

**Ocena skuteczności diagnostyki histeroskopowej
u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym
z nieprawidłowymi krwawieniami z macicy.**

lek. med. Magdalena Michalska

rozprawa doktorska

promotor pracy: prof. dr hab. med. Tomasz Opala

Kierownik Katedry i Kliniki Zdrowia Matki i Dziecka

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Poznań 2010

SPIS TREŚCI

Wykaz stosowanych skrótów.....	4
1. Wstęp.....	6
1.1. Wprowadzenie.....	6
1.2. Nieprawidłowe krwawienia maciczne u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym.....	7
1.3. Zmiany w obrębie endometrium u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym, u których występują nieprawidłowe krwawienia maciczne.....	8
1.3.1. Atrofia endometrium.....	8
1.3.2. Polip endometrialny.....	9
1.3.3. Rozrost endometrium.....	11
1.3.4. Rak endometrium.....	16
1.4. Metody diagnostyki endometrium.....	20
1.4.1. Ultrasonografia.....	20
1.4.2. Sonohisterografia.....	21
1.4.3. Tomografia komputerowa.....	22
1.4.4. Rezonans magnetyczny.....	22
1.4.5. Frakcjonowane skrobanie macicy.....	23
1.4.6. Histeroskopia.....	23
1.5. Ocena skuteczności badania diagnostycznego.....	26
1.5.1. Wyniki prawdziwie i fałszywie pozytywne oraz negatywne.....	26
1.5.2. Reguła Bayes'a.....	26

1.5.3. Czułość diagnostyczna metody.....	27
1.5.4. Swoistość diagnostyczna metody.....	27
1.5.5. Pozytywna wartość predykcyjna.....	28
1.5.6. Negatywna wartość predykcyjna.....	28
1.5.7. Dokładność metody.....	28
2. Cel pracy.....	29
3. Materiał i metoda.....	30
4. Wyniki.....	33
5. Dyskusja.....	50
6. Wnioski.....	60
Streszczenie.....	61
Evaluation of the effectiveness of diagnostic hysteroscopy in women in peri and postmenopausal age with abnormal uterine bleeding – summary.....	65
Piśmiennictwo.....	69

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AP – schemat doksorubicyna - cisplatyna

BMI (*body mass index*) – indeks masy ciała

CO₂ (*carbon dioxide*) – dwutlenek węgla

FN – wynik fałszywie negatywny

FP – wynik fałszywie pozytywny

H + E (*hematoxylin + eosin*) – hematoksylina - eozyna

HSG (*hysterosalpingography*) - histerosalpingografia

HTZ – hormonalna terapia zastępcza

MR (*magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) – Krajowa Organizacja ds. Raka

NPV (*negative predictive value*) - negatywna wartość predykcyjna

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PA – przerost z atypią

PBA - przerost bez atypii

PI (*pulsation index*) – współczynnik pulsacji

PN – wynik prawdziwie negatywny

PP – wynik prawdziwie pozytywny

PPV (*positive predictive value*) - pozytywna wartość predykcyjna

RI (*resistance index*) – współczynnik oporu

SERM (*selective estrogen receptor modulators*) – selektywne modulatory receptora estrogenowego

TAP – schemat paklitaksel – doksorubicyna - cisplatyna

TP – schemat paklitaksel - cisplatyna

USG TVS - badanie ultrasonograficzne sondą dopochwową

WHO (*World Health Organisation*) – Światowa Organizacja Zdrowia

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie

Nieprawidłowe krwawienia maciczne (przedłużające się, obfite lub nieregularne miesiączki, krwawienia międzymiesiączkowe, krwawienia po stosunku, krwawienia po menopauzie) oraz patologiczne zmiany endometrium u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym wymagają dalszej diagnostyki, której głównym celem jest wykluczenie lub stwierdzenie nieprawidłowości w postaci zmian o charakterze nowotworu złośliwego oraz patologicznego przerostu endometrium z atypią [1].

Podstawowym, najbardziej rozpowszechnionym badaniem w diagnostyce endometrium jest w dalszym ciągu badanie ultrasonograficzne sondą dopochwową (USG TVS) w projekcji B (obrazowanie w skali odcieni szarości), które dostarcza informacji co do grubości endometrium, jego kształtu i echogenności, lecz nie pozwala różnicować zmiany niezłośliwej od złośliwej [2, 3].

Wszelkie nieprawidłowości w obrazie ultrasonograficznym błony śluzowej macicy lub nieprawidłowe krwawienia wymagają dalszej diagnostyki - pobrania próbki endometrium do badania histopatologicznego.

Do niedawna podstawową metodą uzyskania materiału z macicy do badania histopatologicznego było frakcjonowane skrobienie macicy. Obecnie zabieg ten jest zastępowany metodą endoskopową - histeroskopia połączoną z celowaną biopsją endometrium, która stała się na świecie metodą z wyboru w diagnostyce nieprawidłowych krwawień z macicy oraz zmian w obrębie błony śluzowej macicy [4, 5]. Przewaga histeroskopii nad frakcjonowanym skrobieniem macicy związana jest z większą precyzją pobierania materiału do badania histopatologicznego oraz możliwością obejrzenia zmian w

jamie macicy i tym samym porównania ich z wcześniej uzyskanymi obrazami ultrasonograficznymi [5, 6].

Początki histeroskopii sięgają II połowy XIX w., kiedy to po raz pierwszy udało się uwidocznić jamę macicy przy pomocy endoskopu. Dokonał tego Pantaleoni w roku 1869. Przy zastosowaniu cystoskopu ze źródłem światła z lampy naftowej odbitym w systemie luster, uwidoczniał i opisał wnętrze jamy macicy u 65-letniej kobiety. Dalsze ulepszanie tej metody diagnostycznej umożliwiło wykonanie pierwszej na świecie biopsji endometrium już w latach 20. XX w. (Mikulicz – Radecki i Freund, rok 1927). Wprowadzanie coraz to nowszych osiągnięć techniki w medycynie spowodowało intensywny rozwój histeroskopii na świecie i rozpowszechnianie jej, jako metody diagnostycznej, w coraz większej liczbie szpitali będących nie tylko ośrodkami klinicznymi. W Polsce endoskopia macicy zaczęła rozwijać się w latach 80. XX w. Wówczas wykonano pierwsze zabiegi w Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie (prof. J. Stelmachów) oraz w Instytucie Ginekologii i Położnictwa w Poznaniu (prof. S. Sajdak). Obecnie histeroskopię stosuje się we wszystkich ośrodkach akademickich, a także w wielu szpitalach rejonowych [7].

1.2. Nieprawidłowe krwawienia maciczne u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym

Menopauza wg WHO to ostateczne ustanie miesiączkowania w wyniku utraty aktywności pęcherzykowej jajników, po którym przez okres 12 miesięcy nie wystąpiło już żadne krwawienie [8]. Inni autorzy podkreślają fakt, iż nie może być żadnych patologicznych przyczyn takiego stanu, a wiek, w którym występuje menopauza to w Polsce $49 \pm 3,9$ lat [9]. Każde krwawienie z dróg rodnych po menopauzie oraz nieprawidłowe krwawienia

maciczne w okresie przed menopauzą wymagają dalszej diagnostyki, której celem jest wykluczenie raka i atypowych rozrostów endometrium.

Krwawienia po menopauzie występują u ok. 3% kobiet i są ważną przyczyną skierowań na konsultację ginekologiczną. Stwierdzono, że stosowanie hormonów pięciokrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia krwawienia po menopauzie [10], natomiast nasilenie czy charakter krwawienia nie mają żadnej wartości diagnostycznej [1].

Najczęstsza przyczyną nieprawidłowych krwawień macicznych są zmiany łagodne, w tym rozrosty endometrium bez cech atypii, polipy endometrialne, mięśniaki macicy czy też zaburzenia hormonalne przy atrofii lub prawidłowej błonie śluzowej trzonu macicy [11]. Należy jednocześnie pamiętać, że nieregularne lub pomenopauzalne krwawienia z dróg rodnych występują u ponad 90% chorych na raka endometrium, a ryzyko rozwoju tego nowotworu u kobiet niestosujących HTZ zgłaszających krwawienie po menopauzie oraz u stosujących HTZ, u których pojawiły się nieprawidłowe krwawienia, jest wystarczająco duże, aby skierować je na badania diagnostyczne [11, 12].

1.3. Zmiany w obrębie endometrium u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym, u których występują nieprawidłowe krwawienia maciczne

1.3.1. Atrofia endometrium

Atrofia błony śluzowej trzonu macicy spowodowana jest fizjologiczną niewydolnością jajników w okresie klimakterium i w wieku starczym. W obrazie ultrasonograficznym endometrium widoczne jest jako cienka, regularna w obrysie linia o wysokiej echogeniczności, której grubość nie przekracza 5 mm [13]. Obraz morfologiczny pod mikroskopem sugeruje inwolucję błony śluzowej i charakteryzuje się włóknieniem

podścieliska oraz obecnością pojedynczych gruczołów układających się równolegle do powierzchni błony śluzowej. Cewy gruczołowe wysłane są nabłonkiem cylindrycznym o skąpej cytoplazmie [14, 15]. W badaniu histeroskopowym endometrium atroficzne jest cienkie, blade, słabo ukrwione [5].

1.3.2. Polip endometrialny

Polip endometrialny to ograniczona zmiana wywodząca się z błony śluzowej macicy o średnicy od kilku mm do kilku centymetrów, z reguły < 3 cm. Polip może być uszypułowany lub łączyć się ze ścianą trzonu macicy szeroką podstawą. Szypuła lub podstawa polipa zbudowana jest z tkanki łącznej i zawiera nazwyczaj poszerzone lub rozgałęzione naczynia [16, 17, 18, 19].

Polipy endometrialne mogą występować pojedynczo lub w liczbie kilku, kilkunastu. Najczęstszą ich lokalizacją jest dno macicy oraz maciczne ujścia jajowodów. Czasami mogą wydostawać się przez kanał szyjki macicy i być widoczne w pochwie [16, 18, 20].

Przyczyna powstawania polipów endometrialnych nie jest do końca poznana. Najprawdopodobniej powstają one w wyniku rozrostu miejscowego endometrium pod wpływem działania estrogenów [17, 19]. Polipy mają zwykle charakter zapalny z pokrywającym je nabłonkiem gruczołowym o mniej lub bardziej powiększonych komórkach, ale czasami w obrębie tego nabłonka pojawiają się zmiany rozrostowe lub nowotworowe. Z kolei błona śluzowa w okolicy polipa jest najczęściej niezmieniona [16, 17].

Rozrost endometrium współwystępuje z polipem w ok. 3% przypadków polipów [21]. Natomiast rozwój raka endometrium na bazie polipa stwierdzono w prawie 2% przypadków wszystkich rozpoznawanych polipów, co pozwoliło wysunąć wniosek, że u

każdej kobiety po menopauzie, u której w badaniu USG stwierdzono polip endometrialny, należy wykonać bezpośrednią biopsję pod kontrolą histeroskopii [22], tym bardziej, że „ślepa biopsja” lub skrobanie ścian macicy może doprowadzić do przeoczenia ok. 20% przypadków raka endometrium lub rozrostów z atypią [16, 23].

Polipy endometrialne mogą pojawiać się u kobiet w wieku rozrodczym, ale najczęściej występują u pacjentek od 40 do 60 roku życia, które są otyłe, chorują na nadciśnienie tętnicze lub przyjmują tamoksyfen [19].

Na podstawie badania histopatologicznego polipy endometrialne można podzielić na: hyperplastyczne, atroficzne i czynnościowe (Tabela 1) [16].

Tabela 1. Histopatologiczny podział polipów endometrialnych

RODZAJE POLIPÓW	CHARAKTERYSTYKA
Hyperplastyczne	Dochodzi w nich do rozrostu gruczołów
Atroficzne	Występuje zanik nabłonka gruczołowego, często powstają w ich obrębie drobne torbiele
Czynnościowe	Reagują na zmiany w przebiegu cyklu miesięczkowego, stanowią 36% stwierdzanych zmian polipowatych.

W badaniu ultrasonograficznym polipy endometrialne widoczne są jako owalne lub soczewkowate zmiany o jednorodnej lub częściowo niejednorodnej hyperechogenicznej strukturze. Zastosowanie opcji kolorowego Dopplera pozwala uwidocznić charakterystyczne unaczynienie polipów z jednym lub kilkoma naczyniami wnękającymi centralnie w strukturę guza (tzw. naczynia odżywcze) [24].

Morfologicznie polip jest zmianą delikatną, o miękkiej konsystencji, której kształt może być okrągły, trójkątny lub nieregularny. W badaniu histeroskopowym uwidacznia się jako twór o gładkiej powierzchni z charakterystycznym promienistym układem naczyń przebiegającym w jego rdzeniu [16].

Postępowanie w przypadku stwierdzenia polipa endometrialnego polega na jego usunięciu. Obecnie najbardziej polecaną metodą jest elektroresekcja przy użyciu histeroskopu operacyjnego, a także laserresekcja lub w przypadku małych, uszypułowanych polipów wycięcie ich przy pomocy nożyczek histeroskopowych lub ukłucie kleszczykami histeroskopowymi [16].

1.3.3. Rozrost endometrium

Rozrost endometrium to proliferacja gruczołów o nieregularnych kształtach i wielkości z towarzyszącym zwiększeniem stosunku gruczołów do zrębu [25]. Rozrost błony śluzowej trzonu macicy jest schorzeniem estrogenozależnym, a czynniki ryzyka jego powstania są takie same, jak dla raka endometrium: otyłość ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$), stan po menopauzie, dieta wysokokaloryczna, brak aktywności fizycznej, nadciśnienie tętnicze, wysokie stężenie glukozy we krwi, a przede wszystkim hiperestrogenizm związany z brakiem owulacji, czy ekspozycją na zbyt duże dawki estrogenów egzogennych [26, 27, 28].

Wg WHO wyróżnia się 4 typy rozrostu endometrium:

1. Rozrost prosty bez atypii.
2. Rozrost złożony bez atypii.
3. Rozrost prosty z atypią.
4. Rozrost złożony z atypią [29].

Podział ten został określony na podstawie stopnia skręcenia i zagęszczenia struktur gruczołów oraz na podstawie występowania atypii komórkowej [25].

Rozrost prosty (dawniej torbielowaty lub łagodny) charakteryzuje się minimalnym skręceniem i zagęszczeniem gruczołów różnej wielkości. Komórki wyścielające cewki gruczołowe mają kształt cylindryczny, skąpą cytoplazmę z jądrami ułożonymi gęsto obok siebie u podstawy komórki. Komórki te leżą na różnej wysokości i sprawiają wrażenie natłoku. Podścielisko jest skąpe lub bogatokomórkowe bez cech atypii. W przypadku rozrostu podścieliska brak jest cewek gruczołowych, natomiast komórki bez cech atypii ułożone są gęsto obok siebie [30].

Cechy prostego rozrostu endometrium:

1. niewielkie zaburzenie architektonice błony śluzowej – bezładnie rozrzucone gruczoły;
2. zwiększona ilość cewek gruczołowych, wyraźnie poroizdzielanych podścieliskiem;
3. kształt większości gruczołów zbliżony do okrągłego lub cewkowatego;
4. nabłonek cewek gruczołowych jest jednowarstwowy, sporadycznie komórki nawarstwiają się;
5. jądra komórek nabłonka znajdują się u ich podstawy, są owalne, osią podłużną skierowane prostopadle do błony podstawnej;
6. podścielisko jest bogatokomórkowe, czasami rozrost podścieliska góruje nad gruczołami;

7. nieznaczna aktywność mitotyczna;
8. brak cech atypii komórkowej [30].

Rozrost złożony (dawniej umiarkowany) jest zmianą o dużym stopniu skręcenia i zagęszczeniu gruczołów oraz o większej różnorodności ich kształtu i wielkości. Światła cewek gruczołowych wyściełają komórki o skąpej cytoplazmie i powiększonych jadrach, które wypełniają prawie całą komórkę i ułożone są wielorzędowo. Podścielisko jest skąpe i oddziela cewki gruczołowe wąskimi pasmami [25, 30].

Cechy złożonego rozrostu endometrium:

1. duży stopień zaburzenia w architektonice endometrium;
2. zwiększona ilość cewek gruczołowych, gęsto obok siebie ułożonych;
3. światła cewek gruczołowych są nieregularne, o różnym kształcie i wielkości;
4. komórki gruczołów nawarstwiają się, tworząc wgłębienia do światła cewek;
5. jądra komórek nabłonkowych leżą głównie u ich podstawy, ułożone prostopadle do błony podstawnej;
6. jąderka są słabo dostrzegalne;
7. podścielisko jest skąpe, wąskimi pasmami oddziela cewki gruczołowe;
8. zmienna aktywność mitotyczna komórek cewek gruczołowych i podścieliska;
9. brak cech atypii [30].

Rozrost atypowy, zarówno prosty, jak i złożony charakteryzuje się występowaniem pól o jeszcze większym zaburzeniu struktury. Cechami rozrostu atypowego są:

1. zaburzona architektonika endometrium, gruczoły chaotycznie, gęsto ułożone w skąpym podścielisku;
2. atypia nabłonka gruczołowego – komórki powiększone, stosunek jądra do cytoplazmy przesunięty na korzyść tego pierwszego (hiperchromatyczne), jądra

różnej wielkości i kształtu, nadbarwliwe, grudkowe, nieregularne zarysy, liczne figury mitotyczne;

3. wielorzędowość nabłonka w gruczołach powoduje tworzenie wpukleń do światła cewek;
4. brak cech włóknienia i martwicy [30].

