

Ocena przepływu krwi w tętnicach macicznych u chorych z rakiem endometrium przy wykorzystaniu ultrasonografii dopochwowej kolorowym Dopplerem

Dariusz Szpurek¹, Rafał Moszyński¹, Stefan Sajdak¹, Andrzej Roszak²

Wstęp. Badanie ultrasonograficzne z użyciem kolorowego Dopplera może służyć do wczesnego wykrycia ognisk angiogenezy, która poprzedza proces nowotworowy. Wielu autorów donosi o dużej przydatności tej metody w diagnostyce różnicowej guzów łagodnych i złośliwych. Wynika to z faktu, że rozrostom nowotworowym towarzyszy wzrost perfuzji naczyniowej, co znajduje odbicie w obniżeniu jakościowych parametrów przepływu. Analiza prędkości przepływu krwi w naczyniach tętnicznych w oparciu o wskaźnik oporu (RI), indeks pulsacji (PI), średnią maksymalną prędkość przepływu w cyklu (TAMV) daje możliwość obiektywizacji pomiarów dopplerowskich, co stanowi, że mogą one być porównywalne przy użyciu dowolnego aparatu. W pracy oceniano przepływ krwi w tętnicach macicznych u chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy.

Materiał i metodyka. Badania dopplerowskie w tętnicach macicznych wykonano u 58 chorych z rakiem endometrium, diagnozowanych i leczonych w Klinice Ginekologii Operacyjnej Katedry Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej w Poznaniu oraz w Oddziale Radioterapii Ginekologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu w czasie od 1 października 1994 r. do 1 marca 1999 r. Wiek pacjentek wahał się od 38 do 78 lat (średnio $56,2 \pm 18,5$). Grupę kontrolną stanowiło 75 kobiet z krwawieniami z narządów płciowych, diagnozowanych lub leczonych operacyjnie, u których stwierdzono prawidłowy wynik badania histopatologicznego błony śluzowej macicy. Wiek pacjentek w tej grupie wahał się od 46 do 71 lat. Badania przeprowadzono wykorzystując aparat ultrasonograficzny Aloka model 2000 z kolorowym Dopplerem i głowicą dopochwową o częstotliwości 5 MHz.

Wyniki. Zakres obserwowanych wartości indeksu pulsacji (PI) w grupie chorych z rakiem endometrium wynosił 0,68 do 2,74. Średnia i odchylenie standardowe PI w grupie chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy wynosiła $1,23 \pm 0,12$ i była istotnie statystycznie niższa ($p < 0,05$) od wartości stwierdzanej w grupie pacjentek z prawidłowym endometrium $3,36 \pm 1,04$. Podobną zależność zaobserwowano analizując wartości wskaźnika oporu (RI). W grupie chorych RI wahał się od 0,37 do 0,76, a w grupie kobiet z prawidłową błoną śluzową od 0,58 do 0,89. Średnia i odchylenie standardowe RI wynosiła $0,61 (0,09)$, natomiast w grupie kontrolnej były istotnie statystycznie wyższe $0,81 \pm 0,19$. Średnia wartość TAMV w grupie chorych z rakiem endometrium wynosiła $18,4 \pm 4,6$ i była istotnie statystycznie wyższa od wartości stwierdzanej w grupie pacjentek z prawidłową błoną śluzową $12,4 \pm 3,6$. Stwierdzono, że wraz ze wzrostem grubości błony śluzowej malały, w sposób znamieny statystycznie, wartości parametrów przepływu krwi RI i PI w badanych grupach pacjentek. Wartości TAMV nie różniły się istotnie statystycznie w odniesieniu do grubości endometrium.

Wnioski. U chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy stwierdza się obniżenie wartości jakościowych parametrów przepływu w tętnicach macicznych, co przemawia za zwiększoną perfuzją krwi w macicy u tych pacjentek. Wykładnikiem ilościowym obserwowanego zjawiska jest znamieny statystycznie wzrost średniej maksymalnej prędkości przepływu (TAMV). Grubość błony śluzowej trzonu macicy ma wpływ na wielkość przepływu w tętnicach macicznych w obu badanych grupach pacjentek. Opracowanie standardów przepływów dla prawidłowego i patologicznie zmienionego endometrium może stanowić cenną metodę wykrywczą dla rozrostów i raka endometrium.

