

Przydatność ultrasonograficznego pomiaru grubości *endometrium* w wykrywaniu patologii błony śluzowej macicy u kobiet z nieprawidłowymi krwawieniami macicznymi w okresie peri- i postmenopauzy

Usefulness of ultrasound *endometrium* thickness measurement in diagnosis of *endometrium* pathology in women with abnormal peri- and postmenopausal bleeding

Pięta Wojciech¹, Radowski Stanisław²

¹ Oddział Ginekologiczno – Położniczy, Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

² Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy była ocena przydatności ultrasonograficznego pomiaru grubości *endometrium* u kobiet w okresie peri- i postmenopauzy z nieprawidłowymi krwawieniami macicznymi w rozpoznawaniu patologii błony śluzowej macicy.

Materiał i metody: 182 pacjentki, u których pobrano *endometrium* do badania, podzielono na 6 grup według rozpoznania histopatologicznych. Analizowano związek między grubością *endometrium*, a rozpoznaniem histopatologicznym.

Wyniki: Stwierdzono szerokie i częściowo pokrywające się zakresy grubości *endometrium* w badanych grupach. W grupie kobiet z rozpoznaniem raka *endometrium* najwyższe były zarówno wartości maksymalne jak i średnie grubości *endometrium*. Istotna statystycznie była różnica średniej grubości *endometrium* pomiędzy grupą raka i hiperplazji, a pozostałymi grupami. Wartość odcięcia mierzonej ultrasonograficznie grubości *endometrium* dla wykluczenia raka *endometrium* wyniosła 9mm.

Wnioski: Zastosowanie ultrasonograficznego pomiaru grubości *endometrium* nie jest wystarczające dla zwiększenia efektywności wykrywania patologii *endometrium* u kobiet w okresie peri- i postmenopauzy z nieprawidłowymi krwawieniami z jamy macicy.

Należy poszukiwać nowych sposobów nieinwazyjnego wykrywania patologii błony śluzowej macicy.

Key words: **nowotwory *endometrium* / hiperplazja *endometrium*** /

Adres do korespondencji:

Wojciech Pięta
Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie, Oddział Ginekologiczno-Położniczy
04-795 Warszawa, ul. Bursztynowa 2,
tel. 22 4735335;
e-mail wpieta2@wp.pl

Otrzymano: 10.12.2008
Zaakceptowano do druku: 15.05.2009

Abstract

Objective: Aim of the study was to assess the usefulness of ultrasound endometrial thickness measurement in the diagnosis of endometrial pathology in women with abnormal peri- and postmenopausal bleeding.

Material and methods: Material included 182 patients whose endometrium sample was obtained for analysis. Patients were divided into six groups according to histological findings.

Results: Correlation between thickness of endometrium and histological diagnostic was sought. Wide and partially covered range of endometrium thickness were found in the observed groups. In carcinoma group the highest were maximal and average values. The difference in average thickness of endometrium in carcinoma and hyperplasia groups when compared to the remaining groups proved to be statistically significant. A value of cut down ultrasound measured endometrial thickness to exclude endometrial cancer was 9mm.

Conclusion: Ultrasound measurement of endometrial thickness is not sufficient to increase effectiveness of endometrial pathology diagnosis in women with abnormal peri- and postmenopausal bleeding.

Key words: **endometrial neoplasms / endometrial hyperplasia / endometrial /**

Wstęp

Rozpoznanie patologii *endometrium* u kobiet w okresie peri- i postmenopauzy w klasycznej ginekologii opiera się na histologicznej analizie mikroskopowej materiału pobranego z jamy macicy. Najczęstszym wskazaniem do wdrożenia tego postępowania jest wystąpienie nieprawidłowego krwawienia z narządów płciowych.

W warunkach polskich najczęściej stosowanymi metodami uzyskiwania błony śluzowej do oceny histopatologicznej są diagnostyczne wyłżeczki jamy macicy oraz coraz szerzej stosowana histeroskopia. Wszystkie inwazyjne metody diagnostyczne budzą zrozumiałą niechęć pacjentek oraz niosą za sobą ryzyko powikłań. Wprowadzenie ultrasonografii, szczególnie zaś ultrasonografii transwaginalnej pozwoliło na nieinwazyjną ocenę narządów płciowych przed wdrożeniem postępowania inwazyjnego.