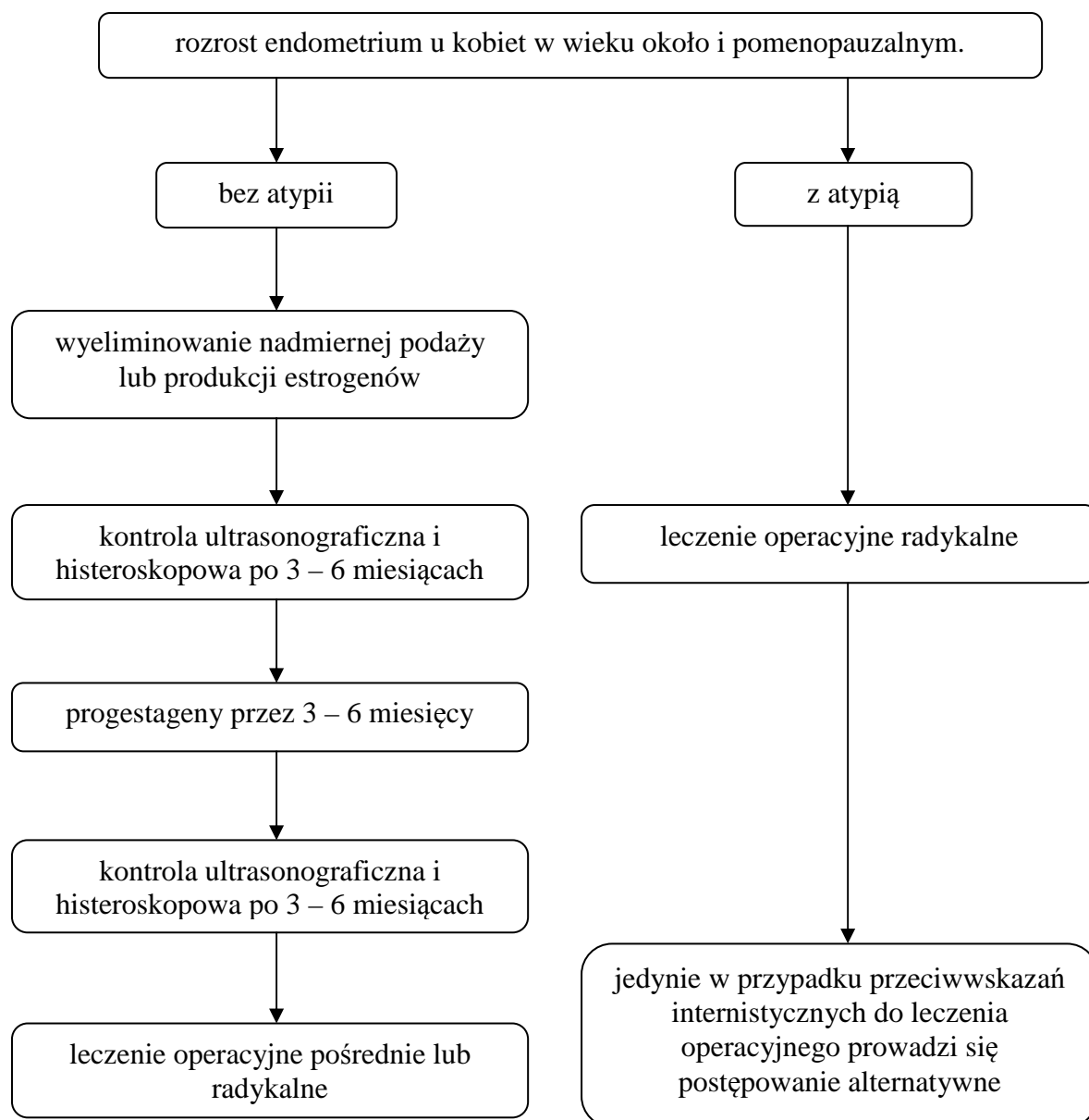
W obrazie ultrasonograficznym o pogrubiałym endometrium, które może świadczyć o jego rozroście, mówimy wówczas, gdy u kobiet po menopauzie niestosujących HTZ jego grubość wynosi > 5 mm, a u kobiet stosujących HTZ > 8 mm [31, 32]. Innymi cechami w obrazie USG mogącymi świadczyć o przeroście błony śluzowej trzonu macicy są: zniekształcenie jego zarysów oraz zmiany o charakterze cystycznym, a także występujące w 4 – 6% przypadków rozrostów i uwidocznione przy pomocy kolorowego Dopplera, zwiększone unaczynienie i neowaskularyzacja [2, 33, 34].

W badaniu histeroskopowym kryteriami stosowanymi w celu rozpoznania rozrostów błony śluzowej trzonu macicy są zmiany dotyczące koloru, grubości endometrium oraz wyglądu naczyń krwionośnych, szczególnie przy zastosowaniu powiększeń $\geq 60x$ oraz mikrohisteroskopii kontaktowej [5]. Oceniając przerosty endometrium w histeroskopii stwierdza się, czy jest to przerost z atypią, czy bez atypii. Endometrium w przeroście typowym (bez atypii) jest białe, żółte lub różowo-czerwone o budowie pseudopolipowatej. Widoczne naczynia są rozszerzone, często z wynaczynieniami krwi spowodowanymi uszkodzeniem ścian naczyń podczas badania (tzw. „płaczące endometrium”)[5]. W przerostach atypowych błona śluzowa ma również budowę pseudopolipowatą, ale ogniskowo występują zmiany przypominające „budowę mózgu”, grube kapilary charakteryzują się nieregularnym przebiegiem i budową imitującą „korkociągi” [5].

Według różnych autorów częstość przemiany nieleczonych rozrostów endometrium w raka błony śluzowej trzonu macicy jest następująca dla poszczególnych czterech typów: 0–10%

dla rozrostu prostego bez atypii, 3 – 22% dla rozrostu złożonego bez atypii, 7 – 8% dla rozrostu prostego z atypią oraz 29 – 100% dla rozrostu złożonego z atypią [35, 36, 37].

Algorytm postępowania w przypadku stwierdzenia rozrostu endometrium u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym przedstawia rycina 1.



Rycina 1. Algorytm postępowania w przypadku rozrostu endometrium u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym [38].

Leczenie operacyjne pośrednie obejmuje destrukcję endometrium przy zastosowaniu jednej z poniższych metod:

- Therma Choice – ablacja z użyciem balonów termalnych,
- kriodestrukcja,
- histeroskopowa wodno – termiczna ablacja,
- mikrofalowa ablacja,
- laserowa termoablacja
- destrukcja histeroskopowa:
 - ✓ elektroresekcja endometrium,
 - ✓ elektrokoagulacja,
 - ✓ destrukcja laserowa [38, 39].

1.3.4. Rak endometrium

Rak błony śluzowej trzonu macicy jest najczęstszym nowotworem narządów płciowych u kobiet. Każdego roku rozwija się u około 142 000 kobiet na świecie [40].

W Polsce rak endometrium zajmuje 3 miejsce po raku piersi i płuca, standaryzowany współczynnik zachorowalności w roku 2007 wyniósł 14,3/100 000 kobiet/rok, a standaryzowany współczynnik umieralności 2,2/100 000 kobiet/rok [41].

Najczęściej nowotwór ten występuje u kobiet w wieku pomenopauzalnym, ze szczytem zachorowań przypadającym na wiek 60 – 69 lat [40, 41, 42].

Wyróżnia się dwa typy raka endometrium: typ I - endometrioidalny i typ II – nieendometrioidalny [43].

Typ I (endometrioidalny) występuje w ok. 80% przypadków i ma związek z hiperestrogenizmem. Powstaje zwykle na podłożu rozrostów błony śluzowej, chociaż

istnieją doniesienia o rozwoju tego typu raka na podłożu atrofii endometrium [43, 44]. Cechami charakterystycznymi dla tego typu raka są: wysoki stopień dojrzałości komórkowej, mały stopień atypii jądrowej, obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz wrażliwość na terapię hormonalną [43, 45]. Nowotwór ten ma utkanie gruczołowe, z widocznym często skrajnego stopnia skupieniem cew gruczołowych oraz utkanie sitowate. Prawie zawsze występuje wielowarstwowe ułożenie komórek nabłonka, które a w porównaniu z prawidłowym endometrium mają bardziej zaokrąglone jądro, chromatynę zbitą w grudki i bardziej wyraziste jąderka. Figury mitotyczne są zwykle obecne. Zmiany patologiczne w rakach mogą dotyczyć również komórek podścieliska endometrium. U około 30% pacjentek z rakiem endometrioidalnym występują także obszary hyperplazji endometrium [29, 37]. Rak ten ma najkorzystniejszy przebieg i rokowanie, zwykle występuje u otyłych kobiet w wieku okołomenopauzalnym, u których współwystępują inne czynniki ryzyka: późna menopauza, bezdzietność, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze [46].

Typ II raka endometrium (nieendometrioidalny) występuje w ok. 10 – 20% przypadków, jest estrogenoniezależny. Rozwija się na podłożu zmian zanikowych błony śluzowej macicy lub współwystępuje z polipem endometrialnym [22, 44]. W obrazie histologicznym cechuje się niższą dojrzałością komórek z dużego stopnia atypią jądrową oraz utkaniem raka surowiczego lub jasnokomórkowego [43, 46]. Brodawczakowaty rak surowiczy jest przyczyną najczęstszych nawrotów wśród wszystkich raków endometrium [47]. W budowie histologicznej surowicze guzy endometrium mają wygląd zwartych, brodawczakowatych rozgałęzień. Jądra mają zwykle cechy dużej złośliwości, z zaznaczonym pleomorfizmem i olbrzymimi jąderkami. Często też występuje rozległe zajęcie naczyń i głębokie naciekanie myometrium [48]. Z kolei raki jasnokomórkowe mogą mieć budowę brodawczakowatą, gruczolakowatą, litą i kanalikowotorbielowatą.

Komórki nabłonkowe często zawierają bardzo małą ilość cytoplazmy oraz powiększone, pleomorficzne jądro. Najbardziej znamionym objawem diagnostycznym w raku jasnokomórkowym jest jasna cytoplazma występująca w wielu komórkach. Związane jest to z faktem braku w cytoplazmie substancji, które wybarwiałyby się hematoksyliną i eozyną. Glikogen, obecny w komórkach, jest wypłukiwany podczas procesu utrwalania. Guzy te należą do grupy o dużym stopniu złośliwości jądrowej, z częstymi figurami mitotycznymi [49]. Typ II raka trzonu macicy występuje zazwyczaj u kobiet starszych i szczupłych, jest zwykle bardziej zaawansowany w momencie rozpoznania, jego przebieg jest agresywny, a rokowanie złe [46, 50].

W badaniu ultrasonograficznym za objawy, przy których można podejrzewać raka endometrium uważa się powiększenie trzonu i jamy macicy, brak centralnej, hyperechogenicznej linii, nierówne brzegi endometrium, obecność *hematometra* lub *pyometra* w przypadku współistnienia niedrożności ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy. W sytuacji naciekania mięśniówki powstaje hypoechogeniczna warstwa tuż pod przerośniętym i znacznie pogrubiałym endometrium. Naciekający nowotwór może być hypo- lub normoechogeny. Prawdopodobnie odpowiedzialna za to jest obecność śluzu lub gruczołów oraz wylewów krwawych w tkance nowotworu [51].

Analiza przepływu krwi w naczyniach guza kolorowym Dopplerem nie daje jednoznacznej odpowiedzi, czy mamy do czynienia z rozrostem endometrium, czy już z rakiem. Udało się natomiast ustalić, że im charakter przepływów jest bardziej niskooporowy, tym rokowanie jest gorsze i związane z większym ryzykiem wznowy oraz przerzutów [51].

W badaniu histeroskopowym obraz raka zależy od jego etiopatogenezy. Obecnie stosuje się podział dwustopniowy, który uwzględnia czynniki etiologiczne. Rak endometrium typu I ma budowę pseudopolipowatą z atypowym przebiegiem kapilarów powierzchniowych, z ogniskami martwicy, zielonym zabarwieniem tkanek oraz obrazem tzw. pereł rogowych.

Często podczas badania stwierdza się obecność krwi lub płynu w jamie macicy. Typ II raka w obrazie histeroskopowym ma postać zmiany zwykle okrągłej, izolowanej na tle atroficznej błony śluzowej, przypomina swoją budową polipa lub mięśniaka, nie stwierdza się ognisk martwicy, a rzadko widoczne kapilary powierzchniowe są hypotroficzne [5].

Leczenie raka błony śluzowej trzonu macicy to w pierwszej kolejności leczenie operacyjne (histerektomia z obustronnym usunięciem przydatków), które umożliwia ustalenie stopnia zaawansowania nowotworu i tym samym podjęcie decyzji co do zastosowania terapii uzupełniającej. Do tej pory nie ustalono jednolitych protokołów operacyjnych, które mówiłyby jasno o zakresie wykonywanej operacji, a przede wszystkim o wskazaniach do limfadenektomii biodrowej i/lub okołoaortalnej, co do której istnieje najwięcej wątpliwości i która ma zarówno swoich zwolenników, jak i przeciwników [52].

Innymi sposobami terapii raka endometrium są: radio i chemioterapia oraz hormonoterapia.

W przypadku radioterapii dawki oraz sekwencje teleterapii i brachyterapii dostosowywane są indywidualnie dla każdej pacjentki i stosowane uzupełniająco po leczeniu chirurgicznym w przypadkach obarczonych zwiększonym ryzykiem wznowy [53, 54, 55].

Obecnie nie przewiduje się radioterapii przedoperacyjnej, ponieważ jej wadą było niepotrzebne napromienianie pacjentek o małym ryzyku nawrotu choroby, które mogły być wyleczone samym zabiegiem chirurgicznym [56].

Według zaleceń National Comprehensive Cancer Network (NCCN) chemioterapię w raku endometrium stosuje się w przypadku:

- pierwotnie zaawansowanych nowotworów błony śluzowej trzonu macicy (stopień III i IV),
- odległych przerzutów i progresji po leczeniu hormonalnym,
- odległych przerzutów dających objawy,

- wznów miejscowych po zastosowanej wcześniej radioterapii,
- raka surowiczego lub jasnokomórkowego endometrium [57].

Obecnie stosuje się schematy doksorubicyna – cisplatyna (AP) oraz paklitaksel - doksorubicyna – cisplatyna (TAP) [58, 59]. Prowadzone są również badania nad skutecznością zastosowania paklitakselu z cisplatyną (TP), gdzie wyeliminowanie doksorubicyny zmniejszyłoby toksyczność terapii i obniżyło jej koszty [59, 60].

W hormonoterapii wykorzystuje się fakt obecności w endometrium receptorów dla hormonów steroidowych. Lekami stosowanymi w tego rodzaju leczeniu są: progestageny, selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM), analogi gonadoliberyny oraz inhibitory aromatazy [61].

1.4. Metody diagnostyki endometrium

1.4.1. Ultrasonografia

Ultrasonografia jest obecnie podstawową metodą obrazowania endometrium, która stała się nieodzownym dodatkiem do badania ginekologicznego. Metoda ta przy zastosowaniu sondy dopochwowej pozwala na znacznie bardziej dokładną ocenę błony śluzowej macicy niż przy zastosowaniu sondy przezbrzuszej [62].

Podczas badania ultrasonograficznego ocenia się nie tylko grubość endometrium, ale również jego echogenność, granice, kształt, obecność i symetryczność echa środkowego, obecność hypoechogenicznej otoczki wokół endometrium, ewentualną obecność płynu pomiędzy jego blaszkami [31, 63].

Pomimo wielu przeprowadzonych badań nadal nie ma ściśle określonych kryteriów ultrasonograficznej oceny zmian rozrostowych i raka endometrium. Istnieją głosy

twierdzące, że obrazy tych zmian nie mają cech charakterystycznych [64], ale są też takie, które uważają ocenę ultrasonograficzną za bardzo istotny i ważny parametr diagnostyczny [65, 66]

U kobiet w okresie pomenopauzalnym grubość endometrium nie powinna przekraczać 5 mm. Według różnych autorów o obecności zmian rozrostowych i raka endometrium może świadczyć grubość błony śluzowej trzonu macicy powyżej 8-10 mm [67], a w przypadku badań przesiewowych ≥ 16 mm [68].

Współcześnie badanie ultrasonograficzne w projekcji B bardzo często wspomagane jest badaniem przy użyciu kolorowego Dopplera. Ocena nasilenia unaczynienia endometrium, a także analiza fali dopplerowskiej uzyskanej podczas badania daje istotne informacje na temat angiogenezy w badanym obszarze i pozwala różnicować zmiany niskooporowe (współczynnik oporu RI zwykle $< 0,5$, współczynnik pulsacji PI zwykle $< 0,8$), bogato unaczynione, które są najczęściej zmianami złośliwymi od zmian wysokooporowych, prawidłowo unaczynionych [69].

Metodą wykorzystującą najnowsze osiągnięcia techniki jest trójwymiarowa ultrasonografia, która pozwala na szybką i wiarygodną ocenę badanych narządów i struktur w trzech płaszczyznach. Zaletą tej metody jest możliwość wykonania pomiaru objętości endometrium a także ocena przepływu krwi w obrębie badanej bryły [13, 70].

1.4.2. Sonohisterografia

Sonohisterografia jest metodą obrazowania endometrium poprzez połączenie badania USG z podaniem do jamy macicy środków kontrastujących. Pozwala na określenie charakteru małych zmian, szczególnie w przypadku różnicowania pomiędzy polipem endometrialnym i mięśniakiem podśluzówkowym. Jako kontrast stosuje się roztwór soli fizjologicznej, jest

to wówczas tzw. „kontrast negatywny” lub roztwór galaktozy określany jako „kontrast pozytywny” [62, 71].

