

Zastosowanie elastografii
w ocenie patologii narządów płciowych kobiety

Lek. Katarzyna Wartecka-Zielińska

Rozprawa doktorska

Promotor:
Prof. dr hab. med. Małgorzata Świątkowska-Freund

Katedra Perinatologii, Klinika Położnictwa
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med. Krzysztof Preis

Gdańsk 2019

Spis treści

1. Wstęp

- 1.1. Wprowadzenie
- 1.2. Elastografia i jej dotychczasowe zastosowanie
- 1.3. Diagnostyka ultrasonograficzna narządów płciowych kobiety
- 1.4. Patologia narządów płciowych kobiety
 - 1.4.1. Rozrost endometrium
 - 1.4.2. Rak endometrium
 - 1.4.3. Polipy endometrialne
- 1.5. Podsumowanie

2. Cel pracy

3. Materiał i metody

- 3.1. Grupa badana
- 3.2. Przeprowadzone badania ultrasonograficzne i elastograficzne
- 3.3. Kryteria włączenia i wyłączenia z analizy
- 3.4. Metody badawcze
- 3.5. Analiza danych
 - 3.5.1. Problemy badawcze
 - 3.5.2. Obliczenia statystyczne

4. Wyniki

- 4.1. Charakterystyka badanej grupy
 - 4.1.1. Wiek pacjentek
 - 4.1.2. Stan hormonalny pacjentek
 - 4.1.3. Przyczyna skierowania do zabiegu
 - 4.1.4. Wyniki badania ultrasonograficznego
 - 4.1.4.1. Szerokość endometrium
 - 4.1.4.2. Prawidłowa szerokość endometrium
 - 4.1.4.3. Unaczynienie endometrium
 - 4.1.4.4. Echogeniczność endometrium
 - 4.1.4.5. Całościowa ocena obrazu ultrasonograficznego endometrium.
 - 4.1.5. Wynik badania elastograficznego
 - 4.1.6. Wynik badania histopatologicznego
 - 4.1.7. Zastosowanie Tamoksifenu

4.2. Zależność pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego i elastograficznego wykonanego na aparacie Medison Accuvix, a wynikiem badania histopatologicznego

4.2.1. Zależność pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego oraz badania elastograficznego

4.2.2. Zależność pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego oraz histopatologicznego

4.2.3. Zależność pomiędzy obrazem ultrasonograficznym, indeksem elastograficznym oraz wynikiem badania histopatologicznego

4.3. Zależność pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego i elastograficznego wykonanego na aparacie Toshiba Aplio 400, a wynikiem badania histopatologicznego

4.3.1. Zależność pomiędzy wynikiem badania elastograficznego i ultrasonograficznego

4.3.2. Zależność pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego i histopatologicznego

4.3.3. Zależność pomiędzy obrazem ultrasonograficznym, indeksem elastograficznym oraz wynikiem badania histopatologicznego

4.4. Czułość i swoistość badania elastograficznego endometrium na aparacie Medison Accuvix V 10

4.4.1. Rozkład czułości i swoistości elastografii w wykryciu patologicznego wyniku histopatologicznego

4.4.2. Rozkład czułości i swoistości elastografii w wykryciu raka endometrium

4.5. Czułość i swoistość badania elastograficznego na aparacie Toshiba Aplio 400

4.5.1. Rozkład czułości i swoistości elastografii w wykryciu patologicznego wyniku histopatologicznego

4.5.2. Rozkład czułości i swoistości elastografii w wykryciu raka endometrium

4.6. Porównanie wyników oceny elastograficznej endometrium pomiędzy dwoma operatorami

4.6.1. Zgodność pomiędzy różnymi operatorami w badaniach elastograficznych na aparacie Medison Accuvix

4.6.2. Zależność pomiędzy wynikiem badania histopatologicznego i elastograficznego na aparacie Madison Accuvix V 10 dla operatora pierwszego

4.6.3. Zależność pomiędzy wynikiem badania histopatologicznego i elastograficznego na aparacie Madison Accuvix V 10 dla operatora drugiego

4.6.4. Zgodność pomiędzy różnymi operatorami w wynikach badań elastograficznych przeprowadzonych na aparacie Toshiba Aplio 400

4.6.5. Zależność pomiędzy wynikiem badania histopatologicznego i elastograficznego na aparacie Toshiba Aplio 400 dla operatora pierwszego

4.6.6. Zależność pomiędzy wynikiem badania histopatologicznego i elastograficznego na aparacie Toshiba dla operatora drugiego

5. Dyskusja

5.1. Wyniki badań ultrasonograficznych oraz elastograficznych

5.2. Metody pomiaru parametrów elastograficznych

5.3. Czułość i swoistość

5.4. Porównanie wyników badań elastograficznych wykonanych przez dwóch różnych operatorów

6. Wnioski

7. Streszczenie w języku polskim

8. Streszczenie w języku angielskim

9. Piśmiennictwo

Skróty

E – moduł Younga

DCIS (ang. ductal carcinoma in situ) – nieinwazyjny rak przewodowy gruczołu sutkowego

SI – (fr. *Système international d'unités*) Międzynarodowy Układ Jednostek Miar

N – współczynnik Poissona

G – sztywność materiału

Hz – Herc jednostka miary częstotliwości w układzie SI

ARFI (ang. acoustic radiation force impulse imaging) obrazowanie impulsem siły fali akustycznej

SWI – (ang. Shear Waves Induction) wzbudzenie falą ścianającą

MRE – (ang. Magnetic Resonance Elastography) elastografia rezonansu magnetycznego

PCO (ang. polycystic ovary syndrome) zespołu policystycznych jajników

AUB – (ang. abnormal uterine bleeding) nieprawidłowe krwawienia maciczne

FIGO – (ang. International Federation of Gynecology and Obstetrics) – Światowa Organizacja Ginekologii i Położnictwa

EIN - (ang. Endometrial Intraepithelial Neoplasia) wewnątrz nabłonkowa neoplazja endometrium

EIC (ang. Endometrial In Situ Carcinoma) rak endometrium in situ

SERM (ang. Selective Estrogen Receptor Modulator)

TK – tomografia komputerowa

MRI – (ang. magnetic resonance imaging) rezonans magnetyczny

G – (ang. grading) stopień zróżnicowania histologicznego

HER – (ang. human epidermal growth factor receptor 2) receptor ludzkiego czynnika wzrostu naskórka

3D – (ang. Three dimension) obrazowanie trójwymiarowe

1. Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Jednym z bardziej istotnych elementów badania przedmiotowego jest ocena konsystencji tkanek. Pozwala ona odróżnić zmienioną patologicznie tkankę od tkanki prawidłowej, albowiem konsystencja narządu badanego zmienia się pod wpływem zachodzących w nim procesów. Tkanki, w których dochodzi do zapalenia stają się bardziej ucieplone, przekrwione, jednocześnie zmieniając swoją konsystencję. Narządy, w których dochodzi do zmian marskich, degeneracyjnych stają się twardsze i bardziej spoiste. Cechy zmian narządowych palpacyjnie badalne, takie jak: ich ruchomość względem podłoża, spoistość, konsystencja świadczą pośrednio o charakterze zmiany oraz determinują postępowanie kliniczne. W analizie, którą przedstawiono poniżej skupiono się na ocenie struktury endometrium, którego nie da się ocenić zwykłym badaniem fizykalnym.

W badaniu ultrasonograficznym oceniamy obraz błony śluzowej macicy opisując jej szerokość, echogeniczność i unaczynienie.

Autorka pracy podjęła próbę zdiagnozowania, czy w ocenie ultrasonograficznej błony śluzowej macicy pomocne będzie sprawdzenie jej elastyczności wykonane dodatkowo podczas badania ultrasonograficznego przezpochwowego.

1.2 Elastografia i jej dotychczasowe zastosowanie

Elastografia to metoda diagnostyczna, polegająca na pomiarze właściwości mechanicznych tkanki przy pomocy ultradźwięków. Wykorzystuje ona odkształcenie - właściwość mechaniczną tkanki, która pojawia się pod wpływem zadziałania na nią bodźca zewnętrznego, na przykład w postaci ucisku lub bodźca wewnętrznego, który może być wywołany ruchem naczyń krwionośnych zasilających badany region.

Metoda ta umożliwia ocenę elastyczności badanej tkanki lub części narządu. Elastyczność rozumiemy jako skłonność do odkształcania się badanej tkanki czy narządu. Tkanki o dużej elastyczności, a więc mające duże możliwości odkształcania się, definiujemy jako miękkie, a te, które nie ulegają odkształceniu

pod wpływem bodźca jako twarde. Elastografia jest obiektywną metodą badawczą oceniającą konsystencję tkanki lub narządu, czyli metodą alternatywną dla badania palpacyjnego, które jest częścią podstawowego, lekarskiego badania przedmiotowego. Podczas badania palpacyjnego ocenia się konsystencję narządu, która pośrednio świadczy o jego funkcji. Informacja ta pozwala na wykluczenie lub podejrzenie procesów chorobowych.

W swojej zasadzie działania elastografia wykorzystuje sprężystość tkanki, czyli jej zdolność do odkształcania się, której odzwierciedleniem matematycznym jest moduł Younga. Wielkość ta została tak nazwana na cześć angielskiego fizyka i lekarza Thomasa Younga. Moduł Younga (E), inaczej moduł odkształcalności liniowej albo moduł (współczynnik) sprężystości podłużnej (w układzie jednostek SI) to wielkość określająca sprężystość materiału. Wyraża ona, charakterystyczną dla danego materiału, zależność względnego odkształcenia liniowego ε materiału od naprężenia σ , jakie w nim występuje w zakresie odkształceń sprężystych. Jednostką modułu Younga jest paskal, czyli $1 \text{ N} / 1 \text{ m}^2$.

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon}$$

Moduł Younga jest hipotetycznym naprężeniem, które wystąpiłoby przy dwukrotnym wydłużeniu próbki materiału, zakładając, że jej przekrój nie ulegnie zmianie (założenie to spełnione jest dla hipotetycznego materiału o współczynniku Poissona $\nu = 0$).

Współczynnik Poissona (ν) jest to stosunek odkształcenia poprzecznego do odkształcenia podłużnego przy osiowym stanie naprężenia materiału. Współczynnik Poissona jest wielkością bezwymiarową, nie określa sprężystości materiału, a jedynie sposób, w jaki się on odkształca. Działanie fal podłużnych na tkankę powoduje przemieszczanie się cząsteczek w kierunku zgodnym z uciskiem. Podczas zastosowania poprzecznych fal lub fal ścinających (z angielskiego shear waves), cząsteczki tkanki przemieszczają się w kierunku zgodnym z rozchodzeniem się fal w tkance (2).

Diagnostyka elastyczności tkanek zakłada, że informacja pozyskana podczas badania ultrasonograficznego uzupełnionego o aplikację elastografii na temat stopnia miękkości lub twardości danej tkanki lub narządu, umożliwia rozróżnienie stanu fizjologicznego od stanu patologicznego. Pierwsze doniesienia o zastosowaniu

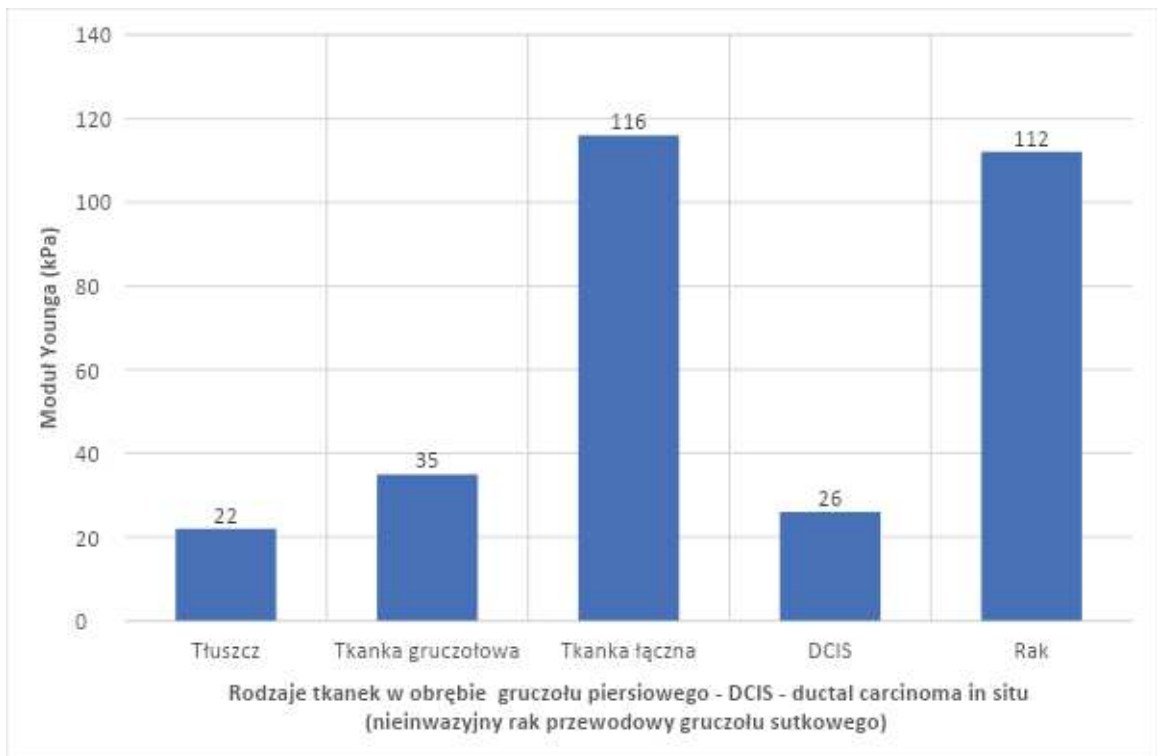
elastografii w ocenie właściwości elastycznych tkanek miękkich pochodzą z 1952 roku (2, 3).

Wprowadzenie do użycia ultrasonografii jako metody dostarczającej informacji na temat elastyczności tkanek, spowodowało zainteresowanie klinicznym aspektem zastosowania elastografii (4, 5). W latach osiemdziesiątych przeprowadzono pierwsze badania na zmianach chorobowych występujących w wątrobie. Wykorzystano wtedy ruch narządu wywołany przez naczynia krwionośne, a uzyskane wyniki właściwości elastycznych korelowały z obecnością zmian patologicznych obecnych w wątrobie potwierdzonych badaniami histopatologicznymi (5).

W 1988 roku za pomocą elastografii i ultrasonografii oceniono w obrębie gruczołu sutkowego mobilność i elastyczność zmian ogniskowych tego narządu. Na podstawie przeprowadzonych badań potwierdzone wówczas zostały, obserwowane wcześniej kliniczne cechy guzów występujących w tkance gruczołu sutkowego. Guzy łagodne piersi są ruchome i miękkie, torbiele są miękkie, lecz nieruchome względem podłoża, natomiast zmiany nieruchome i twarde najczęściej wykazują cechy złośliwego procesu nowotworowego (6).

Kolejne badania elastograficzne skupiały się nad elastografią z wykorzystaniem efektu Dopplera pulsacyjnego o różnych częstotliwościach oraz jedno- lub dwuwymiarowej ultrasonografii do oceny mechanicznych właściwości tkanek miękkich (7, 8).