Cel pracy

Ocena przydatności ultrasonograficznego pomiaru grubości *endometrium* u kobiet w okresie peri- i postmenopauzy z nieprawidłowymi krwawieniami macicznymi w rozpoznawaniu patologii błony śluzowej macicy.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiły 182 pacjentki w okresie peri- i postmenopauzy hospitalizowane z powodu nieprawidłowych krwawień macicznych w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Warszawie w latach 1998-2001 – 156 pacjentek, w Klinice Nowotworów Narządu Rodnego Kobiet Instytutu Onkologii w latach 1999-2001 – 14 pacjentek oraz w Szpitalu Powiatowym w Pruszkowie w latach 1999-2001 – 12 pacjentek. Pacjentki nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej.

Pacjentki podzielono na 6 grup według rozpoznań histopatologicznych (podział według Kurmana) materiału uzyskanego drogą biopsji endometrialnej, diagnostycznego wyłżeczki jamy macicy lub histeroskopii. (Tabela I).

Średnią wieku pacjentek w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli II.

Wyszukano w dokumentacji szpitalnej ultrasonogramy pacjentek wykonane w czasie badania sondą dopochwową w przekroju podłużnym macicy. Badania wykonywane były przy pomocy następujących aparatów ultrasonograficznych: ATL HDI 1500, Sonoline 3200. Sonogramy skanowano przy użyciu skanera SNAPSCAN 1212 o rozdzielczości 300 dpi, 256 odcieniach szarości, z widoczną linijką pomiarową generowaną przez aparat ultrasonograficzny. Pomiarów dokonywano na skanach sonogramów w oparciu o skalę linijki otrzymując rzeczywiste wartości badanego parametru. Dzięki temu unikano prawdopodobnych błędów pomiarowych (*interobserver bias*) oraz umożliwiono to przeprowadzenie pomiarów założonego parametru u wszystkich badanych kobiet według tych samych zasad.

Sonogramy kwalifikowano do analizy stosując następujące kryteria: sonogram przekroju podłużnego macicy z widocznym przekrojem podłużnym *endometrium* od dna macicy do ujścia wewnętrznego szyjki macicy. Mierzono grubość błony śluzowej macicy.

Dla badanego parametru wyznaczono dla analizowanych grup pacjentek wartości średnie i ich błędy z rozkładu normalnego oraz zakresy ich zmienności. Zastosowano analizę wariancji (Anova) do określenia istotności różnic rozkładów tych parametrów zarówno w obrębie wszystkich sześciu analizowanych grup jak i pierwszych pięciu grup z wyłączeniem grupy pacjentek z rozpoznaniem atrofii *endometrium*. Dla grubości *endometrium* wynik analizy wariancji z testu F-Snedecora był pozytywny. Wyznaczano istotność różnic pomiędzy grupami testem t-Studenta.

Wyniki

W tabeli I przedstawiono zakresy oraz średnie grubości błony śluzowej w badanych grupach. Największe różnice stwierdzono w średniej grubości *endometrium*. W grupie pacjentek z rozpoznaniem raka *endometrium* najwyższe były zarówno wartości maksymalne (39,3mm) jak i wartości średnie (20,9mm).