Estimation of blood flow in uterine arteries using transvaginal colour Doppler ultrasonography in patients with endometrial carcinoma

Introduction. Transvaginal colour Doppler ultrasonography allows for the early detection of neoangiogenesis, which can be a sign of malignancy. Many authors report the value of this method in differential diagnosis of malignant and benign lesions, which results from the vascular perfusion increase accompanying a malignant hyperplasia and is reflected by diminished qualitative flow indexes. The analysis of blood flow speed wave shape in the examined vessels and the estimation of qualitative parameters of perfusion based on the resistance index (RI), pulsatility index (PI) and time-averaged maximum velocity

¹ Klinika Ginekologii Operacyjnej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Oddział Radioterapii Ginekologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu

(TAMV) allows to make Doppler measurements objective. The aim of the study was to estimate the uterine arteries blood flow in patients with endometrial carcinoma.

Material and methods. Transvaginal colour Doppler ultrasonography was carried out in 58 patients with endometrial carcinoma investigated and treated at the Division of Operative Gynaecology Department of Gynaecology and Obstetrics at the Karol Marcinkowski University of Medical Sciences in Poznan, Poland and at the Department of Gynaecological Radiotherapy of Wielkopolskie Oncology Centre in Poznan, Poland, between the 1st of October 1994 and the 1st of March 1999. The age of the patients varied between 38 and 78 years. The control group consisted of 75 women without any pathological changes in endometrium. The investigations were performed using the Aloka model 2000 ultrasonographic device with colour Doppler and with a transvaginal probe of 5 MHz frequency.

Results. The pulsatility index (PI) in the group of patients with endometrial carcinoma was between 0.68 and 2.74. The average and standard deviation of PI in this group was 1.23 ± 0.12 and was significantly lower ($p < 0,05$), than the value ascertained in the group without pathological changes in endometrium (3.36 ± 1.04). Similar dependences were observed analysing the resistance index (RI). RI in the examined group was between 0.37 and 0.76, while in the control group it was between 0.58 and 0.89. The average and standard deviation of RI was 0.61 ± 0.09 in the control group, and was significantly higher (0.81 ± 0.19) in the examined group. TAMV in the examined group was 18.4 (4.6) and was significantly higher, then the value of TAMV in the group of patients without endometrial carcinoma 12.4 ± 3.6 .

Conclusions. Significantly lower pulsatility indexes (PI), as well as the resistance index (RI) and higher time averaged maximum velocity (TAMV) was found in the group of patients with cancer. The correlation between endometrium thickness and uterine arteries blood flow quantity was observed in both groups. Creating the standards of uterine arteries blood flow velocity is a valuable detection method for endometrial hyperplasia and cancer.

Słowa kluczowe: rak endometrium, ultrasonografia dopochwowa, kolorowy Doppler

Key words: endometrial cancer, transvaginal ultrasonography, color Doppler

Zastosowanie techniki dopplerowskiej, stwarzającej możliwość jednoczesnego uzyskania obrazu rzeczywistego badanych struktur i przepływu krwi w skali barwnej, znajduje coraz szersze zastosowanie kliniczne w onkologii ginekologicznej [1, 2]. Powszechnie bowiem uważa się, że neowaskularyzacja poprzedza wzrost guza nowotworowego, a badanie z użyciem kolorowego Dopplera może służyć do wczesnego wykrycia ognisk angiogenezy, związanej z procesem nowotworowym [3, 4]. Wielu autorów donosi o dużej przydatności tej metody w diagnostyce różnicowej guzów łagodnych i złośliwych [5, 6]. Wynika to z faktu, że rozrostom nowotworowym towarzyszy wzrost perfuzji naczyniowej, co znajduje odbicie w obniżeniu jakościowych parametrów przepływu [7, 8]. Analiza prędkości przepływu krwi w naczyniach tętniczych w oparciu o wskaźnik oporu (RI), indeks pulsacji (PI), średnią maksymalną prędkość przepływu w cyklu (TAMV – *time averaged maximum velocity*) daje możliwość obiektywizacji pomiarów dopplerowskich i porównywania wyników uzyskanych przy wykorzystaniu różnych aparatów [9].

Celem pracy była analiza perfuzji w tętnicach macicznych u chorych z rakiem endometrium przy wykorzystaniu ultrasonografii dopochwowej z kolorowym Dopplerem.

Material i metodyka

Badaniami objęto 58 chorych z rakiem błony śluzowej macicy w stopniu klinicznego zaawansowania nowotworu od Ia do IV, diagnozowanych i leczonych w Klinice Ginekologii Operacyjnej Katedry Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej w Poznaniu oraz w Oddziale Radioterapii Ginekologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu w czasie od 1 października 1994 r. do 1 marca 1999 r. Kwalifikując do odpowied-

niego stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu, posługiwano się podziałem według FIGO z 1988 r. Wiek pacjentek wahał się od 38 do 78 lat (średnio $56,2 \pm 18,5$).