W 1998 roku Krouskop i wsp. przedstawił wyliczone wartości modułu Younga dla różnych zmian patologicznych w obrębie gruczołu sutkowego oraz prostaty, dwóch narządów, w których elastografia ma nadal szerokie zastosowanie kliniczne (9). Na rycinie 1. przedstawiono wartości modułu Younga dla poszczególnych zmian w obrębie gruczołu sutkowego.



Rycina 1. Wartości modułu Younga dla badanych zmian gruczołu piersiowego według Krouskop i wsp. (9).

Badania zastosowania elastografii zostały przeprowadzone na modelach tkankowych, w których oceniano liczne właściwości mechaniczne, w tym moduł sztywności (z angielskiego shear modulus) w różnych tkankach. Wielkość ta zwykle stanowi około 1/3 wartości modułu Younga i jej wartość wylicza się wg wzoru na sztywność materiału - G (2).

$$G = \frac{E}{2(1 + \sigma)}$$

E – moduł Younga

σ – naprężenie

G – sztywność materiału

Technicznie badanie elastograficzne możemy podzielić w zależności od rodzaju siły, za pomocą której wywołujemy odkształcenie w tkankach. Odkształcenie to może powstać mechanicznie lub za pomocą ultradźwięków. Wzbudzenie ruchu w tkance może wywołać statyczne lub dynamiczne przemieszczenie tej tkanki. Dynamicznemu przemieszczeniu będzie towarzyszyć wzbudzenie fal. Analiza

odkształcenia może być przeprowadzona za pomocą efektu dopplera w ultrasonografii bądź za pomocą emisji akustycznej. Informacje uzyskane z badania będą zapisane jako obraz w postaci rozkładu odkształceń, wyemitowanych przez tkanki fal lub też, co zdarza się częściej, jako obraz elastyczności. Elastogramy takie zazwyczaj są nałożone na obraz ultrasonograficzny, dwuwymiarowy dzięki czemu możliwe jest odniesienie modelu elastyczności do poszczególnych części anatomicznych badanego narządu (2). Dodatkowe uzupełnienie elastogramów o skalę kolorystyczną ułatwia identyfikację elastyczności poszczególnych obszarów. Aplikacje elastografii zawierają oprogramowanie umożliwiające zaznaczenie obszaru zainteresowania i uzyskanie elastyczności w wartościach liczbowych, zazwyczaj przedstawionych na wykresie.

Miarą elastyczności jest odkształcenie, a elastyczność ma być mierzalnym odzwierciedleniem tego co możemy stwierdzić za pomocą palpacji. Małe odkształcenie odpowiada tkance o dużej sztywności, a duże odkształcenie o dużej elastyczności tkanki.

Wyróżniamy kilka technik ultrasonograficznej elastografii. Podział dokonany został ze względu na rodzaj bodźca, który wywołuje odkształcenie w tkance, co zostało zaprezentowane w rycinie numer 3. Do metod wykorzystujących bodźce mechaniczne zaliczamy:

1. Powierzchniowa wibracja niskimi częstotliwościami - metoda ta polega na wywołaniu wibracji przyłożoną do skóry głowicą ultradźwiękową o niskiej częstotliwości 10-1000 Hz i detekcji ruchu za pomocą Dopplera pulsacyjnego (11). Metoda ta ma ograniczenie w postaci braku możliwości oceny tkanek położonych wewnątrz jam ciała.
2. Powierzchniowe przemieszczenie kwasi-statyczne - polega na wykorzystaniu siły mechanicznej w postaci ucisku tkanki głowicą ultrasonograficzną na czas wystarczający do uzyskania stabilnego, możliwego do oceny w obrazie ultrasonograficznym odkształcenia. Metoda ta została opisana po raz pierwszy w 2001 roku (12). Wyliczono, że czułość w ocenie stopnia odkształcenia tkanki uzyskanego podczas ucisku ręką ultrasonografisty jest porównywalna do tego wywołanego mechanicznie. Metodą tą oceniono zmiany występujące w gruczołach piersiowych (13) uzyskując wyniki właściwości elastycznych charakterystyczne dla poszczególnych zmian chorobowych. Jednoczesne uzyskanie w tej technice elastogramu oraz obrazu narządu w ultrasonografii dwuwymiarowej umożliwia przypisanie poszczególnym miejscom w tkance ich właściwości elastycznych (14).

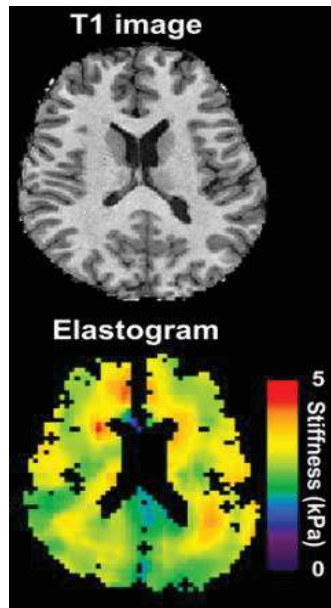
Wadą tej metody jednak jest problem w uzyskaniu dobrego jakościowo i nadającego się do interpretacji obrazu. Powtarzalność i dobrą jakość obrazu uzyskujemy po wystandaryzowaniu parametrów badania elastograficznego i ustaleniu odpowiednich dla danego badanego przez nas narządu stopnia ucisku sondą, wystarczającego do uzyskania obrazu możliwego do interpretacji (15).

3. Fizjologiczne przemieszczenie - metoda ta wykorzystuje jako bodziec ruch wywołany zmianami ciśnienia krwi płynącej w naczyniu do oceny elastyczności ściany naczynia. Na fantomie zbadano możliwość zmierzenia elastyczności naczyń tętnicznych za pomocą sondy endowaskularnej podczas cewnikowania serca (16). Pierwsze próby przeprowadzenia podobnych badań in vivo nie przyniosły jednak oczekiwanych wyników co do możliwości oceny elastyczności blaszki miażdżycowej w tętnicach. Stwierdzono, że uzyskane z elastogramów informacje mogą być pomocne i uzupełniają informacje uzyskane z obrazu ultrasonograficznego, ale nie są rozstrzygające w różnicowaniu (17). Badaniu poddano również możliwość przezskórnej oceny elastyczności ścian dużych naczyń kończyn, które przeprowadzono na fantomie oraz na pacjentach. Wyniki dotyczące tętnicy ramiennej okazały się obiecujące (18).

Metody wykorzystujące jako bodziec falę akustyczną:

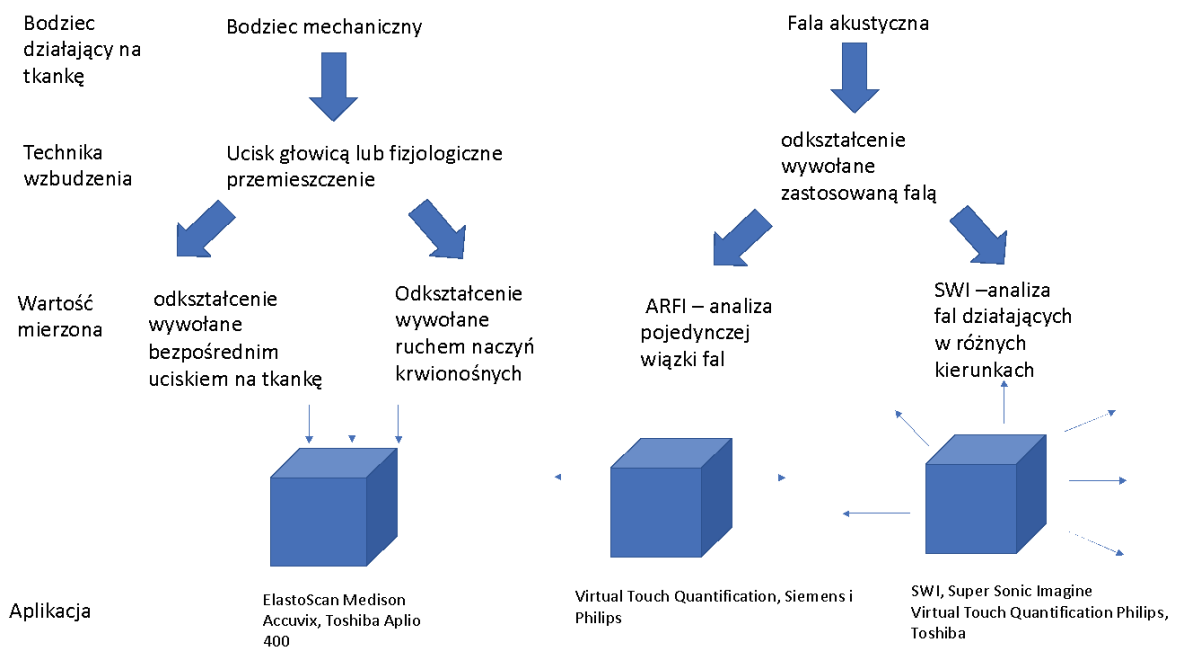
1. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) jest to technika wykorzystująca krótkie pulsy fal akustycznych, celem wywołania lokalnych przemieszczeń w głąb tkanek badanych. Metoda ta została opisana po raz pierwszy w 2002 roku (19). Kolejne fale rozchodzące się z tego obszaru powstają, gdy tkanka przemieszcza się po zadziałaniu siły fali akustycznej. Badając prędkość tych fal można ustalić moduł sztywności danej tkanki (20). Obrazy uzyskane za pomocą technologii ARFI oraz statycznej elastografii porównano i stwierdzono większą jednorodność elastograficzną i kontrast, zwłaszcza dla obszarów miękkich w obrazach uzyskanych za pomocą ARFI (21). Głównym problemem związanym z zastosowaniem tej technologii jest wzrost temperatury tkanki, na którą skierowano fale. Obserwuje się wzrost temperatury o 0,14 °C na każdy zastosowany puls (22). Zakładając, że akceptowalny jest sumaryczny wzrost temperatury o około 1°C podczas badania (23), stwierdzono, że w porównaniu ze zwykłym badaniem ultrasonograficznym ARFI nie stanowi zagrożenia dla bezpieczeństwa pacjenta (24).

2. Shear Waves Induction (SWI) to metoda polegająca na zastosowaniu fali akustycznej celem wyzwolenia odkształcenia w tkance. Fala rozprzestrzenia się równoległe oraz prostopadle od miejsca zastosowania pulsu wiązki akustycznej, wywołując serię odkształceń, z których prędkości wyliczany jest moduł sztywności i moduł Younga (25). W ten sposób uzyskujemy wartości liczbowe charakterystyczne dla elastyczności danej tkanki. Metodę tę opisano po raz pierwszy w 1998 roku (26). Wzbudzenie odkształcenia za pomocą fali akustycznej, którego prędkość można zmierzyć i dla którego można wyliczyć moduł Younga w czasie rzeczywistym, dla określonego rejonu badanego w trakcie badania ultrasonograficznego, przedstawiono w 2004 roku. Metoda została nazwana Supersonic Shear Imaging (27).
3. Wibroakustografia - metoda ta polega na zastosowaniu dwóch fal akustycznych, które różnią się od siebie częstotliwością i krzyżują się w obrębie badanego obszaru tkanki. W miejscu skrzyżowania fal akustycznych powstaje wibracja tkanki, która wywołuje jej odkształcenie. Analiza przemieszczenia dokonywana jest za pomocą zewnętrznego hydrofonu, a z uzyskanych danych powstaje obraz elastyczności obszaru badanego (28). Metoda ta została porównana z innymi metodami elastograficznymi i wykazano jej wyjątkową czułość. Jest ona w stanie wykryć przemieszczenia na poziomie kilku nanometrów. Jest to metoda bezpieczna, wykorzystująca niską częstotliwość fal oraz charakteryzująca się czułością w detekcji niewielkich zmian tkankowych o dużej sztywności jak na przykład mikrozwapnienia (29). Główną wadą tej metody jest długi czas badania.
4. Magnetic Resonance Elastography (MRE) - elastografia rezonansu magnetycznego jest metodą polegającą na wzbudzeniu odkształcenia za pomocą zewnętrznego źródła fal akustycznych, a następnie ich analizy za pomocą rezonansu magnetycznego (30, 31). Zaletą tej metody jest uzyskanie przestrzennych elastogramów badanych narządów, możliwość oceny kości i przestrzeni powietrznych, które trudno jest ocenić za pomocą ultrasonografii. Metoda ta umożliwia dokładną ocenę struktur mózgowia i jest mniej zależna od operatora niż elastografia za pomocą ultrasonografii. Wadą tej technologii jest jej wysoki koszt, długi czas przeprowadzenia badania oraz artefakty związane z ruchem tkanki (32). Przykładowy obraz MRE został przedstawiony na Rycinie numer 2.



Rycina 2. Obraz uzyskany przy zastosowaniu MRE, gdzie: MRE – elastografia rezonansu magnetycznego, T1 image – obraz T1 – zależnym, Stiffness – sztywność.

Na rycinie 3. przedstawiono podział technik elastograficznych wraz z przykładami aparatów ultrasonograficznych, w których zainstalowane są poszczególne aplikacje elastograficzne.



Rycina 3. Podział technik elastograficznych.

Kliniczne zastosowanie elastografii w medycynie jest potwierdzone wieloma wymienionymi już wcześniej w tekście badaniami i jest ono różnorodne. Część badań w ich początkowej fazie przeprowadzono na fantomach. W większości badania kliniczne wykonywane są za pomocą dobrej jakości ultrasonografów z aplikacją elastografii statycznej, zależnej od ucisku, wykonywanej w czasie rzeczywistym i nałożonej na zwykły obraz dwuwymiarowy.

Analizie zostało poddane zastosowanie kliniczne elastografii w różnych specjalnościach medycznych, a jej wyniki zostały omówione poniżej. Elastografię stosuje się w specjalnościach takich jak:

1. Radiologia - obrazowanie ultrasonograficzne, mammografia oraz badanie palpacyjne gruczołu sutkowego stanowi podstawę działań profilaktycznych i diagnostycznych w kierunku wykrywania zmian złośliwych w jego obrębie. Zastosowanie mammografii oraz ultrasonografii jako badań przesiewowych nie wpływa na zmniejszenie śmiertelności z powodu raka gruczołu sutkowego (33). Zarówno mammografia jak i rezonans magnetyczny w diagnostyce przesiewowej w kierunku raka gruczołu piersiowego wykazują znaczącą liczbę wyników fałszywie dodatnich. Z tego powodu rośnie zainteresowanie nowymi technikami diagnostycznymi, które mogłyby zwiększyć wykrywalność raka gruczołu piersiowego za pomocą ultrasonografii. Gruczoł sutkowy jest położony powierzchownie, czyli jest łatwo dostępny badaniu ultrasonograficznemu i elastograficznemu. Dzięki badaniom palpacyjnym wiemy, że konsystencja guzów gruczołu sutkowego jest jedną z cech odróżniających zmiany łagodne od złośliwych, dlatego zastosowanie nowej techniki jaką jest elastografia do oceny zmian chorobowych gruczołu sutkowego ma obecnie największy zakres kliniczny, który jest najobszerniej przeanalizowany oraz najszerzej opisany w piśmiennictwie. Stwierdzono przydatność różnych technik elastograficznych w ocenie guzów gruczołu piersiowego. W badaniach potwierdzone zostało zastosowanie elastografii uciskowej w odróżnieniu zmian łagodnych od potencjalnie złośliwych oraz istotne statystycznie zwiększenie czułości ultrasonografii w wykrywaniu raka piersi (34, 35). Wadą tej techniki jest niska powtarzalność wyników. Stwierdzono, że ocena wielkości zmiany jest bardziej precyzyjna po zastosowaniu elastografii (37). Przeanalizowano także wpływ zastosowania techniki ARFI w kwalifikacji pacjentki do biopsji. Stwierdzono, że ARFI wyznacza precyzyjniej niż samo badanie ultrasonograficzne, które guzy są potencjalnie złośliwe i lepiej wyznacza

też obszar, z którego można najtrafniej pobrać materiał do badania histopatologicznego (38). Obiektywizacja wyników badania elastyczności guzów piersi jest największa przy zastosowaniu technologii shear wave, ponieważ technicznie jest ona niezależna od operatora przeprowadzającego badanie (39). Dla raka gruczołu sutkowego charakterystyczne są mikrozwapnienia, które u kobiet z włóknisto-cystyczną, a więc mammograficznie gęstą budową piersi są trudne do uwidocznienia w mammografii. Stwierdzono, że są one wykrywalne za pomocą techniki wibroakustografii. Obecność mikrozwapnień o średnicy pomiędzy 100 mikrometrów do 1 mm, uwidoczonych podczas wibroakustografii w guzach piersi, przed zabiegiem potwierdzono w tkankach usuniętych operacyjnie zmian (36).

