da endometrial kanser için %90 sensitivite bildirilmiştir (104).

D&C ve endometrial biyopsiye göre daha az invaziv ve kolay uygulanabilir olduğu düşünülen endometrial sitolojinin etkinliği üzerine yapılmış çok sayıda çalışma yayınlanmıştır.

Bistoletti ve Hjerpe D&C sıklığını azaltmak amacıyla endometrial fırça sitolojisi yaptıkları 486 hastada endometrium kanseri için %96 tanı başarısı bildirmişler ve sitolojinin spesifitesini %84 olarak hesaplamışlardır (105). Yine

aynı yazarlar başka bir çalışmada sitolojinin tüm patolojilerdeki sensitivitesini %97 olarak bildirmektedir. Tanı için yeterli materyal sitolojide %96 ve küretajla %91 oranında elde edilmiş, kanser tanısı için sensitivite %95 olarak bulunmuştur. Bu sayede D&C uygulama oranının azaltılabileceğini bildirmişlerdir (103).

Ngan ve ark.ları 230 hastada fırça sitolojisi ile D&C'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında endometrial kanser için sitolojinin tanı değerini %100, hiperplazi içinse %33.3 olarak bulmuşlardır (106).

Costa ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada fırça sitolojisi ile %96 oranında yeterli materyal elde edilmiş, histoloji ile tanı korelasyonu %84, endometrial kanser için sensitivite %81 ve spesifite %100 olarak hesaplanmıştır (107).

An-foraker ve ark.larının yaptığı bir çalışmada 220 hastaya fırça sitoloji uygulanmış olup 172 hastada tanılar uyumlu bulunmuştur. 52 endometrial kanserden 2 tanesinde yanlış negatif tanı saptanmış olup, sitolojinin sensitivitesi %96 ve spesifitesi %96 olarak hesaplanmıştır (108).

Van den Bosch ve ark.larının sitoloji ile pipelle biyopsiyi karşılaştırdıkları çalışmada sitolojinin tüm endometrial hastalıklar için sensitivitesi %56, spesifitesi %94 olarak bildirilmekte, buna karşın pipellenin sensitivitesi %51 ve spesifitesi %100 olarak bildirilmektedir (109).

Poppendiek ve Bayer'in anormal uterin kanamalı 100 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada aspirasyon sitolojinin %92.5 tanı korelasyonu olduğu bildirilmektedir (110).

Rösler ve ark.larının yapmış oldukları çalışmada aspirasyon sitolojinin tanı korelasyonu %87, sensitivitesi %88.2 ve spesifitesi %88.7 olarak bildirilmektedir (111).

Byrne AJ'nin 874 hastada yapmış olduğu çalışmada endometrial fırça sitolojisinin sensitivitesi %92, spesifitesi %100 ve prediktivitesi ise %100 olarak bildirilmektedir. %8.2 yetersiz materyal elde edilme oranına dikkat çekilmektedir. Sonuçta hastalar tarafından iyi tolere edilen, kolay uygulanabilen ucuz bir test olarak rutin taramada kullanılabileceği öne sürülmektedir (112).

Polermo'nun 173 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada sitoloji ile endometrial kanserlerin %94'üne doğru tanı konduğu, hiperplazilerde ise bu oranın %31 olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada sitoloji ile %92 yeterli materyal elde edildiği görülmüştür (113).

Hansen ve ark.larını 275 hastada sitolojinin sensitivitesi %100 ve spesifitesi %90 olarak bildirilmektedir (114).

Ferenczy ve Gelfand'ın asemptomatik 200 kadında yapmış oldukları fırça sitolojisinde endometrial kanserde %100 doğru tanı ve hiperplazide %80.5 tanı değeri olduğu bildirilmektedir (115).

Polermo ve ark.larını yapmış oldukları bir diğer çalışmada 600 kadına endometrial fırça sitolojisi uygulandığı, endometrial kanserlerin %94'üne doğru tanı konulduğu, %1.6 oranında yanlış pozitiflik olduğu bildirilmektedir (102).

Kufahl ve ark.larının 181 kadın üzerinde transvaginal sonografi, endometrial fırça sitolojisi ve D&C'nin karşılaştırıldığı çalışmasında endometrial kalınlıkta sınır değeri 4 mm alındığında sonografinin sensitivitesi

%90.3, spesifitesi %24.8, pozitif prediktif değeri %21.4 ve negatif prediktif değeri %91.9 olarak bildirilmiştir. Sitoloji ile bu değerler sırasıyla %62.5, 94, 69 ve 92.1 olarak ve D&C'de ise 90.6, 100, 100 ve 98 olarak saptanmıştır (116).

Polson ve ark.larının sitoloji D&C'ye alternatif olabilir mi diye yapmış oldukları karşılaştırmalı çalışmada sitoloji ile malignitelerin tümünün tanınabildiği, hiperplazilerin ise %78'ine tanı konabildiği bildirilmektedir. Histopatoloji ile karşılaştırıldığında ise abnormal lezyon saptanmadığına dikkat çekilmektedir. Sonuçta postmenopozal kanama ve disfonksiyonel uterin kanamada sitolojinin rutin kullanılabileceği öne sürülmektedir (117).

Veneti ve ark.larının yapmış oldukları çalışmada 120 hastada sitoloji ile elde edilen sonuçların histoloji ile elde edilen sonuçlarla %96.3 korele olduğu bildirilmektedir (118).

Segadal ve İversen'in yapmış olduğu çalışmada 200 hastanın 23'ünde endometrial kanser saptandığı ve bunların 21 (%91.3) tanesine sitoloji ile doğru tanı konulabildiği bildirilmektedir. Yazarlar sitolojinin postmenopozal kanamalı kadınlarda ve yine endometrial kanser için yüksek risk taşıyan grupta tarama için kullanılabileceğini belirtmektedirler (119).

Tsuda ve ark.larının endometrial kanser taraması için 600 kadın üzerinde transvaginal sonografi ile endometrial sitolojinin karşılaştırıldığı çalışmasında sonografinin sensitivitesi %97.4, spesifitesi %75.7, pozitif prediktif değeri %23.8 ve negatif prediktif değeri %99.7 olarak saptanmıştır. Buna karşın endometrial sitoloji için aynı değerler sırasıyla 78.9, 95.4, 56.6 ve 88.5 olarak bildirilmektedir. 59 hastaya servikal stenoz nedeniyle sitoloji yapılamadığı için çalışma dışı bırakıldığı, endometrial sitoloji ile tüm endometrial kanserlere tanı konulabildiği söylenmektedir (120).

Coscia-Porrazzi ve ark. ları normal siklik endometriumda endometrial sitoloji bulguları ile histoloji bulgularının %92 korele olduğunu bildirmektedirler (121).

İsaacs ve Ross 143 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada sitoloji ile histoloji arasında iyi korelasyon olduğunu belirtmektedirler (122).