Tabela I. Grubość *endometrium* w badanych grupach.

| Numer grupy | Obraz <i>endometrium</i> | Liczba badanych | Grubość <i>endometrium</i> u badanych [mm] | | | | t-Studenta* | |
|-------------|--------------------------|-----------------|--|-------------|--------------|------|-------------|-----------|
| | | | zakres | średnia | ± | błąd | | |
| 1 | Rak | 27 | 9,5 | 39,3 | 20,92 | ± | 1,75 | 4,53** |
| 2 | Hiperplazja | 27 | 10,0 | 33,0 | 16,87 | ± | 0,95 | 3,88** |
| 3 | IRP | 30 | 3,8 | 15,0 | 9,46 | ± | 0,49 | -4,22*** |
| 4 | Proliferacja | 38 | 3,1 | 15,8 | 8,43 | ± | 0,49 | -5,60*** |
| 5 | Sekrecja | 30 | 4,7 | 15,8 | 9,64 | ± | 0,51 | -3,90*** |
| | Ogółem grupy 1-5 | 152 | 3,1 | 39,3 | 12,59 | | 0,56 | |
| 6 | Atrofia | 30 | 1,8 | 10,0 | 4,51 | ± | 0,36 | -12,17*** |

* – względem średniej z grup 1-5

** istotnie wyższa średnia

*** istotnie niższa średnia

W grupie hiperplazji wcześniej wymienione wartości wyniosły odpowiednio 33mm i 16mm. W następnych grupach zaobserwowano stopniowy spadek średniej wartości grubości *endometrium* do najmniejszych w grupie atrofii błony śluzowej. Istotna statystycznie była różnica średniej grubości *endometrium* pomiędzy grupą raka *endometrium* i hiperplazji błony śluzowej macicy, a pozostałymi grupami. Średnie grubości *endometrium* w tych grupach wykazują statystycznie znamienne większe wartości w porównaniu z wartościami we wszystkich pozostałych grupach. W grupach nieregularnej proliferacji, proliferacji i sekrecji obserwujemy prawie identyczne wartości średnie jak i zakresy grubości *endometrium*. Wartości średnie grubości *endometrium* grupy atrofii są znacząco niższe w porównaniu z wartościami we wszystkich innych grupach, jednakże zakresy grubości *endometrium* pokrywają się częściowo z zakresami grubości *endometrium* innych grup. Wartość odcięcia grubości *endometrium* dla wykluczenia raka *endometrium* wyniosła 9mm. (Tabela I).

Współczynnik korelacji rozpoznania histopatologicznego i średniej grubości *endometrium* $r \leq 0,64$ nie był istotny statystycznie. (Tabela I).

Wartość 10mm grubości *endometrium* występuje we wszystkich grupach. Zakres wartości od 10 do 15mm nie występuje tylko w grupie atrofii. (Tabela I).

Przedstawiony na rycinie 1a rozkład procentowy i na rycinie 1b rozkład centylowy badanych grup bardziej obrazowo przedstawia zależność grubości *endometrium* w zależności od rozpoznania histopatologicznego. Grubość *endometrium* większa lub równa 16,5mm daje stu procentową swoistość dla raka *endometrium* i hiperplazji błony śluzowej. Czulość podziału przy przyjęciu takiej wartości odcięcia grubości błony śluzowej mierzonej ultrasonograficznie wynosi 53,7%. (Tabela III).

Dyskusja

Ultrasonografia dopochwowa posiada znaczną przewagę nad inwazyjnymi sposobami oceny *endometrium*, ponieważ jest badaniem dobrze tolerowanym przez pacjentki i praktycznie pozbawionym powikłań [1].

Tabela II. Średnia wieku pacjentek w badanych grupach.

| Numer grupy | Obraz <i>endometrium</i> | Średnia wieku |
|-------------|---------------------------|---------------|
| 1 | Rak | 59,07 |
| 2 | Hiperplazja | 50,96 |
| 3 | Nieregularna proliferacja | 50,00 |
| 4 | Proliferacja | 53,45 |
| 5 | Sekrecja | 49,57 |
| | Ogółem grupy 1-5 | 52,56 |
| 6 | Atrofia | 56,63 |

Tabela III. Czulość podziału Et przy swoistości 100%.

| Podział Et | Rak i hiperplazja | Pozostałe grupy |
|------------|-------------------|-----------------|
| < 16,5mm | 25 | 128 |
| ≥ 16,5mm | 29 | 0 |
| czulość % | 53,7±7,4 | |