1.4.3. Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa pozwala precyzyjnie określić grubość błony śluzowej trzonu macicy, ocenić procesy toczące się w jej obrębie, stopień zaawansowania choroby, występowanie ewentualnych przerzutów w przypadku raka. Jednakże ze względu na konieczność podawania środka kontrastującego, występowanie promieniowania jonizującego, wysokie koszty, metoda ta nie jest wykorzystywana rutynowo w diagnostyce nieprawidłowości w obrębie endometrium [62].

1.4.4. Rezonans magnetyczny

Rezonans magnetyczny (MR) jest bardzo dokładną i bezpieczną metodą diagnostyczną, która dzięki wysokiej rozdzielczości, specyficzności tkankowej i możliwości prezentacji wielopłaszczyznowej pozwala precyzyjnie ocenić wszystkie struktury, w tym również endometrium. MR jest szczególnie przydatny, jeśli to konieczne, w ocenie stopnia zaawansowania raka endometrium. Jednakże ze względu na bardzo wysokie koszty badania i wciąż zbyt małą liczbę dostępnych aparatów, badanie to, podobnie jak tomografia komputerowa, nie może być wykorzystywane do rutynowej diagnostyki błony śluzowej trzonu macicy [62, 72] .

1.4.5. Frakcjonowane skrobanie macicy

Frakcjonowane skrobanie macicy polega na wyskrobaniu ścian kanału szyjki macicy i jamy macicy i pobraniu materiału do badania histopatologicznego bez kontroli wzrokowej po uprzednim rozszerzeniu kanału szyjki hegarami. Jest to metoda diagnostyczna stosowana od wielu lat, która zaczyna być wypierana przez bardziej precyzyjne badanie histeroskopowe. Jednakże często ze względu na ograniczoną dostępność sprzętu do histeroskopii, a także w przypadku niektórych przeciwwskazań do wykonania badania histeroskopowego, frakcjonowane skrobanie macicy stosowane jest nadal w wielu szpitalach [73].

1.4.6. Histeroskopia

Histeroskopia uznana za złoty standard w ocenie jamy macicy umożliwia bezpośrednie jej uwidocznienie. Polipy endometrialne i mięśniaki podśluzówkowe wykrywa się za pomocą histeroskopii z czułością odpowiednio 92 i 82%. W wykrywaniu rozrostu i raka endometrium charakteryzuje się czułością oscylującą wokół 80% [74].

Wskazaniami do wykonania histeroskopii są:

- niepłodność,
- niemożność donoszenia ciąży do czasu uzyskania przez płód zdolności do przeżycia,
- zaburzenia krwawień miesięcznych,
- zmiany wewnątrzmaciczne stwierdzone w HSG,
- nieprawidłowa budowa kanału szyjki macicy oraz ujścia wewnętrznego kanału szyjki,

- nieprawidłowe kształt i wielkość jamy macicy,
- wadliwe funkcjonowanie i budowa ujść macicznych jajowodów,
- mikrohisteroskopowa ocena fazowości przemian endometrium, zwłaszcza drugiej fazy cyklu, u kobiet z podejrzeniem jej niewydolności (połączona z biopsją endometrium),
- zlokalizowane patologie wewnątrzmaciczne:
 - ✓ zrosty wewnątrzmaciczne,
 - ✓ polipy,
 - ✓ przegrody wewnątrzmaciczne (jednocześnie z laparoskopią),
- mięśniaki podśluzówkowe,
- obecność ciał obcych,
- krwawienia z jamy macicy o nieustalonej etiologii,
- zaawansowane zmiany w błonie śluzowej u kobiet zagrożonych rakiem endometrium, z nieprawidłowymi krwawieniami (kontrola po leczeniu rozrostów i raka endometrium),
- prawnie zakazane w Polsce - ubezplodnienie poprzez założenie korków silikonowych oraz elektrokoagulację jajowodów [75].

Przeciwwskazaniami do wykonywania histeroskopii są: ostry stan zapalny w obrębie narządów płciowych kobiety, ciąża oraz przeciwwskazanie względne - obfite krwawienia z macicy [75].

Wykonując badanie histeroskopowe rozpoczyna się od oglądania kanału szyjki i ujścia wewnętrznego, następnie określa się budowę jamy macicy pod względem:

- kształtu i wielkości,
- powierzchni błony śluzowej: pofałdowanie, uwypuklenia, przerost, układ naczyń i gruczołów,

- lokalizacji zmian wewnątrzmacicznych: zrosty, przegrody, polipy, mięśniaki,
- budowy i funkcjonowania „mechanizmu zastawkowego” ujść macicznych jajowodów lub ich zarośnięcia [76].

Histeroskopia uznana jest za metodę bezpieczną, obarczoną niewielkim ryzykiem powikłań.

Całkowita liczba powikłań wynosi 2%. Można je podzielić na następujące grupy:

- 1) pourazowe:
 - ✓ rozerwanie szyjki macicy,
 - ✓ perforacja ściany jamy macicy,
- 2) krwotoczne,
- 3) związane z zastosowaniem mediów rozszerzających jamę macicy,
 - ✓ zator gazowy (CO₂),
 - ✓ wstrząs anafilaktyczny (dekstran 70),
 - ✓ przewodnienie organizmu (hyskon, sorbital glicyna, glukoza),
 - ✓ toksyczny wpływ na OUN (glicyna),
- 4) spowodowane zakażeniem, - 72 godz. po zabiegu,
- 5) spowodowane uszkodzeniami termicznymi [77].

Zdecydowaną zaletą zastosowania histeroskopii jest większa precyzja pobierania tkanek do badania histopatologicznego oraz usuwania zmian w jamie macicy bez konieczności usuwania samej macicy oraz możliwość obejrzenia zmian w jamie macicy i porównania ich z wcześniej uzyskanymi obrazami ultrasonograficznymi. To sprawia, że histeroskopia coraz częściej zastępuje dotychczas stosowane frakcjonowane skrobanie macicy.

1.5 Ocena skuteczności badania diagnostycznego

Skuteczność badania diagnostycznego ocenia się poprzez określenie wskaźników prognostycznych: czułości metody, swoistości metody, pozytywnej wartości predykcyjnej, negatywnej wartości predykcyjnej i dokładności metody. Wskaźniki powyższe oblicza się na podstawie określenia ilości wyników prawdziwie i fałszywie pozytywnych oraz prawdziwie i fałszywie negatywnych [78, 79].

1.5.1. Wyniki prawdziwie i fałszywie pozytywne oraz negatywne

Wynik prawdziwie pozytywny (PP) oznacza wykrycie jednostki chorobowej w badaniu diagnostycznym u osób, u których ta choroba rzeczywiście występuje.

Wynik fałszywie pozytywny (FP) oznacza stwierdzenie jednostki chorobowej w badaniu diagnostycznym u osób, które w rzeczywistości są zdrowe.

Wynik prawdziwie negatywny (PN) oznacza stwierdzenie braku jednostki chorobowej w badaniu diagnostycznym u osób rzeczywiście zdrowych.

Wynik fałszywie negatywny (FN) oznacza nie wykrycie jednostki chorobowej w badaniu diagnostycznym u osób, u których ta choroba rzeczywiście występuje [78, 79].

1.5.2. Reguła Bayes'a

Reguła Bayes'a, zwana również regułą 2 x 2, powstała w XVIII w. i porządkuje w odpowiedni sposób wyniki jako prawdziwie i fałszywie pozytywne oraz prawdziwie i fałszywie negatywne (Tabela 2). Dzięki temu, przy zastosowaniu odpowiednich wzorów reguła ta jest wykorzystywana jest do obliczeń wskaźników prognostycznych [78].

Tabela 2. Reguła Bayes'a (2 x 2), zastosowanie badań diagnostycznych w populacji [78]

	UJEMNY WYNIK TESTU	DODATNI WYNIK TESTU
CHOROBA NIE WYSTĘPUJE	GRUPA PRAWDZIWIE NEGATYWNA	GRUPA FAŁSZYWIE POZYTYWNA
CHOROBA WYSTĘPUJE	GRUPA FAŁSZYWIE NEGATYWNA	GRUPA PRAWDZIWIE POZYTYWNA

1.5.3. Czułość diagnostyczna metody

Czułość określa zdolność metody diagnostycznej do potwierdzenia występowania choroby. Idealna metoda diagnostyczna powinna wykrywać wszystkie przypadki choroby w badanej populacji, czyli charakteryzować się 100% czułością [78, 79].

1.5.4. Swoistość diagnostyczna metody

Swoistość definiowana jest jako zdolność do identyfikacji osób zdrowych w grupie badanej, a idealna metoda diagnostyczna powinna charakteryzować się 100% swoistością [78, 79].

1.5.5. Pozytywna wartość predykcyjna

Pozytywna wartość predykcyjna (PPV – *positive predictive value*) odzwierciedla odsetek osób rzeczywiście chorych, u których otrzymano wynik dodatni, czyli również prawdopodobieństwo, z jakim wynik dodatni wskazuje na rzeczywiście występującą chorobę [78, 79].

1.5.6. Negatywna wartość predykcyjna

Negatywna wartość predykcyjna (NPV – *negative predictive value*) określa odsetek osób z ujemnym wynikiem testu, które rzeczywiście są zdrowe, a jednocześnie prawdopodobieństwo, z jakim ujemny wynik wskazuje na rzeczywiste niewystępowanie choroby [78, 79].

1.5.7. Dokładność metody

Dokładność metody określa na ile dana metoda diagnostyczna jest precyzyjna w wykrywaniu osób naprawdę chorych i zdrowych [79].

2. Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności histeroskopii jako metody, która wraz z badaniem ultrasonograficznym sondą dopochwową powinna stanowić podstawę diagnostyki nieprawidłowych krwawień z macicy oraz zmian w endometrium u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym.

Cel realizowano poprzez:

- ocenę endometrium w badaniu ultrasonograficznym sondą dopochwową,
- ocenę endometrium w histeroskopii w medium gazowym,
- ocenę histopatologiczną preparatów uzyskanych z materiału pobranego podczas histeroskopii,
- przeprowadzenie analizy statystycznej oraz porównanie czułości i swoistości diagnostycznej, pozytywnej i negatywnej wartości predykcji oraz dokładności badania ultrasonograficznego i histeroskopii.

3. Materiał i metoda

Program badawczy został oparty na badaniach retrospektywnych prowadzonych na materiale zgromadzonym w ramach standardowych procedur medycznych. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 951/09 z dnia 05.11.2009 r.). Analizie poddano dokumentację medyczną (historie choroby, opisy zabiegów histeroskopowych, wyniki badań histopatologicznych) dotyczącą 244 pacjentek w wieku około i pomenopauzalnym, które były diagnozowane z powodu nieprawidłowych krwawień z macicy lub nieprawidłowego obrazu ultrasonograficznego endometrium w Oddziale Ginekologicznym WSZ im. Ludwika Perzyny w Kaliszu w latach 2007 – 2008.

Pełna diagnostyka obejmowała zebranie dokładnego wywiadu (w tym występowania: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy otyłości), badanie ginekologiczne, badanie ultrasonograficzne aparatem firmy GE model Logiq 500 z użyciem głowicy dopochwowej o częstotliwości 5,0-6,5 MHz oraz histeroskopię z pobraniem materiału do badania histopatologicznego histeroskopem diagnostycznym w medium gazowym firmy Wolf model 8986.401 o średnicy 5 mm, z kątem optyki 20°.

Histeroskopia każdorazowo wykonywana była w warunkach bloku operacyjnego w krótkim dożylnym znieczuleniu ogólnym. Histeroskop wprowadzano do jamy macicy po rozszerzeniu kanału szyjki macicy hegarami do nr. 5. Ciśnienie gazu w jamie macicy utrzymywano na poziomie 70 - 80 mmHg, a materiał pobierano przy pomocy kleszczyków lub wycinano zmiany nożyczkami histeroskopowymi. Pobrane bioptaty endometrium utrwalano w 10% formalinie i przekazywano do badania histopatologicznego, które wykonywane było w Zakładzie Patomorfologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w

Kaliszu. Preparaty do oceny histopatologicznej przygotowywano według standardowych metod z blozków parafinowych i wybarwiano je hematoksyliną i eozyną (H + E).

Każdej pacjentce wyjaśniono, na czym polegają przeprowadzone procedury oraz każda z nich podpisała świadomą zgodę na wykonanie histeroskopii.

Każdorazowo wyniki badania USG TVS i histeroskopii porównywano z wynikiem histopatologicznym materiału uzyskanego na drodze biopsji celowanej i stwierdzano, czy istnieje zgodność rozpoznań postawionych podczas wykonywania obydwu badań diagnostycznych z rozpoznaniem histopatologicznym.

Określono wskaźniki prognostyczne dla USG TVS i histeroskopii: czułość, swoistość, negatywną i pozytywną wartość predykcji oraz dokładność, a następnie porównano skuteczność obydwu metod na podstawie otrzymanych wyników. Wskaźniki prognostyczne obliczono na podstawie odpowiednich wzorów:

$$\text{CZUŁOŚĆ} = \frac{\text{LICZBA OBSERWACJI PRAWDZIWIE POZYTYWNYCH}}{\text{LICZBA OBSERWACJI PRAWDZIWIE POZYTYWNYCH} + \text{LICZBA OBSERWACJI FAŁSZYWIE NEGATYWNYCH}}$$

$$\text{SWOISTOŚĆ} = \frac{\text{LICZBA OBSERWACJI PRAWDZIWIE NEGATYWNYCH}}{\text{LICZBA OBSERWACJI PRAWDZIWIE NEGATYWNYCH} + \text{LICZBA OBSERWACJI FAŁSZYWIE POZYTYWNYCH}}$$

$$\text{PPV} = \frac{\text{LICZBA OBSERWACJI PRAWDZIWIE POZYTYWNYCH}}{\text{LICZBA OBSERWACJI PRAWDZIWIE POZYTYWNYCH} + \text{LICZBA OBSERWACJI FAŁSZYWIE POZYTYWNYCH}}$$

$$\text{NPV} = \frac{\text{LICZBA OBSERWACJI PRAWDZIWIE NEGATYWNYCH}}{\text{LICZBA OBSERWACJI FAŁSZYWIE NEGATYWNYCH} + \text{LICZBA OBSERWACJI PRAWDZIWIE NEGATYWNYCH}}$$

$$\text{DOKŁADNOŚĆ} = \frac{\text{LICZBA OBSERWACJI PRAWDZIWIE POZYTYWNYCH} + \text{LICZBA OBSERWACJI PRAWDZIWIE NEGATYWNYCH}}{\text{ILOŚĆ OBSERWACJI}}$$

Po uzyskaniu ostatecznego wyniku badania histopatologicznego podzielono pacjentki na 4 grupy: 1.- z endometrium prawidłowym bez cech przerostu i nowotworzenia, 2.- z endometrium atroficznym, 3.- z endometrium z cechami przerostu bez atypii lub z polipem endometrialnym, 4.- z przerostem endometrium z cechami atypii lub z rakiem endometrium.

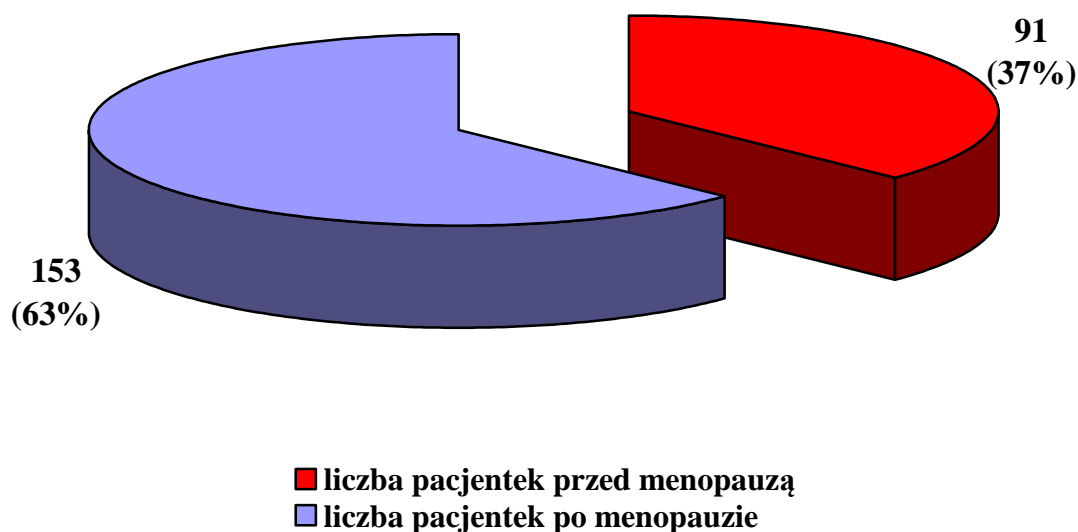
Badano istotność współwystępowania w poszczególnych grupach pacjentek następujących jednostek chorobowych: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości, a także nieprawidłowego krwawienia z macicy.

Otrzymane wyniki poddane zostały analizie statystycznej przy użyciu programu CSS – STATISTICA v.6, zastosowano test niezależności Chi^2 oraz test nieparametryczny Kruskala-Wallis. Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności $p < 0,05$.