Luca'nın 1987 yılında, 45 yaş üzeri 2504 hastayı kapsayan, 4 farklı sitoloji aletinin (Mİ Mark Elix, Endocyte, Endoscann ve Cytotest) kullanıldığı önemli bir çalışması yayınlamıştır. Hastaların 1757'si semptomatik, 747'si asemptomatik olarak saptanmıştır. Sitoloji yöntemi ile %92.5 oranında tanı için yeterli materyal elde edilmiştir. 103 hastada (%4.1) servikal stenoz nedeniyle ve 84 hastada (%3.4) elde edilen materyal tanı için yetersiz olduğu için başarısızlık olmuştur. Elde edilen sonuçlar histolojik sonuçlarla karşılaştırıldığında, semptomatik hastalarda negatif tanı için %87, şüpheli malign tanı için %83.8 ve pozitif tanı için %97.7 oranında korele olduğu bildirilmektedir. Asemptomatik hastaların sonuçlarında ise %67.5'inde benign bulgular saptandığı, sitoloji ile hiperplazi tanısı alan hastaların %41.7'sinde histoloji ile hiperplazi tanısı konduğu ve tüm malignlerin sitoloji ile doğru tanındığı belirtilmektedir. Sonuçta semptomatik hastalarda endometrial sitoloji ile benign tanıda yüksek oranda yanlış negatif ve pozitif tanı vardır. Ancak malign olguları tanı başarısı tatmin edicidir. Epidemiyolojik data (123) asemptomatik hastalarda endometrial kanser prevalansını 4/1000 olarak göstermektedir. Bu nedenle de özellikle yüksek riskli, asemptomatik hastalarda endometrial sitoloji basit ve kolay uygulanımı nedeniyle kitle taramasında kullanılabilir denmektedir (124).

Bizim çalışmamızda ise D&C ile negatif tanı alan olguların %96.1'i sitoloji ile negatif tanı almıştı. İki olguda yalancı pozitiflik, bir olguda ise yalancı negatiflik vardı.

Maksem ve Knesel'in 656 histerektomi materyali üzerinde MedScand cytobrush ile sitoloji yaptıkları çalışmasında 524'ünden (%79.9) materyal elde etmişlerdir. Histolojik tanı ile sitolojik tanıların karşılaştırılmasında; proliferatif endometrium için %76.4, sekretuar endometrium için %89.1, senil endometrium için %79.0, atipisiz hiperplazi için %75.6, atipik hiperplazi için %55.6, endometrium kanseri için %85 doğru tanı bildirilmektedir. Yine tanı için yeterli materyalin tüm olgular için %92.5 oranında, hiperplazilerde ve kanserde %100 elde edildiği belirtilmektedir (125).

Bizim çalışmamızda endometrial sitolojinin atrofi tanısında sensitivitesi %100, spesifitesi %73.3 olarak saptandı. Buna karşın endometrial polip için sensitiviteyi %45.4 ve spesifiteyi %81.8 olarak saptadık. Malign tanı saptamadaki sensitivitesini %66.6, spesifitesini %94.2, pozitif prediktif değerini %40 ve negatif prediktif değerini %98 olarak tespit ettik. Malign patolojileri saptama açısından istatistiki olarak sitoloji ile D&C arasında anlamlı farklılık saptamadık ($P>0.05$).

Maksem ve arkılarının yapmış oldukları başka bir çalışmada 100 histerektomi spesmeni üzerinde Tao Brush sitolojiyi uygulamışlardır. Sonuçların karşılaştırılmasında sitoloji ile benign olgular ve atipisiz hiperplazinin tümü (81 olgu) tanınabildiği belirtilmektedir. Yine atipik hiperplazi ve kanser tanısında (19 olgu) korelasyon göstermektedir. Olguların tümünden tanı için yeterli materyal elde edildiği bildirilmektedir (126).

Aynı araştırmacının (127) 1998 yılında yayınlanan çalışmasında 68-77 yaşları arasında, belirgin anatomik endometrial ve myometriyal patolojisi olmayan, endometrial kalınlığı <5 mm olan, sonografi ile normal postmenopozal endometrium saptanan 20 hastanın histerektomi spesmeni üzerinde endometrial brush sitoloji (Tao brush) uyguladığı bildirilmektedir. 16 vakada endometrial atrofi saptandığı, 1 vakada siliyalı epiteliyal hücreler ve 3 vakada fokal epiteliyal atipik hücreler saptandığı belirtilmektedir. Atipi saptanan üç olgunun incelenmesinde bir olguda atipik hiperplazi veya endometrial adenokarsinoma (endometrial intraepitelyal karsinom (EİC)) benzer hücreler saptanmıştır. Yazar sonuçta asemptomatik postmenopozal hastalarda endometrial sitolojinin yapılabileceğini ve atipik hücreler saptanırsa bu olgularda histolojik tanıya gidilmesi gerektiğini belirtmektedir (127). Çünkü yapılan çalışmalarda endometrial hiperplazi olmadan da (EİC) karsinom geliştiği bildirilmektedir (128). Yine elimizde ki bilgiler göstermektedir ki; EİC asemptomatiktir, atrofik zeminden gelişir ve hızlı seyir gösterir, prognozu kötüdür ve ince, düşük volümlü endometrial yüzey lezyonu olduğu için endometrial biyopsi yöntemleri ile tanınması zordur. Bu nedenle de endometrial sitolojinin asemptomatik yüksek riskli hastalarda kullanılabileceği öne sürülmektedir (128).

Maksem 2000 yılında yayınlanan çalışmasında 36-90 yaş arası 113 olguya Tao brush uyguladığını bildirmektedir. Ancak sitoloji ile anormal tanı konan 37 hastadan atipik hiperplazi yada karsinom tanısı alanlar (28 hasta) biyopsi yapılarak karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçların korelasyon gösterdiği, benign tanılarda da korelasyon saptandığı bildirilmektedir. 13 hastada sitolojinin başarısız olduğu, bunların 11 tanesinde servikal stenoz nedeniyle örnek alınamadığı, diğerlerinde ise alınan sitolojinin hücreden yoksun olduğu için atrofik olarak değerlendirildiği belirtilmektedir (129).

Yang ve Wan 50 hastayı iki gruba ayırmışlar ve bir gruba pipelle biyopsi, diğer gruba ise Tao brush uygulandığı, Pipelle ile %12 yetersiz doku elde edildiğini, Tao brush'la ise %2 yetersiz doku elde edildiğini saptamışlardır. Yine bu çalışmada Tao brush'ın pipelleye göre istatistiki olarak anlamlı derecede daha az ağrıya neden olduğunu belirtmektedirler. Yazarlar daha az ağrı ve daha az oranda doku yetersizliğine neden olmasından dolayı Tao brush'ın pipelleden üstün olduğunu savunmaktadırlar (130).

Bizim çalışmamızda ise endometrial sitoloji ile tanı için %100 yeterli doku elde edildi. Oysa probe küretaj ile 2 (%3.6) olguda yetersiz doku elde edildi.