Tab. I. Zestawienie chorych, poddanych badaniu dopplerowskiemu, w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania raka błony śluzowej macicy

Stopień zaawansowania nowotworu	I	II	III	IV
Liczba chorych	36	16	4	2

U 53 chorych stwierdzono histologicznie raka gruczołowego (*adenocarcinoma*), u 3 pacjentek rozpoznano *adenocarcinoma*, a u 2 *carcinoma adenosquamosum*. Wśród raków gruczołowych stwierdzono następujące stopnie dojrzałości histologicznej: G₁ u 33 (62,3%) chorych, G₂ u 12 (22,6%) pacjentek. Raka łitego G₃ wykazano u 8 (15,1%) chorych.

Grupę kontrolną stanowiło 75 kobiet z krwawieniami z narządów płciowych, diagnozowanych lub leczonych operacyjnie, u których stwierdzono prawidłowy wynik badania histopatologicznego błony śluzowej macicy. Wiek pacjentek w tej grupie wahał się od 46 do 71 lat.

U każdej z pacjentek (w grupie z rakiem błony śluzowej macicy, przed wykonaniem diagnostycznego skrobienia ścian jamy macicy lub histeroskopii) wykonywano ocenę przepływu krwi w tętnicy macicznej metodą dopplerowską. Badania przeprowadzono, wykorzystując aparat ultrasonograficzny Aloka model 2000 z kolorowym Dopplerem i głowicą dopochwową o częstotliwości 5 MHz. Po uwidocznieniu tętnicy macicznej bocznie tuż przy macicy, rejestrowano kształt prędkości przepływu krwi i obliczano wartości wskaźnika oporu (RI) i indeksu pulsacji (PI) oraz analizowano średnią maksymalną prędkość przepływu w cyklu – TAMV [10]. W badaniach użyto filtrów wysokich częstotliwości 100–200 Hz, umożliwiających jednak ocenę przepływu krwi powyżej 5 cm/sek. Ocenę istotności statystycznej różnic między średnimi w badanych grupach przeprowadzono testem Cochran-Coxa, przyjmując poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Wyniki

W Tabeli II przedstawiono wartości jakościowych wskaźników przepływu, analizowanych w tętnicach macicznych u chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy i dla porównania u pacjentek z endometrium prawidłowym.

wynosiła $18,4 \pm 4,6$ i była wyższa od wartości stwierdzonej w grupie pacjentek z prawidłową błoną śluzową $12,4 \pm 3,6$ ($p < 0,05$).

Oceniano również wartości jakościowych parametrów przepływu krwi w tętnicy macicznej w badanych grupach w zależności od grubości endometrium (Tab. III).

Tab. II. Porównanie wartości parametrów przepływu krwi w tętnicy macicznej u chorych z rakiem endometrium i kobiet zdrowych

	Indeks pulsacji (PI)		Wskaźnik oporu (RI)		Średnia maksymalna prędkość przepływu – TAMV (cm/s)	
	Zakres wartości	Średnia i odchylenie standardowe	Zakres wartości	Średnia i odchylenie standardowe	Zakres wartości	Średnia i odchylenie standardowe
Chore z rakiem endometrium n=54	0,68 – 2,74	$1,23 \pm 0,12$	0,37 – 0,76	$0,61 \pm 0,09$	7,6 – 30,2	$18,4 \pm 4,6$
Kobiety z endometrium prawidłowym – grupa kontrolna n=75	1,72 – 5,24	$3,36 \pm 1,04$	0,58 – 0,89	$0,81 \pm 0,17$	2,4 – 22,6	$12,4 \pm 3,6$
Istotność statystyczna	p<0,05		p<0,05		p<0,05	

Zakres obserwowanych wartości indeksu pulsacji (PI) w grupie chorych z rakiem endometrium wynosił 0,68 do 2,74. Dla porównania, wielkości tego parametru w grupie kontrolnej wahały się od 1,72 do 5,24. Średnia i odchylenie standardowe wskaźnika pulsacji w grupie chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy wynosiła $1,23 \pm 0,12$ i była istotnie statystycznie niższa ($p < 0,05$) od wartości stwierdzonej w grupie pacjentek z prawidłowym endometrium $3,36 \pm 1,04$. Podobną zależność zaobserwowano, analizując wartości wskaźnika oporu (RI). Zakres stwierdzanych wartości parametru RI w grupie chorych wahał się od 0,37 do 0,76, a w grupie kobiet z prawidłową błoną śluzową od 0,58 do 0,89. Średnia i odchylenie standardowe wskaźnika oporu w grupie chorych z rakiem endometrium wynosiła $0,61 \pm 0,09$. Dla porównania, odpowiednie wartości tego wskaźnika w grupie kontrolnej – kobiet z prawidłową oceną histopatologiczną błony śluzowej trzonu macicy, były istotnie statystycznie wyższe $0,81 \pm 0,19$.