2. Kardiologia - kliniczna ocena budowy i funkcji serca opiera się obecnie na badaniu echokardiograficznym uzupełnionym o badanie za pomocą pulsacyjnego, kolorowego i tkankowego Dopplera oraz obrazowania w trójwymiarze. Informacje uzyskane w trakcie takiej diagnostyki są wystarczające do podejmowania decyzji klinicznych. Nie opracowano jak dotąd metody oceny jakościowej samego mięśnia serca. Bardzo obiecujące wyniki dają badania nad weryfikacją elastyczności poszczególnych obszarów mięśnia serca, jakie dotychczas przeprowadzono na zwierzętach. Obszary o zmniejszonej elastyczności odpowiadają obszarom o zmniejszonej kurczliwości, czyli prawdopodobnie bliznom pozawałowym (40).
3. Dermatologia - w ultrasonografii o wysokiej rozdzielczości ocenia się proces gojenia ran, stopień zaawansowania klinicznego guzów, ich wymiary i odpowiedź na zastosowane leczenie. Badano zmiany alergiczne, zapalne oraz procesy starzenia się skóry (41). Za pomocą elastografii badano właściwości skóry i tkanki podskórnej uzyskując w ten sposób model jej elastyczności (42). Badania zmian skórnych koncentrują się na ocenie stopnia stwardnienia skóry, na skutek nadmiernego odkładania się w niej kolagenu w twardzinie układowej. Obserwowane jest znaczne zmniejszenie się elastyczności w obrębie zmian chorobowych skóry, przy użyciu techniki (SWE) fali uderzeniowej jak i przy zastosowaniu techniki ARFI (43, 44). Za pomocą elastografii uciskowej przeanalizowane zostały też właściwości elastyczne raka skóry oraz innych onkologicznie podejrzanych zmian skórnych. Według wstępnych analiz, rak skóry wykazuje mniejszą elastyczność niż zmiany łagodne (45).
4. Endokrynologia - w tym przypadku elastografia znalazła zastosowanie głównie

w ocenie tarczycy i zmian guzowatych w jej obrębie. Podobnie jak w gruczole sutkowym, znaleziono różnice elastyczności pomiędzy zmianami łagodnymi i złośliwymi. Elastografię wykorzystywano także do wyboru miejsca biopsji guzów w obrębie tarczycy (46).

5. Gastroenterologia - zastosowanie elastografii w ocenie ogniskowych zmian patologicznych w obrębie wątroby jest analizowane w stopniu porównywalnym do gruczołu piersiowego. Technika ta zwiększa wykrywalność zmian przerzutowych do wątroby oraz ułatwia różnicowanie guzów łagodnych od złośliwych (47). Zastosowanie ręcznej, uciskowej elastografii ma ograniczenia związane z głębokością penetracji. Można oceniać zmiany położone powierzchownie, natomiast te zlokalizowane głębiej lub we wnętrzu narządu są nie do oceny za pomocą technik uciskowych. Problem ten można ominąć stosując głowicę endoskopową z aplikacją elastograficzną. Zastosowanie endoskopowej elastografii służy do różnicowania złośliwych i łagodnych zmian w obrębie trzustki (48). Oceniono za pomocą ARFI oraz elastografii uciskowej, wątrobę i jej naczynia oraz trzustkę. Stwierdzono, że uzyskane pomiary elastograficzne za pomocą ARFI są bardziej obiektywne niż elastografia ręczna, uciskowa. Główne wady ARFI to obecność artefaktów związanych z ruchami oddechowymi oraz wydłużony czas badania (49). W przewlekłych schorzeniach wątroby ARFI jest wykorzystywane do monitorowania zmian ogniskowych (50). W porównaniu z ARFI elastografia z użyciem shear wave ma znacznie większe zastosowanie w ocenie narządów jamy brzusznej. Zbadano funkcje elastografii shear wave (SWE) w diagnostyce zmian wątroby, zwłaszcza części umiejscowionych pomiędzy żebrami. Technika ta ma znacznie mniej artefaktów, jest łatwo powtarzalna i mniej zależna od operatora (51). Elastograficznie oceniano zmiany w różnych przewlekłych chorobach wątroby: zapalenie wątroby typu C (52), typu B (53), chorobie przewodów żółciowych (54), marskości wątroby (55), stłuszczeniu (57) oraz zwłóknieniu (56). Stosując elastografię fali uderzeniowej, stwierdzono spadek elastyczności tkanki wątrobowej zachodzący pod wpływem przewlekłego stanu zapalnego jako towarzyszy wszystkim tym jednostkom chorobowym, a który jest odzwierciedleniem procesu włóknienia wątroby. Przeprowadzono także badania nad rolą elastografii w diagnozowaniu zapalenia wyrostka robaczkowego. Zastosowanie elastografii zwiększyło wykrywalność ostrego stanu zapalnego z 88% do 100% (58). Samo badanie ultrasonograficzne, w tej jednostce chorobowej

okazało się być bardzo zawodną metodą diagnostyczną, z wysokim odsetkiem wyników fałszywie ujemnych. Związane jest to ze zróżnicowanym dostępem do diagnostyki ultrasonograficznej w trybie dyżurowym, co wpływa na bardzo zróżnicowaną swoistość badania. Wprowadzenie do diagnostyki elastografii zwiększa czułość ultrasonografii w rozpoznaniu ostrego zapalenia. Zmieniona zapalnie ściana wyrostka robaczkowego staje się nieruchoma i mało elastyczna pod wpływem nacisku (59).

6. Chirurgia - jedną z metod leczenia zmian przerzutowych do wątroby jest ich ablacja pod kontrolą ultrasonografii. Przeprowadzono badanie elastograficzne usuwanych guzów oraz zaproponowano użycie tej techniki w ocenie kompletności zabiegu oraz monitorowania łoży po ich usunięciu. Technika ablacji ma duży odsetek nawrotów miejscowych (34 – 55%) z uwagi na trudną wizualizację ultrasonograficzną całej zmiany wraz z obszarem martwicy. Elastografia poprawia jakość obrazowania guzów podczas ich usuwania. Występuje związek pomiędzy wynikami badania histopatologicznego usuniętych zmian wątroby oraz uzyskanymi właściwościami elastycznymi guzów (60). Ocena elastograficzna znalazła także swoje zastosowanie w monitorowaniu kurczliwości mięśnia okrężnego ust po leczeniu chirurgicznym rozszczepu wargi i podniebienia u niemowląt. Kwalifikacja chorych do powtórnego zabiegu operacyjnego polega na ocenie funkcji i budowy mięśnia okrężnego ust, który jest słabo widoczny w tradycyjnej ultrasonografii. W badaniu elastograficznym kontrastuje on z tkanką bliznowatą o mniejszej elastyczności (61).
7. Ortopedia - w ocenie układu mięśniowego elastografia znalazła swoje zastosowanie głównie do oceny jakościowej sztywności ścięgien i włókien mięśniowych w chorobach zwyrodnieniowych mięśni szkieletowych oraz w rehabilitacji (62). Uzyskano dużo danych jakościowych o elastyczności mięśni w trakcie ich skurczu i podczas rozkurczu u zdrowych pacjentów (63). Mają one umożliwić diagnozowanie miopatii i kwalifikację pacjentów do biopsji. Obiecujące są wyniki elastografii mięśni szkieletowych mające na celu różnicowanie poszczególnych zwyrodnień w obrębie włókien mięśniowych, których diagnostyka zarówno inwazyjna jak i laboratoryjna jest trudna i ma niską czułość (64). Elastografia została użyta w ocenie stanów zapalnych ścięgna Achillesa. W badaniach, które przeprowadzono stwierdzono różnice pomiędzy elastycznością ścięgna zdrowego i ścięgna zmienionego chorobowo (65).

8. Urologia - zastosowanie elastografii w tej dziedzinie jest szerokie. Analizowano właściwości elastyczne przeszczepionych nerek. Zaobserwowano zmiany w elastyczności tkanek, w których dochodzi do długofalowego odrzutu. Spowodowane jest to procesem włóknienia narządu, który zachodzi w trakcie reakcji odrzucenia przeszczepu (66). Dotychczasowa diagnostyka oraz ocena guzów prostaty za pomocą samej ultrasonografii jest trudna i ma wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich. Złotym standardem rozpoznania nowotworu gruczołu prostaty jest biopsja aspiracyjna, badanie inwazyjne oraz kosztowne. Zastosowanie elastografii jako metody oceniającej zmiany chorobowe w prostacie i kwalifikujące do badania inwazyjnego, zwiększyło wykrywalność raka tego narządu. Potwierdziły to zarówno badania na usuniętych preparatach i in vivo (67, 68). Stosując technikę ARFI, wykazano odmienne właściwości elastyczne dla poszczególnych zmian chorobowych występujących w obrębie prostaty: przerostu, nowotworu, zwapnień i zwłóknień (69).
9. Chirurgia naczyniowa - elastyczność naczyń krwionośnych zależy od właściwości ich ściany. Obecnie możliwe jest odróżnienie elastyczności zdrowych tętnic szyjnych od tych, w których występuje blaszka miażdżycowa. Elastyczność i skład blaszki mają wpływ na jej stabilność. Obecność zwapnień, złogów lipidowych lub zwłóknień zmienia elastyczność ściany naczynia. Wykazano różnice elastyczności pomiędzy elastogramami w zależności od składu blaszki miażdżycowej (70, 71). Podejmowane są badania nad oceną stabilności blaszki miażdżycowej. Dodatkowych informacji na temat elastyczności blaszki miażdżycowej dostarcza uzupełnienie ultrasonografii wewnątrznaczyniowej, wykonywanej w trakcie angioplastyki, w aplikacje elastograficzne. Znaczenie informacji uzyskanych z elastografii wewnątrznaczyniowej jest tematem dalszych analiz (72). Tworzenie się skrzepów w naczyniach żylnych jest częste i stanowi sytuację groźną dla życia. Podejmuje się próby badania elastyczności skrzepliny w naczyniu i zmiany jego elastyczności w zależności od czasu jego powstania. Ocena czy skrzeplina w naczyniu żylnym jest stanem ostrym czy też przewlekłym ma wpływ na wybór rodzaju leczenia i postępowanie z pacjentem. Pierwsze badania przeprowadzono na modelu zwierzęcym (73). Przeprowadzono także badanie u pacjentów ze stwierdzonym skrzepem w żyłę udowej. Zastosowano ultrasonografię uzupełnioną o elastografię fali uderzeniowej, oceniano właściwości skrzepliny w zależności od momentu jej powstania. Wykazano, że czułość badania ultrasonograficznego

wzrasta, jeśli uzupełnimy ją badaniem elastograficznym, w ocenie świeżej skrzepliny w naczyniu. Badanie elastograficzne za pomocą fali uderzeniowej nie zwiększyło wartości diagnostycznej ultrasonografii w rozpoznaniu i ocenie czasu trwania skrzepliny, ultrasonografia pozostaje nadal najlepszym narzędziem diagnostycznym w ocenie skrzepliny pod kątem oceny czasu jej powstania (74).

10. Położnictwo - zastosowanie elastografii w położnictwie jest próbą obiektywizacji badania położniczego oceniającego, między innymi, konsystencję części pochwowej szyjki macicy. W ciąży szyjka macicy stanowi bardzo ważny element zabezpieczający płód, jej prawidłowa funkcja umożliwia donoszenie ciąży. Podczas ciąży obserwujemy zmiany w konsystencji szyjki macicy, nazywane potocznie jej dojrzewaniem. Prawidłowy przebieg tego procesu zapewnia również większą szansę fizjologicznego porodu w ciąży donoszonej. Zaburzenie dojrzewania polegające na zbyt wczesnym skracaniu się szyjki macicy i/lub rozwieraniu się jej kanału, jest przyczyną porodu przedwczesnego (75, 76, 77). Wstępne badania potwierdzają zależność pomiędzy ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego, a współczynnikiem elastograficznym szyjki macicy (76). Oceniano elastograficznie szyjkę macicy przed porodem i obserwowano związek pomiędzy właściwościami elastycznymi szyjki, a sukcesem indukcji porodu (75, 76, 77). Wyniki wskazują, że o zagrażającym porodzie przedwczesnym oraz o możliwym, prognozowanym sukcesie indukcji porodu świadczy wzrost elastyczności, miękkości wargi przedniej, ujścia wewnętrznego oraz kanału szyjki macicy (75, 76, 77, 78). Do tej pory oceniane było dojrzewanie szyjki macicy subiektywnie za pomocą skali Bishopa podczas badania wewnętrznego lub za pomocą pomiaru długości kanału szyjki macicy w ultrasonografii. Elastografię szyjki macicy przeprowadzono za pomocą różnych technik, najczęściej przy pomocy ręcznej, uciskowej elastografii. Oceniono, że elastografia przeprowadzana za pomocą różnych technik w położnictwie ma dobrą powtarzalność wyników (77, 78). Techniki z użyciem fali wzbudzającej nie mają zastosowania w badaniach położniczych, z powodu niepożądanego wpływu wiązki fal na płód. Wielu różnych specjalistów, za pomocą odmiennych aparatów ultrasonograficznych i aplikacji elastograficznych osiągało podobne wyniki w ocenie elastyczności szyjki macicy w ciąży i przed porodem (79, 80, 81, 82, 83, 84). Nie jest do końca jasne czy obserwowane zmiany w elastyczności szyjki macicy są rzeczywistym odzwierciedleniem zmian histopatologicznych zachodzących w tkance.