Hastaların hiçbirisinde ağrı yakınması olmadı. Yine çalışmamızda Tao brush uygulanımı esnasında servikal dilatasyona ihtiyacı olan olguya rastlanmadı. Herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Oysaki D&C ile bir olguda uterin perforasyon gelişti.

Smith ve ark.larının yapmış oldukları çalışmada 60 olguya Tao brush ve pipelle biyopsi uygulanmış olup, elde edilen histoloji örneklerini tek patolog ve sitoloji örneklerini iki sitolog tarafından değerlendirdiğini belirtmektedir. Histoloji tanıları 2 endometrium kanseri, 5 endometrial hiperplazi ve 53 benign patoloji olarak saptanmıştır. Sitologların ikiside 7 patolojik olgunun 4 tanesini doğru bilmişlerdir. Yanlış tanı alan 3 olgudaki histolojik tanı endometrial hiperplazi olarak saptandığı, yine sitolog A'nın benign olguların 52'sini (52/53) ve sitolog B'nin 53/53'ünü doğru tanıdığı bildirilmektedir. Endometrial sitolojinin sensivitesi %57, spesifitesi ise sitolog A'da %98 ve sitolog B'de %100 olarak saptanmıştır. Sonuçta yazarlar endometrial kanser için yeterli tanı vermesine rağmen, hiperplazi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu öne sürmektedirler (131).

Yine Studd ve arkadaşlarının yapmış oldukları benzer bir çalışmada materyaller iki sitolog ve iki histolog tarafından incelenmiş olup, histologlar arasında %75.2 tanı korelasyonu bildirilirken, sitologlar arasında bu oran %38.9 olarak saptanmıştır. Olguların %13.3'ünde ise 4 gözlemcide aynı tanıyı vermektedir. Bu nedenle de tanıda değerlendirmenin önemine dikkat çekilmektedir (132).

Sonuç olarak sitolojiyi yorumlamak zor bulunmakta ve endometrial hücre örneklerini sitolojik tanısında deneyim ve becerinin önemine dikkat çekilmektedir (103).

Yapılan çalışmalarda endometrial kanser tanısında sitolojinin yüksek tanı değeri olduğu ve sitolojinin yanlış pozitiflik oranının %0-1 civarında ve yanlış negatiflik oranının ise %11 civarında olduğu bildirilmektedir (133,134,135,136). Palermo ve ark.ları sitolojinin yanlış pozitiflik oranını %1.6 olarak saptamışlardır (102).

Basitliği, toleransı ve çalışmalardaki başarılı sonuçlar sayesinde özellikle 45 yaş üstündeki asemptomatik ancak endometrial neoplazi riski olan kadınlara yapılacak ilk inceleme olabileceği şeklinde giderek artan görüş birliğine rastlanmaktadır (59,102,117,119,124,128,129,130).

Scarland postmenopozal kanaması olan hastalarda rutin endometrial sitolojiyi endometriumun morfolojik araştırmasında küretaj yerine ilk basamak olarak kullanmış ve negatif sitolojiyi, negatif klinik inceleme ve negatif smear ile birlikte ise, yeterli inceleme olarak kabul etmiştir. Sitolojik bulgular ileri incelemeleri gerekli kılmakta ise histolojik inceleme için küretaj yapılmıştır. Sonuçta sitolojik teknik ile postmenopozal kadınlarda premalign ve malign

endometrial hastalığın tanısında küretaj gerekliliğinin azaldığı ortaya çıkmıştır (137).

Çok sayıda çalışmada sitolojinin uygulanma kolaylığı, tanı için yeterli materyal elde edilme oranları, hasta tolerabilitesi gibi yönleri hususunda bilgiler mevcuttur. Tajima ve ark.ları 62234 sitoloji örneğini inceledikleri çalışmasında 138 olguya sitoloji ile endometrial kanser tanısı konduğunu ancak bunların %91.3'ünün histoloji ile doğrulandığını bildirmişlerdir. Sitoloji ile %8.7 oranında yanlış pozitif tanı saptanmıştır. Yanlış pozitif tanı alan olgularda tekrar inceleme yapıldığında karsinomla karışabilecek nükleer değişiklikler, karsinoma benzer nükleus-sitoplazma oranı ve hiperplastik hücreler bulunduğu görülmüştür. Yanlış negatif raporların ise çoğunun yetersiz materyalden, malign hücrelerdeki soluk boyanmadan yada tanı hatasından kaynaklandığı bildirilmektedir (138).

Ellice ve ark.larının yapmış oldukları sitoloji ile Vabra aspirasyon küretajın karşılaştırıldığı çalışmada sitoloji ile %96 yeterli materyal elde edilirken bu oran Vabra'da %62 olarak bildirilmektedir. Yine aynı çalışmada küretajla daha fazla ağrı yakınması olduğu belirtilmektedir (139).

Hutton ve ark.larının yapmış oldukları sitoloji ve D&C'nin karşılaştırıldığı çalışmada sitoloji ile tanı için yeterli materyal oranı %91 iken D&C ile bu oran %79 olarak saptanmıştır (140). Ben-Baruch ve ark.larının D&C ile pipelleyi karşılaştırdıkları çalışmada ise D&C ile %45.8 ve pipelle ile %84.1 tanı için yeterli materyal oranı bildirilmektedir (141). Palermo'nun yapmış olduğu çalışmada ise sitoloji ile %92 yeterli materyal elde edildiği bildirilmektedir (113). Soeters ve ark.ları pipelle ile yeterli materyal oranını %82 olarak bildirirken, sitoloji ile bu oranın %90 olduğunu bildirmektedirler (142).

Byrne AJ'nin yapmış olduğu çalışmada 874 hastada %8.2 oranında tanı için yetersiz materyal elde edildiği bildirilmektedir (112).

Otörlerin çoğu endometrial neoplazi tanısında yada dışlanması sitolojinin yüksek oranda güvenilir olduğu konusunda hemfikirdir (123,133,143,144,145,146,147,148,149). Buna karşın endometriumun benign yada disfonksiyonel patolojileri hakkında tatmin edici bulamamışlardır. Benign endometrial patolojilerde yüksek oranda yanlış pozitif ve yanlış negatif tanıya neden olmaktadır (132,143,148,149). Koss ve ark.ları özellikle asemptomatik hastalarda diffüz hiperplazi olmadan da atrofik yada fokal hiperplazik endometriumdan karsinom geliştiğini ortaya koymuşlardır (3). Spiegel ise yüzey epiteli ile glandlarda malign dönüşüm olduğunu ve özellikle atipik hiperplazi fazı eşlik etmeden invaziv malignensiye ilerlediğini yaptığı çalışmada bildirmektedir (150). Yine proliferatif endometriumdaki atrofi yada hastalık yönündeki epiteliyal değışikliklerin karsinoma in situ'ya ilerlemesi ve böylece yüksek histolojik grade'li mikroinvaziv ince karsinomanın geliştiği gösterilmiştir (151). Bu nedenle de yüksek riskli, asemptomatik yada semptomatik kadınlar için erken tanı amacıyla kitle tarama programlarına ihtiyaç vardır.

