

## 子宫内膜取样器用于筛查子宫内膜病变的研究进展

袁莹<sup>1,2</sup>, 王静怡<sup>1,2</sup>, 邹志玲<sup>2</sup>, 陈雪梅<sup>1,2\*</sup> (1. 广东医科大学, 广东湛江 524001; 2. 东莞市松山湖中心医院, 广东东莞 523326)

**摘要:** 子宫内膜取样器作为一种新的微创性子宫内膜病变筛查方法, 具有简单、方便、经济的优点。该文对子宫内膜取样器的发展历程及其应用于筛查子宫内膜病变的临床研究进展作一综述, 旨为子宫内膜取样器的选择和使用提供参考。

**关键词:** 子宫内膜取样器; 诊断性刮宫; 异常子宫出血; 子宫内膜癌

**中图分类号:** R 711.32 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2023) 01-0106-04

### Advance in the application of endometrial sampler in screening endometrial lesions

YUAN Ying<sup>1,2</sup>, WANG Jing-yi<sup>1,2</sup>, ZOU Zhi-ling<sup>2</sup>, CHEN Xue-mei<sup>1,2\*</sup> (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China; 2. Songshan Lake Central Hospital, Dongguan 523326, China)

**Abstract:** As a new minimally invasive screening method for endometrial lesions, endometrial samplers are characterized as simple, convenient and economic. This paper reviewed the development history of endometrial samplers and the clinical research on their application in screening endometrial lesions so as to provide reference for the selection and use of clinical endometrial samplers.

**Key words:** endometrial samplers; diagnostic uterine curettage; abnormal uterine bleeding; endometrial cancer

子宫内膜癌、慢性子宫内膜炎、异常子宫出血等子宫内膜病变的确诊依赖于子宫内膜活检行病理学检查。子宫内膜活检的方法多种多样, 如宫腔镜下活检、诊断性刮宫术、子宫内膜取样器活检等, 不同的取材方法各有优缺点。目前, 国际上公认的诊断金标准是宫腔镜下子宫内膜活检术<sup>[1-2]</sup>。因此, 本文对子宫内膜取样器的发展历程及应用于筛查子宫内膜病变的现状进行综述, 旨为其临床应用提供参考。

### 1 子宫内膜取样器的发展历程

子宫内膜取样器根据取材原理主要分为2种: 负压型(抽吸)子宫内膜取样器和毛刷型(机械)子宫内膜取样器。负压型是采用负压吸引技术来获取子宫内膜组织或细胞, 包括了Vabra吸引器<sup>[3]</sup>、Endocell<sup>[4]</sup>子宫内膜取样器、Pipelle<sup>[5]</sup>子宫内膜取样器、ES<sup>[6]</sup>采样器等。毛刷型采用子宫内膜刷获取子宫内膜组织或细胞的机械原理, 常见的有Tao Brush<sup>[7]</sup>、Li Brush<sup>[8]</sup>及SAP-1<sup>[9]</sup>取样器等。

1844年Recamier提出了刮宫术<sup>[10]</sup>, 它可以较好地获取子宫内膜组织诊断疾病。研究表明, 刮宫术使得全身并发症如出血、穿孔、感染等的风险增加, 而且不能保证从宫腔获得足够的组织样本<sup>[11]</sup>, 因此在过去的几十年里引入了许多用于子宫内膜取样的新技术方法。1849年, James首次描述了可使用吸气泵进行组织抽吸<sup>[12]</sup>, 基于此原理, Jensen在1968年介绍了一种名叫Vabra的吸引器, 该吸引器由一根直径4.2 mm的不锈钢套管连接到便携式电动真空泵上, 具有较高的诊断价值, 并且容易被患者接受, 被认为是刮宫术的可接受替代方案<sup>[13]</sup>。但在使用的过程中有研究发现Vabra方法在子宫内膜息肉中诊出率低, 而且可能会漏诊早期癌症<sup>[10]</sup>, 于是研究者们继续探索更可靠、有效的取样方法。Pipelle取样器由Cornier于1984年发明<sup>[14]</sup>, 广泛应用于异常子宫出血或绝经后出血的女性。Pipelle取样器不需要抽吸泵, 是一种柔性聚丙烯管, 外径3.1 mm, 内径2.6 mm, 护套长23.5 mm, 有柔软的子宫内膜末端, 在鞘的子宫内膜端附近有一个直径为