11. Ginekologia - dotychczasowe zastosowanie elastografii w ginekologii jest przedmiotem wielu zróżnicowanych badań. Pierwotnie badano macicę jako preparat po histerektomii. Zmierzono moduł Younga dla poszczególnych części mięśnia trzonu macicy, szyjki macicy, mięśniaków i polipów jamy macicy. Znalaziono korelację pomiędzy poszczególnymi patologiami potwierdzonymi patomorfologicznie oraz wartościami elastyczności (85). W innym badaniu, na preparatach uzyskanych z histerektomii, zmierzono elastyczność tkanki części pochwowej szyjki macicy, dla której stworzono też model wartości elastyczności. W małej grupie, którą przebadano były tylko pacjentki nieciężarne i pacjentki, u których nie stwierdzono patologii w obrębie szyjki macicy. Uzyskane wyniki stanowią model właściwości elastycznych dla zdrowej szyjki macicy. W badaniu histopatologicznym preparatów nie znaleziono żadnych nieprawidłowości (86). W 2007 roku po raz pierwszy zastosowano ultrasonograficzną uciskową elastografię „in vivo” do oceny zmian chorobowych występujących w części pochwowej szyjki macicy. Badano zależność pomiędzy elastycznością ocenioną za pomocą ultrasonografii oraz zmianami widocznymi na tarczy szyjki macicy w badaniu ginekologicznym we wziernikach, a potwierdzonych za pomocą badań histopatologicznych. Znalaziono związek pomiędzy elastycznością szyjki, a stanami nowotworowymi. Zapalne i przednowotworowe patologie szyjki macicy nie były związane z żadnym charakterystycznym obrazem elastograficznym. Nie stwierdzono też zmiany właściwości elastycznych szyjki macicy związanych z wiekiem pacjentki (87). Ultrasonograficzna ocena endometrium odgrywa istotną rolę w profilaktyce raka błony śluzowej macicy, ale badanie ultrasonograficzne ma wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich zwłaszcza u pacjentek, u których nie stwierdza się objawów klinicznych. Rozpoznanie raka endometrium i ocena jego stopnia zaawansowania na podstawie ultrasonografii jest trudna i wymaga ogromnego doświadczenia. W 2010 roku oceniono zastosowanie elastografii w ocenie patologii błony śluzowej macicy. Stwierdzono zależność pomiędzy obrazem elastograficznym, a potwierdzonymi w badaniach histopatologicznych stanami patologicznymi (88). Porównano zastosowanie trzech technik w ocenie klinicznego stopnia zaawansowania raka błony śluzowej macicy: elastografii rezonansem magnetycznym, histeroskopii oraz badania ultrasonograficznego. Stwierdzono, że największą czułość w diagnozowaniu pacjentek z grupy wysokiego ryzyka przerzutów mają elastografia rezonansem magnetycznym oraz

histeroskopia (89). Za pomocą elastografii oceniono też lokalizację i wielkość mięśniaków macicy, które wykazują większą spoistość w stosunku do prawidłowego mięśnia macicy. Uzyskano obiecujące wyniki co do możliwości różnicowania za pomocą elastografii mięśniaków macicy i adenomiozy (90, 91). W kolejnych analizach porównana została powtarzalność badań oraz ich zgodność pomiędzy operatorami, która jest wysoka. Wnioski z badania sugerują, że zastosowanie elastografii poprawia celność diagnozy i ułatwia różnicowanie mięśniaków macicy z adenomiozą. Badaniem potwierdzającym trafność diagnostyki elastograficznej był w tej analizie rezonans magnetyczny (84). Badano właściwości elastyczności zrębu jajników w diagnostyce zespołu policystycznych jajników (ang. PCO). Stwierdzono, że zrąb jajników pacjentek, u których potwierdzono PCO miał znacznie większą spoistość i mniejszą elastyczność, niż u pacjentek zdrowych (92). Elastograficznie oceniano guzy endometrialne w obrębie powłok brzusznych, które są trudne do oceny za pomocą zwykłego badania ultrasonograficznego lub rezonansu magnetycznego. W przeprowadzonej analizie porównano wszystkie trzy metody diagnostyczne i stwierdzono, że elastografia z większą dokładnością w porównaniu z rezonansem magnetycznym i ultrasonografią, obrazuje stopień penetracji guza endometrialnego w głąb powłok jamy brzusznej i ma zbliżoną precyzyjność do rezonansu, jeśli chodzi o ocenę wymiarów zmiany (93, 94). Elastografia została też zbadana w ocenie klinicznego znaczenia guzów jajnika. Stwierdzono związek pomiędzy elastycznością zmian obserwowanych w jajniku, a ich oceną histopatologiczną. Elastografia jest pomocna w diagnostyce i różnicowaniu zmian łagodnych jajnika od złośliwych (95). Właściwości elastyczne krocza mają duże znaczenie w mechanizmie porodowym. Ocena elastograficzna krocza jest prosta technicznie, zbadano ją za pomocą sondy liniowej u pacjentek, które nie rodziły i nie były w ciąży. Uzyskano w ten sposób model właściwości elastycznych krocza u osób zdrowych (96).

1.3 Diagnostyka ultrasonograficzna narządów płciowych kobiety

Ultrasonografia jest jednym z najszerzej stosowanych narzędzi diagnostycznych w medycynie. Za jej pomocą można ocenić wstępnie anatomię większości narządów jamy brzusznej. Jest to metoda prosta, tania, szybka i łatwo dostępna, a także bezpieczna dla pacjenta. Za pomocą ultrasonografii przezpochwowej

można ocenić wewnętrzne narządy płciowe. Jest to, zaraz po badaniu ginekologicznym, z badaniem cytologicznym, najczęściej przeprowadzane badanie przesiewowe. Ultrasonografia przy pomocy głowicy przezpochwowej umożliwia zobrazowanie trzonu i szyjki macicy, błony śluzowej jamy macicy oraz kanału szyjki macicy i przydatków. Widoczne są także: ściana pochwy, pęcherza moczowego, jelito grube i odbytnica. Podstawową techniką ultrasonograficzną stosowaną w ginekologii jest technika z użyciem przezpochwowej głowicy typu convex o częstotliwości 4,0-7,5 MHz. W sytuacji, gdy nie ma możliwości wykonania badania przezpochwowego, badanie przeprowadza się głowicą przezodbytniczą lub brzusznią. W przypadku użycia głowicy brzusznej należy pamiętać o konieczności wypełnienia pęcherza moczowego przynajmniej do objętości 500-600 ml przed badaniem. Badanie rozpoczynamy od odnalezienia orientacyjnego punktu, czyli pęcherza moczowego. Po identyfikacji trzonu macicy uzyskujemy serię obrazów poszczególnych części anatomicznych w dwóch płaszczyznach: strzałkowej oraz poprzecznej i uwidaczniamy w ten sposób kanał szyjki macicy, zagłębienie odbytniczo-maciczne, trzon i jamę macicy, lewy i prawy jajnik. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny mieć wykonywane badanie w I fazie cyklu. W opisie badania narządu rodnego muszą znaleźć się następujące informacje:

1. Błona śluzowa macicy - należy zmierzyć jej szerokość w wymiarze strzałkowym w kierunku przednio-tylnym, ocenić jej echogeniczność i zarysy. Prawidłowe wartości szerokości endometrium są zależne od wieku pacjentki oraz fazy cyklu miesięczkowego i wynoszą odpowiednio:
 - okres przedpokwitaniowy – ≤ 1 mm,
 - okres rozrodczy: faza miesięczkowa – 2-4 mm,
 - faza proliferacyjna – 4-8 mm,
 - faza około owulacyjna – 8-11 mm,
 - faza sekrecyjna – 11-16 mm,
 - okres pomenopauzalny: pacjentki przyjmujące hormonalną terapię – < 8 mm, pacjentki nie przyjmujące terapii hormonalnej – 1-4 mm (97).
2. Trzon macicy oceniamy pod względem jego położenia (przodozgięcie, tyłozgięcie), zarysów, echogeniczności, kształtu, wymiarów - poprzecznego i podłużnego oraz obecności zmian ogniskowych takich jak np. mięśniaki.
3. Szyjkę macicy oglądamy w płaszczyźnie strzałkowej oceniając długość i ciągłość kanału szyjki macicy, obecność zmian patologicznych na przykład torbieli Nabotha

lub polipów oraz obecność śluzu w kanale szyjki macicy w okresie około owulacyjnym.

4. Jajnik musimy uwidocznić i zmierzyć w kilku płaszczyznach. Oceniamy obecność prawidłowych elementów strukturalnych jajnika, czyli liczbę i średnicę pęcherzyków, obecność pęcherzyka dominującego. Należy opisać występowanie zmian czynnościowych jajnika takich jak: ciało żółte lub krwotoczne, torbiel pęcherzykowa bądź luteinizacja niepękniętego pęcherzyka.
5. Zagłębienie odbytniczo-maciczne oceniamy pod kątem obecności w nim płynu (97).

1.4 Patologia narządów płciowych kobiety

Badanie ultrasonograficzne narządów rodnych kobiety jest pierwszym elementem diagnostyki w przypadku podejrzenia toczących się w ich obrębie stanów patologicznych. Niektóre z nich są wskazaniem do natychmiastowej diagnostyki inwazyjnej, inne wymagają jedynie obserwacji.

Najczęściej spotykanym klinicznie w ginekologii problemem są nieprawidłowe krwawienia maciczne (ang. AUB - abnormal uterine bleeding), które zawsze są wskazaniem do diagnostyki.

Za nieprawidłowe krwawienia uznajemy u kobiet w wieku reprodukcyjnym krwawienia międzymiesiączkowe lub miesiączkowe o zwiększonej obfitości, zbyt rzadkie lub wydłużające się miesiączki, a także plamienia utrzymujące się po miesiączce. Po menopauzie jest to każde krwawienie, które wystąpi po co najmniej 12 miesięcznej przerwie od ostatniej miesiączki.

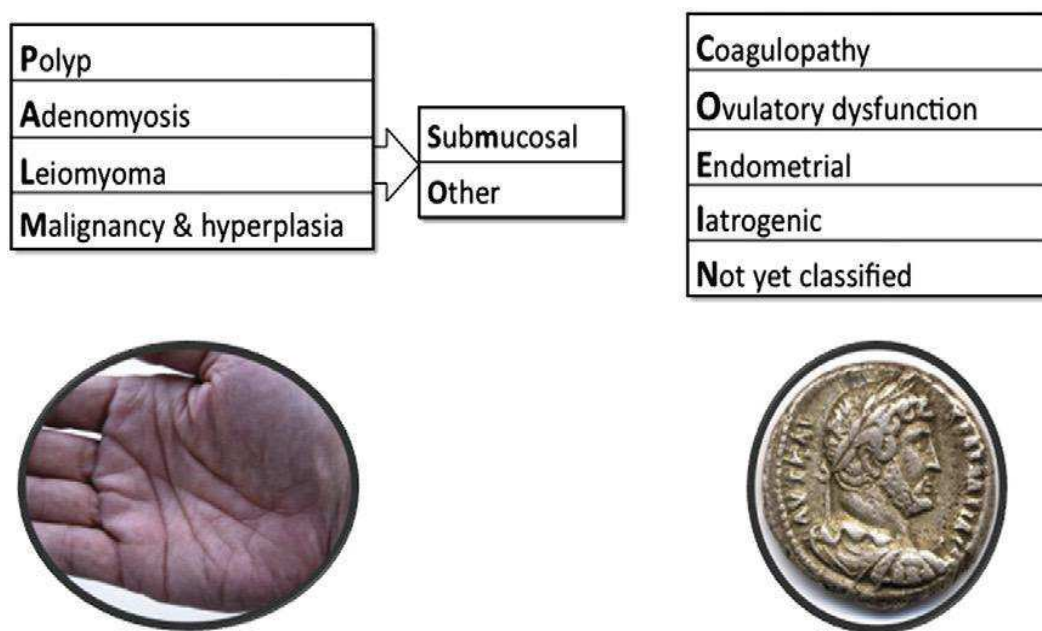
Definicje określeń używanych do opisu krwawień z macicy zostały przedstawione w tabeli numer 1, zgodnie z zaleceniami Kanadyjskiego Stowarzyszenia Położników i Ginekologów w 2013 roku (97).

CECHA	OKREŚLENIE	OPIS
Objętość	Nadmiernie obfite krwawienie miesiączkowe	Nadmierna utrata krwi w czasie miesiączki w stopniu wpływającym niekorzystnie na jakość życia w odniesieniu do stanu fizycznego, psychicznego i emocjonalnego kobiety

Regularność (prawidłowa zmienność: do 20 dni)	Nieregularne krwawienia miesięczkowe	Zmienność odstępów pomiędzy krwawieniami wynosi > 20 dni w okresie 90 dni
	Brak krwawień miesięczkowych	Niewystępowanie krwawień w okresie 90 dni
Częstotliwość (prawidłowa: co 24-38 dni)	Rzadko występujące krwawienia miesięczkowe	Krwawienia występujące w odstępach >38 dni (1-2 krwawień w okresie 90 dni)
	Często występujące krwawienia miesięczkowe	Krwawienia występujące w odstępach <24 dni (>4 krwawienia w okresie 90 dni)
Czas trwania (prawidłowo: 3-8 dni)	Przedłużające się krwawienie miesięczkowe	Krwawienie miesięczkowe trwające >8 dni
	Skrócone krwawienie miesięczkowe	Krwawienie miesięczkowe trwające < 3 dni
Krwawienia nieregularne, niezwiązane z cyklem miesięczkowym	Krwawienie międzymiesięczkowe	Nieregularnie występujące krwawienia, zwykle krótkotrwałe i o małym nasileniu, pojawiające się pomiędzy miesiączkami o prawidłowym charakterze
	Krwawienie po stosunku płciowym	Krwawienie występujące po stosunku płciowym
	Plamienie okołomiesięczkowe	Krwawienie, które może się pojawiać regularnie dzień lub kilka dni przed wystąpieniem lub po wystąpieniu krwawienia miesięczkowego
Krwawienie u kobiet niebędących w wieku rozrodczym	Krwawienie po menopauzie	Krwawienie występujące po ponad roku po potwierdzonej menopauzie
	Przedwczesne krwawienie miesięczkowe (przedpokwitaniowe)	Krwawienie u dziewczynki < 9. roku życia
Ostre lub przewlekłe nieprawidłowe krwawienie	Ostre krwawienie z macicy	Epizod krwawienia u niebędącej w ciąży kobiety w wieku rozrodczym, o objętości na tyle dużej, że konieczna jest pilna interwencja medyczna w celu zapobieżenia dalszej utracie krwi
	Przewlekłe krwawienie z macicy	Krwawienia o nieprawidłowym czasie trwania, objętości i/lub częstotliwości, które występowały przez większość czasu w okresie ostatnich 6 miesięcy

Tabela 1. Definicje nieprawidłowych krwawień z jamy macicy wg FIGO na podstawie wytycznych Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada z 2013 roku (98).

Przyczynami nieprawidłowych krwawień macicznych zgodnie z klasyfikacją PALM COEIN FIGO mogą być: polipy endometrialne, adenomioza, mięśniaki macicy, nowotwory i rozrosty endometrium, zaburzenia układu krzepnięcia, zaburzenia owulacji, zaburzenia czynności endometrium - pierwotne zaburzenia mechanizmów regulujących miejscową hemostazę podczas krwawienia, przyczyny jatrogenne oraz inne nieustalone (99). Klasyfikacje PALM - COEIN przedstawiono na rycinie 4.



Rycina 4. Klasyfikacja wg PALM – COEIN, wg FIGO (99).

Postępowanie kliniczne u pacjentki z nieprawidłowym krwawieniem macicznym ma na celu wykluczenie występowania raka błony śluzowej macicy. Diagnostyka krwawień macicznych opiera się przede wszystkim na badaniu ultrasonograficznym przezpochwowym, badaniu histopatologicznym materiału pobranego z jamy macicy oraz ocenie obecności czynników ryzyka wystąpienia raka endometrium takich jak: wiek, otyłość, nierództwo, zespół policystycznych jajników, cukrzyca, dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego (100,101).