Analiza statystyczna została przeprowadzona w Katedrze i Zakładzie Informatyki i Statystyki UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

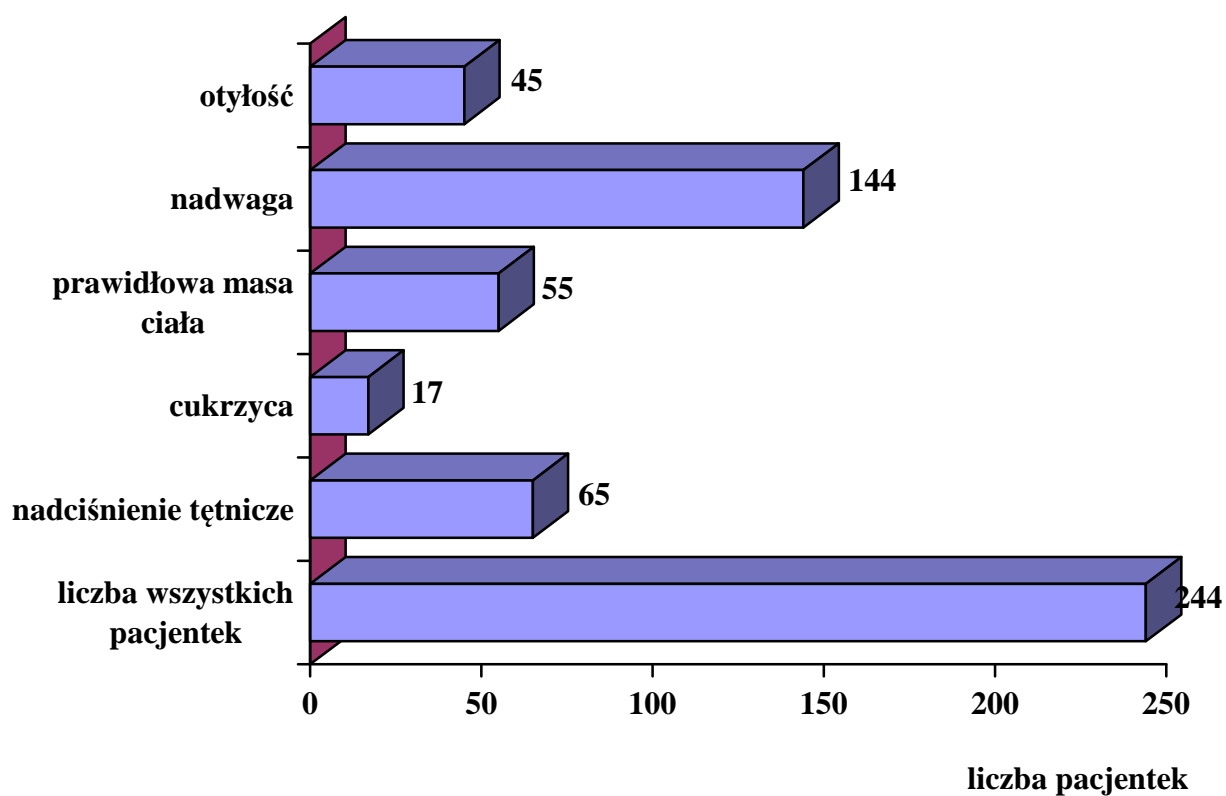
4. Wyniki

Średnia wieku badanych kobiet wynosiła 55,0 lat (od 46 do 82 lat). Grupę pacjentek przed menopauzą stanowiło 91 osób, a po menopauzie 153 osoby (Rycina 2).



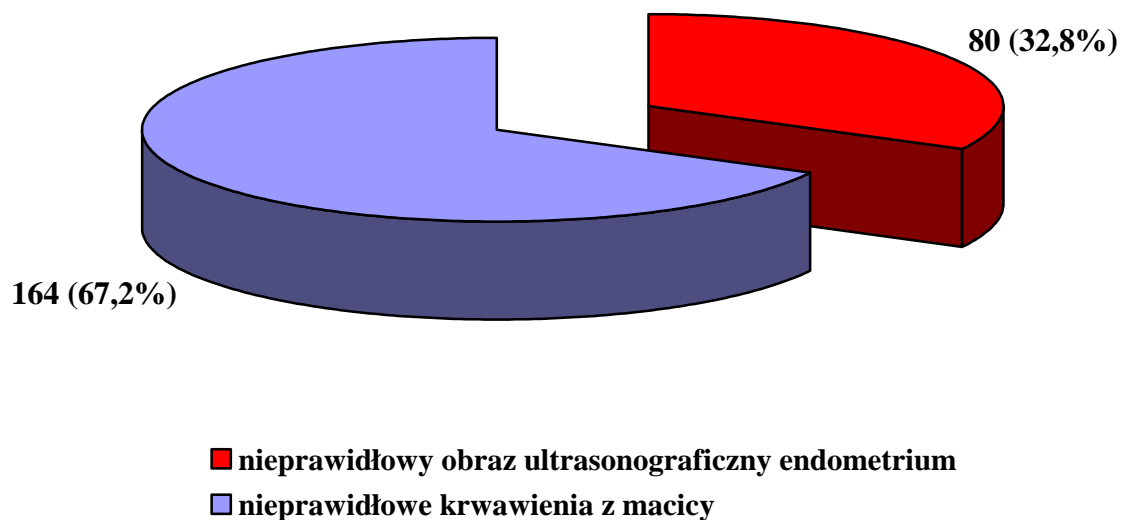
Rycina 2. Podział pacjentek w zależności od wystąpienia menopauzy.

Po obliczeniu BMI wg standardowego wzoru ($\text{masa ciała/wzrost}^2$) u 45 kobiet stwierdzono otyłość, u 144 nadwagę, a prawidłową masę ciała u 55 badanych. W badaniu podmiotowym stwierdzono, że na cukrzycę chorowało 17 pacjentek, a na nadciśnienie tętnicze 65 (Rycina 3).



Rycina 3. Charakterystyka badanej grupy.

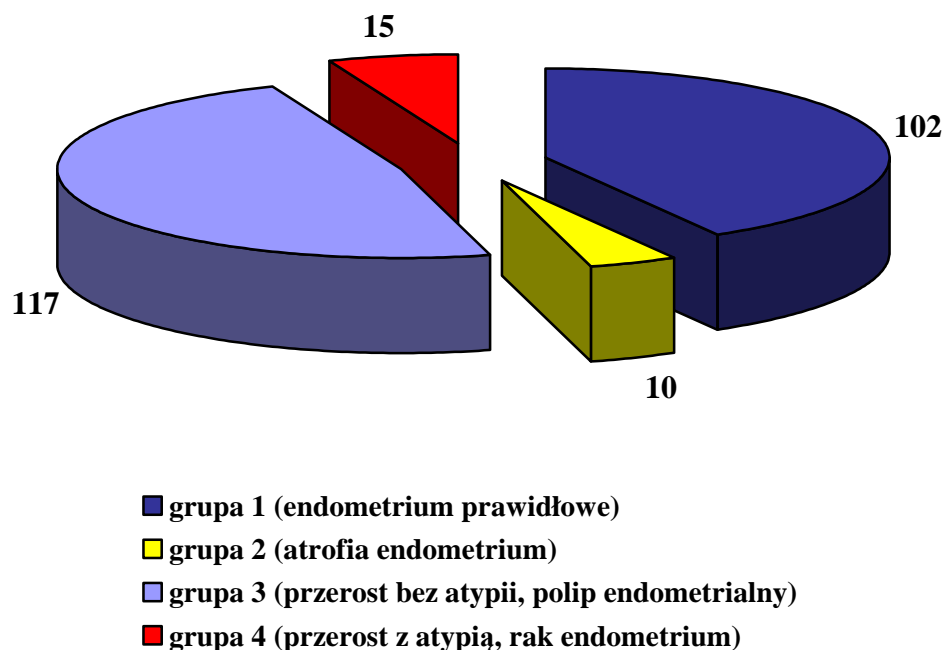
U 164 kobiet diagnostyka była przeprowadzona z powodu występowania u nich nieprawidłowych krwawień z macicy, a u 80 – z powodu stwierdzenia nieprawidłowego obrazu endometrium w badaniu USG TVS (Rycina 4).



Rycina 4. Przyczyna przeprowadzania diagnostyki.

Na podstawie ostatecznego wyniku badania histopatologicznego podzielono pacjentki na 4 grupy:

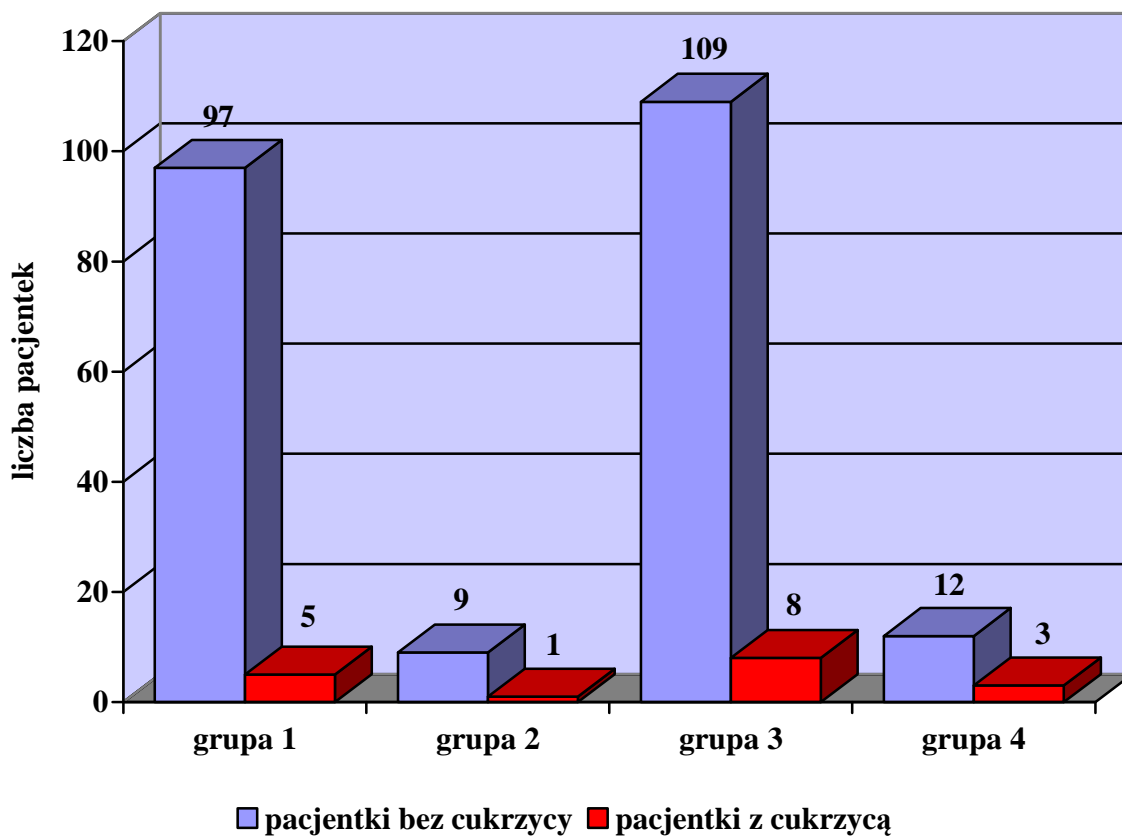
- 1.- wynik wskazywał na endometrium prawidłowe bez cech przerostu i nowotworzenia (102 osoby),
- 2.- endometrium atroficzne (10 osób),
- 3.- endometrium z cechami przerostu bez atypii oraz polip endometrialny (117 osób),
- 4.- przerost endometrium z cechami atypii oraz rak endometrium (15 osób) (Rycina 5).



Rycina 5. Podział pacjentek na grupy w zależności od uzyskanego wyniku badania histopatologicznego.

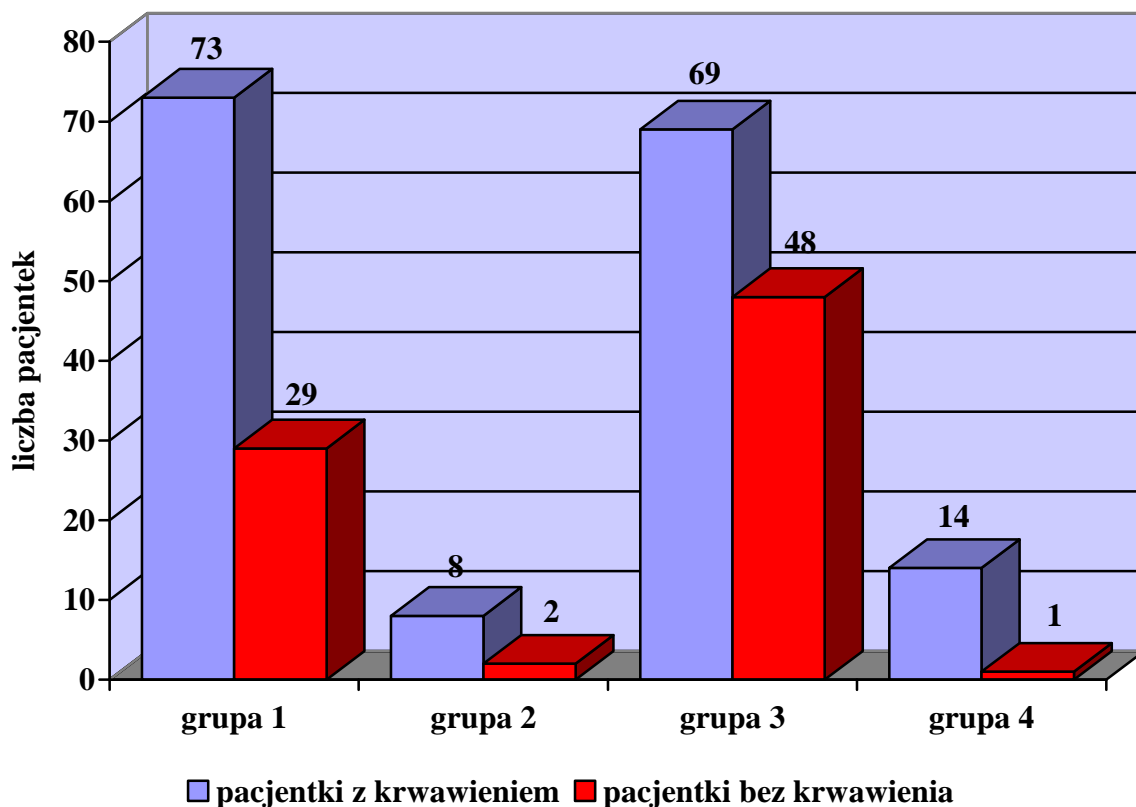
Zbadano istotność statystyczną występowania poszczególnych jednostek chorobowych (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, nadwaga/otyłość) oraz nieprawidłowych krwawień z macicy w czterech badanych grupach pacjentek. Stwierdzono, że występowanie lub brak, niezależnie od siebie, nadciśnienia tętniczego, nadwagi lub otyłości w poszczególnych grupach nie jest istotne statystycznie.

Istotność statystyczną stwierdzono jedynie w przypadku występowania cukrzycy w poszczególnych grupach pacjentek ($p < 0,05$) (Rycina 6).



Rycina 6. Liczba pacjentek z cukrzycą i bez cukrzycy w poszczególnych grupach.

W przypadku nieprawidłowych krwawień z macicy stwierdzono, że mają one znaczenie statystyczne jedynie w grupie 3 (pacjentki z przerostem bez atypii lub polipem endometrialnym), natomiast w grupie 4 (przerosty z atypią, rak endometrium) nie wykazano istotności statystycznej ($p > 0,05$), mimo, że krwawienie występowało w 93,33% przypadków tej grupy (Rycina 7).



Rycina 7. Liczba pacjentek z i bez nieprawidłowych krwawień z macicy w poszczególnych grupach.

Na podstawie ilości wyników prawdziwie i fałszywie pozytywnych oraz prawdziwie i fałszywie negatywnych obliczono wskaźniki prognostyczne dla badania USG TVS oraz histeroskopii w wykrywaniu poszczególnych zmian w obrębie endometrium.

I. Wskaźniki prognostyczne dla badania USG TVS:

a) w przypadku wykrywania atrofii endometrium uzyskano:

- 4 wyniki prawdziwie pozytywne,
- 227 wyników prawdziwie negatywnych,
- 6 wyników fałszywie negatywnych
- 7 wyników fałszywie pozytywnych (Tabela 3).

Tabela 3. Wyniki prawdziwie i fałszywie pozytywne oraz prawdziwie i fałszywie negatywne w przypadku wykrywania atrofii endometrium w badaniu USG TVS.

WYNIK HISTOPATOLOGICZNY ENDOMETRIUM	USG TVS		
	POZOSTAŁE ROZPOZNANIA	ATROFIA	RAZEM
POZOSTAŁE ROZPOZNANIA	227	7	234
ATROFIA	6	4	10
RAZEM	233	11	244

POZOSTAŁE ROZPOZNANIA: prawidłowe endometrium, przerost bez atypii, polip, przerost z atypią, rak endometrium,

W związku z powyższym wskaźniki prognostyczne w przypadku wykrywania atrofii endometrium w badaniu USG TVS przedstawiały się następująco:

czułość metody – 40 %

swoistość metody – 97 %

pozytywna wartość predykcyjna – 36,36 %

negatywna wartość predykcyjna – 97,42 %

dokładność metody – 94,67 %.

b) w przypadku wykrywania przerostu bez atypii lub polipa endometrium uzyskano:

- 97 wyników prawdziwie pozytywnych,
- 40 wyników prawdziwie negatywnych,
- 20 wyników fałszywie negatywnych
- 87 wyników fałszywie pozytywnych (Tabela 4).

Tabela 4. Wyniki prawdziwie i fałszywie pozytywne oraz prawdziwie i fałszywie negatywne w przypadku wykrywania przerostu bez atypii lub polipa endometrium w badaniu USG TVS.