收稿日期: 2022-07-10

作者简介: 袁莹(1998-), 女, 在读硕士研究生, 医师, E-mail: 2250739414@qq.com

通信作者: 陈雪梅, E-mail: 2391090774@qq.com

2.4 mm 的孔,当抽吸内部活塞时会产生负压并且子宫内膜组织进入套管,子宫黏膜在鞘内清晰可见,与其他子宫内膜取样方法相比更便宜、更方便、患者的不适感更少且出血很少甚至不出血<sup>[14-15]</sup>。2007年英国伦敦医院整合了Pipelle取样器优缺点后,在此基础上创新出Pipelle Mark II<sup>[16]</sup>,用于在常规宫腔镜检查期间进行子宫内膜取样,其长度为50 cm,比Pipelle取样器长2倍,它的一个最明显的优点是能够在一次取样中同时提供组织学和细胞学样本。

1993年,Tao Brush获得了食品药品监督管理局批准用于一般医疗用途<sup>[17]</sup>。Tao Brush通过宫颈管插入到子宫底后旋转360° 3~5次,以收集适量的子宫内膜细胞,然后将外护套推回尖端,并将装置从子宫腔退出,刷子被切断并浸入细胞保存液送去进行细胞学评估和诊断。它的优点是无需麻醉,非常适合门诊使用。研究发现,Tao Brush获取标本的满意度为89.9%~100%,病理准确率为91%~96%<sup>[18]</sup>。然而,Williams等<sup>[19]</sup>认为Tao Brush很难区分非异型性单纯性增生与紊乱的增殖性子宫内膜活诊断子宫内膜息肉;另外,从外形上来说,Tao Brush为圆形结构,无法收集足够的子宫角的子宫内膜细胞。

SAP-1装置于2001年获得专利并获准在中国使用,该装置的套管长25 cm,直径3 mm,这种保护套可以防止宫颈和阴道细胞的污染。为了收集子宫内膜细胞,首先将装置插入到宫底,然后将外鞘拉回,顺时针方向旋转15圈收集足够的子宫内膜细胞后,将外鞘推到尖端并移除装置<sup>[9]</sup>。Wen等<sup>[20]</sup>在1 514名有子宫内膜癌危险因素的患者中使用SAP-1采样,其中1 458例(96.3%)有足够的细胞学标本,而在375例接受刮宫术或宫腔镜活检的患者中,285例(76%)有足够的病理标本,他们认为SAP-1比刮宫术或宫腔镜活检能提供更充分的细胞学资料( $P<0.01$ )。在这项研究中,SAP-1采样器检测子宫内膜癌及其前体的总体准确性为92.4%,敏感性(SN)为73%,特异性(SP)为95.8%,阳性预测值(PPV)为75%,阴性预测值(NPV)为95.3%。然而,迄今为止还没有足够的临床试验支持SAP-1设备的可行性,与Tao Brush一样,理论上SAP-1也无法收集子宫角中的细胞。

由于上述取样器的局限性,Du等<sup>[9]</sup>发明Li Brush(又名Qi Brush),并在2014年获得专利。与其他采样器相比,Li Brush设计为倒锥形,形状类似于子宫腔,理论上来说可以收集比其他采样器更多的子宫内膜细胞,尤其是宫角部细胞,可以更准确地诊断子宫内膜病