Różnice istotne statystycznie wykazano także, analizując średnią maksymalną prędkość przepływu w cyklach (TAMV) w obu badanych grupach pacjentek. Średnia wartość TAMV w grupie chorych z rakiem endometrium

Stwierdzono, że wraz ze wzrostem grubości błony śluzowej malały wartości parametrów przepływu krwi RI i PI w badanych grupach pacjentek. W grupie chorych z rakiem indeks PI dla grubości endometrium (10 mm) wynosił $1,18 \pm 0,12$; a wartość RI odpowiednio $0,58$ ($0,09$). Natomiast przy grubości błony śluzowej < 10 mm analogiczne wskaźniki obliczono na PI – $1,29 \pm 0,14$; RI – $0,64 \pm 0,14$. Różnice pomiędzy poszczególnymi grupami były znamienne statystycznie ($p < 0,05$). Z kolei w przypadku trzeciego ocenianego parametru – TAMV jego wartości nie różniły się istotnie statystycznie w badanych grupach pacjentek w odniesieniu do grubości endometrium.

Dyskusja

W ostatnich latach podjęto próby wykorzystania technik dopplerowskich do oceny przepływu krwi w naczyniach tętnicznych zmian nowotworowych. Wielu autorów donosi o dużej wartości tych badań w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i złośliwych [4, 6, 9, 11]. Związane jest to z wyizolowaniem przez Folkmana i wsp. czynnika neoangiogenezy (TAF – *tumor angiogenesis factor*), który indukuje tworzenie się nieprawidłowych naczyń guza [3]. Pato-

Tab. III. Analiza średnich wartości parametrów przepływu w zależności od grubości i oceny histopatologicznej błony śluzowej trzonu macicy

Grubość endometrium	Ocena histopatologiczna błony śluzowej trzonu macicy	PI	RI	TAMV cm/s
<10 mm	Prawidłowa	$2,32 \pm 0,19$	$0,84 \pm 0,09$	$11,8 \pm 4,4$
	Rak	$1,29 \pm 0,14$	$0,64 \pm 0,14$	$18,0 \pm 4,8$
≥ 10 mm	Prawidłowa	$2,08 \pm 0,22$	$0,81 \pm 0,15$	$13,0 \pm 3,2$
	Rak	$1,18 \pm 0,12$	$0,58 \pm 0,09$	$17,4 \pm 3,2$
	Istotność statystyczna	p<0,05	p<0,05	p<0,05

logiczna sieć krętych naczyń z dużą ilością kapilar, przecieków tętniczo-żylnych, może w efekcie prowadzić do zmian charakteru kształtu przepływu krwi i rzutować na zróżnicowanie w wartościach jakościowych wskaźników przepływu [1, 7]. Znalazło to potwierdzenie w wielu doniesieniach [2, 5, 6, 12].

W przedstawionych wynikach badań własnych stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie wartości jakościowych wskaźników przepływu w tętnicach macicznych w grupie chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy ($RI=0,61\pm 0,09$; $PI=1,23\pm 0,12$) w porównaniu z pacjentkami z endometrium prawidłowym w ocenie histopatologicznej. Natomiast wielkość średniej maksymalnej prędkości przepływu (TAMV) w tętnicy macicznej w grupie chorych z rakiem endometrium była znamienne statystycznie wyższa ($18,4\pm 4,6\text{cm/s}$) niż w grupie kontrolnej ($p<0,05$). Podobne zależności zaobserwowali także inni badacze [6]. W wynikach eksperymentu przeprowadzonego przez Hatę, wartość wskaźnika oporu w grupie chorych z rakiem błony śluzowej macicy wynosiła $RI - 0,535\pm 0,158$, a wśród pacjentek z prawidłowym endometrium $RI = 0,768\pm 0,075$ [2]. Nieznacznie wyższe wartości indeksu oporu opublikował Weiner [6]. Wielkość RI w analogicznych grupach badanych wynosiła odpowiednio $0,77\pm 0,03$ i $0,85\pm 0,08$ (dla $p<0,01$). Natomiast Sładkevičius analizując perfuzję krwi w tętnicach macicznych, podśluzówkowych i tętniczkach endometrium, nie zaobserwował istotnych statystycznie różnic w wartościach RI, PI i TAMV w badanych grupach pacjentek [9]. Autorzy ci stwierdzili, że najistotniejszą prognostycznie cechą w diagnostyce raka endometrium jest grubość błony śluzowej powyżej 14 mm. Obierając takie kryterium predykcyjne raka błony śluzowej trzonu macicy, uzyskali czułość metody 88% i swoistość 81%. Vuento, w oparciu o przeprowadzone badania na grupie 1074 kobiet w okresie pomenopauzalnym w wieku 57–61 lat, potwierdził wysoką czułość ultrasonografii dopochwowej w diagnostyce raka błony śluzowej trzonu macicy [13]. Autor ten wykazał jednak, że ocena dopplerowska nie polepsza w sposób znaczący wykrywalności stanów przedrakowych i raka endometrium. Weiner, analizując obecność neoangiogenezy w endometrium pacjentek z krwawieniami okołopomenopauzalnymi, stwierdził perfuzję w błonie śluzowej o grubości przekraczającej 5 mm u 83% chorych z rakiem, a u 46,3% kobiet z rozrostem endometrium [6]. Autor ten używał filtrów niskiej częstotliwości 100-200 Hz, które umożliwiają jednak obserwację przepływu przekraczającego 5 cm/sek. W badaniach własnych stwierdziliśmy znamienne statystycznie niższe wartości RI i PI w tętnicach macicznych w grupie pacjentek z grubością błony śluzowej powyżej 10 mm.