Najczęściej opisywaną w piśmiennictwie światowym i polskim, bezpieczną wartością szerokości endometrium u pacjentek w okresie pomenopausalnym jest 4 mm. Wielośrodkowe badania wykazują, że największą czułość i swoistość ma punkt odcięcia pomiędzy 3 - 4 mm (104). Badania te dotyczą pacjentek u których stwierdza się nieprawidłowe krwawienia maciczne.

W przypadku pacjentek, u których nie ma objawów klinicznych w postaci nieprawidłowych krwawień, wyniki badań nie są tak jednoznaczne co do bezpiecznej

szerokości granicznej endometrium (105, 106).

Istotna jest także echogeniczność endometrium oraz jego unaczynienie oceniane w badaniu dopplerowskim. W sytuacji, gdy szerokość błony śluzowej macicy przekracza normę lub incydenty krwawień powtarzają się należy wykonać badanie histopatologiczne. W zależności od warunków anatomicznych oraz wieku pacjentki można wykonać biopsję aspiracyjną endometrium, w przypadku braku technicznych możliwości – histeroskopię z pobraniem celowanych wycinków lub łyżeczkowanie jamy macicy i kanału szyjki macicy (105, 106).

Farmakologiczne leczenie nieprawidłowych krwawień macicznych zarezerwowane jest dla tych pacjentek, u których za pomocą badania histopatologicznego potwierdziliśmy obecność atrofii lub rozrostu błony śluzowej macicy bez atypii oraz w przypadku objawów klinicznych takich jak ciężka niedokrwistość przy braku zmian w badaniu histopatologicznym. W przypadku atrofii endometrium leczeniem z wyboru jest terapia estrogenami, zaś leczenie rozrostów endometrium będzie opisane poniżej.

1.4.1 Rozrost endometrium

Zanim dojdzie do wystąpienia raka endometrium, pojawiają się stany poprzedzające jego wystąpienie, a więc stany przednowotworowe. Są nimi rozrosty endometrium. Rozrosty endometrium można podzielić na cztery formy:

1. Rozrost prosty bez atypii - możliwość transformacji nowotworowej wynosi 1%
2. Rozrost złożony bez atypii - możliwość transformacji nowotworowej wynosi 2%
3. Rozrost prosty z atypią - możliwość transformacji nowotworowej wynosi 8%
4. Rozrost złożony z atypią - możliwość transformacji nowotworowej wynosi 30%.

Utworzona została również nowa klasyfikacja rozrostów endometrium. Podzielono je na:

1. Rozrost łagodny - hormonozależny
2. Wewnątrz błonkową neoplazję endometrium - EIN (ang. Endometrial Intraepithelial Neoplasia), na której podłożu powstaje typ I, endometrialny rak błony śluzowej macicy
3. Rak endometrium in situ - EIC (ang. Endometrial In Situ Carcinoma), na podłożu tej zmiany powstaje rak surowiczy, typ II (107).

W przypadkach rozrostu endometrium w badaniu ultrasonograficznym

stwierdza się wzrost szerokości błony śluzowej macicy nawet do 16 - 18 mm oraz wzrost echogeniczności endometrium. W obrębie rozrostów endometrium badano także unaczynienie błony śluzowej macicy, które jest widoczne najlepiej w opcji power doppler. Niektóre badania podają związek pomiędzy złośliwością zmian w obrębie endometrium, a niskimi wskaźnikami pulsacji i oporu w przepływach w naczyniach w obrębie rozrostu (107, 136).

Podstawą leczenia rozrostów endometrium bez atypii jest terapia hormonalna. W takim przypadku stosuje się terapię gestagenami. W wieku rozrodczym, u młodszych kobiet chcących zachować możliwości reprodukcyjne są dwie możliwości terapeutyczne: wkładka wewnątrzmaciczna z lewonorgestrellem bądź tabletki antykoncepcyjne zawierające tylko gestageny. Pacjentki w ten sposób leczone pozostają pod ścisłą kontrolą lekarską i mają przeprowadzane badania ultrasonograficzne przezpochwowe co 3-6 miesięcy. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niepokojących należy wykonać biopsję endometrium lub histeroskopię. Możliwe jest również przeprowadzenie elektroresekcji endometrium.

Kobiety w wieku okołomenopauzalnym można leczyć stosując gestageny w sposób cykliczny. U pacjentek w wieku pomenopauzalnym można rozważyć podawanie gestagenów lub histerektomię (107, 136).

1.4.2 Rak endometrium

Nowotwór błony śluzowej macicy to najczęściej występujący rak w narządach płciowych kobiecych, stanowi on około 50% wszystkich nowotworów ginekologicznych. Najczęściej występuje u kobiet po menopauzie, jednak w ostatnich latach wzrasta liczba przypadków rozpoznanych przed 45 rokiem życia. Związane jest to z coraz większym odsetkiem kobiet z otyłością, zespołem PCO oraz po terapii hormonalnej z użyciem SERM (ang. Selective Estrogen Receptor Modulator) (107).

Wykrywanie raka trzonu macicy według większości piśmiennictwa zawiera schemat, w którym ocenia się anatomię jamy macicy, a w szczególności szerokość błony śluzowej macicy, następnie w zależności od wyniku ultrasonografii oraz występowania objawów klinicznych, czyli powtarzania się epizodów krwawienia, oraz ocenie czynników ryzyka wystąpienia raka trzonu macicy podejmuje się decyzję o przeprowadzeniu badania histopatologicznego endometrium (100, 101, 102). Biopsja endometrium jest procedurą mniej inwazyjną, nie wymaga znieczulenia ogólnego ani

poszerzania kanału szyjki macicy, jednak jest metodą obciążoną ryzykiem błędu rzędu około 20 % z uwagi na sposób przeprowadzenia jej „na ślepo” przy pomocy sondy aspirującej. Wadą tego postępowania jest duży odsetek niepowodzenia uzyskania materiału (111, 112, 113, 114). Uważa się, że w przypadku uzyskania materiału do badania, biopsja aspiracyjna przeprowadzona pipellą ma 99% czułość w diagnostyce raka endometrium oraz czułość rzędu 81% w diagnostyce rozrostów. Biopsja endometrium u kobiet przed menopauzą ma czułość wykrycia raka endometrium 91%, a swoistość ponad 98% (111).

Pacjentkom w takiej sytuacji proponowana jest zazwyczaj, w większości ośrodków w Polsce, procedura diagnostycznej frakcjonowanej abrazji błony śluzowej jamy i kanału szyjki macicy. Odsetek wyników fałszywie ujemnych w trakcie zastosowania tej procedury sięga około 10 % (118).

Samo badanie ultrasonograficzne, w zależności od źródła, ma czułość rzędu 98% i osiąga 99% dodatnią wartość predykcyjną w wykryciu raka błony śluzowej macicy u pacjentek z objawami klinicznymi (104).

Ultrasonograficzny pomiar szerokości endometrium u pacjentek bez objawów klinicznych cechuje słaba dodatnia wartość predykcyjna. Z tego też powodu nie potwierdzono przydatności badania ultrasonograficznego przezpochwowego w populacyjnych badaniach przesiewowych w kierunku występowania raka błony śluzowej macicy u kobiet bez objawów klinicznych (103, 104, 105).

W wykrywaniu bezobjawowego raka endometrium duże znaczenie ma badanie cytologiczne. Obecność komórek endometrium w II połowie cyklu lub po menopauzie jest wskazaniem do dalszej diagnostyki. Czuość w wykrywaniu patologii endometrium za pomocą wymazu cytologicznego wynosi tylko 28% (117).

Ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej macicy u pacjentek w wieku pomenopauzalnym z nieprawidłowymi krwawieniami macicznymi wzrasta o 3,7 - 17,9% w porównaniu do pacjentek bez objawów klinicznych (93). Innymi czynnikami ryzyka wystąpienia raka błony śluzowej macicy, poza omawianymi wcześniej krwawieniami są: otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, długo trwająca niezrównoważona terapia estrogenami, stosowanie SERM (ang. Selective Estrogen Receptor Modulator), zespół PCO, bezdzietność, długi okres miesiączkowania oraz stosowanie tamoksifenu w leczeniu raka piersi (119).

Udowodniono także, że w zespole Lynch II (występują w nim mutacje genów naprawy DNA: MSH 2, MSH 6, MLH 1) ryzyko zachorowania na raka endometrium

wzrasta do 40 - 60% dla każdej pacjentki (120, 121). U pacjentek chorujących na raka endometrium przed 50 rokiem życia, aż w 10 % przypadków można rozpoznać zespół Lynch II (121).

Kolejną grupą kobiet z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka endometrium są pacjentki, u których występują polimorfizmy genu kompleksu CYP 450, ze względu na to, iż występuje u nich nasilona produkcja estrogenów i androgenów. U pacjentek tych zaleca się wykonywanie profilaktycznych badań od 25-35 roku życia obejmujących: przezpochwową ultrasonografię co 6-12 miesięcy, biopsję aspiracyjną endometrium co rok. W tej grupie pacjentek rekomenduje się usunięcie macicy po zakończeniu rozrodu (122).

Rozpoznanie raka endometrium stawiane jest zawsze na podstawie wyniku badania histopatologicznego materiału pobranego z jamy macicy. Rozróżniamy dwa typy histopatologiczne raka endometrium:

1. Typ I - rak gruczołowy, endometrialny, który występuje znacznie częściej i stanowi 80% raków błony śluzowej jamy macicy. Rak ten jest estrogenozależny, przebieg kliniczny jest powolny, a rokowanie dobre. Szerzy się on poprzez płytkie naciekanie warstwy mięśniowej ściany macicy. Nowotwór ten zawiera receptory estrogenowe i progesteronowe.
2. Typ II - rak surowiczy, jest znacznie rzadszy, stanowi 20% raków endometrium. Ma on agresywny przebieg i często daje przerzuty, rokowanie jest złe. Nowotwór ten głęboko nacieka mięsień macicy, aż do błony surowiczej. Może powstać na podłożu endometrium z atrofią i występuje znacznie częściej u pacjentek po menopauzie (108).

Objawami raka błony śluzowej macicy są: najczęściej nieprawidłowe krwawienia maciczne, ropne upławy oraz bóle okolicy krzyżowej. W badaniu ultrasonograficznym widzimy najczęściej poszerzone endometrium, często penetrujące w mięsień macicy, z obfitym unaczynieniem, o niskooporowym charakterze przepływu (123).

Po histopatologicznym potwierdzeniu obecności raka endometrium należy ocenić stopień jego zaawansowania klinicznego zgodnie z klasyfikacją FIGO 2009 (128). W tym celu przeprowadza się serie badań obrazowych w tym badanie rtg klatki piersiowej, ultrasonografię przezpochwową i jamy brzusznej z oceną przestrzeni zaotrzewnowej. Z powodu trudnej oceny przestrzeni zaotrzewnowej przeprowadza się też tomografię komputerową (TK) oraz rezonans magnetyczny (MRI) jamy brzusznej.

Badania te mają znaczenie w ocenie zajęcia węzłów chłonnych co ma wpływ na kwalifikację do leczenia. Przyjmując za punkt odcięcia średnicę węzła 5 mm, czułość i swoistość TK i MRI wynoszą odpowiednio 78% i 97% dla TK oraz 87% i 94% dla MRI (124). Ze względu na ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych, pacjentki możemy podzielić na kilka grup: grupę niskiego, pośredniego, pośredniego wysokiego i grupę wysokiego ryzyka. Podział taki ma znaczenie dla dalszego postępowania klinicznego i wyboru metod leczenia.

Do grupy niskiego ryzyka możemy zakwalifikować pacjentki, u których stopień zróżnicowania histologicznego raka (grade – G) jest G 1 lub G 2, guz ma wymiary do 2 cm a mięsień macicy jest zajęty przez nowotwór w stopniu mniejszym niż 50% jego grubości.

Do grupy pośredniego ryzyka zaliczamy pacjentki, u których stopień zróżnicowania histologicznego jest G1 lub G2, jest to typ raka endometrioidalnego a stopień zajęcia mięśnia macicy wynosi więcej niż 50 % jego grubości.

Do grupy pośredniego, wysokiego ryzyka zaliczamy pacjentki, u których stopień zróżnicowania histologicznego to G3, stopień zajęcia mięśnia macicy wynosi mniej niż 50 %, jeśli nie znamy stopnia zajęcia przestrzeni limfatycznej oraz pacjentki, u których stopień zróżnicowania histologicznego jest G1 lub G2 i niezależnie od stopnia zajęcia mięśnia macicy, występują przerzuty w węzłach chłonnych.

Do grupy wysokiego ryzyka należą pacjentki, u których stwierdzamy stopień zróżnicowania histologicznego G3 i stopień zajęcia mięśnia macicy jest większy niż 50 % jego grubości (125).

Do niekorzystnych czynników prognostycznych w raku endometrium zaliczamy: wysoki stopień klinicznego zaawansowania, typ II i dojrzałość histologiczną nowotworu G 3, zaawansowany wiek chorej, nadekspresję HER 2/neu, niską ekspresję E - kadheryny i beta kateniny oraz wysoką ekspresję P - kadheryny (126).

Leczenie chirurgiczne raka endometrium polega na usunięciu macicy z przydatkami oraz dokładnej ocenie miejsc, do których nowotwór ten daje przerzuty, czyli sieci, otrzewnej oraz węzłów chłonnych. Ocena ta pozwala ustalić wskazania do leczenia adjuwantowego. Technika operacyjna może być laparoskopowa bądź tradycyjna, nie ma to znaczenia dla czasu przeżycia pacjentów (128, 129).

Kwestią dyskusyjną jest wykonywanie limfadenektomii okołoaortalnej i miedniczej. Badania kliniczne nie rozstrzygnęły wartości tego zabiegu w aspekcie wydłużenia 5-letnich przeżyć i czasu wolnego od choroby (130, 131, 132, 133, 126).

W metaanalizie przeprowadzonej przez Kim i wsp. wykazano, że przeprowadzenie systemowej limfadenektomii nie ma wpływu na czas przeżycia w grupie niskiego ryzyka, natomiast poprawia czas przeżycia w grupie pacjentek pośredniego i wysokiego ryzyka (127).

Zalecenia odnośnie kwalifikacji pacjentki do zabiegu limfadenektomii zależą od grupy ryzyka w jakiej znajduje się pacjentka. I tak w sytuacji występowania niskiego ryzyka – FIGO IA (G1, G2) – limfadenektomia nie jest zalecana, przy ryzyku pośrednim – FIGO IA (G3) lub IB (G1, G2) – limfadenektomia może być rozważona a w przypadku wysokiego ryzyka – FIGO IB (G3) – limfadenektomia jest zalecana (128).

Obecnie stosuje się technikę oznaczenia węzła wartowniczego jako procedury alternatywnej do limfadenektomii, czułość tej metody wynosi około 82% i jest ona przedmiotem dalszych badań (134).

Limfadenektomia okołoaortalna jest zawsze zalecana w typie II raka endometrium. Do leczenia chirurgicznego nie powinny być kwalifikowane te pacjentki, u których stwierdzono nacieki związane z kośćmi miednicy oraz z licznymi przerzutami do narządów miękkich (125). Jako metodę uzupełniającą leczenie chirurgiczne stosujemy radioterapię w postaci teleterapii oraz brachyterapii, a także połączenie radioterapii i chemioterapii. W III stopniu zaawansowania według FIGO, w sytuacji zajętych węzłów chłonnych oraz naciekania nowotworowego na przymacicza stosuje się poza naświetlaniem chemioterapię uzupełniającą, opartą na karbolplatynie i taxolu. U pacjentek chcących zachować zdolności prokreacyjne, stosuje się także niestandardowo hormonoterapię, w przypadku wysoko dojrzałego raka typu I-go, po wykluczeniu naciekania regionalnego. Konieczna jest w takiej sytuacji ocena stopnia naciekania mięśnia macicy w rezonansie magnetycznym. W leczeniu hormonalnym stosuje się octan megestrolu (107, 135).