变。该取样器的临床试验已在西安交通大学第一附属医院妇科门诊和住院部开展。

最近研究的一种名叫ES的采样器<sup>[6]</sup>经中国卫生部允许后在北京协和医院开始用于测试,该装置由插管和吸引器两部分组成,除了装置末端的金属锁外,大部分由塑料制成,以避免子宫穿孔等并发症。插管很薄(直径约2.5 mm),便于在没有麻醉的情况下插入,并且末端弯曲以达到子宫角。活塞末端的金属锁定装置可以再锁定时提供持续负压,从而使样本可以同时组织学和细胞学分析。ES取样器最大的优点就是插管末端弯曲,方便收集子宫角细胞,并且该取样器是继Pipelle取样器后,国内自行开发的可同时进行组织学和细胞学采样。研究表明,使用ES采样器的联合特异度为95.6%<sup>[6]</sup>,与目前可用于微创子宫内膜采样的设备相似,且预测价值也与目前用于子宫内膜采样的其他工具相当甚至更好。

## 2 子宫内膜取样器的使用现状

ES采样器可以同时进行组织学和细胞学分析,并且还能收集到宫角部细胞,筛查结果可靠且准确,在一些发达国家,这些类型的设备经常用于替代刮宫术,但我国未广泛普及。目前我国使用最多的取样器是Pipelle取样器、Li Brush和Tao Brush。

### 2.1 Pipelle 取样器

一项对180例AUB患者同时使用Pipelle和刮宫术进行子宫内膜取样,结果Pipelle取样的成功率为80.56%(144/180),而刮宫术的为91.11%(164/180),Pipelle和刮宫术之间组织病理学结果总体一致性为91.72%<sup>[21]</sup>,发现Pipelle取样对于检测子宫内膜癌和子宫内膜增生是可靠的,但是对于子宫内膜息肉的诊断可靠性较低<sup>[21]</sup>。因此,在日常的实践中针对女性AUB子宫内膜取样应进行个性化处理。据报道由初级专家(工作经验少于5年)和高级专家(工作经验超过35年)进行Pipelle取样,对比患者的疼痛程度,结果初级专家进行取样的患者疼痛评分更高<sup>[22]</sup>。所以患者的疼痛程度与医生的经验密切相关,应在接受子宫内膜活检的患者手术前安排个性化方案和心理或信息干预,以减轻疼痛并提高满意度。

一项涉及7 300多例患者的60项研究的系统回顾和Meta分析显示,Pipelle不仅比刮宫术和其他子宫内膜筛查工具引起的疼痛更少,而且表现出类似的取样充分性和敏感性<sup>[23]</sup>。另外,在一项对200多名女性进行的随机对照研究中,行刮宫术的患者50%报

告说有中度至重度的疼痛,而92%的接受Pipelle取样的女性无诉不适<sup>[24]</sup>。Kaiyrlykyzy等<sup>[25]</sup>发现手术过程中的焦虑与疼痛程度显著相关,但Pipelle活检成功率与基线、术中和术后疼痛以及焦虑评分的关系没有差异。

有研究显示行宫腔镜检查 and Pipelle 取样器进行取样组的妊娠试验阳性率、临床妊娠率和活产率差异无统计学意义,且均高于对照组,流产率低于对照组<sup>[26]</sup>,说明Pipelle 取样器对于有生育要求的妇女,既保证了诊断结果的可靠性,同时又能提高妊娠率和活产率。

## 2.2 Tao Brush

Tao Brush 是研究和使用的最多的子宫内膜细胞学取样器之一,但仅能提供细胞学样本,故其细胞学样本的充分性仍然存在担忧。研究表明,在高危人群中,在考虑恶性肿瘤、非典型子宫内膜病变时,Tao Brush 子宫内膜细胞学显示出与组织学检查相当的高灵敏度<sup>[7]</sup>。最新的一项系统评价和荟萃分析对7个电子数据库进行搜索,评估了从2000年1月到2021年7月Tao Brush 取样细胞学检查在诊断子宫内膜癌前病变和恶性肿瘤中的准确性,纳入5项研究共774例患者,显示诊断子宫内膜癌前病变和恶性肿瘤时,Tao Brush 子宫内膜细胞学检查的SN为0.98,SP为0.92<sup>[27]</sup>,提示Tao Brush 具有较高的诊断准确性,可作为筛查和诊断的工具,因此,有必要重新看待子宫内膜细胞学在当代子宫内膜诊断检查中的潜在价值。在一些不发达国家还在采用卫生棉条进行子宫内膜取样,Bagaria等<sup>[28]</sup>认为卫生棉条取样疼痛程度较Tao Brush 明显减轻,但其取样的有效性及可行性尚有待考究。