Wnioski

1. U chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy stwierdza się obniżenie wartości jakościowych parametrów przepływu w tętnicach macicznych, co przemawia za zwiększoną perfuzją krwi w macicy u tych pacjentek. Wykładnikiem ilościowym obserwowanego

zjawiska jest znamienne statystycznie wzrost średniej maksymalnej prędkości przepływu (TAMV).

2. Grubość błony śluzowej trzonu macicy ma wpływ na wielkość przepływu w tętnicach macicznych w obu badanych grupach pacjentek.
3. Opracowanie standardów przepływów dla prawidłowego i patologicznie zmienionego endometrium może stanowić cenną metodę wykrywczą dla rozrostów i raka endometrium.

Dr n. med. Dariusz Szperek

Klinika Ginekologii Operacyjnej
Katedry Ginekologii i Położnictwa
Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego
ul. Polna 33
60-535 Poznań

Piśmiennictwo

1. Fleischer AC, Kepple DM. Transvaginal color duplex sonography; clinical potentials and limitation. *Semin Ultrasound CT MRI* 1992; 13: 69-80.
2. Hata K i wsp. Transvaginal color Doppler imaging for hemodynamic assessment of reproductiv tract tumors. *Int J Gyneacol Obstet* 1991; 36: 301-308.
3. Folkman J, Watson K, Ingberg D i wsp. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339: 58-61.
4. Shimamoto K, Sakuma S, Ishigaki T. Intratumoral blood flow: evaluation with color Doppler echography. *Radiology* 1987; 165: 683-685.
5. Sheth S, Hamper UM, McCollum ME i wsp. Endometrial blood flow analysis in postmenopausal women: can it help differentiate benign from malignant causes of endometrial thickening? *Radiology* 1995; 195: 661-665.
6. Weiner Z, Beck D, Rottem S, Brandes JM i wsp. Uterine artery flow velocity waveforms and color flow imaging in women with perimenopausal and postmenopausal bleeding. Correlation to endometrial histopathology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 162-166.
7. Carter J, Saltzman A. Flow characteristics in Benign and malignant gynecologic tumors using transvaginal colour flow Doppler. *Obst Gyneacol* 1994; 83: 125.
8. Loverro G i wsp. Angiogenesis and endometrial carcinoma correlations with blood flow analysis by transvaginalcolor Doppler ultrasonography. *Minerva Gyneacol* 1998; 50: 83-87.
9. Sładkevičius P, Valentin L, Marsal K. Transvaginal gray-scale and Doppler ultrasound examinations of the uterus and ovaries in healthy postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gyneacol* 1995; 6: 81-90.
10. Kurjak A, Shalan H, Sosic A i wsp. Endometrial carcinoma in postmenopausal women: evaluation by transvaginal color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gyneacol* 1993; 169: 1597-1603.
11. Kedar RP, Cosgrove DO, Smith IE i wsp. Breast carcinoma: measurement of tumor response to primary medical therapy with color Doppler flow imaging. *Radiology* 1994; 190: 825-830.
12. Levit N, Thaler I, Rottem S. The uterus: a new look with transvaginal sonography. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 331-336.
13. Vuento MH, Pirhonen JP, Mäkinen JI i wsp. Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 14-20.

Otrzymano: 18 października 1999 r.
Przyjęto do druku: 10 stycznia 2000 r.