Son 30 yılda endometriumdan örnek almak için çok değışik sitolojik cihaz geliştirilmiştir (113,115,152,153). Ancak bunlardan fırça (brush) yöntemi dışındakilerin uygulama zorluğu, vaginal ve servikal kontaminasyona yol açma gibi dezavantajları vardır. Çünkü kontaminasyon sonucu hatalı tanıya neden olduğu bildirilmektedir. Çünkü reaktif endoservikal glandüler hücreler, atipik endometriyal hücreler gibi hatalı olarak tanınabilmektedir. Yine skuamöz epiteliyal hücrelerdeki değışiklikler endometrial hücrelere benzemekte ve buda servikovaginal sitolojinin endometrial sitolojiden ayrılmasını zorlaştırmakta, böylece tanı güçlüğüne yol açmaktadır (154).

Tao brush kolay uygulanımlı, uzun fırçası sayesinde fazla manipulasyon gerektirmeden endometriumun büyük bir kısmından örnek almayı sağlamakta, düz yuvarlak ucu uterin duvar yaralanmasını önlemekte, ayrıca esnek tel gövde sayesinde irregüler uterin kavite kısımlarında örnek alınmasına imkan vermektedir. Yine koruyucu dış kılıf sayesinde direkt endometriumdan örnek alındığı için servikovaginal kontaminasyon önlenmiş olmaktadır (126,127,129,143,154,155,156)

Özellikle biyopside tanı için yeterli materyal elde edilemeyen olgularda sitoloji ile atrofik endometrium yeterli olarak tanınabilmektedir. Yine Herwitz ve ark.ları her tanı konan kansere karşılık 2-3 tane tanı konmamış kanser olduğunu postmortem çalışmalarında göstermişlerdir. Bunlarında büyük kısmı estrojen bağımsız atrofik endometriumdan gelişmektedir (157). Bu nedenle de brush sitoloji poliklinik şartlarında iyi tolere edilebilen, dilatasyon ve analjezi gerektirmeyen, pipelle biyopsi kadar yeterli örnek elde edilebilen bir yöntem olarak asemptomatik ancak yüksek riskli olgularda rutin taramada kullanılabilirlik olasılığı yüksek gibi görünmektedir (129,130,131,143).

Tao Brush'la ilgili yapılan çalışmalarda yüksek sensivite ve spesifite bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda sensivitesini %66.6 olarak saptadık. Ancak bu değerler D&C'ye karşın istatistiki farklılık göstermemekteydi. Ayrıca bizim çalışmamız özellikle çoğunluğu asemptomatik (%85.5) olan hastaları kapsamaktaydı. Diğer çalışmalar daha geniş olgu grupları ile yapılmıştır, olguların büyük çoğunluğu ise semptomatik hastalar yada histerektomi spesmenleridir. Bu nedenle de endometrial sitolojinin asemptomatik yüksek riskli kadınlardaki erken tanı değerini belirlemek için daha geniş olgu gruplarıyla yeni çalışmalar gerekmektedir.

SONUÇLAR:

Endometrial patolojiler kadın genital sisteminin sık rastlanan önemli patolojileridir. Bu patolojiler içerisinde endometrium kanseri en sık rastlanan genital sistem malignitesidir. Bu patolojilerin erken tanısında rutin kullanılan bir yöntem yoktur. Çoğunlukla patolojilerin değerlendirilmesi için invaziv girişimlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Özellikle postmenopozal semptomatik olgularda %50-60 benign nedenler saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda da semptomatik 8 olgunun 6'sında benign patoloji saptadık. Yine asemptomatik ancak endometrium kanseri için yüksek risk taşıyan olgularda da patolojik tanı çoğunlukla benigndir.

Endometrial patolojilerin tanısında altın standart olarak kullanılan D&C oldukça invaziv bir yöntemdir ve çoğunlukla olgular bu işlemi reddetmektedir. Bu nedenle de rutin tarama da ve erken tanıda kullanılmamaktadır. Seçilmiş olgularda tercih edilmektedir.

Endometrial patolojilerin tanısında histeroskopi %100'e varan tanı oranları vermesine rağmen invaziv bir yöntem olması ve cerrahi ekipman gerektirmesi nedeniyle ancak semptomatik seçilmiş olgularda kullanımı mevcuttur.

Menopozal dönemde endometrial patolojilerin erken tanısı amacıyla noninvaziv yada minimal invaziv yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla kullanılan transvaginal sonografide endometrial kalınlık için sınır değeri 5 mm olarak alındığında gereksiz girişim oranı %50 oranında azalmaktadır. Bizim çalışmamızda da bu oran %38.1 olarak hesaplanmıştır. Ancak yine de >5 mm olan endometrial kalınlıklarda yine çoğunlukla benign tanılar mevcuttur. Bunun

yanında endometrial malignitelerin yaklaşık %15'inin atrofik zeminden geliştiği göz önüne alınacak olursa sonografinin bu olgularda yetersiz kalacağı bilinmektedir. Ancak sonografi rutin taramanın önemli bir basamağıdır.

Tüm bu nedenlerden dolayı ofis şartlarında servikal dilatasyon ve anestezi gerektirmeden tüm olgulara uygulanabilecek minimal invaziv , kolay tolere edilebilen bir yönleme ihtiyaç vardır. Bu amaçla endometrial brush sitoloji üzerinde durulmaktadır.

Yapılan çalışmalarda brush sitolojinin %90-95 oranında malign benign ayırımında tanı değeri olduğu bildirilmektedir. Yine tanı için %90-100 oranında yeterli materyal elde edildiği bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda sensitiviteyi %66.6 ve spesifiteyi %94.2 olarak bulduk. Ancak diğer çalışmaların özellikle semptomatik olgularda bizim çalışmamızın ise asemptomatik olgularda yapıldığı bu nedenle de oranların farklı olduğu dikkati çekmektedir. Çalışmamızda sitoloji ile D&C arasında tanı açısından istatistiki farklılık saptamadık. Yine sitoloji ile tüm olgulardan tanı için yeterli materyal elde edildi.

Yapılan çalışmalarda olgular işlemi iyi tolere etmekte, servikal dilatasyona ihtiyaç duyulmamakta ve minimal komplikasyon oranları olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da tüm olgular işlemi tolere etti, servikal dilatasyon gerekmedi ve hiç komplikasyon gelişmedi

Yapılan çalışmalar sonucunda endometrial brush sitolojinin özellikle 45 yaş ve üstü, yüksek risk taşıyan semptomatik ve asemptomatik olgularda erken tanı amacıyla yapılacak ilk inceleme olabileceği yönünde görüş birliği mevcuttur.