Et – grubość *endometrium*

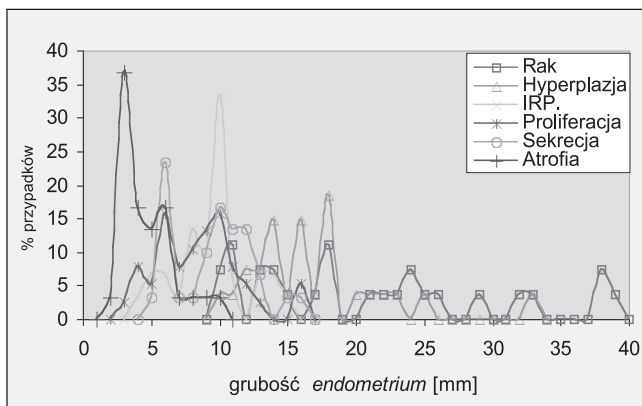
W części przypadków podczas inwazyjnego zabiegu diagnostycznego wykonywanego z powodu krwawienia macicznego nie udaje się pobrać materiału z jamy macicy z powodu zwężenia kanału szyjki lub zaawansowanej atrofii błony śluzowej macicy. Podczas nawrotu krwawień pacjentki narażone są na wielokrotne próby biopsji [2].

Stwierdzenie w badaniu ultrasonograficznym prawidłowej grubości błony śluzowej mogło by pozwolić na zaniechanie wielokrotnego wykonywania procedur zabiegowych.

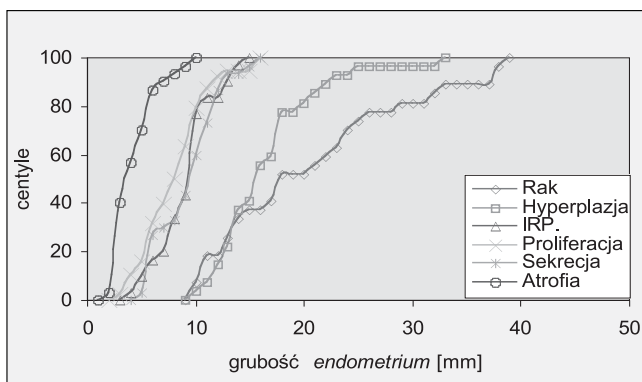
W trzech ostatnich dziesięcioleciach przeprowadzono intensywne badania mające na celu ustalenie wartości odcięcia grubości *endometrium* mierzonej ultrasonograficznie przy której można by wykluczyć patologię błony śluzowej macicy (głównie raka *endometrium*). W pracy Fleischer'a z 1986 roku obejmującej 38 kobiet z krwawieniami pomenopauzalnymi grubość *endometrium* wykluczająca raka wyniosła 5mm [3].

W meta-analizie opublikowanej w 1998 roku przez Smith-Bindmana i wsp. przyjęto wartość odcięcia sonograficznie mierzonej grubości *endometrium* na poziomie 5mm [4]. Stwierdzono 96% współczynnik wykrywalności przy 39% wynikach fałszywie pozytywnych. Na tej podstawie autorzy wnioskują, że zastosowanie ultrasonograficznych pomiarów grubości *endometrium* może pozwolić na identyfikację grupy pacjentek z krwawieniem pomenopauzalnym, u których można zaniechać wyłączenia jamy macicy.

Prawdziwość powyższego wniosku podważają autorzy amerykańscy w meta-analizie z kwietnia 2002 roku. Praca oparta jest na materiale analizowanym przez Smith-Bindmana i wsp. Wyłączone zostały z badania te prace, których autorzy nie odpowiedzieli na wysłany kwestionariusz uzupełniający.



Rycina 1a. Rozkład grubości błony śluzowej macicy w zależności od rozpoznania histopatologicznego.



Rycina 1b. Centylowy rozkład grubości *endometrium* dla poszczególnych rozpoznań.