WYNIK HISTOPATOLOGICZNY ENDOMETRIUM	USG TVS		
	POZOSTAŁE ROZPOZNANIA	PBA/POLIP	RAZEM
POZOSTAŁE ROZPOZNANIA	40	87	127
PBA/POLIP	20	97	117
RAZEM	60	184	244

PBA – przerost bez atypii

POZOSTAŁE ROZPOZNANIA: prawidłowe endometrium, atrofia, przerost z atypią, rak endometrium

Wskaźniki prognostyczne w przypadku wykrywania przerostu bez atypii i polipa endometrialnego w badaniu USG TVS przedstawiały się następująco:

czułość metody – 82,90 %

swoistość metody – 31,50 %

pozytywna wartość predykcyjna – 52,72 %

negatywna wartość predykcyjna – 66,67 %

dokładność metody – 56,14 %.

c) w przypadku wykrywania przerostu z atypią lub raka endometrium uzyskano:

- 6 wyników prawdziwie pozytywnych,
- 211 wyników prawdziwie negatywnych,
- 9 wyników fałszywie negatywnych
- 18 wyników fałszywie pozytywnych (Tabela 5).

Tabela 5. Wyniki prawdziwie i fałszywie pozytywne oraz prawdziwie i fałszywie negatywne w przypadku wykrywania przerostu z atypią lub raka endometrium w badaniu USG TVS.

WYNIK HISTOPATOLOGICZNY ENDOMETRIUM	USG TVS		
	POZOSTAŁE ROZPOZNANIA	PA/RAK	RAZEM
POZOSTAŁE ROZPOZNANIA	211	18	229
PA/RAK	9	6	15
RAZEM	220	24	244

PA- przerost z atypią

POZOSTAŁE ROZPOZNANIA: endometrium prawidłowe, przerost bez atypii, polip, atrofia endometrium

Wskaźniki prognostyczne w przypadku wykrywania przerostu z atypią i raka endometrium w badaniu USG TVS przedstawiały się następująco:

czułość metody – 40 %

swoistość metody – 92,14 %

pozytywna wartość predykcyjna – 25 %

negatywna wartość predykcyjna – 95,9 %

dokładność metody – 88,93 %.

II. Wskaźniki prognostyczne dla histeroskopii:

a) w przypadku wykrywania atrofii endometrium uzyskano:

- 6 wyników prawdziwie pozytywnych,
- 231 wyników prawdziwie negatywnych,
- 4 wyniki fałszywie negatywne,
- 3 wyniki fałszywie pozytywne (Tabela 6).

Tabela 6. Wyniki prawdziwie i fałszywie pozytywne oraz prawdziwie i fałszywie negatywne w przypadku wykrywania atrofii endometrium w histeroskopii.

WYNIK HISTOPATOLOGICZNY ENDOMETRIUM	HISTEROSKOPIA		
	POZOSTAŁE ROZPOZNANIA	ATROFIA	RAZEM
POZOSTAŁE ROZPOZNANIA	231	3	234
ATROFIA	4	6	10
RAZEM	235	9	244

POZOSTAŁE ROZPOZNANIA: prawidłowe endometrium, przerost bez atypii, polip, przerost z atypią, rak endometrium,

Powyższe dane pozwoliły stwierdzić, że wskaźniki prognostyczne w przypadku wykrywania atrofii endometrium w histeroskopii ukształtowały się następująco:

czułość metody – 60%

swoistość metody – 98,72%

pozytywna wartość predykcyjna – 66,67%

negatywna wartość predykcyjna – 98,30%

dokładność metody – 97,13%.

b) w przypadku wykrywania przerostu bez atypii lub polipa endometrium

uzyskano:

- 112 wyników prawdziwie pozytywnych,
- 91 wyników prawdziwie negatywnych,
- 4 wyniki fałszywie negatywne,
- 37 wyników fałszywie pozytywnych (Tabela 7).

Tabela 7. Wyniki prawdziwie i fałszywie pozytywne oraz prawdziwie i fałszywie negatywne w przypadku wykrywania przerostu bez atypii lub polipa endometrium w histeroskopii.

WYNIK HISTOPATOLOGICZNY ENDOMETRIUM	HISTEROSKOPIA		
	POZOSTAŁE ROZPOZNANIA	PBA/POLIP	RAZEM
POZOSTAŁE ROZPOZNANIA	91	37	128
PBA/POLIP	4	112	116
RAZEM	95	149	244

PBA – przerost bez atypii

POZOSTAŁE ROZPOZNANIA: prawidłowe endometrium, atrofia, przerost z atypią, rak endometrium

Wskaźniki prognostyczne w wykrywaniu przerostu bez atypii i polipa endometrialnego w histeroskopii przedstawiały się następująco:

czułość metody – 96,55%

swoistość metody – 71,09%

pozytywna wartość predykcyjna – 75,17%

negatywna wartość predykcyjna – 95,79%

dokładność metody – 83,20%.

c) w przypadku wykrywania przerostu z atypią lub raka endometrium uzyskano:

- 12 wyników prawdziwie pozytywnych,
- 224 wyniki prawdziwie negatywne,
- 3 wyniki fałszywie negatywne,
- 5 wyników fałszywie pozytywnych (Tabela 8).

Tabela 8. Wyniki prawdziwie i fałszywie pozytywne oraz prawdziwie i fałszywie negatywne w przypadku wykrywania przerostu z atypią lub raka endometrium w histeroskopii.

WYNIK HISTOPATOLOGICZNY ENDOMETRIUM	HISTEROSKOPIA		
	POZOSTAŁE ROZPOZNANIA	PA/RAK	RAZEM
POZOSTAŁE ROZPOZNANIA	224	5	229
PA/RAK	3	12	15
RAZEM	227	17	244

PA- przerost z atypią

POZOSTAŁE ROZPOZNANIA: endometrium prawidłowe, przerost bez atypii, polip, atrofia

Uzyskane wartości wyników prawdziwie i fałszywie pozytywnych oraz negatywnych dały wskaźniki prognostyczne dla histeroskopii w wykrywaniu przerostu z atypią lub raka endometrium na następującym poziomie:

czułość metody – 80%

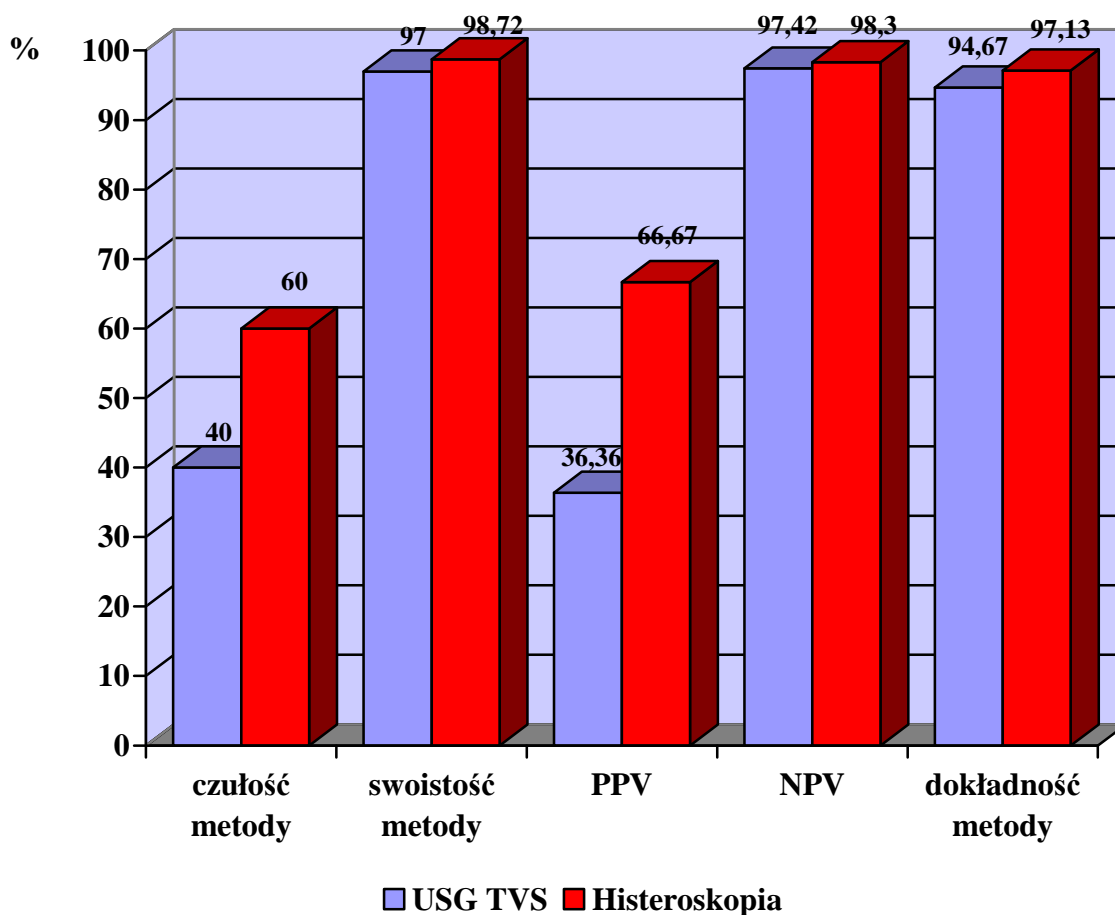
swoistość metody – 97,82%

pozytywna wartość predykcyjna – 70,59%

negatywna wartość predykcyjna – 98,68%

dokładność metody – 96,72%.

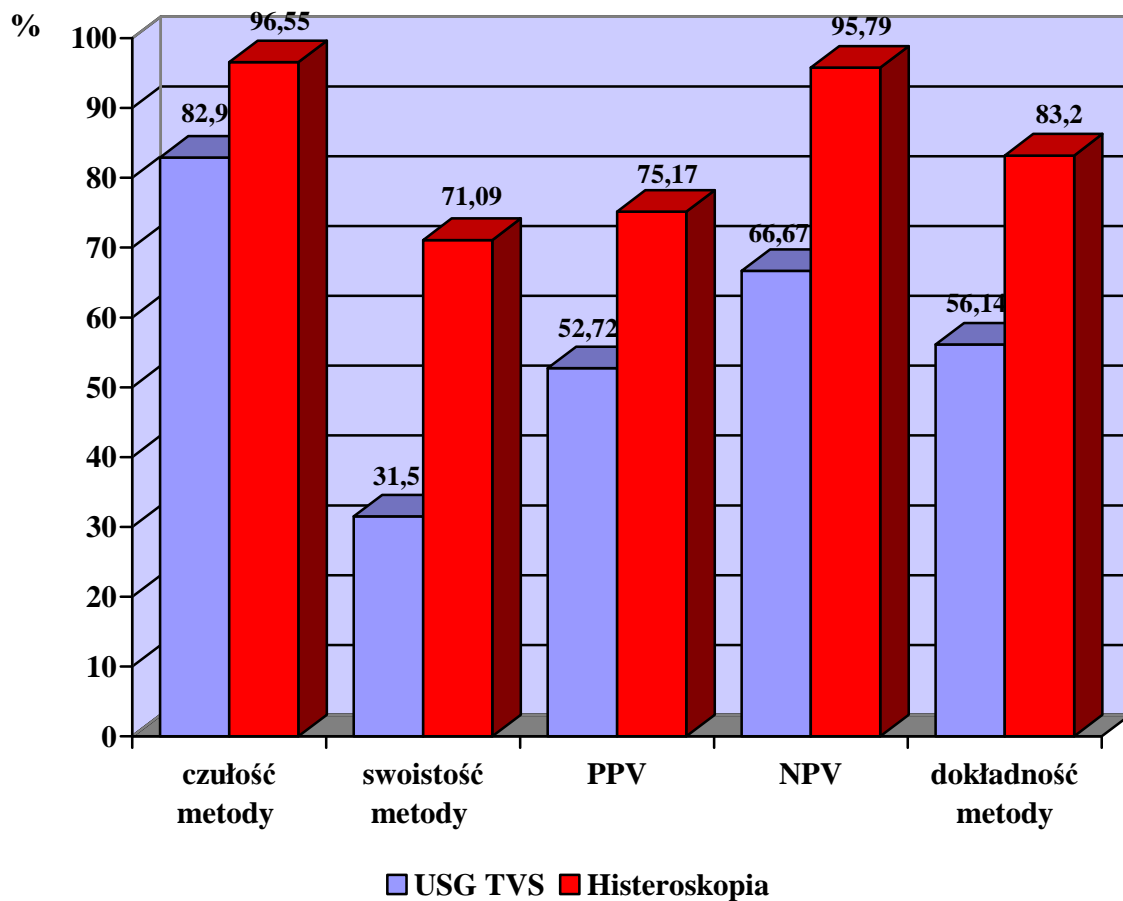
Poniższe ryciny przedstawiają porównanie wskaźników prognostycznych badania USG TVS i histeroskopii w przypadku wykrywania poszczególnych zmian w obrębie endometrium.



PPV – pozytywna wartość predykcyjna

NPV – negatywna wartość predykcyjna

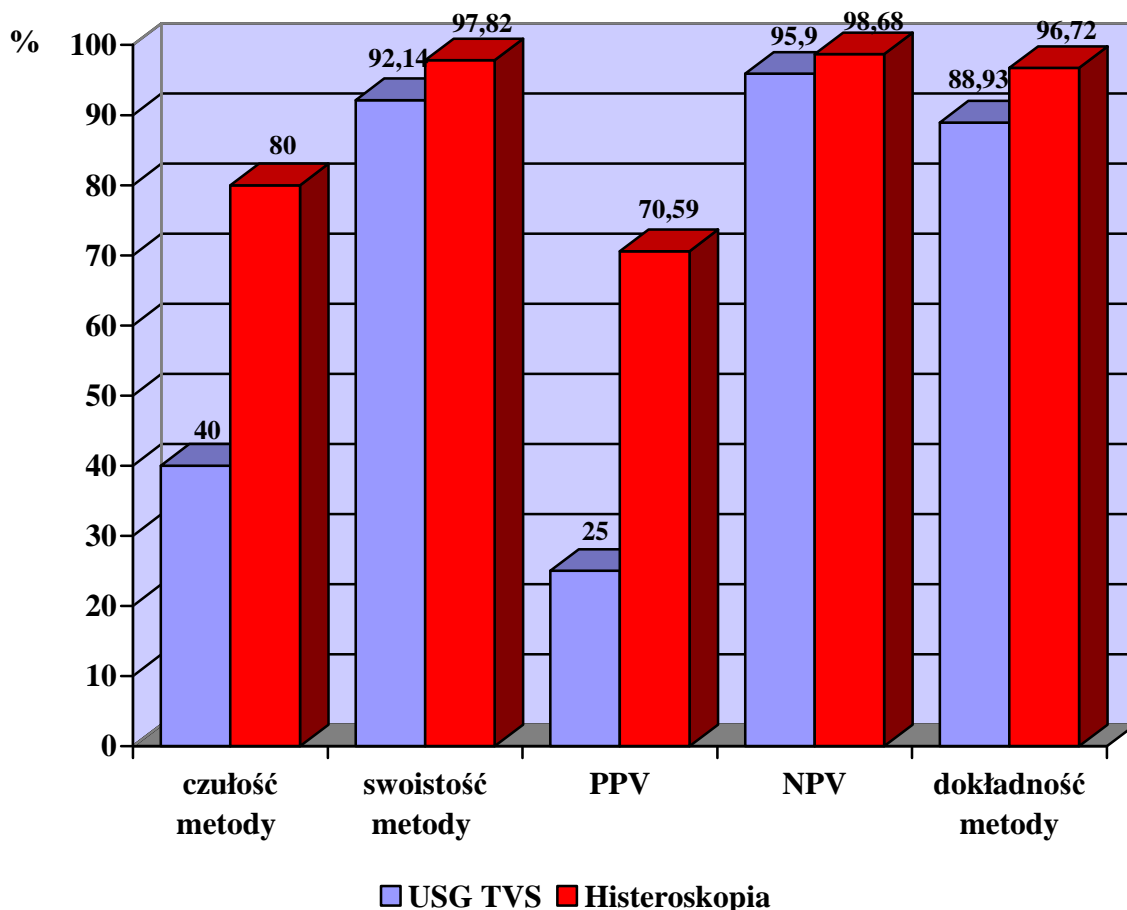
Rycina 8. Porównanie wskaźników prognostycznych dla USG TVS i histeroskopii w przypadku wykrywania atrofii endometrium.



PPV – pozytywna wartość predykcyjna

NPV – negatywna wartość predykcyjna

Rycina 9. Porównanie wskaźników prognostycznych dla USG TVS i histeroskopii w przypadku wykrywania przerostu bez atypii lub polipa endometrialnego.



PPV – pozytywna wartość predykcyjna

NPV – negatywna wartość predykcyjna

Rycina 10. Porównanie wskaźników prognostycznych dla USG TVS i histeroskopii w przypadku wykrywania przerostu z atypią lub raka endometrium.

Powyższe wyniki wskazują, że histeroskopia charakteryzuje się wysokimi wskaźnikami prognostycznymi, co sprawia, że jest wiarygodna jako metoda diagnostyczna i pozwala w bardzo dużym stopniu wychwycić, a jednocześnie wykluczyć zmiany złośliwe w obrębie błony śluzowej trzonu macicy.