Sonuç olarak Tao Brush'ın avantajlarını şöyle sıralayabiliriz;

- 1- Koruyucu dış kılıf sayesinde servikal ve vajinal kontaminasyon önlenir.
- 2- Düz ve kolay bükülebilir olduğu için uygulanması kolaydır.
- 3- Yuvarlak ucu ve esnekliği sayesinde myometriumun yaralanmasını önler.
- 4- Ofis şartlarında servikal dilatasyon gerektirmeden uygulanabilir.
- 5- Analjezi gerektirmez.
- 6- Şayet sitolojik tanı yetersiz ise daha sonra kaviteden histolojik çalışma yapılmasına engel olmaz.

Endometrial brush sitoloji (Tao Brush)'nin uygulanma endikasyonları aşağıdaki gibi belirtilmektedir;

- 1- Endometrial karsinoma için risk taşıyan kadınlar
- 2- Tamoxifen yada estrogen replasman tedavisi alan hastalar
- 3- Endometrial hiperplazi tanısı almış tedavi edilen yada edilmeyen hastalarda endometrial durumun değerlendirilmesinde
- 4- Postmenopozal dönemde servikovajinal smearda atipik endometrial hücreler yada yüksek estrogen etkisi saptanan hastalarda
- 5- Postmenopozal kanamalı olup endometrial patoloji düşündüren klinik yada ultrasonografik bulgu saptanmayan hastalar
- 6- Endometrit şüphesi olan hastalarda mikrobiyolojik örnek almak için
- 7- İnfertilite durumunda endometrial günleme yapmak amacıyla kullanılmaktadır.

Transvaginal sonografi ile kombinasyonu tanı değerini arttırmaktadır.

ÖZET:

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Menopoz polikliniğine başvuran semptomatik ve asemptomatik olgular alındı. Endometrial patolojileri değerlendirmek için Tao Brush endometrial sitolojinin güvenilirliği ve önemi D&C sonuçları ile karşılaştırıldı. Tüm olguların endometrial kalınlıkları kaydedildi.

Endometrial kalınlık ölçümü ile sınır değer 5 mm alındığında D&C sıklığında %38.1 oranında azalma olacağı saptandı. Yine bu sınır değer ile sitolojinin kombine edilmesi ile malign tanı için sitolojinin sensitivitesi %66.6 ve spesifitesi %93.5 olarak hesaplandı.

Sitolojinin atrofik endometrium için sensitivitesini yüksek (%100) bulurken, endometrial polip için düşük (%45.4) olarak saptadık.

Malign-benign tanı açısından sensitiviteyi %66.6, spesifiteyi %94.2 olarak saptadık. D&C ile elde edilen sonuçlar arasında istatistiki farklılık gözlemlenmedi ($p>0.05$).

Tüm olguların Tao Brush uygulamasını iyi tolere ettiklerini, ağrı yakınmalarının olmadığını, servikal dilatasyona ihtiyaç göstermediğini saptadık. Yine olguların hiç birisinde komplikasyon gelişmedi.

Sitolojinin sensitivitesini düşük olarak saptamamıza rağmen istatistiki farklılık yoktu ancak asemptomatik yüksek riskli geniş olgu grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 1996;46:5-28
2. Currie JL. Malignant tumors of the uterine corpus. In: Te Linde's Operative Gynecology, 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997 pp:1501-1556.
3. Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, Moussouris HF, Lesser M. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. Obstet Gynecol 1984;64:1-11.
4. Abayomi O, Dritschilo A, Emami B, Watring WG, Piro AJ. The value of "routine tests" in the staging evaluation of gynecologic malignancies: a cost effective analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:241-4.
5. Mettlin C, Jones G, Averette H, Gusberg SB, Murphy GP. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup: prostate and endometrial cancers. CA Cancer J Clin 1993;43:42-6.
6. Holst J, Koskela O, von Schoultz B. Endometrial findings following curettage in 2018 women according to age and indications. Ann Chir Gynaecol 1983;72:274-277.
7. Mac Kenzie IZ, Bibby JG. Critical assessment of dilatation and curettage in 1029 women. Lancet 1978;2:566-568.
8. Grimes D. Dilation and curettage: Areappraisal. Am J Obstet Gynecol 1982;142:1-6.

9. Butler WJ. Normal and abnormal uterine bleeding. In: Te Linde's operative gynecology, 8th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven 1997 pp:453-475
10. Stock R, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975;45:537-541.
11. Ayiomamitis A. The epidemiology of cancer of the uterine corpus in Canada 1950-1985. *Int J Gynaecol Obstet* 1988;27:205-211.
12. Brigitte MR, Robert JK. Endometrial hyperplasia. In: textbook of Gynecology 2nd edition ed: Copeland LJ. 2000 pp:57:1289-1297.
13. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Fedele L, Balotta F. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991;64:522-7.
14. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barret RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1317-25.
15. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-13.
16. Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;49:241-57.
17. Lidor A, Ismajovich B, Confino E, David MP. histopathological findings in 226 women with post-menopausal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:41-3.

18. Fortier KJ. Postmenopausal bleeding and the endometrium. Clin Obstet Gynecol 1986;29:44-5.
19. DuBeshter B, Warshal DP, Angel C, Dvoretzky PM, Lin JY, Raubertas RF. Endometrial carcinoma: the relevance of cervical cytology. Obstet Gynecol 1991;77:458-62.
20. Zucker PK, Kasdon EJ, Feldstein ML. The validity of Pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. Cancer 1985;56:2256-63.
21. Varner RE, Sparks JM, Cameron CD, Roberts LL, Soong SJ. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1991;78:195-199.
22. Prompeler HJ, Madjar H, du Bois A et al. Transvaginal sonography of myometrial invasion depth in endometrial cancer. Acta Obstet Gynecol Scand 1994;73:343-346.
23. Wolman I, Jaffa AJ, Hartoov J, Bar-Am A, David MP. Sensitivity and specificity of sonohysterography for the evaluation of the uterine cavity in perimenopausal patients. J Ultrasound Med 1996;15(4):285-288.
24. Chambers JT, Chambers SK. Endometrial sampling: When? Where? Why? With what? Clin Obstet Gynecol 1992;35:28-39.
25. Kaunitz AM, Masciello A, Ostrowski M, Rovira EZ. Comparison of endometrial biopsy with the endometrial Pipelle and Vabra aspirator. J Reprod Med 1988;33:427-31.

26. Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilation and curettage: a review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:489-92.
27. Niloff JM, Klug TL, Schaetzl E, et al. elevation of serum CA 125 in carcinoma of the fallopian tube, endometrium and endocervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1057-8.
28. Gordon AN, Fleischer AC, Dudley BS, et al. Preoperative assessment of myometrial invasion of endometrial adenocarcinoma by sonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI). *Gynecol Oncol* 1989;34:175-9.
29. Anderson B. Diagnosis of endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1986;13(4):739-751.
30. Berek JS, Hacker N. *Practical Gynecologic Oncology*. 2nd Edition. Williams-Wilkins 1994 pp 285-289.
31. Nasri MN, Coast G. Correlation of ultrasound findings and endometrial histopathology in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1333-1338.
32. Noumoff JS, Faruqi S. Endometrial adenocarcinoma. *Microsc Res and Tech* 1993;25:246-254.
33. Kasai T, Takeda B, Takamizawa H. Studies on the early diagnosis of endometrial carcinoma. Analysis of risk factors and cytological approach. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1984;36:6 865-874.