Wyniki otrzymane nie różnią się od wyników grupy Smith-Bindmana, jednakże autorzy stwierdzają, że 4% wyników fałszywie negatywnych nie można zaakceptować. Dalej autorzy uznają, że żaden inwazyjny test nie wykrywa wszystkich przypadków raka *endometrium*. Procent fałszywie ujemnych wyników dla biopsji endometrialnej wynosi 5-15%, a dla diagnostycznego wyłączenia jamy macicy 5-10%. Wyników nie poprawia wcześniejsze zastosowanie ultrasonografii dopochwowej [5].

Z punktu widzenia lekarza klinicysty interpretującego wyniki badań ultrasonograficznych najważniejszą informacją jest wartość odcięcia grubości *endometrium*, która pozwala wykluczyć raka *endometrium*. Znajomość zakresów grubości *endometrium* dla poszczególnych typów rozpoznań histologicznych błony śluzowej macicy mogło by wzbogacić postępowanie diagnostyczno-lecznicze.

Według Fleischera grubość *endometrium* w fazie proliferacji mieści się w przedziale od 4 do 8mm, w fazie sekrecji od 7 do 12mm, w przypadku łagodnych patologii *endometrium* od 6 do 14mm, zaś przypadku złośliwych rozrostów od 12 do 20mm. *Endometrium* atroficzne cechuje się grubością 4-5mm [6]. W pracy Granberga i wsp. w grupie pacjentek z krwawieniem pomenopauzalnym *endometrium* atroficzne występuje w największym procencie przy grubości *endometrium* od 1-4mm, lecz występuje także w grupie o grubościach 5-8mm oraz powyżej 8mm [7]. Odwrotnie hiperplazja występuje najczęściej przy grubościach *endometrium* powyżej 8mm, jednakże to rozpoznanie spotykamy także w próbkach histopatologicznych pobranych u kobiet z grup z *endometrium* 5-8mm i 1-4mm. Nie stwierdzono w tej pracy obecności raka *endometrium* w grupie o grubościach *endometrium* 1-4mm. Najwięcej przypadków raka błony śluzowej zanotowano przy grubości *endometrium* powyżej 8mm. Średnie grubości *endometrium* atroficznego w pracy Levina i wsp. dochodzą do 6-8mm, jednakże 15% przypadków zanikowego *endometrium* posiada grubość powyżej 8mm. W dalszej części pracy autorzy stwierdzają, że przy grubości *endometrium* powyżej 8mm znacznie wzrasta ryzyko hiperplazji i raka *endometrium* [8]. W przedstawionej pracy otrzymano zbliżone wartości grubości *endometrium* w poszczególnych typach rozpoznań histologicznych do spotykanych w piśmiennictwie, lecz uzyskano znacznie szersze zakresy zmienności. Z wyników zaprezentowanego badania oraz przytaczanego piśmiennictwa wynika, że grubości *endometrium* przy różnych rozpoznaniach histopatologicznych w dość szerokich przedziałach pokrywają się. Z tego względu nie udaje się przyporządkować danej grubości *endometrium* do konkretnego rozpoznania histopatologicznego.

W prezentowanej pracy wartość odcięcia ultrasonograficznie mierzonej grubości *endometrium* dla raka błony śluzowej macicy wyniosła 9mm, ale stuprocentową czułość dla raka i hiperplazji *endometrium* stwierdzono dla grubości *endometrium* powyżej 16,5mm. Obniżanie wartości odcięcia grubości *endometrium* zwiększa wykrywalność raka i hiperplazji, ale zwiększa ilość wyników fałszywie pozytywnych. Skutkuje to zwiększeniem ilości niepotrzebnych procedur zabiegowych. Przyjęcie nawet bardzo niskiej wartości odcięcia na przykład jak w omawianej powyżej meta-analizie Smith-Bindmana i wsp. daje wprawdzie 96% wykrywalności ale także blisko 40% wyników fałszywie pozytywnych [4].

Analiza grubości *endometrium* mierzonej ultrasonograficznie (wartości odcięcia oraz zakresów grubości dla poszczególnych rozpoznań histologicznych) nie jest wystarczająca dla zwiększenia efektywności postępowania diagnostycznego i dlatego większość autorów uważa za konieczne poszukiwanie nowych kryteriów wykrywania patologii *endometrium*.