5. Dyskusja

Po wykonaniu po raz pierwszy w roku 1927 biopsji endometrium histeroskopia stała się metodą zabiegową. Dalsze ulepszanie aparatury do endoskopii umożliwiło wykonywanie coraz bardziej precyzyjnych zabiegów [7]. Spowodowało to wzrost zainteresowania histeroskopia jako metodą diagnostyczną nieprawidłowych krwawień z macicy i zmian w obrębie endometrium. Istotnym stało się, na ile metoda ta jest skuteczna i dokładna w ocenie endometrium i czy powinna zastąpić w pobieraniu materiału do badania histopatologicznego dotychczas szeroko stosowane frakcjonowane skrobanie macicy.

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy wskazują na wysoką skuteczność histeroskopii jako metody diagnostycznej w przypadku nieprawidłowych krwawień z macicy i zmian w obrębie endometrium u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym. Histeroskopia dzięki możliwości bezpośredniego obejrzenia błony śluzowej trzonu macicy ma znacznie wyższą wartość diagnostyczną niż badanie USG TVS. Szczególnie wysokie wskaźniki prognostyczne uzyskałam w przypadku rozpoznawania w badaniu histeroskopowym raka endometrium lub przerostu z atypią. Czułość metody wyniosła 80%, co jest wynikiem nie doskonałym, ale zadowalającym. Na 15 przypadków raka endometrium i przerostu z atypią, u 3 kobiet zmiany te nie zostały prawidłowo rozpoznane w histeroskopii. U jednej z tych pacjentek w badaniu histeroskopowym stwierdzono polip endometrialny i przerost o charakterze łagodnym, u drugiej przerost bez cech atypii, a u trzeciej rak rozwijał się na podłożu stwierdzonej w histeroskopii atrofii endometrium Ten ostatni przypadek jest przykładem rzadszego raka endometrium typu II, który rozwija się najczęściej na podłożu zanikowej błony śluzowej i jest estrogenoniezależny. Na uwagę zasługuje wysoka negatywna wartość predykcyjna (NPV), która wskazuje, że prawie 99% kobiet ze stwierdzonym w histeroskopii brakiem zmian o charakterze złośliwym jest rzeczywiście

zdrowych. Pozwala to rozwinąć swego rodzaju „zaufanie do histeroskopii” jako metody w prawie 100% wykluczającej rozrost złośliwy endometrium. W wykrywaniu przerostu bez atypii i polipa endometrialnego czułość metody wyniosła aż 96,55%, co sprawia, że histeroskopia jest jedną z najlepszych metod w stwierdzaniu tego rodzaju zmian. Nieco niższą czułość (60%), ale za to bardzo wysoką swoistość (98,72%) oraz NPV (98,30%) uzyskałam w przypadku diagnozowania atrofii endometrium podczas badania histeroskopowego. Oznacza to, że oglądając błonę śluzową macicy w obrazie rzeczywistym częściej popełniano błędy nie rozpoznając atrofii endometrium w sytuacji, w której ona faktycznie występowała niż wykluczając jej obecność.

W przypadku wykrywania zmian w obrębie błony śluzowej trzonu macicy badanie USG TVS wykazało się niższymi wskaźnikami prognostycznymi. Szczególnie niską czułość uzyskałam w sytuacji stwierdzania raka endometrium lub przerostu z atypią (zaledwie 40%), co jest wynikiem zdecydowanie niezadowalającym i świadczy o niedoskonałości tej metody diagnostycznej, a jednocześnie utwierdza w przekonaniu o konieczności weryfikacji nieprawidłowych wyników uzyskanych w badaniu USG TVS innym badaniem diagnostycznym (najlepiej histeroskopią).

Podobnie wyniki uzyskali inni autorzy. Garuti i wsp. [80] badając 419 pacjentek z krwawieniem po menopauzie, wykonując u nich badanie USG TVS, histeroskopię oraz pobranie materiału do badania histopatologicznego stwierdzili, że czułość histeroskopii w zakresie wykrywania patologii w obrębie endometrium wyniosła 96,5%, swoistość 93,6%, a PPV 92,6%.

Loverro G i wsp. [81] zbadali 106 kobiet z krwawieniem po menopauzie, wykonując u nich badanie USG TVS oraz histeroskopię z badaniem histopatologicznym. Wyciągnęli wniosek, że histeroskopia jest stosunkowo prostą i bezpieczną metodą diagnostyczną z wysokimi wskaźnikami prognostycznymi (czułość 97,5%, swoistość 100%) i powinna być

rozważana u wszystkich pacjentek z krwawieniami pomenopauzalnymi. Stwierdzenie to jest jak najbardziej trafne, jednakże wątpliwość budzi 100% swoistość, którą uzyskali badacze, ponieważ oznaczałoby to, że dzięki histeroskopii można bezbłędnie wskazać osoby rzeczywiście zdrowe i że jest to metoda idealna, co oczywiście nie jest prawdą.

Porównania badania USG TVS z biopsją wykonywaną „na ślepo” oraz histeroskopią z biopsją celowaną dokonali Hunter i wsp. [82]. Uznając histeroskopię z biopsją celowaną za złoty standard wykazali prawie 90% zgodność (89%) pomiędzy wynikami uzyskanymi z badania USG TVS/biopsja a tymi uzyskanymi z metody histeroskopia/biopsja. Wyższe wskaźniki prognostyczne odpowiadały badaniom wykonywanym u pacjentek przed niż po menopauzie.

Badania na populacji liczącej 243 pacjentki, czyli ilością zbliżonej do grupy badanej przeze mnie, przeprowadzili Yela i wsp. [83]. Porównali oni skuteczność badania USG TVS i histeroskopii u pacjentek w wieku pomenopauzalnym w diagnostyce patologii w obrębie endometrium. Stwierdzili wyższość badania endoskopowego nad badaniem ultrasonograficznym w zakresie wszystkich wskaźników prognostycznych. Histeroskopia w przypadku wykrywania zmian o charakterze złośliwym charakteryzowała się czułością wynoszącą 95,7%, swoistością 83%, PPV 82,2% i NPV 95,9%. Są to wyniki bardzo zbliżone do tych w niniejszej pracy.

Zaskakująco dobre wyniki w zakresie przydatności i skuteczności histeroskopii w wykrywaniu raka endometrium uzyskali natomiast Litta i wsp. [84]. Według przeprowadzonych przez nich badań wśród 220 kobiet po menopauzie z krwawieniami z macicy, czułość histeroskopii w wykrywaniu raka błony śluzowej trzonu macicy wyniosła aż 100%, co jest wynikiem bardzo pożądanym, ale jednocześnie budzącym wątpliwości, ponieważ oznacza to, że badanie wykrywa nowotwór u wszystkich kobiet, które rzeczywiście są chore, czyli wyklucza się możliwość przeoczenia raka, co jak wiadomo

jest mało prawdopodobne. Poza tym należy pamiętać, że histeroskopia jest badaniem opartym w dużej mierze na umiejętnościach i doświadczeniu operatora, co wiąże się z ryzykiem błędu ludzkiego i niedodiagnozowania. Dlatego tak istotne jest odpowiednie kształcenie i szkolenie lekarzy chcących wykonywać zabiegi endoskopowe. Swoistość dla histeroskopii w badaniach Litta i wsp. wyniosła 49,6%, PPV 81,3%, a NPV 100%. Dla porównania wskaźniki prognostyczne dla badania ultrasonograficznego w ich pracy wyniosły: czułość – 55,6%, swoistość – 49,7%, PPV – 83,3%, NPV – 98,1%.

Badania na populacji 752 kobiet po menopauzie z krwawieniami z macicy przeprowadzili Tinelli i wsp. [85]. Porównując przydatność ultrasonografii przezpochwowej i histeroskopii w ocenie patologii endometrium u kobiet z nieprawidłowymi krwawieniami z macicy uzyskali wysokie wskaźniki prognostyczne dla obydwu metod, ale wyższe dla badania endoskopowego. Czułość, swoistość, PPV, NPV oraz dokładność metody wynosiły odpowiednio: 89%, 86%, 82%, 92%, 87% (dla badania USG) oraz 98%, 91%, 88%, 98% i 94% (dla histeroskopii). Wyniki te są nieznacznie wyższe od tych uzyskanych w niniejszej pracy, szczególnie zauważalna różnica dotyczy wskaźników prognostycznych w przypadku badania USG TVS, gdzie czułość i PPV wynoszą w moich badaniach odpowiednio od 40% do nieco ponad 82% oraz od 25% do niespełna 53%.

Nieco niższe wskaźniki prognostyczne dla histeroskopii uzyskali Kebaili i wsp. [86]. Swoim badaniem objęli 94 kobiety, u których wystąpiły krwawienia po menopauzie. Wykonując histeroskopię z celowaną biopsją endometrium i porównując jej wyniki z wynikami badania histopatologicznego, uzyskali zadowalającą czułość i swoistość diagnostyczną w wykrywaniu polipów endometrialnych (odpowiednio 75% i 86,6%), przerostu błony śluzowej trzonu macicy (64,7% i 85,5%) oraz raka endometrium (60% i 92,7%). Niskie wartości w zakresie czułości i swoistości uzyskali dla wykrywania atrofii błony śluzowej trzonu macicy (odpowiednio 48,7% oraz 68,5%).

Bardzo zaskakujące, a nawet kontrowersyjne wyniki i wnioski podają Giusa-Chiferi i wsp. [87], którzy przebadali 80 kobiet z krwawieniami po menopauzie wykonując u nich USG TVS oraz biopsję endometrium przy pomocy histeroskopii i D&C. Wykazali oni 94,44% czułość w wykrywaniu zmian złośliwych dla biopsji endometrium i co należy podkreślić – 100% czułość dla badania ultrasonograficznego, z zaznaczeniem, że wynik ten jest prawdziwy, kiedy grubość endometrium w badaniu USG TVS wynosi ponad 8 mm. Ponadto wysunęli wniosek, iż nie ma potrzeby wykonywania weryfikacji histopatologicznej u kobiet, u których błona śluzowa macicy ma mniej niż 3 mm grubości, ponieważ zawsze otrzymamy wynik wskazujący na atrofię endometrium. Podobne stwierdzenie postawił Goldstein [88]. Uznał on, iż u kobiet z krwawieniem po menopauzie, u których grubość błony śluzowej macicy wynosi ≤ 4 mm, nie jest wskazane wykonywanie biopsji. Opinię swoją oparł na założeniu, że rak endometrium występuje u pacjentek z tak cienką śluzówką tylko w 1 na 917 przypadków. W mojej opinii nie należy zgadzać się z takimi doniesieniami, ponieważ jak wiadomo u 10 – 20% kobiet chorych na raka endometrium nowotwór ten jest estrogenoniezależny i rozwija się na podłożu atrofii błony śluzowej macicy właśnie [22, 43], dlatego zawsze, bez względu na grubość endometrium w badaniu USG TVS, należy wykonać biopsję błony śluzowej trzonu macicy u kobiet, u których wystąpiło krwawienie pomenopauzalne. Nieprawidłowa diagnoza w tych przypadkach jest o tyle niebezpieczna, że raki jasnokomórkowy i surowiczy rozwijające się na podłożu atrofii endometrium są o wiele bardziej agresywne, a rokowanie co do przeżycia jest złe [46, 50]. Nieprawdziwość założenia przedstawianego przez Giusa-Chiferi i wsp. [87] oraz Goldsteina [88] potwierdzają chociażby wyniki moich badań, gdzie u 1 pacjentki rak rozwijał się na podłożu atrofii endometrium. W przypadku wykazanej przez tych badaczy 100% czułości diagnostycznej badania USG TVS należy również wykazać pewną ostrożność. Faktem jest, iż niektórzy autorzy donoszą o

zwiększonym prawdopodobieństwie wystąpienia raka endometrium u kobiet po menopauzie, u których grubość błony śluzowej trzonu macicy wynosi powyżej 8 – 10 mm [67]. Jednakże taka grubość endometrium występuje również w przypadku rozrostów łagodnych, które w badaniu ultrasonograficznym są trudne do odróżnienia od przerostu z atypią, a często nawet od wczesnych postaci raka.

Stanowisko to potwierdza w swoich doniesieniach Davidson i wsp. [89]. Twierdzi, że ultrasonografia, mimo, iż jest metodą tanią, dostępną, nieinwazyjną, nie dającą praktycznie żadnych powikłań oraz z dużą czułością wykrywającą nieprawidłowości „jako takie” w obrębie endometrium, to równie często nie jest możliwe rozróżnienie na jej podstawie zmian będących przerostem łagodnym od rozrostów złośliwych [89]. Dalej Davidson i wsp. twierdzą, że w związku z powyższym kolejnym krokiem w ocenie endometrium powinno być pobranie próbki endometrium do badania histopatologicznego, a podstawą opieki staje się diagnostyka rozpoczynająca się od badania USG TVS, badania fizykalnego, a kończąca się biopsją błony śluzowej trzonu macicy, najlepiej w histeroskopii, która ze względu na możliwość wizualizacji zmian i wykonania celowanej biopsji staje się bezsprzecznie złotym standardem.

Połączenie badania ultrasonograficznego z następową histeroskopią jako podstawowego panelu badań w diagnostyce nieprawidłowych krwawień z macicy zaleca również Spicer i wsp. [90]. Po przeprowadzeniu badań wśród 102 pacjentek z krwawieniami po menopauzie i wykonaniu u nich USG TVS, biopsji endometrium „na ślepo” i histeroskopii z biopsją celowaną stwierdził, że badanie ultrasonograficzne jest dobrą wstępną metodą diagnostyczną wskazującą pacjentki, u których istnieje konieczność wykonania szerszego panelu badań, a histeroskopia cechuje się znacznie wyższą dokładnością i czułością w wykrywaniu patologii w obrębie endometrium niż biopsja „na ślepo” i powinna być badaniem pierwszego rzutu w postawieniu definitywnej diagnozy.

Połączenie badania USG TVS oraz histeroskopii jako badań podstawowych, doskonale się uzupełniających w diagnostyce krwawień po menopauzie zaproponował również Haller i wsp. [91]. W swoich badaniach na 81 pacjentkach wykazał wysoką czułość zarówno dla USG TVS, jak i dla histeroskopii w wykrywaniu zmian w obrębie endometrium (ponad 95% dla obydwu metod) oraz zdecydowanie wyższą dla histeroskopii niż dla badania USG TVS swoistość metody (prawie 94% vs 45%).

Z kolei Epstein i wsp. [92] porównywali skuteczność histeroskopii z biopsją celowaną oraz D&C u kobiet z krwawieniem po menopauzie lub z endometrium o grubości ≥ 5 mm w badaniu USG TVS. Wykazali wysoką, porównywalną do histeroskopii, czułość dla D&C ale tylko w przypadku zmian rozległych w obrębie endometrium. W zmianach ogniskowych metoda ta stała się zupełnie nieprzydatna, ponieważ przeoczonych było nawet do 50% ogniskowych patologii. Stwierdzenie to jest bardzo trafne, ponieważ jak wiadomo, histeroskopia dzięki możliwości wizualizacji zmian w jamie macicy jest bardzo dokładnym narzędziem diagnostycznym. Możliwe jest pobranie do badania bardzo małych wycinków, nawet rzędu 1 mm^3 , z ogniskowych, podejrzanych o proces złośliwy miejsc, co niemożliwe jest w przypadku D&C.

Zdecydowanie niższe wskaźniki prognostyczne dla histeroskopii uzyskali Deckardt i wsp. [93]. W swoich badaniach klinicznych stwierdzili dość niską czułość dla badania endoskopowego wynoszącą 65,52%, ale za to bardzo wysoką swoistość – 99,92%. Tym samym wysunęli wniosek, że histeroskopia nie jest tak dobrą i dokładną metodą diagnostyczną, kiedy stosuje się ją samodzielnie, bez wcześniejszego wykonania badania USG TVS. Ponadto 2 przypadki raka w doniesieniach Deckardta i wsp. potwierdzają prawdziwość wcześniejszych rozważań na temat wykonywania biopsji endometrium, gdy jego grubość wynosi ≤ 4 mm. U tych pacjentek nowotwór rozwinął się na podłożu atrofii i stanowił ponad 7% przypadków wszystkich raków endometrium.

W Polsce badania nad skutecznością histeroskopii w ocenie endometrium przeprowadzane były głównie w dwóch ośrodkach, które były kolebką rozwoju histeroskopii w Polsce: warszawskim i poznańskim. Śpiewankiewicz i wsp. [6] oceniali przydatność histeroskopii w wykrywaniu patologii w obrębie endometrium u 202 kobiet z nawracającymi krwawieniami z macicy, u których wcześniej wykonane frakcjonowane skrobanie macicy było nieskuteczne. U prawie 13% pacjentek stwierdzono w badaniu histeroskopowym zmiany w obrębie endometrium o charakterze przerostu lub raka endometrium. W ponad 70% przypadków zmiany te miały charakter zmian ogniskowych. Sajdak i wsp. [94], porównując przydatność badania ultrasonograficznego i histeroskopii w ocenie endometrium, stwierdzili większą wykrywalność patologii w obrębie błony śluzowej trzonu macicy przy zastosowaniu badania endoskopowego, szczególnie w odniesieniu do przerostów endometrium i to zarówno tych bez atypii, jak i z atypią.

Bedner i wsp. [95] wykonali u 442 pacjentek histeroskopię z celowaną biopsją endometrium, a następnie frakcjonowane skrobanie macicy. Po uzyskaniu wyników histopatologicznych porównali skuteczność obydwu metod. W przypadku histeroskopii tylko 4 przypadki patologii w obrębie endometrium nie zostały rozpoznane. W odniesieniu do badania USG TVS takich przypadków było 21, co pozwoliło na sformułowanie wniosku, iż histeroskopia ma zdecydowanie wyższe wskaźniki prognostyczne w wykrywaniu zmian w obrębie błony śluzowej trzonu macicy niż ultrasonografia.