Poniżej, w tabeli 2, przedstawiono schemat leczenia raka trzonu macicy w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego według FIGO oraz stopnia zróżnicowania histopatologicznego (G) oraz schemat leczenia uzupełniającego (107).

STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA FIGO	STOPIEŃ ZRÓŻNICOWANIA HISTOPATOLOGICZNEGO	LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE
I	I A G1, G2 naciek poniżej 50 % grubości mięśnia macicy	Usunięcie macicy z przydatkami
	I A G3 naciek poniżej 50 % grubości mięśnia	Usunięcie macicy z przydatkami z/bez obustronnym usunięciem węzłów chłonnych miedniczych oraz okołoaortalnych z /bez brachyterapią (można nie stosować u pacjentek >60 roku życia)
	I B naciek powyżej 50 % grubości mięśnia G1 G2 G3	Usunięcie macicy z przydatkami z obustronnym usunięciem węzłów chłonnych miedniczych i okołoaortalnych z /bez, teleterapią, brachyterapią, chemioterapia (w zależności od zajęcia przestrzeni naczyniowo-limfatycznej)
II		Radykalne usunięcie macicy z przydatkami oraz usunięciem obustronnym węzłów chłonnych miedniczych oraz okołoaortalnych, teleradioterapia oraz chemioterapia
III – Iva		Maksymalna chirurgiczna cytoredukcja z uzupełniającą radioterapią i chemioterapią, pierwotna chemioterapia
IVb		Pierwotna chemioterapia, hormonoterapia, radioterapia paliatywna, leczenie objawowe

Tabela 2. Stopień zaawansowania klinicznego raka trzonu macicy według FIGO, stopień zróżnicowania histopatologicznego oraz schemat leczenia uzupełniającego.

1.4.3 Polipy endometrialne

Wśród kobiet diagnozowanych z powodu nieprawidłowych krwawień macicznych najczęściej rozpoznawane są polipy endometrialne i mięśniaki podśluzówkowe, a także gruczolistość wewnętrzna, czyli adenomioza (138). Polipy mogą się wywodzić z błony śluzowej trzonu i kanału szyjki macicy. Polipy diagnozowane pierwotnie jako występujące w kanale szyjki macicy często stanowią część polipa endometrialnego. Uznano, że właściwym postępowaniem w przypadku obecności polipa kanału szyjki macicy jest histeroskopia z oceną miejsca jego wyjścia, bądź koincydencji polipów endometrialnych i cerwikalnych (137). W badaniu ultrasonograficznym polipy endometrialne widoczne są jako hiperechogenne zmiany

o wrzecionowatym kształcie. Należy je różnicować z mięśniakami podśluzówkowymi, a metodą najbardziej do tego odpowiednią jest sonohisterografia przeprowadzona w 5-8 dniu cyklu (1). W obrębie tkanki tworzącej strukturę polipa stwierdzić można różne patologie błony śluzowej macicy w postaci: atrofii, rozrostów, raka (138). Leczeniem polipów zarówno trzonu, jak i szyjki macicy jest ich chirurgiczne usunięcie. Obecnie najczęściej stosuje się histeroskopię lub resektoskopię.

1.5 Podsumowanie

Badanie ultrasonograficzne ma obecnie szerokie zastosowanie w ocenie patologii narządu rodnej kobiety. Jest badaniem dostępnym, tanim, prostym w technice wykonania, krótkim i mającym szerokie możliwości diagnostyczne. W przedstawionym przez mnie wstępie wymieniono potencjalne korzyści z wykonania elastografii podczas rutynowego badania ultrasonograficznego, podobnie jak wykorzystywana jest funkcja Power Doppler, Color Doppler lub funkcja obrazowania przestrzennego 3 D (123, 137).

Szerokie możliwości aplikacji elastografii wskazują na jej potencjalne zastosowanie w ocenie patologii endometrium. Potencjalną korzyścią będzie bardziej precyzyjna kwalifikacja do dalszego postępowania klinicznego. Zaletą elastografii może być możliwość bezpiecznego odstąpienia od inwazyjnej diagnostyki histopatologicznej u części pacjentek, u których nie zaobserwowano objawów klinicznych.

2. Cel pracy

Celem pracy jest ocena czy nowa metoda jaką jest elastografia, przeprowadzona podczas przezpochwowego badania ultrasonograficznego, ma zastosowanie przy diagnostyce patologii występujących w obrębie jamy macicy.

3. Materiał i metody

3.1 Grupa badana

W latach 2010 - 2014 przeprowadzono badania ultrasonograficzne, uzupełnione badaniem elastograficznym, u 451 pacjentek Kliniki Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej, które zostały skierowane do zabiegu wyłyżeczkowania jamy i kanału szyjki macicy z powodu podejrzenia nieprawidłowości toczących się w obrębie narządu rodnego. Na przeprowadzone badania ultrasonograficzne uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej Do Spraw Badań Naukowych Przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Każda pacjentka wyraziła zgodę na badanie oraz na włączenie jej danych oraz wyników do przeprowadzonej analizy.

W sumie przeprowadzono 268 badań na aparacie Medison Accuvix V 10 oraz 183 badania na aparacie Toshiba Aplio 400. U 70 pacjentek z wyżej wymienionej grupy 451 osób, przeprowadzono badania na obu aparatach, na każdym aparacie pacjentki były badane niezależnie przez dwóch lekarzy.

W celu podzielenia pacjentek w zależności od przyczyny skierowania do zabiegu przyjęto rozpoznanie figurujące na skierowaniu wystawionym przez lekarza kierującego do zabiegu.

Pacjentki podzielono na 7 grup klinicznych w zależności od rozpoznania wpisanego na skierowaniu do szpitala:

1. Nieprawidłowe krwawienia maciczne
2. Podejrzenie rozrostu endometrium bez objawów klinicznych
3. Nieprawidłowe krwawienia maciczne u pacjentek z nieprawidłowym obrazem endometrium
4. Podejrzenie obecności polipa endometrialnego
5. Płyn w jamie macicy
6. Nieprawidłowości części pochwowej szyjki macicy
7. Podejrzenie rozrostu endometrium w trakcie terapii Tamoksifenem - nieprawidłowy obraz ultrasonograficzny błony śluzowej macicy u pacjentek w trakcie terapii Tamoksifenem.

Do grupy pacjentek w okresie perimenopauzy zakwalifikowano pacjentki powyżej 45 roku życia lub młodsze, ale zgłaszające nieregularne cykle. Okres pomenopauzalny zdefiniowano jako okres powyżej roku od ostatniej miesiączki (134). Wśród pacjentek wyodrębniono też grupę stosującą Tamoksifen z powodu raka piersi.

3.2 Przeprowadzone badania ultrasonograficzne i elastograficzne

Badania ultrasonograficzne i elastograficzne przeprowadzono głowicą przezpochwową typu convex o częstotliwości 4-7,5 Hz. Badanie wykonywano bezpośrednio przed zabiegiem wyłyżeczkowania jamy i kanału szyjki macicy. Wynik badania ultrasonograficznego nie miał wpływu na kwalifikację pacjentki do zabiegu. Do badań wykorzystano dwa różne aparaty ultrasonograficzne. W latach 2010-2012 badania przeprowadzono na aparacie Madison Accuvix V 10 z aplikacją elastograficzną Elastoscan, która wykorzystuje technikę elastografii statycznej, nie wymagającej ruchu sondą. W latach 2011-2014 badania przeprowadzono na aparacie Toshiba Aplio 400, który wyposażony jest aplikację elastografii statycznej, która wymaga od operatora ruchu głowicą w celu uzyskania, elastogramu oraz możliwość kwantyfikacji wyników badania elastograficznego.

Wśród wszystkich przebadanych pacjentek, 70 miało wykonane badania na obu aparatach, na każdym z nich przez dwóch operatorów celem sprawdzenia powtarzalności wyników ultrasonograficznych oraz elastograficznych.

Po wprowadzeniu głowicy do pochwy oceniano w pierwszej kolejności anatomię narządu rodneho, dokonując standardowych pomiarów wielkości trzonu macicy, szerokości endometrium oraz oceniając wielkość oraz budowę obu jajników. Oceniano echogeniczność endometrium oraz jego unaczynienie wzorując się na zaproponowanej w 2010 roku skali International Endometrial Tumor Analysis Group (1). Do oceny unaczynienia endometrium zastosowano następującą 5 stopniową skalę:

1. Nieunaczynione endometrium - nie widać żadnych naczyń w opcji Color, Power Doppler
2. Pojedyncze naczynie - kiedy w obrębie błony śluzowej jamy macicy występowało 1 naczynie
3. Unaczynione endometrium - widoczne pojedyncze naczynie
4. z rozgałęzieniami
5. Skąpe unaczynienie - widoczne co najmniej dwa naczynia

6. Bogate unaczynienie - widocznych jest kilka naczyń o różnych punktach wyjścia.

Do oceny echogeniczności zastosowano następującą skalę:

1. Jednorodna echogeniczność
2. Niejednorodna echogeniczność
3. Płyn w jamie macicy
4. Niejednorodna echogeniczność z obecnymi echami cystycznymi
5. Widoczna penetracja błony śluzowej macicy w myometrium.

Szerokość błony śluzowej macicy mierzono w przekroju strzałkowym w wymiarze przednio - tylnym. Za prawidłowe zakresy szerokości endometrium uznano następujące wartości:

1. u kobiet w okresie rozrodczym - od 4-16 mm
2. u kobiet w okresie pomenopauzalnym - niestosujących hormonalnej terapii zastępczej < 4 mm, u pacjentek stosujących hormonalną terapię zastępczą < 8 mm (91).

Dodatkowo zastosowano sumaryczną ocenę obrazu endometrium, w którym zawarto ocenę wszystkich wyżej wymienionych elementów.

Jako obraz niepodejrzany zdefiniowano wynik badania, w którym stwierdzono: błonę śluzową macicy o prawidłowej szerokości w stosunku do okresu rozrodczego, nieunaczynioną oraz o jednorodnej echogeniczności.

Jako obraz podejrzany zakwalifikowano wyniki badań, w których w ocenie błony śluzowej macicy stwierdzono poszerzoną jej szerokość, niejednorodność obrazu lub obecność jakiegokolwiek unaczynienia.

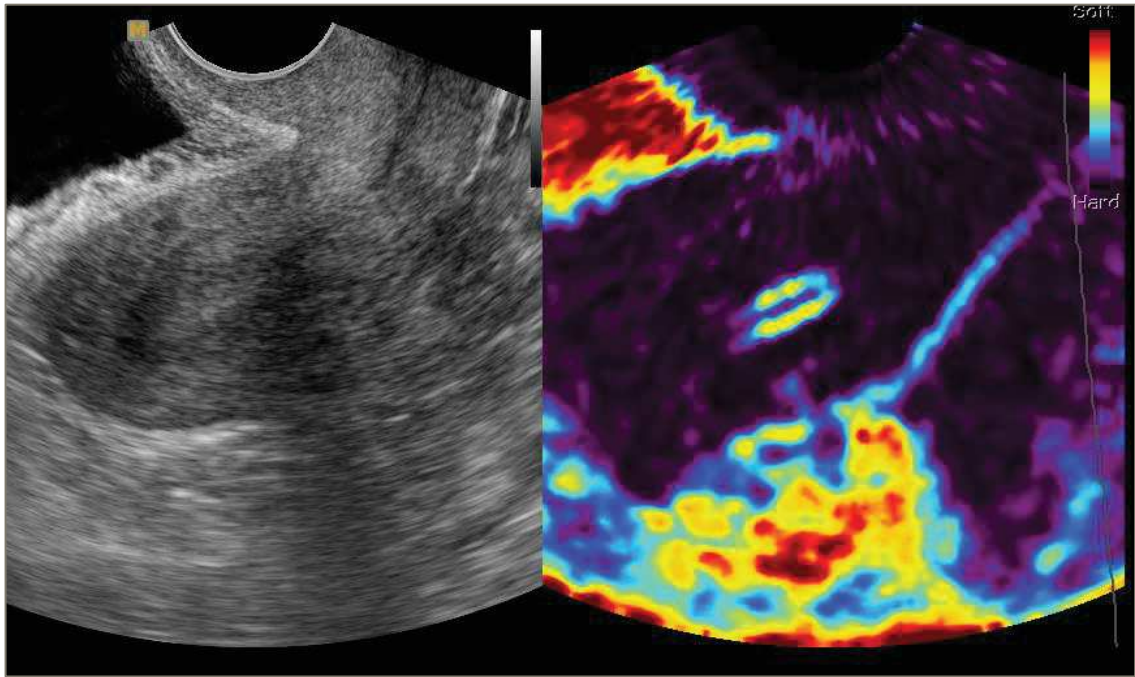
Ocenie poddano także budowę kanału szyjki macicy: jego linijność, obecność zmian ogniskowych oraz obecność śluzu. Uzyskane pomiary zapisywano na dysku twardym ultrasonografu. Następnie włączano aplikację elastografii i oceniano mięsień macicy oraz endometrium i przydatki w oznaczonym kolorami elastogramie. Obraz wyświetlany był w opcji dual, czyli obrazu dwuwymiarowego (2 B), obok którego uwidoczniono ten sam obraz z nałożonym elastogramem. Poszczególne części elastogramu można odnieść do obrazu dwuwymiarowego i ocenić elastyczność poszczególnych części trzonu macicy oraz endometrium.

W aparacie Medison Accuvix V 10 do oceny obrazu endometrium oraz ewentualnych zmian w obrębie trzonu macicy przypisywano indeks elastograficzny (EI) oceniany każdorazowo okiem operatora. Indeks ten odpowiada wartości liczbowej przyporządkowanej kolorowi odpowiadającemu najbardziej miękkiej tkance widocznej

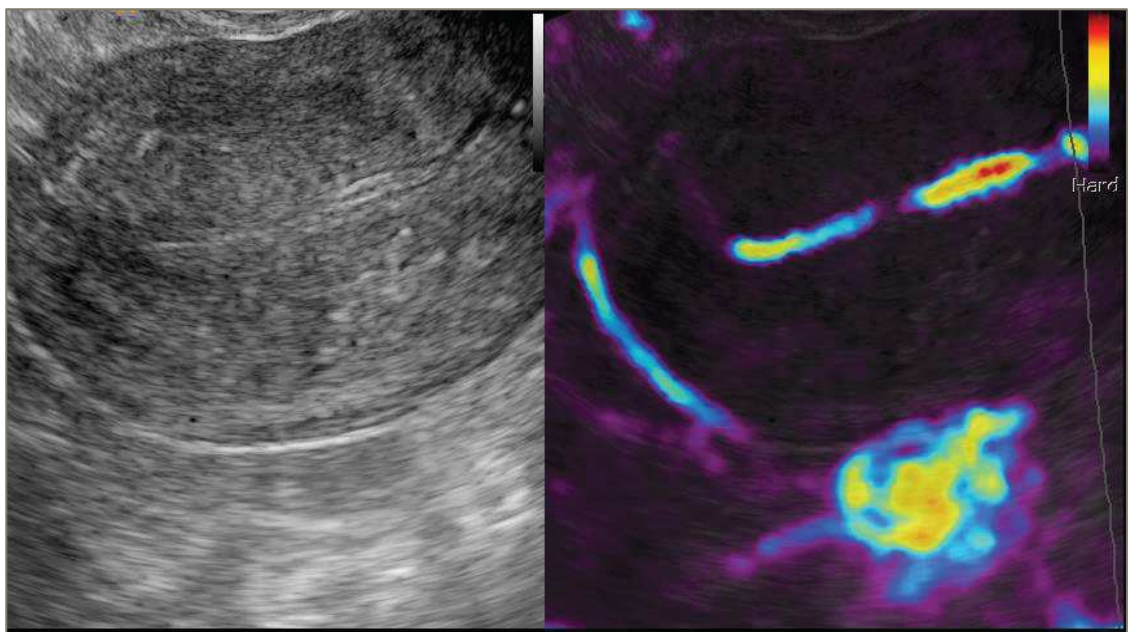
w analizowanym narzędziu. Indeks przybiera wartości liczbowe odpowiadające skali kolorystycznej obecnej na elastogramie. Kolorowi fioletowemu przypisano wartość - 0, niebieskiemu - 1, zielonemu - 2, żółtemu - 3, a czerwonemu - 4. Uzyskane elastogramy zapisano na twardym dysku aparatu ultrasonograficznego.