34. Choo YC, Mak KC, Hsu C, Wong TS, Ma HK. Postmenopausal uterine bleeding of nonorganic cause. *Obstet Gynecol* 1985;66:2 225-228.
35. Grandberg S, Karlsson B, Wikland M, Gull B. Transvaginal sonography of uterine and endometrial disorders. In *Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice*, fifth ed.; Edited by Fleisher A.C, Manning F.A., Jeanty P., Romero R., Copyright by Appleton & Lange; 1996 p:851-868.
36. Archer D, McIntyre-Seltman K, Wilborn W, et al. endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:317-322.
37. Betsill WL, Clark AH. Early endocervical glandular neoplasia: Histomorphology and Cytomorphology. *Acta Cytol* 1986;30:115-126.
38. Davis JR, Moon LB. Increased incidence of adenocarcinoma of uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1979;45:79-83.
39. Hurt WG, Silverberg SG, Frable WG, Belgrad R, Crooks LD. Adenocarcinoma of the cervix: Histopathologic and clinical features. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:304-315.
40. Blumenfeld W, Holly EA, Mansur DL, King EB. Histiocytes and the detection of endometrial adenocarcinoma. *Acta Cytol* 1985;29:317-322.
41. Costa MJ, Kenny MB, Naib ZH. Cervicovaginal cytology in uterine adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma. Comparison of cytologic and histologic findings. *Acta Cytol* 1991;35:127-134.

42. Kerpsack JT, Finan MA, Kline RC. Correlation between endometrial cells on Papanicolaou smear and endometrial carcinoma. *South Med J* 1998;91:8 749-752.
43. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H, Yamasaki f. Preoperative cervical cytology in endometrial carcinoma and its clinicopathologic relevance. *Obstet Oncol* 1999;72:3 273-277.
44. Van den Bosch T, Vandendael A, Wranz PA, Lombard CJ. Cervical cytology in menopausal women at high risk for endometrial disease. *Eur J Cancer Prev* 1998;7:2 149-152.
45. Stovall TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1989;73:405-409.
46. Twu NF, Chen SS. Five year follow-up of patients with recurrent postmenopausal bleeding. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 2000 Aug 63:8 628-33
47. Lipscomb GH, Lopatine SM, Stovall TG, Ling FW. A randomized comparison of the pipelle, Accurette and Explora endometrial sampling devices. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:591-4
48. Weber AM, Belinson JL, Bradley LD, Piedmonte MR. Vaginal ultrasonography versus endometrial biopsy in women with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:924-9
49. de Meuron A, de Grandi P, Ruzicka J, Gloor E. Early diagnosis of premalignant and malignant lesions of the endometrium. Evaluation of a

device for collecting intrauterine samples (the Inocurette) compared with exploratory curettage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1986 15:8 1035-1042.

50. Stovall TG, Ling FW, Morgan PL. A prospective, randomized comparison of the Pipelle endometrial sampling device with the Novak curette. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:5 Pt 1 1287-1290.
51. Goldschmit R, Katz Z, Blickstein I, Caspi B, Dgani R. The accuracy of endometrial Pipelle sampling with and without sonographic measurement of endometrial thickness. *Obstet Gynecol* 1993;82:5 727-730.
52. Van den Bosch T, Vandendael A, Van Schoubroeck D, Wranz PA, Lombard CJ. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1995;85:3 349-352.
53. Shipley CF, Simmons CL, Nelson GH. Comparison of transvaginal sonography with endometrial biopsy in asymptomatic posymenopausal women. *J Ultrasound Med* 1994;13:2 99-104.
54. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995 40:8 553-555.
55. Ferry J, Farnsworth A, Webster M, Wren B. The efficacy of the pipelle endometrial biopsy in detecting endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993;33:1 76-78.

56. Gustavo CR, Nizar Y, Mary EK. A comparison of the Pipelle device and the Vabra aspirator as measured by endometrial denudation in hysterectomy specimens: The Pipelle device samples significantly less of the endometrial surface than the vabra aspirator. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:55-59
57. Gimpelson RJ. Office hysteroscopy. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:270-281.
58. Goldstein S. Incorporating endovaginal ultrasonography into the overall gynecologic examination. *Am J Obste Gynecol* 1990;162:625-632.
59. Mencaglia L, Valle R, Perino A, et al. endometrial carcinoma and its precursors: Early detection and treatment. *Int J Gynaecol Obstet* 1990;31:107-116.
60. Fraser I. Hysteroscopy and laparoscopy in women with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;162:1264-1269.
61. Fedele L, Bianchi S, Dorta M, et al. Transvaginal ultrasonography versus hysteroscopy in the diagnosis of uterine submucous myomas. *Obstet Gynecol* 1991;77:745-748.
62. Townsend DE, Fields G, McCausland A, et al. Diagnostic and operative hysteroscopy in the management of persistent postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993;82:419-421.
63. Rullo S, Piccioni M, Framarino dei Malatesta M, et al. Sonographic, hysteroscopic, histological correlation in the early diagnosis of endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991;12:463-469.

64. Bradley LD, Widrich T. State of the art flexible hysteroscopy for office gynecologic evaluation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995 May 2:3 263-267
65. Loizzi V, Bettocchi S, Vimercati A, Ceci O, Rossi C, Mareello F, Greco P. Hysteroscopic evaluation of menopausal women with endometrial thickness of 4 mm or more. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000 May 7:2 191-5
66. Ross JW. Numerous indications for office flexible minihysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000 May 7:2 221-6
67. Valle RF. Office hysteroscopy. *Clin Obstet Gynecol* 1999 Jun 42:2 276-89
68. Pettersson B, Adami H-O, Lindgren A, et al. Endometrial polyps and hyperplasia as risk factors for endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:653-659.
69. Parsons AK, Lense J. Sonohysterography for endometrial abnormalities: Preliminary results. *J Clin Ultrasound* 1993;21:87-95
70. Gull B, Karlsson B, Milsom I, et al. Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7(5):322-7
71. Bree RL, Bowerman RA, Bohm-Velez M, Benson CB, Doubilet PM, et al. US evaluation of the uterus in patients with postmenopausal bleeding: A positive effect on diagnostic decision making. *Radiology* 2000 Jul 216:1 260-4