Wyniki uzyskane w mojej pracy są zgodne z wynikami uzyskanymi przez innych autorów. Świadczą one o wysokiej skuteczności histeroskopii jako metody diagnostycznej w przypadku nieprawidłowych krwawień z macicy lub patologii w obrębie endometrium u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym.

Należy pamiętać, iż sama makroskopowa ocena błony śluzowej trzonu macicy w badaniu histeroskopowym jest również obarczona błędem diagnostycznym. Dotyczy to głównie

różnic pomiędzy błoną śluzową w fazie sekrecyjnej a nieprawidłowym przerostem endometrium u kobiet przed menopauzą oraz pomiędzy przerostem z atypią a rakiem endometrium [96]. Jak podaje Śpiewankiewicz i wsp. [96] błąd rozpoznań zarówno fałszywie pozytywnych, jak i negatywnych sięga 20%.

Najważniejszą jednak zaletą histeroskopii jest fakt uwidocznienia zmian w obrębie endometrium z możliwością pobrania celowanych wycinków do badania histopatologicznego, gdyż podczas frakcjonowanego skrobienia macicy wykonywanego „na ślepo” często pomijane są zmiany ogniskowe znajdujące się na powierzchni polipów, mięśniaków podśluzówkowych oraz w okolicy rogów macicy przy ujściach macicznych jajowodów [5, 6]. Tym samym histeroskopia przyczynia się do zwiększenia dokładności rozpoznań i możliwości zastosowania odpowiedniego leczenia lub postępowania zapobiegającego rozwojowi raka endometrium [5].

Różnice w wartościach wskaźników prognostycznych podawane przez różnych autorów mogą wynikać również z doświadczenia i umiejętności lekarzy wykonujących badanie. W związku z tym, bardzo ważne jest aby ujednolicone programy nauki tej techniki endoskopowej były przekazywane coraz większej grupie lekarzy, tak, aby badanie histeroskopowe było wykonywane z jak największą dokładnością w coraz większej liczbie szpitali. Oczywiście naukę histeroskopii należy rozpocząć od przygotowania teoretycznego nie tylko z zakresu endoskopii, ale również anatomii, fizjologii i patologii. Następnym etapem jest opanowanie histeroskopii diagnostycznej z wykonaniem biopsji endometrium, a potem dopiero małe i większe zabiegi endoskopowe [97, 98].

Zastosowanie histeroskopii w diagnostyce zmian w obrębie endometrium nasuwa jeszcze jedno ważne pytanie o możliwość rozsiewu nowotworowego podczas pasażu medium przez jamę macicy do jamy otrzewnowej. Na podstawie badań klinicznych oraz meta-analiz przeprowadzonych na przestrzeni ostatnich lat wysunięto wnioski, że wykonywanie

histeroskopii z medium gazowym (CO₂) nie zwiększa ryzyka rozsiewu nowotworowego, szczególnie przy zachowaniu niskich ciśnień w jamie macicy (do 70 – 80 mmHg) [99], podobnie zastosowanie soli fizjologicznej przy ciśnieniach nie przekraczających 70 mmHg nie powoduje wg Cicinelli i wsp. [100] przedostania się komórek raka do jamy otrzewnowej, natomiast przy użyciu medium płynnego z wyższym ciśnieniem w jamie macicy istnieje prawdopodobieństwo rozsiewu komórek nowotworowych, ale wydaje się to nie mieć znaczenia statystycznego co do skuteczności dalszego leczenia i rokowania dla pacjentów [101, 102, 103]. Z pewnością badania nad możliwością rozsiewu raka endometrium podczas histeroskopii będą jeszcze kontynuowane, wydaje się to jednak nie zmieniać faktu, że histeroskopia, szczególnie przy zastosowaniu medium gazowego jest bardzo dobrym narzędziem diagnostycznym w przypadku nieprawidłowych krwawień z macicy i zmian w obrębie endometrium u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym.

6. Wnioski

1. Histeroskopia charakteryzuje się wysokimi wskaźnikami prognostycznymi, szczególnie w wykrywaniu raka endometrium, dzięki czemu jest skuteczna jako metoda diagnostyczna i pozwala w bardzo dużym stopniu wychwycić, a jednocześnie wykluczyć zmiany złośliwe w obrębie błony śluzowej trzonu macicy.
2. Histeroskopia ma wyższe wskaźniki prognostyczne niż badanie USG TVS, co sprawia, że jest bardziej skutecznym narzędziem diagnostycznym, a poprzez możliwość wykonania celowanej biopsji endometrium pozwala na weryfikację wstępnie postawionej diagnozy i przyczynia się do zwiększenia dokładności rozpoznań.
3. Histeroskopia ze względu na swoją wysoką skuteczność i dokładność diagnostyczną powinna być, obok badania ultrasonograficznego, podstawowym badaniem wykonywanym w przypadku nieprawidłowych krwawień z macicy i zmian w obrębie endometrium u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym.

Streszczenie

Nieprawidłowe krwawienia z macicy oraz patologiczne zmiany endometrium u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym wymagają dalszej diagnostyki, której głównym celem jest wykluczenie lub stwierdzenie nieprawidłowości w postaci zmian o charakterze nowotworu złośliwego oraz patologicznego przerostu endometrium z atypią.

Podstawowym, najbardziej rozpowszechnionym badaniem w diagnostyce endometrium jest w dalszym ciągu badanie ultrasonograficzne sondą dopochwową (USG TVS), które jednak nie pozwala różnicować zmiany niezłośliwej od złośliwej.

Wszelkie nieprawidłowości w obrazie ultrasonograficznym błony śluzowej macicy lub nieprawidłowe krwawienia wymagają dalszej diagnostyki - pobrania próbki endometrium do badania histopatologicznego.

Do niedawna podstawową metodą uzyskania materiału z macicy do badania histopatologicznego było frakcjonowane skrobanie macicy. Obecnie zabieg ten jest zastępowany histeroskopią połączoną z celowaną biopsją endometrium, której przewaga nad frakcjonowanym skrobaniem macicy związana jest z większą precyzją pobierania materiału do badania histopatologicznego oraz możliwością obejrzenia zmian w jamie macicy i tym samym porównania ich z wcześniej uzyskanymi obrazami ultrasonograficznymi.

Celem pracy była ocena skuteczności histeroskopii jako metody, która wraz z badaniem ultrasonograficznym sondą dopochwową powinna stanowić podstawę diagnostyki nieprawidłowych krwawień z macicy oraz zmian w endometrium u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym.

Program badawczy został oparty na badaniach retrospektywnych prowadzonych na materiale zgromadzonym w ramach standardowych procedur medycznych. Analizie

poddano dokumentację medyczną (historie choroby, opisy zabiegów histeroskopowych, wyniki badań histopatologicznych) dotyczącą 244 pacjentek w wieku około i pomenopauzalnym, które były diagnozowane z powodu nieprawidłowych krwawień z macicy lub nieprawidłowego obrazu ultrasonograficznego endometrium w Oddziale Ginekologicznym WSZ im. Ludwika Perzyny w Kaliszu w latach 2007 – 2008.

Pełna diagnostyka obejmowała zebranie dokładnego wywiadu, badanie ginekologiczne, badanie ultrasonograficzne oraz histeroskopię z pobraniem materiału do badania histopatologicznego.

Każdorazowo wyniki badania USG TVS i histeroskopii porównywano z wynikiem histopatologicznym materiału uzyskanego na drodze biopsji celowanej i stwierdzano, czy istnieje zgodność rozpoznań postawionych podczas wykonywania obydwu badań diagnostycznych z rozpoznaniem histopatologicznym.

Określono wskaźniki prognostyczne dla USG TVS i histeroskopii: czułość, swoistość, negatywną i pozytywną wartość predykcji oraz dokładność, a następnie porównano skuteczność obydwu metod na podstawie otrzymanych wyników.

Badano istotność współwystępowania w poszczególnych grupach pacjentek następujących jednostek chorobowych: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości, a także nieprawidłowego krwawienia z macicy.

Otrzymane wyniki poddane zostały analizie statystycznej przy użyciu programu CSS – STATISTICA v.6, zastosowano test niezależności χ^2 oraz test nieparametryczny Kruskala-Wallisa. Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności $p < 0,05$.

Średnia wieku badanych kobiet wynosiła 55,0 lat (od 46 do 82 lat). Grupę pacjentek przed menopauzą stanowiło 91 osób, a po menopauzie 153 osoby. U 45 kobiet stwierdzono otyłość, u 144 nadwagę, a prawidłową masę ciała u 55 badanych. W badaniu podmiotowym stwierdzono, że na cukrzycę chorowało 17 pacjentek, a na nadciśnienie

tętnicze 65. U 164 kobiet diagnostyka była przeprowadzona z powodu występowania u nich nieprawidłowych krwawień z macicy, a u 80 – z powodu stwierdzenia nieprawidłowego obrazu endometrium w badaniu USG TVS.

Na podstawie ostatecznego wyniku badania histopatologicznego podzielono pacjentki na 4 grupy:

- 1.– wynik wskazywał na endometrium prawidłowe bez cech przerostu i nowotworzenia (102 osoby),
- 2.– endometrium atroficzne (10 osób),
- 3.- endometrium z cechami przerostu bez atypii oraz polip endometrialny (117 osób),
- 4.- przerost endometrium z cechami atypii oraz rak endometrium (15 osób).

Stwierdzono, że występowanie lub brak, niezależnie od siebie, nadciśnienia tętniczego, nadwagi lub otyłości w poszczególnych grupach nie jest istotne statystycznie.

Istotność statystyczną stwierdzono jedynie w przypadku występowania w poszczególnych grupach pacjentek cukrzycy ($p < 0,05$).

W przypadku nieprawidłowych krwawień z macicy stwierdzono, że mają one znaczenie statystyczne jedynie w grupie 3, natomiast w grupie 4 (przerosty z atypią, rak endometrium) nie wykazano istotności statystycznej ($p > 0,05$), mimo, że krwawienie występowało w 93,33% przypadków tej grupy.

Wskaźniki prognostyczne w przypadku wykrywania atrofii endometrium w badaniu USG TVS i histeroskopii przedstawiały się następująco: czułość metody – odpowiednio 40% i 60%, swoistość metody – 97% i 98,72%, pozytywna wartość predykcyjna – 36,36% i 66,67%, negatywna wartość predykcyjna – 97,42% i 98,30%, dokładność metody – 94,67% i 97,13%.

Wskaźniki prognostyczne w przypadku wykrywania przerostu bez atypii i polipa endometrialnego w badaniu USG TVS i histeroskopii przedstawiały się następująco:

czułość metody – odpowiednio 82,90% oraz 96,55%, swoistość metody – 31,50% i 71,09%, pozytywna wartość predykcyjna – 52,72% i 75,17%, negatywna wartość predykcyjna – 66,67% i 95,79%, dokładność metody – 56,14% i 83,20%.

W przypadku wykrywania przerostu z atypią lub raka endometrium w badaniu USG TVS i histeroskopii wskaźniki prognostyczne były na poziomie: czułość metody – odpowiednio 40% i 80%, swoistość metody – 92,14% oraz 97,82%, pozytywna wartość predykcyjna – 25% i 70,59%, negatywna wartość predykcyjna – 95,9% i 98,68% oraz dokładność metody – 88,93% i 96,72%.

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy świadczą o wysokiej skuteczności histeroskopii jako metody diagnostycznej w przypadku nieprawidłowych krwawień z macicy lub patologii w obrębie endometrium u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym, co pozwala w bardzo dużym stopniu wychwycić, a jednocześnie wykluczyć zmiany złośliwe w obrębie błony śluzowej trzonu macicy.

Najważniejszą zaletą histeroskopii jest fakt uwidocznienia zmian w obrębie endometrium i uzyskania obrazu rzeczywistego z możliwością pobrania celowanych wycinków do badania histopatologicznego. Sprawia to, że histeroskopia jest bardziej skutecznym narzędziem diagnostycznym niż badanie USG TVS i tym samym przyczynia się do zwiększenia dokładności rozpoznań i możliwości zastosowania odpowiedniego leczenia lub postępowania zapobiegającego rozwojowi raka endometrium.

Histeroskopia ze względu swoją wysoką skuteczność diagnostyczną powinna być, obok badania ultrasonograficznego, badaniem podstawowym, dostępnym i wykorzystywanym w przypadku nieprawidłowych krwawień z macicy i zmian w obrębie endometrium u kobiet w wieku około i pomenopauzalnym.

Evaluation of the effectiveness of diagnostic hysteroscopy in women in peri and postmenopausal age with abnormal uterine bleeding.

Summary

Abnormal uterine bleeding and pathological changes of endometrium in the peri and postmenopausal women require further investigation, which main purpose is to exclude or to find endometrial carcinoma and endometrial hyperplasia with atypia.

The basic, most common test in the diagnosis of the endometrium is still a transvaginal ultrasound (USG TVS), which can not differentiate benign changes from malignant ones.

Any irregularity in ultrasonography of the endometrium or abnormal bleeding require further investigation - sampling the endometrium for histopathological examination.

Until recently, the primary method of obtaining material from the uterus for histopathological examination was dilatation and curettage D&C. Currently, this procedure is being replaced by endoscopic method - hysteroscopy combined with guided biopsy of the endometrium. The advantage of hysteroscopy over D&C is associated with greater precision of collecting tissue for histopathological examination and the ability to see changes in the uterine cavity and thus comparing them with previously obtained ultrasound images.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of hysteroscopy as a method which, together with the transvaginal ultrasound should be the basis of the diagnostics of abnormal uterine bleeding and endometrial changes in women of peri and postmenopausal age.

The research was based on retrospective studies conducted on the material gathered in the standard medical procedures. We analyzed the medical records (medical history,

descriptions of hysteroscopic procedures, histopathological results) on 244 patients at the peri and postmenopausal age who were diagnosed because of abnormal uterine bleeding or abnormal endometrial ultrasound image at the Department of Gynaecology in Ludwik Perzyna Hospital in Kalisz in the years 2007 - 2008.

Full diagnostics consisted of collecting a thorough history, gynecological examination, ultrasound and hysteroscopy with sample collection for histopathology.

Each time the results of USG TVS and hysteroscopy were compared with histopathological results obtained through tissue biopsy and it was observed whether there is compliance between diagnoses raised while performing both diagnostic tests and the diagnosis of histological examination.

Prognostic factors for USG TVS and hysteroscopy were identified: sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and accuracy, and then the effectiveness of both methods on the basis of the results was compared.

The importance of coexistence of following types of diseases: hypertension, diabetes, obesity, and abnormal uterine bleeding has been studied in different groups of patients. The results obtained were subjected to statistical analysis using CSS - STATISTICA v.6, the independence Chi² test and the nonparametric Kruskal-Wallis test were used. Statistical hypotheses were verified at the level of significance $p < 0.05$. The average age of women was 55.0 years (range 46 to 82 years). Premenopausal group consisted of 91 people and 153 women were after the menopause. We stated that 45 women were obese, 144 were with overweight and 55 patients with normal body weight. On physical examination it was found that 17 patients suffered from diabetes, and 65 patients from hypertension. In 164 women diagnosis was performed because of the presence of abnormal uterine bleeding, and in 80 women - because of the abnormal ultrasound image of endometrium.

Based on the final results of the histopathological examination the patients were divided into 4 groups:

1 - with normal endometrium (102 patients),

2 - with atrophic endometrium (10 patients),

3 - with the endometrial hyperplasia without atypia, or endometrial polyps (117 patients),

4 - with endometrial hyperplasia with features of atypia or endometrial cancer (15 patients).

It was found that the presence or absence, independently, of hypertension, overweight or obesity in particular groups is not statistically significant.

Statistical significance was found only in the case of the various subgroups of patients with diabetes ($p < 0.05$).

On the basis of the study group it was found that abnormal uterine bleeding is statistically significant only in group 3, while in group 4 (hyperplasia with atypia, endometrial cancer) is not statistically significant ($p > 0.05$), although bleeding occurred in 93.33% of this group.

Prognostic indicators for detecting atrophy of the endometrium by ultrasound and hysteroscopy were as follows: sensitivity of the method - respectively 40% and 60%, specificity of the method - 97% and 98.72%, positive predictive value - 36.36% and 66.67%, negative predictive value - 97.42% and 98.30%, accuracy of the method - 94.67% and 97.13%.

Prognostic indicators for the detection of hyperplasia without atypia and endometrial polyp at ultrasound and hysteroscopy were as follows: sensitivity of the method - respectively 82.90% and 96.55%, specificity - 31.50% and 71.09%, a positive predictive value - 52.72% and 75.17%, negative predictive value - 66.67% and 95.79%, accuracy of the method - 56.14% and 83.20%.

Prognostic indicators for the detection of hyperplasia with atypia or endometrial cancer by ultrasound and hysteroscopy were as follows: sensitivity of the method - respectively 40% and 80%, specificity - 92.14% and 97.82%, positive predictive value - 25% and 70.59%, negative predictive value - 95.9% and 98.68%, and accuracy of the method - 88.93% and 96.72%.

The results obtained in this study show the high effectiveness of hysteroscopy as a diagnostic method for abnormal uterine bleeding or endometrial pathology in women in peri and postmenopausal age. It allows to capture and rule out malignant changes within the endometrium.

But the most important advantage of hysteroscopy is the possibility to visualize changes within the endometrium and the possibility to take precise specimens for histopathological examination. Hysteroscopy thus is more effective diagnostic tool than an ultrasound and contributes to increase the accuracy of diagnoses and possibilities to use the appropriate treatment or procedure to prevent the development of endometrial cancer. Hysteroscopy because of its high diagnostic efficiency should be the next, after ultrasound, basic survey, available and used in case of abnormal uterine bleeding and endometrial pathologies in women in peri and postmenopausal age.