W aparacie Toshiba Aplio 400 przeprowadzono serię ucisków głowicą następnie zapisywano pętlę nagrania video. Nie obserwowano zmian w jakości elastogramów, w zależności od zmian siły czy częstości ucisku głowicą. Zachowane z poszczególnych badań pętle analizowano za pomocą oprogramowania dostępnego na stacji roboczej dołączonej do aparatu Toshiba Aplio 400. Zapisany obraz analizowano w opcji „dual”, trzon macicy w skali szarości z nałożonym elastogramem. Obszar endometrium oraz obszar badanych zmian w trzonie macicy obrysowywano, uzyskując wynik w postaci wartości liczbowej odkształcenia.

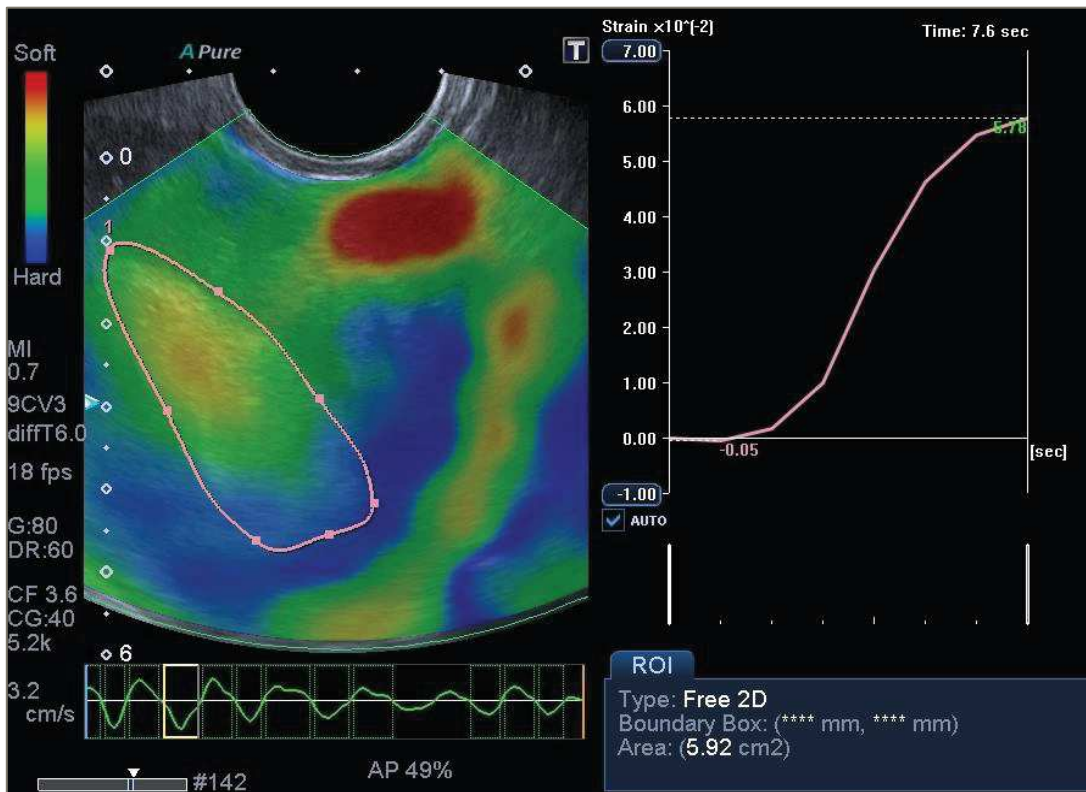
Przykładowy obraz elastograficzny pochodzący z aparatu Toshiba Aplio 400 przedstawiono na rycinie 4. Poniżej przedstawiono przykłady elastogramów z aparatu Medison Accuvix V 10 (Rycina 4 i 5) oraz Toshiba Aplio 400 (Rycina 6 i 7). Na rycinie 6. na osi liczbowej obok elastogramu widoczny jest wykres z indeksem elastyczności sięgającym do 5,7. Pod elastogramem widoczna jest fala zapisu ruchów głowicą przezpochwową. Na rycinie 7. przedstawiono pomiar szerokości endometrium na obrazie elastograficznym. Endometrium przedstawione w kolorze żółto-zielonym jest wyraźnie odgraniczone od niebieskiego mięśnia macicy. W obrębie endometrium widoczne są liczne, drobne echa cystyczne. W badaniu histopatologicznym stwierdzono atrofię cystyczną. Pod zdjęciami widoczny jest wykres ruchu głowicą ultrasonograficzną.



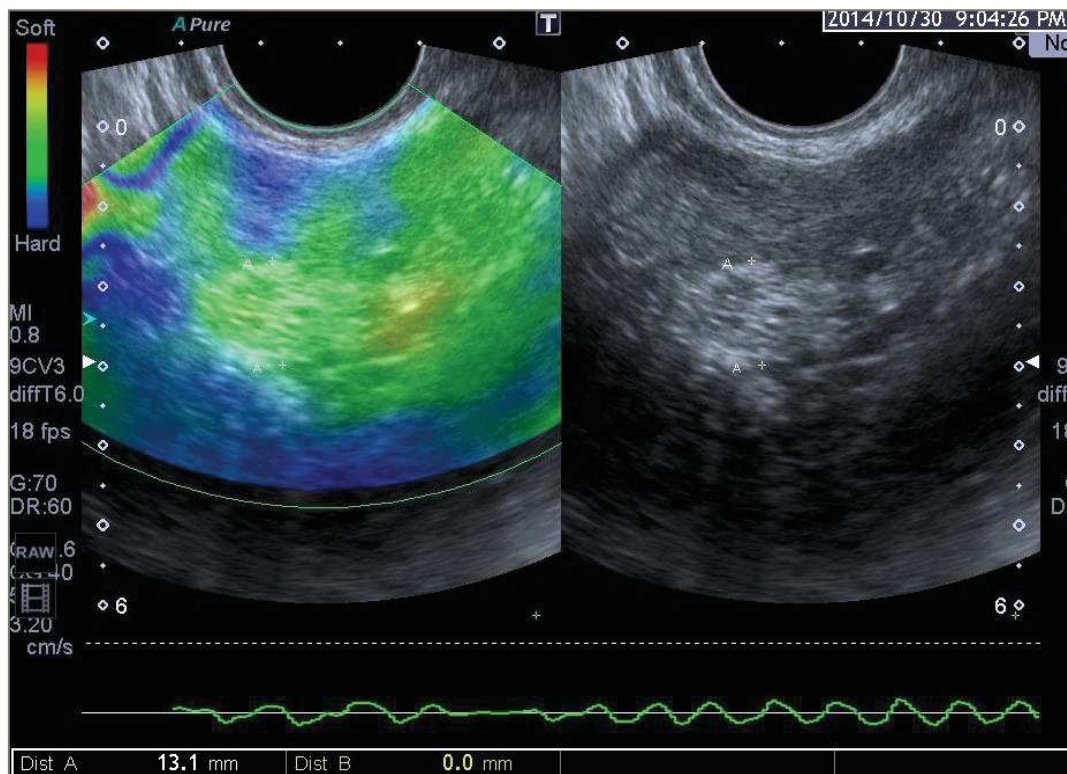
Rycina 5. Obraz ultrasonograficzny oraz elastograficzny endometrium uzyskany na aparacie Medison Accuvix V 10 u pacjentki z polipem endometrialnym, Indeks Elastograficzny (EI- Elastography Index – 4).



Rycina 6. Obraz ultrasonograficzny oraz elastograficzny endometrium uzyskany na aparacie Medison Accuvix V10 u pacjentki z polipem endometrialnym, Indeks Elastograficzny (EI - Elastography Index- 3).



Rycina 7. Obrys endometrium u pacjentki z polipem endometrialnym na aparacie Toshiba Aplio 400.



Rycina 8. Obraz elastograficzny na aparacie Toshiba Aplio 400 u pacjentki z atrofią cystyczną w trakcie terapii Tamoksifenem. Odległość A-A to zmierzona szerokość endometrium, która wynosi 13 mm.

3.3 Kryteria włączenia i wyłączenia z analizy

Do przeprowadzonej analizy włączono 434 pacjentki, z 451 przebadanych. W grupie włączonej do analizy oceniono wszystkie opisane wcześniej w tekście parametry ultrasonograficzne oraz uzyskano możliwy do analizy obraz elastograficzny. Kryteria włączenia pacjentek do analizy:

1. Pacjentki, które ukończyły 18 rok życia oraz wyraziły zgodę na włączenie do badania
2. Pacjentki, które miały wykonany zabieg wyłóżeczkowania kanału szyjki macicy oraz jamy macicy skierowane przez lekarza z praktyki ambulatoryjnej
3. Wynik badania histopatologicznego został uzyskany po wykonanym zabiegu
4. Pacjentki, u których wykonano badanie ultrasonograficzne oraz elastograficzne endometrium
5. Pacjentkę włączono do analizy statystycznej pozostałych parametrów ultrasonograficznych, jeżeli w ocenie ultrasonograficznej endometrium nie udało się ocenić wszystkich parametrów ultrasonograficznych.

Kryteria wyłączenia z analizy:

1. Wyłączono z analizy te pacjentki, u których nie uzyskano zgody na przeprowadzenie badania
2. Wyłączono pacjentki, u których nie uzyskano wyniku materiału histopatologicznego uzyskanego podczas zabiegu bądź nie udało się uzyskać materiału – wystąpiła to u 13 pacjentek co stanowiło 4% grupy
3. Wyłączono pacjentki, u których nie udało się wykonać badania elastograficznego endometrium – 7 pacjentek
4. Wyłączono z analizy pacjentki, u których nie udało się ocenić poszczególnych parametrów obrazu endometrium (szerokości endometrium – u 25 pacjentek, unaczynienia i echogeniczności – u 16 pacjentek), co stanowiło w sumie 9% z całej grupy. Wśród tych pacjentek u 18 (4% całej grupy) ocenę endometrium uniemożliwiła obecność mięśniaków.

3.4 Metody badawcze

Dane na temat pacjentek takie jak: wiek, data ostatniej miesiączki, charakterystyka krwawień z dróg rodnych, stosowane leki hormonalne, a także pierwotna przyczyna skierowania pacjentki do zabiegu wyłyżeczkowania kanału szyjki i jamy macicy, zgromadzono z historii chorób w arkuszu kalkulacyjnym Numbers oraz Microsoft Office Excel. Następnie do bazy danych wprowadzono wyniki badania ultrasonograficznego i elastograficznego z twardego dysku ultrasonografów oraz ze stacji roboczej. Wyniki badania histopatologicznego uzyskano z historii choroby pacjentek a w okresie późniejszym, z elektronicznej bazy danych dostępnej w Szpitalu i wprowadzono do tej samej bazy danych.

W przeprowadzonej analizie autorzy skupili się na ocenie elastograficznej endometrium. Nie poddano analizie obrazów uzyskanych za pomocą elastografii przedstawiających zmiany patologiczne w obrębie przydatków i mięśniaków macicy ze względu na ich małą liczbę w badanej grupie.

Uzyskane z badania elastograficznego wartości liczbowe indeksów elastograficznych (EI) oraz informacje uzyskane z badania ultrasonograficznego, takie jak: szerokość endometrium, jego echogeniczność oraz unaczynienie, porównano z wynikami badania histopatologicznego uzyskanego podczas zabiegu łyżeczkowania jamy i kanału szyjki macicy materiału. Następnie porównano ze sobą: wyniki uzyskane z badań przeprowadzonych u tych samych pacjentek za pomocą dwóch różnych aparatów oraz powtarzalność wyników badań uzyskanych przez dwóch różnych operatorów, porównując pomiary ultrasonograficzne i elastograficzne z wynikami badania histopatologicznego.

3.5 Analiza danych

3.5.1 Problemy badawcze

Przeprowadzono zbiorczą analizę danych uzyskanych z wywiadu, informacji z historii choroby bazy danych szpitala, z badania ultrasonograficznego, elastograficznego oraz wyników badania histopatologicznego. Wyniki analizowano w osobnych grupach w zależności od użytego do przeprowadzania badania

elastograficznego aparatu ultrasonograficznego. Postawiono następujące pytania badawcze:

1. Czy istnieje zależność pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego, elastograficznego wykonanego na obu używanych aparatach ultrasonograficznych oraz wyniku badania histopatologicznego?
2. Jaka jest czułość i swoistość badań elastograficznych przeprowadzonych na różnych aparatach ultrasonograficznych w wykrywaniu raka i innych patologii endometrium?
3. Czy wyniki elastograficznych dwóch operatorów na obu używanych aparatach ultrasonograficznych są powtarzalne?
4. Czy istnieje zbieżność pomiędzy wynikami badań przeprowadzonymi przez dwóch operatorów?
5. Czy badanie ultrasonograficzne uzupełnione badaniem elastograficznym zwiększa wykrywalność patologii endometrium oraz raka endometrium w porównaniu z samym badaniem ultrasonograficznym?