## 2.3 Li Brush

据报道Tao Brush 检测子宫内膜癌和非典型增生的SN为91.67%、SP为96.04%、PPV73.33%和NPV98.98%,而Li Brush的SN为83.33%、SP为100%、PPV为100%、NPV为98.02%,两种刷子的细胞学样本不足率(Tao Brush 2.75%,Li Brush 4.59%)低于刮宫术的(11.93%)<sup>[8]</sup>,说明了Tao Brush 和Li Brush 在检测子宫内膜癌和非典型增生方面具有较高的组织学诊断准确性。可见,Li Brush 可能是性价比较好的子宫内膜收集器。2020年进行的一项前瞻性队列研究评估了Li Brush 对宫内节育器位置的影响,发现Li Brush 用于子宫内膜活检时并不影响宫内节育器的位置,在宫内节育器组和对照组分别达94.64%和92.09%的采样满意度<sup>[29]</sup>,在宫内节育器组子宫内膜病

变检测的准确性和SP分别为95.35%和87.76%<sup>[29]</sup>,可见Li Brush 对宫内节育器女性的子宫内膜病变筛查是可行的。该团队的另一项研究中Li Brush 对宫颈病变诊断的SN、SP、PPV和NPV分别为57.14%、86.84%、76.19%和73.33%<sup>[30]</sup>。

## 3 总结

综上所述,子宫内膜取样器如Pipelle 取样器、Tao Brush 和Li Brush 有着较高的诊断准确率,且标本取材满意度高、操作简便、患者易于接受,有望成为临床上筛查子宫内膜病变的常规取样方式,尤其是组织学联合细胞学检查可能成为理想的子宫内膜病变筛查方法。

## 参考文献:

- [1] ACOG. The Use of Hysteroscopy for the diagnosis and treatment of intrauterine pathology: ACOG committee opinion summary, number 800[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135(3): 754-756.
- [2] VITALE S G, HAIMOVICH S, RIEMMA, et al. Innovations in hysteroscopic surgery: Expanding the meaning of "in-office" [J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2021, 30(3): 125-132.
- [3] CANOSA S, MARESCHI K, MARINI E, et al. A novel xenon-free method to isolate human endometrial mesenchymal stromal cells (e-mscs) in good manufacturing practice (gmp) conditions[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 1931.
- [4] AUE-AUNGKUL A, KLEEBKAOW P, KIETPEERAKOOL C. Incidence and risk factors for insufficient endometrial tissue from endometrial sampling[J]. *Int J Womens Health*, 2018, 10: 453-457.
- [5] GUPTA M, GUPTA P, YADAV P. A randomized comparative study to compare Karman's cannula and pipelle biopsy for evaluation of abnormal uterine bleeding[J]. *J Midlife Health*, 2022, 13(1): 67-73.
- [6] ZHANG Y, ZHAO Y, LANG J H, et al. ES Sampler, a minimally invasive endometrial sampling tool that obtains specimens suitable for both cytological and histological analysis[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(5): 1854-1861.
- [7] DEJONG S R, BAKKUM-GAMEZ J N, CLAYTON A C, et al. Tao brush endometrial cytology is a sensitive diagnostic tool for cancer and hyperplasia among women presenting to clinic with abnormal uterine bleeding[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(20): 7040-7047.
- [8] LV S, WANG Q, LI Y, et al. A clinical comparative study of two different endometrial cell samplers for evaluation of endometrial lesions by cytopathological diagnosis[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 10551-10557.
- [9] DU J, LI Y, LV S, et al. Endometrial sampling devices for early