Piśmiennictwo

1. O'Gorman T, Hollingworth T. Postmenopausal bleeding. In: Dunlop W, Ledger WL (red.) Recent Advances in Obstetrics and Gynecology. Royal Society of Medicine Press Ltd. London, 2008: 24.
2. Brażert J, Pietryga M. Obrazowanie endometrium. W: Pietryga M, Brażert J. (red.) Podstawy praktycznej ultrasonografii w ginekologii i położnictwie. Exemplum, Poznań, 2009:85-90.
3. Mortakis AE, Mavrelou K. Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of endometrial abnormalities. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1997 Aug;4(4):449-52.
4. Lindemann HJ, Pisarski T, Sajdak S. Renesans histeroskopii. W: Sajdak S. (red.) Histeroskopia. Urban & Partner, Wrocław, 2000: 12-14.
5. Sajdak S, Stelmachów J, Śpiewankiewicz B. Rozrosty i rak endometrium. W: Sajdak S. (red.) Histeroskopia. Urban & Partner, Wrocław, 2000: 72-81.
6. Śpiewankiewicz B, Stelmachów J, Sawicki W, Kietlińska Z. Hysteroscopy with selective endometrial sampling after unsuccessful dilatation and curettage in diagnosis of symptomatic endometrial cancer and endometrial hyperplasias. Eur J Gynaecol Oncol. 1995;16(1):26-29.
7. Sajdak S, Pisarski T, Chuchracki M. Rys historyczny i rozwój endoskopii macicy w Polsce. W: Sajdak S. (red.) Histeroskopia. Urban & Partner, Wrocław, 2000: 9-11.
8. Report of a WHO Scientific Group. Research on the menopause in the 1990s. World Health Organ Tech Rep Ser 1996;866:1-107.
9. Słopeń R, Warenik - Szymankiewicz A. Przekwitanie. W: Bręborowicz GH. (red.) Położnictwo i ginekologia. PZWL, Warszawa, 2005:716-725.
10. Anon. Endometrial bleeding. Hum Reprod Update 2007;13:421-431.

11. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131-1137.
12. Oehler MK, MacKenzie I, Kehoe S, Rees MC. Assessment of abnormal bleeding in menopausal women: an update. *J Br Menopause Soc.* 2003;9:117-121.
13. Czekierdowski A. Diagnostyka ultrasonograficzna w raku endometrium. W: Markowska J. red. *Ginekologia onkologiczna.* Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2006. T. 2.:700-715.
14. Archer D, McIntyre-Seltman K, Wilborn W, et al. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 317-22.
15. Crow J, Amso N, Shaw R. Morphology and ultrastructure of Fallopian tube epithelium at different stages of menstrual cycle and menopause. *Hum Reprod* 1994; 9: 2224-33.
16. Cwojdzński M, Spaczyński M, Woźniak J. Polipy endometrialne. W: Sajdak S. (red.) *Histeroskopia.* Urban & Partner, Wrocław, 2000:50-55.
17. McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O'Donovan PJ. Are endometrial polyps from pre-menopausal women similar to post-menopausal women? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from pre- and post-menopausal women. *Maturitas.* 2006 Jun 20;54(3):277-84.
18. Jane A. Bates. *Practical Gynaecological Ultrasound.* Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1997
19. Uterine polyps. *MayoClinic.com.* 2006-04-27.
<http://www.mayoclinic.com/health/uterine-polyps/DS00699/DSECTION=1>.

20. Hillard Adams PJ. Benign diseases of the female reproductive tract. In: Berek JS. Berek & Novak's Gynecology. 14th ed. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:431.
21. Kelly P, Dobbs SP, McCluggage WG. Endometrial hyperplasia involving endometrial polyps: report of a series and discussion of the significance in an endometrial biopsy specimen. *BJOG*. 2007 Aug;114(8):944-50. Epub 2007 Jun 12.
22. Martin – Ondarza C, Gil – Moreno A, Torres-Cuesta L, García A, Eyzaguirre F, Díaz-Feijoo B, Xercavins J. Endometrial cancer in polyps: a clinical study of 27 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26(1):55-8.
23. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med*. 1995 Aug;40(8):553-5.
24. Pietryga M, Słodki M, Juchnowicz R, Jędrzejczyk S. Polipy endometrialne. W: Pietryga M, Brązert J. (red.) *Podstawy praktycznej ultrasonografii w ginekologii i położnictwie*. Exemplum, Poznań, 2009:91-100.
25. Montgomery BE, Daum GS, Dunton ChJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 2004;59:368-377.
26. Bjørge T, Stocks T, Lukanova A, Tretli S, Selmer R, Manjer J, Rapp K, Ulmer H, Almquist M, Concin H, Hallmans G, Jonsson H, Stattin P, Engeland A. Metabolic syndrome and endometrial carcinoma. *Am J Epidemiol*. 2010;171(8):892-902. Epub 2010 Mar 10.
27. Park SL, Goodman MT, Zhang ZF, Kolonel LN, Henderson BE, Setiawan VW. Body size, adult BMI gain and endometrial cancer risk: the multiethnic cohort. *Int J Cancer*. 2010;126(2):490-9.

28. Gabryś MS. Epidemiologia i etiopatogeneza raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. red. Ginekologia onkologiczna. Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2006. T. 2.: 683-694.
29. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson ED. Histological typing of female genital tract tumours. In: World Health Organization International Histological Classification of Tumours. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1994:22
30. Różewicki S. Ocena morfologiczna endometrium. W: Sajdak S, Skrzypczak J. (red.) Endometrium. Modulacja, rozwój, zanik. Blackhorse, Warszawa, 2004:15-20.
31. Pietryga M, Brązert J. Badanie ultrasonograficzne macicy i endometrium w okresie pomenopauzalnym. W: Pietryga M, Brązert J. (red.) Podstawy praktycznej ultrasonografii w ginekologii i położnictwie. Exemplum, Poznań, 2009:79-84.
32. Spaczyński M, Kędzia W, Nowak – Markwitz E. Nowotwory trzonu macicy. W: Bręborowicz GH. (red.) Położnictwo i ginekologia. PZWL, Warszawa, 2005:833-842.
33. Callen PW. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Saunders, Elsevier, Philadelphia 2008:887-941.
34. Ilan E, Timor – Tritsch, Steven R, Goldstein. Ultrasonografia w ginekologii. Dębski R. (red. wydania polskiego). Urban & Partner, Wrocław 2008:55-87.
35. Hunter JE, Tritz DE, Howell MG, DePriest PD, Gallion HH, Andrews SJ, Buckley SB, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. The prognostic and therapeutic implications of cytologic atypia in patients with endometrial hyperplasia. Gynecol Oncol. 1994 Oct;55(1):66-71.

36. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985 Jul 15;56(2):403-12.
37. Silverberg SG. Problems in the Differential Diagnosis of Endometrial Hyperplasia and Carcinoma. *Mod Pathol* 2000;13(3):309–327
38. Sajdak S. Metody destrukcji endometrium – współczesne możliwości, ograniczenia i kontrowersje. *Med. Prakt. Ginek i Poł.* 2004;6(34):49-54.
39. Sobczuk A. Nowe techniki destrukcji endometrium – alternatywa dla histerektomii. *Przegląd Menopauzalny*, 2004;3:66-71.
40. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005 6-12;366(9484):491-505.
41. Krajowa Baza Danych Nowotworowych. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie, www.onkologia.org.pl
42. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
43. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-17.
44. Sajdak S, Moszyński R. Rozrosty endometrium – rozpoznawanie i leczenie. W: Sajdak S, Skrzypczak J. (red.) *Endometrium. Modulacja, rozwój, zanik*. Blackhorse, Warszawa 2004; 8: 65 – 74.
45. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol*. 2000;13(3):295-308.
46. Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, Mariani A, Dowdy SC. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(1):97-112.

47. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;106(2):413-25.
48. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, Delgado G, Kurman RJ. Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(6):600-10.
49. Longacre TA, Kempson RL, Hendrickson MR. Endometrial hyperplasia, metaplasia and carcinoma. In: Fox H, Wells M (eds). *Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology*, 4th edn. Churchill Livingstone: New York, 1995, 421–510
50. Ohkawara S, Jobo T, Sato R, Kuramoto H. Comparison of endometrial carcinoma coexisting with and without endometrial hyperplasia. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21(6):573-7.
51. Malkowska – Walczak B, Michalak M, Przybylski M, Pietryga M, Kędzia W, Nowak – Markwitz E, Spaczyński M. *Onkologia ginekologiczna. Zastosowanie ultrasonografii w diagnostyce nowotworów macicy.* W: Pietryga M, Brązert J. (red.) *Podstawy praktycznej ultrasonografii w ginekologii i położnictwie.* Exemplum, Poznań, 2009:127-141.
52. Gabryś MSt, Siejkowski R. Leczeni operacyjne raka endometrium. W: Markowska J. red. *Ginekologia onkologiczna.* Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2006. T. 2: 740-748.
53. Kornafel J, Szelachowska J, Bojarowska K. Rola radioterapii w leczeniu raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. red. *Ginekologia onkologiczna.* Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2006. T. 2: 752-758.

54. Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1234-41.
55. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004 Mar;92(3):744-51.
56. Póka R, Szluha K, Lampé L, Urbancsek H, Borsos A. The role of preoperative brachytherapy as an adjunct to surgery and postoperative radiotherapy in the treatment of stage I endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 Oct;92(2):241-9.
57. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf
58. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 1;22(11):2159-66.
59. Mądry R. Chemioterapia raka błonyśluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. red. *Ginekologia onkologiczna*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2006. T. 2: 749-751.
60. Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Georgoulas V, Mouloupoulos LA, Aravantinos G, Gika D, Karpathios S, Stamatelopoulos S. Paclitaxel and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: long-term results of a phase II multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2000 Jul;78(1):52-7.

61. Jakimiuk AJ, Grzybowski W. Leczenie hormonalne raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. red. Ginekologia onkologiczna. Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2006. T. 2:759-765.
62. Stachowicz N, Morawska D, Kotarski J. Metody obrazowania endometrium, W: Sajdak S, Skrzypczak J. (red.) Endometrium. Modulacja, rozwój, zanik. Blackhorse, Warszawa 2004; 41-52.
63. Randelzhofer B, Prömpeler HJ, Sauerbrei W, Madjar H, Emons G. Value of sonomorphological criteria of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: a multivariate analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Jan;19(1):62-8.
64. Weber G, Merz E, Bahlmann F, Rösch B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Oct;12(4):265-70.
65. Dańska A, Szperek D, Kedzia H, Spaczyński M. [Doppler ultrasonography for detection of pathologic changes in uterine body endometrium]. *Ginekol Pol.* 1997 Dec;68(12):604-9.
66. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 May;172(5):1488-94.
67. Spaczyński M (red.) *Onkologia ginekologiczna.* Urban & Partner, Wrocław 1997, 208.
68. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Oct;24(5):558-65.

69. Sawicki W, Śpiewankiewicz B, Stelmachów J, Cendrowski K. Color Doppler assessment of blood flow in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(3):279-84.
70. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. The interobserver reliability of three-dimensional power Doppler data acquisition within the female pelvis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 May;23(5):501-508.
71. Pietryga M, Łysikiewicz A. Sonohisterografia. W: Pietryga M, Brązert J. (red.) *Podstawy praktycznej ultrasonografii w ginekologii i położnictwie. Exemplum,* Poznań, 2009: 101-106.
72. Olson MC, Posniak HV, Tempany CM, Dudiak ChM. MR imaging of the female pelvic region. *RadioGraphics.* 1992;12(3):445-465.
73. Martius G. Małe zabiegi ginekologiczne. W: Martius G. (red.) *Operacje ginekologiczne.* Urban & Partner. Wrocław 2000: 13-66.
74. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril.* 2001 Aug;76(2):350-7.
75. Wilczak M, Woźniak J, Sajdak S, Cwojdzński M. Wskazania i przeciwwskazania do zabiegów histeroskopowych. W: Sajdak S. (red.) *Histeroskopia.* Urban & Partner, Wrocław, 2000:18-19.
76. Wilczak M, Opala T, Skrzypczak J, Sajdak S. Technika badania histeroskopowego. W: Sajdak S. (red.) *Histeroskopia.* Urban & Partner, Wrocław, 2000:26-29.
77. Sajdak S, Woźniak J, Wilczak M. Powikłania w histeroskopii. W: Sajdak S. (red.) *Histeroskopia.* Urban & Partner, Wrocław, 2000:102-105.

78. Nowak – Markwitz E. Przydatność badań przesiewowych w onkologii ginekologicznej. *Med prakt. Gin i poł.* 2006;6(46):57-66.
79. Zatoński W. Europejski kodeks walki z rakiem. Centrum onkologii – Instytut, Warszawa 2007: 111-117.
80. Garuti G, Sambruni I, Cellani F, Garzia D, Alleva P, Luerti M. Hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in postmenopausal women with uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999 Apr;65(1):25-33.
81. Loverro G, Bettocchi S, Cormio G, Nicolardi V, Greco P, Vimercati A, Selvaggi L. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *Maturitas.* 1999 Oct 24;33(2):139-44.
82. Hunter DC, McClure N. Abnormal uterine bleeding: an evaluation endometrial biopsy, vaginal ultrasound and outpatient hysteroscopy. *Ulster Med J.* 2001 May;70(1):25-30.
83. Yela DA, Ravacci SH, Monteiro IM, Pereira KC, Gabiatti JR.[Comparative study of transvaginal sonography and outpatient hysteroscopy for detection of pathologic endometrial lesions in postmenopausal women]. *Rev Assoc Med Bras.* 2009 Sep-Oct;55(5):553-6.
84. Litta P, Merlin F, Saccardi C, Pozzan C, Sacco G, Fracas M, Capobianco G, Dessole S. Role of hysteroscopy with endometrial biopsy to rule out endometrial cancer in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Maturitas.* 2005 Feb 14;50(2):117-23.
85. Tinelli R, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A, Tinelli A. The role of hysteroscopy with eye-directed biopsy in postmenopausal women with uterine bleeding and endometrial atrophy. *Menopause.* 2008 Jul-Aug;15(4 Pt 1):737-42.

86. Kebaili S, Dhouib M, Chaabane K, Chtioui A, Amouri H, Ben Ayed B, Guermazi M. [Exploration of post-menopausal uterine bleeding. Hysteroscopy-histology correlation in 94 cases]. *Sante*. 2010 Apr-Jun;20(2):99-104. Epub 2010 Aug 6.
87. Giusa-Chiferi MG, Gonçalves WJ, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Bortoletto CC, de Lima GR. Transvaginal ultrasound, uterine biopsy and hysteroscopy for postmenopausal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996 Oct;55(1):39-44.
88. Goldstein SR. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul;201(1):5-11.
89. Davidson KG, Dubinsky TJ. Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal vaginal bleeding. *Radiol Clin North Am*. 2003 Jul;41(4):769-80.
90. Spicer JM, Siebert I, Kruger TF. Postmenopausal bleeding: a diagnostic approach for both private and public sectors. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;61(3):174-8. Epub 2006 Feb 9.
91. Haller H, Matecijić N, Rukavina B, Krasević M, Rupčić S, Mozetic D. Transvaginal sonography and hysteroscopy in women with postmenopausal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996 Aug;54(2):155-9.
92. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Dec;80(12):1131-6.
93. Deckardt R, Lueken RP, Gallinat A, Möller CP, Busche D, Nugent W et al. Comparison of transvaginal ultrasound, hysteroscopy, and dilatation and curettage in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding and intrauterine pathology in

- perimenopausal and postmenopausal women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002 Aug;9(3):277-82.
94. Sajdak S, Michalska M, Kedzia H, Spaczyński M. [Usefulness of transvaginal ultrasound and hysteroscopy in diagnosing endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma]. *Ginekol Pol.* 1993 Sep;64(9):431-7.
95. Bedner R, Rzepka-Górska I. Hysteroscopy with directed biopsy versus dilatation and curettage for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in perimenopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28(5):400-2.
96. Śpiewankiewicz B, Stelmachów J, Sawicki W. Rozrosty patologiczne endometrium – weryfikacja histeroskopowa rozpoznań. *Gin Pol.* 1994;65(6A):38.
97. Van Herendael B, Slangen T, Martens P. Operative endoscopy-practical aspects. Gyntech, Antwerpen, 1991.
98. Shaw R. Operacje najmniejszego dostępu w ginekologii – problemy dydaktyczne. *Wiad. Pol.-Gin.* 1996;1,;5.
99. de Sousa Damião R, Lopes RG, Dos Santos ES, Lippi UG, da Fonseca EB. Evaluation of the risk of spreading endometrial cell by hysteroscopy: a prospective longitudinal study. *Obstet Gynecol Int.* 2009;2009:397079. Epub 2009 May 25.
100. Cicinelli E, Tinelli R, Colafoglio G, Fortunato F, Fusco A, Mastrolia S, Risk of long-term pelvic recurrences after fluid minihysteroscopy in women with endometrial carcinoma: a controlled randomized study. *Menopause.* 2010 May-Jun;17(3):511-5.
101. Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S, Messini CI, Valachis A, Messinis IE. Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Feb;20(2):261-7.

102. Revel A, Tsafirir A, Anteby SO, Shushan A. Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial cancer cells? *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Apr;59(4):280-4.
103. Lo KW, Cheung TH, Yim SF, Chung TK. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma using carbon dioxide and normal saline: a retrospective study. *Gynecol Oncol.* 2002 Mar;84(3):394-8.