72. de Vries LD, Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Moret E, Heintz AP. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and hysteroscopy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Clin Ultrasound* 2000 Jun 28;5 217-23
73. Bonilla-Musoles F, Simon C, Serra V, Sampaio M, Pellicer A. An assessment of hysterosalpingography (HSSG) as a diagnostic tool for uterine cavity defects and tubal patency. *J Clin Ultrasound* 1992;20:175-181
74. O'Connell LP, Fries MH, Zeringue E, Brehm W. Triage of abnormal postmenopausal bleeding: A comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:956-61
75. Loverro G, Bettocchi S, Cormio G, Nicolardi V, Greco P, Vimercati A, Selvaggi L. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *Maturitas* 33(1999) 139-144
76. Koonings PP, Moyer DL, Grimes DA. A randomized clinical trial comparing Pipelle and Tis-U-Trap for endometrial biopsy. *Obstet Gynecol* 1990;75:293-295
77. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women to identify endometrial abnormality: A Nordic multi-center study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1488-1494
78. Tiufekchieva E, Slavchev B, Mainkhard K. The diagnostic value of dilatation and curettage in endometrial carcinoma. *Akush Ginekol* 1998 37:2 33-36

79. Osmer R, Völksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? *Lancet* 1990;335:1569-1571.
80. Goldstein S, Nachtigall M, Snyder J, et al. endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:119-123.
81. Gull B, Carlsson S, Karlsson B, Ylöstalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000 Mar 182:3 509-15
82. Sheth S, Hamper U, Kurman R. Thickened endometrium in the postmenopausal woman: Sonographic-pathologic correlation. *Radiology* 1993;187:135-139.
83. Bakos O, Smith P, Heimer G. Transvaginal ultrasonography for identifying endometrial pathology in postmenopausal women. *Maturitas*. 1994 Dec;20(2-3):181-9
84. Grandberg S, Wikland M, Karlsson B, et al. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:47-52.
85. Bourne TH, Campbell S, Whitehead MI, et al. Detection of endometrial cancer in postmenopausal women by transvaginal ultrasonography and colour flow imaging. *Br Med J* 1990;301:369-370.

86. Rudelstorfer R, Nanz S, Bernaschek G. Vaginosonography and its diagnostic value in patients with postmenopausal bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 1990;248:37-44.
87. Botsis D, Kassanos D, Pyrgiotis E, et al. Vaginosonography of the endometrium in postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1992;19:189-192.
88. Abu-Hmeidan F, Bilek K, Baier D, et al. Ultrasound image of endometrial cancer. *Ultraschall Med* 1992;13:178-182.
89. Dörum A, Kristensen B, Langebrenne a, et al. Evaluation of endometrial thickness measured by endovaginal ultrasound in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:116-119.
90. Nasri MN, Shepherd JH, Setchell ME, et al. The role of vaginal scan in measurement of endometrial thickness in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:5 470-475.
91. Weiner Z, Beck D, Rottem S, et al. Uterine artery flow velocity waveforms and color flow imaging in women with perimenopausal and postmenopausal bleeding correlation to endometrial histopathology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:162-166.
92. Bourne TH, Campbell S, Steer CV, et al. Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis: A preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991;40:253-259.

93. Fleischer AC, Herbert CM, Hill GA, et al. Transvaginal sonography of the endometrium during induced cycles. *J Ultrasound Med* 1991;10:93-95.
94. Goldstein R. Use of ultrasonohysterography for triage of perimenopausal patients with unexplained uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:565-570.
95. Smith P, Bakos O, Heimer G, Ulmsten U. Transvaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70 (7-8): 591-594.
96. Malinova M, Pehlivanov B. Transvaginal sonography and endometrial thickness in patients with postmenopausal uterine bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;58(2):161-165.
97. Seelbach-Gobel B, Rempen A, Kristen P. Transvaginal ultrasound of the endometrium in postmenopause. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995;55(2):59-64.
98. Conoscenti G, Meir YJ, Fischer-Tomaro L, Maieron A, Natale R, et al. Endometrial assessment by transvaginal sonography and hystological findings after D&C in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6(2):108-115.
99. Conoscenti G, Meir YJ, Fischer-Tomaro L, Maieron A, Natale R, et al. The diagnostic capacities of transvaginal echography and hysteroscopy in the characterization of endometrial pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:2 108-115

100. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *Jama* 1998;4(280:17) 1510-1517.
101. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Endovaginal scanning of the endometrium compared to cytology and hystology in women with postmenopausal bleeding. *Gynecol Oncol* 1993;50:173-178.
102. Palermo V, Blythe J, Kaufman H. Cytologic diagnosis of endometrial adenocarcinoma using the Endo-Pap sampler. *Obstet Gynecol* 1985;65:271-275.
103. Bistoletti P, Hjerpe A, Möllerström G. Cytological diagnosis of endometrial cancer and preinvasive endometrial lesions. A comparison of the Endo-Pap sampler with fractional curettage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:343-345.
104. La Polla J, Nicosia S, McCurdy C, et al. Experience with the Endo-Pap device for the cytologic detection of uterine cancer and its precursors: A comparison of the Endo-pap with fractional curettage or hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1055-1060.
105. Bistoletti P, Hjerpe A. Routine use of endometrial cytology in clinical practice. *Acta Cytol* 1993;37:6 867-870.
106. Ngan HY, Hsu C, Ma HK. Diagnosis of endometrial carcinoma by histopathological examination of the endometrial aspirate by the Curity-Isaacs sampler. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1987;27:3 234-237.

107. Costa MM, Einborn N, Sjövall K, et al. Endometrial carcinoma diagnosed by the Gynoscann method. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:5 473-475.
108. An-Foraker SH, Kawada CY, McKinney D. Endometrial aspiration studies on Isaacs cell sampler with cytohistologic correlation. *Acta Cytol* 1979;23:4 303-308.
109. Van den Bosch T, Vandendael A, Wranz PA, Lombard CJ. Endopap- versus Pipelle-sampling in the diagnosis of postmenopausal endometrial disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;64:1 91-94.
110. Poppendiek G, Bayer KH. The cytology of endometrium by aspiration-a method for early detection of endometrial carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1981;41:3 188-191.
111. Rösler EM, Wilken H, Beust M. Aspiration cytology-endometrium diagnosis of peri- and postmenopausal bleeding disorders. *Zentralbl Gynakol* 1991 113:19 1025-1032.
112. Byrne AJ. Endocyte endometrial smears in the cytodiagnosis of endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 1990 34:3 373-381.
113. Palermo VG. Interpretation of endometrium obtained by the Endo-pap sampler and a clinical study of its use. *Diagn Cytopathol* 1985 1:1 5-12.
114. Hansen PK, Junge J, Roed H, et al. Endoscann cell sampling for cytological assessment of endometrial pathology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986 65:5 397-399.