- diagnosis of endometrial lesions[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(12): 2515-2522.
- [10] SEAMARK C J. The demise of the D&C[J]. *J R Soc Med*, 1998, 91(2): 76-79.
- [11] DIJKHUIZEN F P, MOL B W, BROLMANN H A, et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: A meta-analysis[J]. *Cancer*, 2000, 89(8): 1765-1772.
- [12] HELMERHORST T J M, FRANKE H R, RISSE E K J, et al. Endocervical curettage by Vabra aspiration as part of colposcopic evaluation[J]. *Gynecol Oncol*, 1990, 36(3): 312-316.
- [13] JENSEN J A, JENSEN J G. Abrasion of the uterine mucosa by aspiration. Preliminary report [J]. *Ugeskr Laeger*, 1968, 130(49): 2124-2127.
- [14] CORNIER. The Pipelle: A disposable device for endometrial biopsy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 148(1): 109-110.
- [15] PIATEK S, PANEK G, WIELGOS M. Assessment of the usefulness of pipelle biopsy in gynecological diagnostics[J]. *Ginekol Pol*, 2016, 87(8): 559-564.
- [16] POLENA V, MERGUI J, ZERAT L, et al. The role of Pipelle Mark II sampling in endometrial disease diagnosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007, 134(2): 233-237.
- [17] TAO L C. Direct intrauterine sampling: The IUMC endometrial sampler[J]. *Diagn Cytopathol*, 1997, 17(2): 153-159.
- [18] MAKSEM J, SAGER F, BENDER. Endometrial collection and interpretation using the Tao brush and the CytoRich fixative system: A feasibility study[J]. *Diagn Cytopathol*, 1997, 17(5): 339-346.
- [19] WILLIAMS A R, BRECHIN S, PORTER A J, et al. Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling[J]. *BJOG*, 2008, 115(8): 1028-1036.
- [20] WEN J, CHEN R, ZHAO J, et al. Combining endometrium sampling device and SurePath preparation to screen for endometrial carcinoma: A validation study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(5): 648-653.
- [21] TANKO N M, LINKOV F, BAPAYEVA G, et al. Pipelle endometrial biopsy for abnormal uterine bleeding in daily clinical practice: Why the approach to patients should be personalized?[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(10): 970.
- [22] TERZIC M, AIMAGAMBETOVA G, UKYBASSOVA T, et al. Factors influencing on pain in patients undergoing pipelle endometrial biopsy for abnormal uterine bleeding: Why a personalized approach should be applied?[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(3): 431.
- [23] NARICE B F, DELANEY B, DICKSON J M. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: A systematic review and meta-synthesis [J]. *BMC Fam Pract*, 2018, 19(1): 135.
- [24] RAUF R, SHAHEEN A, SADIA S, et al. Outpatient endometrial biopsy with Pipelle vs diagnostic dilatation and curettage[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2014, 26(2): 145-148.
- [25] KAIYRLYKYZY A, LINKOV F, FOSTER F, et al. Pipelle endometrial biopsy for abnormal uterine bleeding: Do patient's pain and anxiety really impact on sampling success rate?[J]. *BMC women's health*, 2021, 21(1): 393.
- [26] TURKTEKIN N, KARAKUS C, OZYURT R. Comparing the effects of endometrial injury with hysteroscopy or Pipelle cannula on fertility outcome[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(13): 4693-4697.
- [27] RAFFONE A, RAIMONDO D, RASPOLINI A, et al. Accuracy of cytological examination of Tao brush endometrial sampling in diagnosing endometrial premalignancy and malignancy[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022, doi: 10.1002/ijgo.14204.
- [28] BAGARIA M, WENTZENSEN N, CLARKE M, et al. Quantifying procedural pain associated with office gynecologic tract sampling methods[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(1): 128-133.
- [29] HAN L, MA S, ZHAO L, et al. Clinical evaluation of li brush endometrial samplers for diagnosing endometrial lesions in women with intrauterine devices[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 598689.
- [30] ZOU Y, TUO X, WU L, et al. Comparison of cervical cytopathological diagnosis using innovative qi brush and traditional cervex-brush(r) combi[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 369.