Przykładem poszukiwań nowych metod oceny patologii *endometrium* prowadzonych przez polskich autorów jest komputerowa analiza obrazu błony śluzowej macicy u kobiet w menopauzie przedstawiona w pracy Dec i wsp. [9].

Inny, nowoczesny sposób oceny patologii *endometrium* u kobiet z krwawieniami w okresie pomenopauzalnym przy pomocy pomiarów przepływów w tętnicach macicznych i naczyniach *endometrium* z użyciem techniki *power-angio Doppler* przedstawili w swojej pracy Englert-Golon i wsp. [10].

Wnioski

1. Zastosowanie ultrasonograficznego pomiaru grubości *endometrium* nie jest wystarczające dla zwiększenia efektywności wykrywania patologii *endometrium* u kobiet w okresie peri- i postmenopauzy z nieprawidłowymi krwawieniami macicznymi.
2. Należy poszukiwać nowych sposobów nieinwazyjnego wykrywania patologii błony śluzowej macicy.

Piśmiennictwo

1. Weber A, Belinson J, Bradley L, [et al.]. Vaginal ultrasonography versus endometrial biopsy in women with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1997, 177, 924-929.
2. Feldman S, Shapter A, Welch W, [et al.]. Two-year follow-up of 263 patients with post/perimenopausal vaginal bleeding and negative initial biopsy. *Gynecol Oncol.* 1994, 55, 56-59.
3. Fleischer A, Kalemeris G, Machin J, [et al.]. Sonographic depiction of normal and abnormal endometrium with histopathologic correlation. *J Ultrasound Med.* 1986, 5, 445-452.
4. Smith-Bindman M, Kerlikowske K, Feldstein V, [et al.]. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA.* 1998, 280, 1510-1517.
5. Tabor A, Watt H, Wald N. Endometrial Thickness as a Test for Endometrial Cancer in Women With Postmenopausal Vaginal Bleeding. *Obstet Gynecol.* 2002, 99, 663-670.
6. Fleisher A, Appelbaum M, Parsons A. Transvaginal sonography of the normal endometrium. In: *Ultrasound and the endometrium*. Ed. Fleisher A, Kurjak A, Granberg S. New York, London: *The Parthenon Publishing Group*, 1997, 1-16.
7. Granberg S, Ylostalo P, Wikland M, [et al.]. Endometrial sonographic et histologic findings in women with and without hormonal replacement therapy suffering from postmenopausal bleeding. *Maturitas.* 1997, 27, 35-40.
8. Levine D, Gosink B, Johnson L. Change in endometrial thickness in postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Radiology.* 1995, 197, 603-608.
9. Dec G, Strzelecki M, Sierszowski P, [i wsp.]. Komputerowa analiza obrazu ultrasonograficznego błony śluzowej macicy u kobiet w menopauzie. *Ginekol Pol.* 2006, 77, 908-913.
10. Englert-Golon M, Szperek D, Moszyński R, [i wsp.]. Wartość diagnostyczna oceny przepływu krwi przy pomocy techniki „power-angio” doppler w tętnicach macicznych oraz naczyniach *endometrium* u kobiet z krwawieniami w okresie pomenopauzalnym. *Ginekol Pol.* 2006, 77, 759-763.

V Kongres Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patologii Szyjki Macicy

12th Congress of the International College of Out-patient Gynecology

K R A K Ó W

**15-18 października
2009**

- Nowości przydatne w codziennej praktyce
ginekologiczno-położniczej
- Interesujące wykłady
- Warsztaty z kolposkopii i ultrasonografii
- Kurs kolposkopowy
w ramach warsztatów zakończony zostanie egzaminem
z certyfikatem
European Federation for Colposcopy (EFC)

Program, rejestracja i rezerwacja hoteli wraz ze specjalną ofertą cenową
dostępne na stronie internetowej:

www.icog-cracow.pl

Organizator Konferencji:

Klinika Ginekologii i Onkologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum
Kraków, ul. Kopernika 23
tel/ fax: +4812 424 85 84

e-mail: office@icog-cracow.pl