115. Ferenczy A, Gelfand MM. Outpatient endometrial sampling with Endocyte: comparative study of its effectiveness with endometrial biopsy. *Obstet gynecol* 1984 63:3 295-302.
116. Kufahl J, Pedersen I, Sindberg Eriksen P, et al. Transvaginal ultrasound, endometrial cytology sampled by Gynoscann and hystology obtained by Uterine Explora Curette compared to the histology of the uterine specimen. A prospective study in pre- and postmenopausal women undergoing elective hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997 76:8 790-796.
117. Polson DW, Morse A, Beard RW. An alternative to the diagnostic dilatation and curettage—endometrial cytology. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984 288:6422 981-983.
118. Veneti SZ, Kyrkou KA, Kittas CN, Perides AT. Efficacy of the Isaacs Endometrial Cell Sampler in the cytologic detection of endometrial abnormalities. *Acta Cytol* 1984 28:5 546-554.
119. Segadal E, Iversen CE. Endoscann, anew endometrial cell sampler. *Br J Obstet Gynaecol* 1983 90:3 266-171.
120. Tsuda H, Kawabata M, Yamamoto K, Inoue T, Umesaki N. Prospective study to compare endometrial cytology and transvaginal ultrasonography for identification of endometrial malignancies. *Gynecol Oncol* 1997 65:3 383-386.
121. Coscia-Porrazzi LO, Maiello FM, de Falco ML. The cytology of the normal cyclic endometrium. *Diagn Cytopathol* 1986 2:3 198-203.

122. Isaacs JH, Ross FH Jr. Cytologic evaluation of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1978 131:4 410-415.
123. Koss LG, Schreiber K, Moussouris H, Oberlander SG. Endometrial carcinoma and its precursors: detection and screening. *Clin Obstet Gynecol* 1982;25: 49-61.
124. Luca Mencaglia. Endometrial cytology: six years of experience. *Diagn Cytopathol* 1987;3:185-190.
125. Maksem JA, Knesel E. Liquid fixation of endometrial brush cytology ensures a well-preserved, representative cell sample with frequent tissue correlation. *Diagn Cytopathol* 1996;14:367-373.
126. Maksem JA, Sager F, Bender R. Endometrial collection and interpretation using the Tao brush and the CytoRich Fixative system: A feasibility study. *Diagn Cytopathol* 1997;17:339-346.
127. Maksem JA. Endometrial brush cytology of advanced postmenopausal endometrium: does endometrial intraepithelial neoplasia exist in the absence of hyperplasia? *Diagn Cytopathol* 1998;19:338-343.
128. Maksem JA, Lee SS. Endometrial intraepithelial carcinoma diagnosed by brush cytology and p53 immunostaining and confirmed by hysterectomy. *Diagn Cytopathol* 1998;19:284-287.
129. Maksem JA. Performance characteristics of the Indiana University Medical Center Endometrial Sampler (Tao Brush) in an outpatient office

- setting, first year's outcomes: recognizing histological patterns in cytology preparations of endometrial brushings. *Diagn Cytopathol* 2000;22:186-195.
130. Yang GC, Wan LS. Endometrial biopsy using the Tao Brush method. A study of 50 women in a general gynecologic practice. *J Reprod Med* 2000; 45:2 109-114.
 131. Smith RA, Breitkopf DM, Wong JY, Logrono R. Comparison of endometrial cytology to endometrial histology in the detection of hyperplasia and carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000 1;95(4 Suppl 1):S28.
 132. Studd JW, Thom M, Dische F, Driver M, Evans TW, Williams D. Value of cytology for detecting endometrial abnormalities in climacteric women receiving hormone replacement therapy. *Br Med J* 1979 1:6167 846-848.
 133. Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, et al. Screening of asymptomatic women for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1981;57:681
 134. Hutton JD, Morse AR, Anderson SC, et al. Endometrial assessment with Isaacs cell sampler. *Br Med J* 1978;1:947.
 135. Goldberg GL, Tsalacopoulos G, Davev DA. A comparison of endometrial sampling with the Accurette and Vabra aspirator and uterine curettage. *SA Medical J* 1982;61:114.
 136. Ferchter GE, Tauber PF, Landowski J. Clinical experience with a new endometrial cell sampling kit (Isaacs Curity Endometrium Cell Sampler) in the early detection of endometrial cancer. *acta Cytol* 1982;26:141.

137. Skaarland E. New concept in diagnostic endometrial cytology: diagnostic criteria based on composition and architecture of large tissue fragments in smears. *J Clin Pathol* 1986;39:36-43.
138. Tajima M, Inamura M, Nakamura M, Sudo Y, Yamagishi K. The accuracy of endometrial cytology in the diagnosis of endometrial adenocarcinoma. *Cytopathology* 1998;9:6 369-380.
139. Ellice RM, Morse AR, Anderson MC. Aspiration cytology versus hystology in the assessment of the endometrium of women attending a menopause clinic. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:4 421-425.
140. Hutton JD, Morse AR, Anderson MC, Beard RW. Endometrial assessment with Isaacs cell sampler. *Br Med J* 1978; 1:6118 947-949.
141. Ben-Baruch G, Seidman DS, Schiff E, Moran O, Menczer J. Outpatient endometrial sampling with the Pipelle curette. *Gynecol Obstet Invest* 1994 37:4 260-262.
142. Soeters RP, Whittaker JA, Bloch B, Dehaeck CM. endometrial cytology—the Endo-pap direct endometrial sampler. *S Afr Med J* 1988 73:11 637-639.
143. 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 Sep 114:3 412-8

144. Lewis BV, Chapman PA. Screening for endometrial carcinoma using a negative pressure intrauterine "Jet Wash". Arch Geschwulstforsch 1977;47:314.
145. Niklasson O, Johansson R, Stormby N. Screening of endometrial carcinoma by jet wash and endouterine aspiration cytology. Acta Obstet Gynecol Scand 1981;60:125.
146. Pacifico E, Miraglia M, Miraglia F. Diagnosis of endometrial carcinoma and its precursors by means of cytologic examination of jet wash material. Acta Cytol 1982;26:630.
147. Gusberg SB, Milano C. Detection of endometrial cancer and its precursors. Cancer 1981;47:1173.
148. Creasman WT, Weed JC. Screening techniques in endometrial cancer. cancer 1976;38:436-440.
149. Koss LG. Diagnosis of early endometrial cancer and precursor states. Ann Clin Lab Sci 1979;9:189.
150. Spiegel GW. Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. Am J Surg Pathol 1995;19:417-432.
151. Stovall TG, Photopulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1991;77:954-956.

152. Bamford DS, Hall EW, Nowman MR. The isaac endometrial cellsampler: an evaluation in 100 patients with postmenopausal bleeding. *Acta Cytol* 1984;28:101-104.
153. Crow J, Gordor H, Hudson E. An assessment of the Mi-Mark endometrial sampler technique. *J Clin Pathol* 1980;33:72-80.
154. Tao LC. Direct intrauterine sampling: the IUMC endometrial sampler. *Diagn Cytopathol* 1997;17:153-159.
155. Tao LC. Cytomorphologic appearances of normal endometrial cells during different phases of the menstrual cycle: a cytologic approach to endometrial dating. *Diagn cytopathol* 1995;13:95-102.
156. Kaba S, Aoki T, Fukatsu T. Endometrial cytology in postmenopausal hormone replacement therapy. *Diagn Cytopathol* 1998;19:161-167.
157. Horwitz RJ, Horwitz SM, Feinstein AR, Robboy SJ. Necropsy diagnosis of endometrial cancer and detection-bias in case control studies. *Lancet* 1981;2:66-68.

RECEIVED
24-11-1997