3.5.2 Obliczenia statystyczne

Dane, które uzyskano poddano analizie statystycznej przy pomocy programu Statistica 9, licencjonowanego przez Gdański Uniwersytet Medyczny. Wykonano obliczenia dla podstawowych statystyk opisowych dla poszczególnych zmiennych – obliczoną średnią, odchylenie standardowe oraz medianę. Wyznaczono wartości procentowe dla zmiennych opisowych, nienumerycznych. Dla wszystkich różnic statystycznych przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. Przeprowadzono analizę porównawczą pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentek za pomocą następujących metod statystycznych:

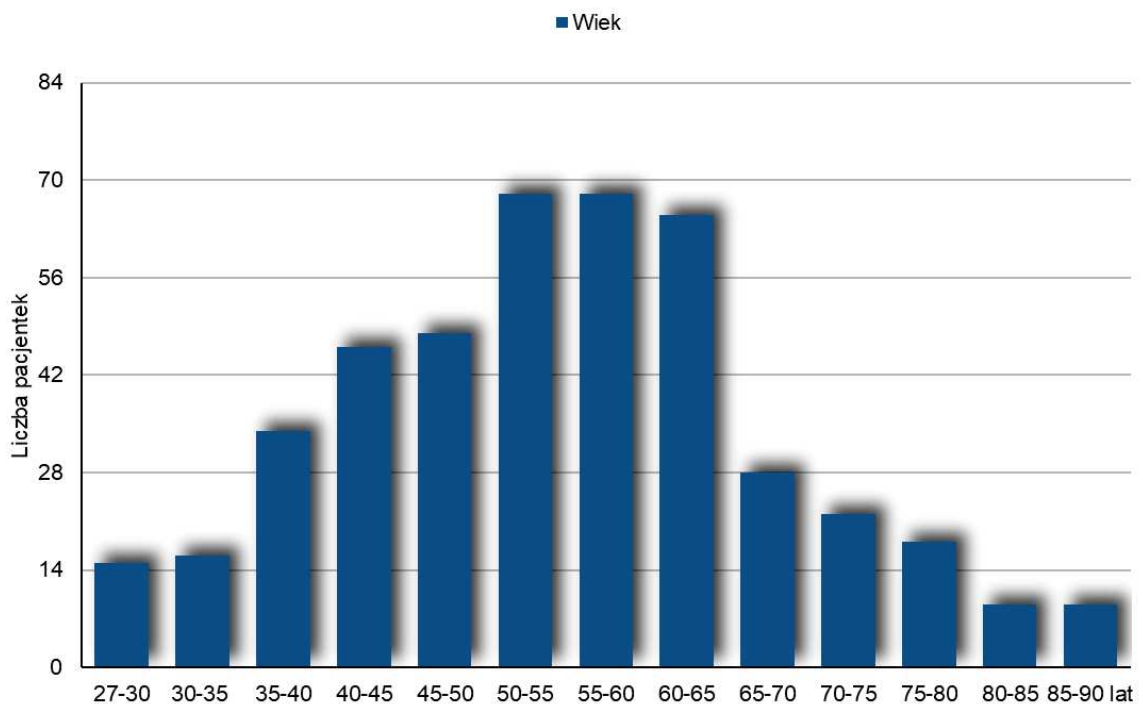
1. Z uwagi na rozkłady nienormalne badanych parametrów zastosowano testy nieparametryczne. W celu zbadania zależności pomiędzy badanymi cechami zastosowano test chi – kwadrat, test Spearmana, test Kruskala – Walisa, test Manna -Whitneya oraz rang Kendalla.
2. W ocenie czułości i swoistości elastografii zastosowano test chi – kwadrat Pearsona.
3. Porównanie wyników badań pomiędzy operatorami analizowano za pomocą testu korelacji Pearsona.

4. Wyniki

4.1 Charakterystyka badanej grupy

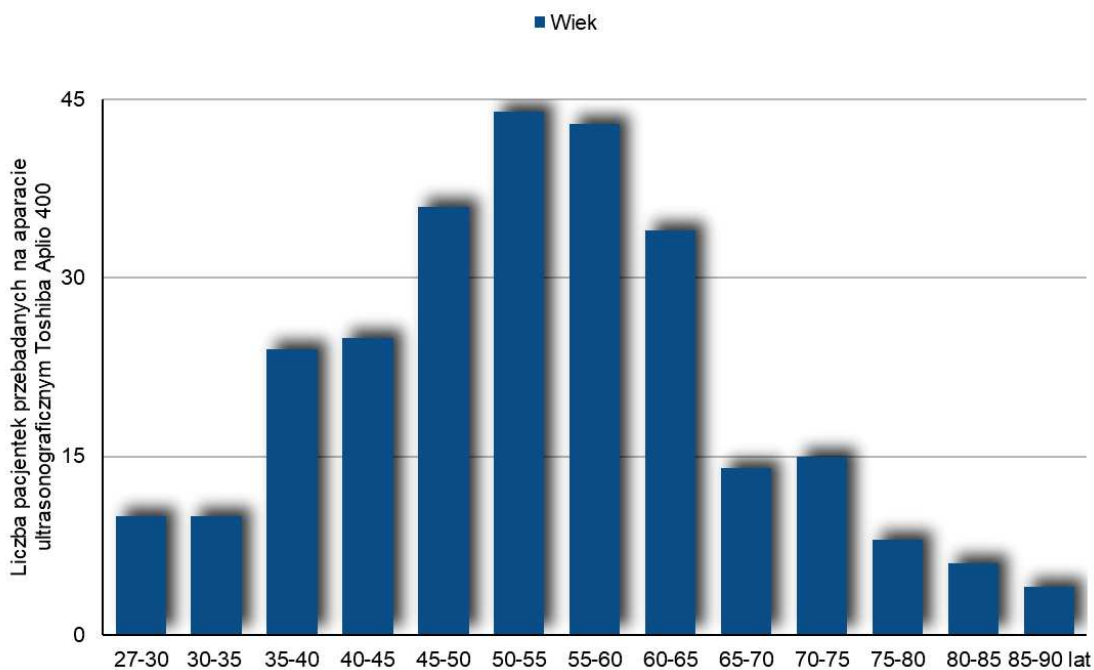
4.1.1 Wiek pacjentek

Wiek wszystkich przebadanych pacjentek wahał się pomiędzy 27 a 89 lat. Średnia wieku pacjentek wynosiła 54,8 lat, odchylenie standardowe wynosiło 12,7 lat. Wiek pacjentek w przebadanej grupie przedstawia wykres 1.



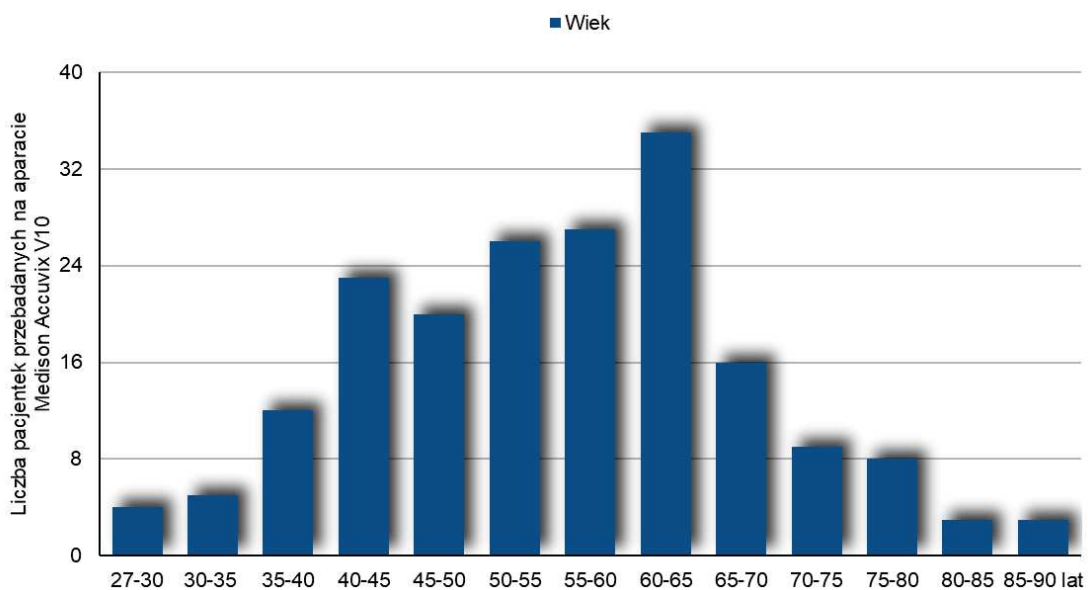
Wykres 1. Wiek pacjentek w przebadanej grupie.

W grupie pacjentek przebadanych na aparacie Medison Accuvix V 10 wiek wahał się pomiędzy 27 a 89 lat. Średnia wieku wynosiła 54,2 a odchylenie standardowe 13. Dane dotyczące wieku pacjentek przebadanych na aparacie Medison Accuvix V10 przedstawiono na wykresie 2.



Wykres 2. Wiek pacjentek przebadanych na aparacie ultrasonograficznym Medison Accuvix V10.

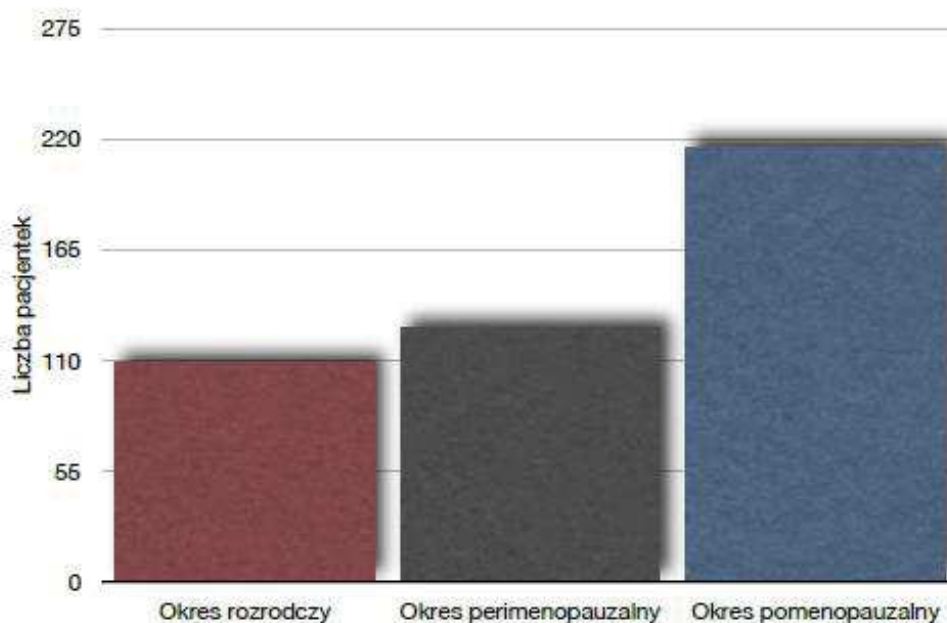
W grupie pacjentek przebadanych na aparacie Toshiba Aplio 400 wiek wahał się pomiędzy 29 a 88 lat. Średnia wieku wynosiła 55,7, a odchylenie standardowe 12,3. Dane dotyczące wieku pacjentek przebadanych na aparacie Toshiba Aplio 400 przedstawiono na wykresie 3.



Wykres 3. Wiek pacjentek przebadanych na aparacie ultrasonograficznym Toshiba Aplio 400.

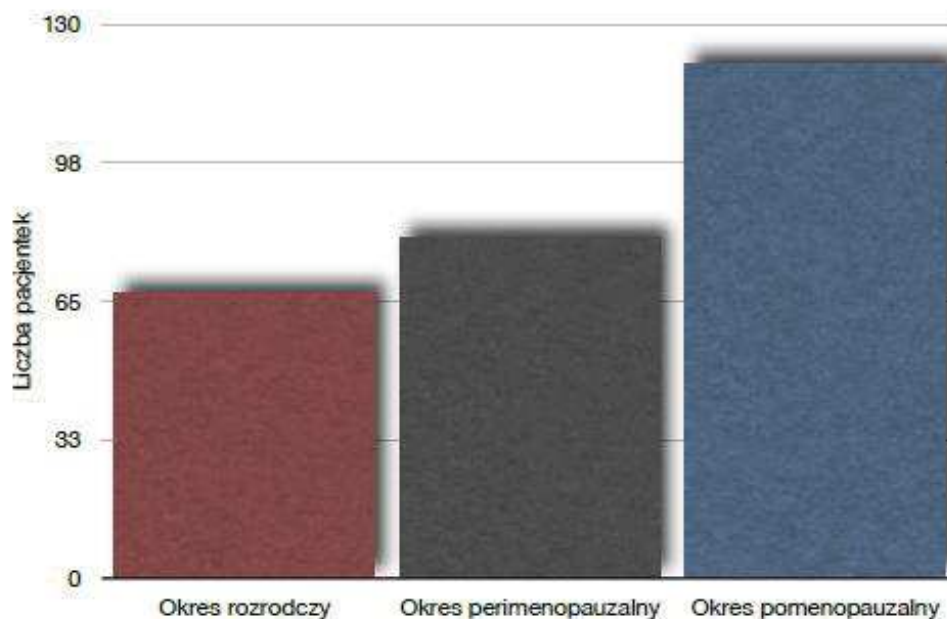
4.1.2 Stan hormonalny pacjentek

Liczba pacjentek w okresie rozrodczym w całej przebadanej grupie wynosiła 109 co stanowiło 24,2%. Pacjentek w okresie perimenoapauzalnym było 126, czyli 27,9%. Liczba pacjentek w okresie pomenopauzalnym wynosiła 216 i stanowiły one 47,9% wszystkich przebadanych pacjentek. Dane przedstawiono w wykresie 4.



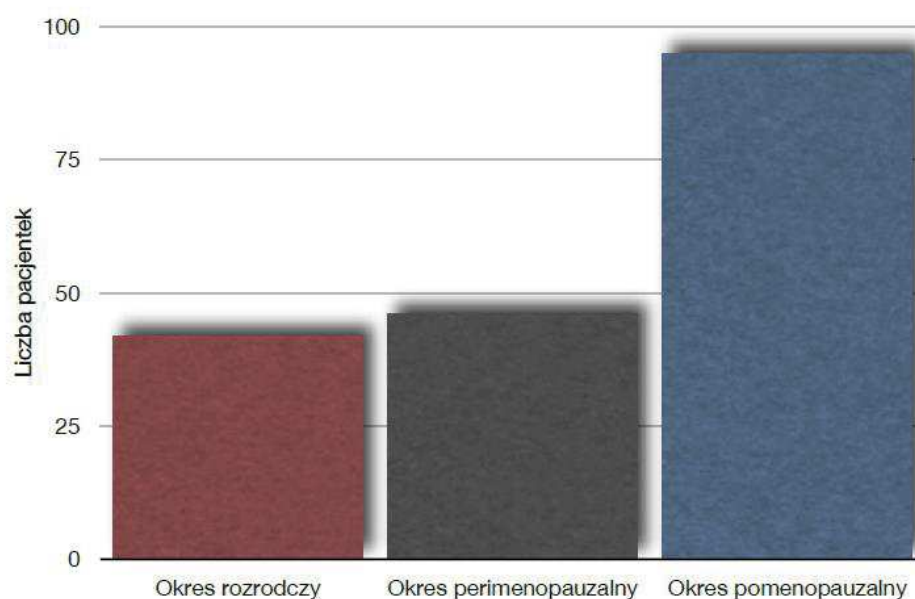
Wykres 4. Rozkład stanu hormonalnego całej grupy zbadanych pacjentek.

Wśród pacjentek przebadanych na aparacie ultrasonograficznym Medison Accuvix V10 było 67 pacjentek w okresie rozrodczym, co stanowiło 25% grupy, 80 pacjentek, czyli 30% było w okresie perimenopauzalnym i 121 w okresie pomenopauzalnym, co stanowiło 45% grupy. Rozkład stanu hormonalnego w tej grupie pacjentek przedstawia wykres 5.



Wykres 5. Rozkład stanu hormonalnego pacjentek przebadanych na aparacie ultrasonograficznym Medison Accuvix V10.

Wśród pacjentek przebadanych na aparacie ultrasonograficznym Toshiba Aplio 400 były 42 pacjentki w okresie rozrodczym, co stanowiło 23 % grupy, 46 pacjentek było w okresie perimenopauzalnym co stanowiło 25 % oraz 95 w okresie pomenopauzalnym, 52 % grupy. Rozkład stanu hormonalnego w tej grupie pacjentek przedstawia wykres 6.

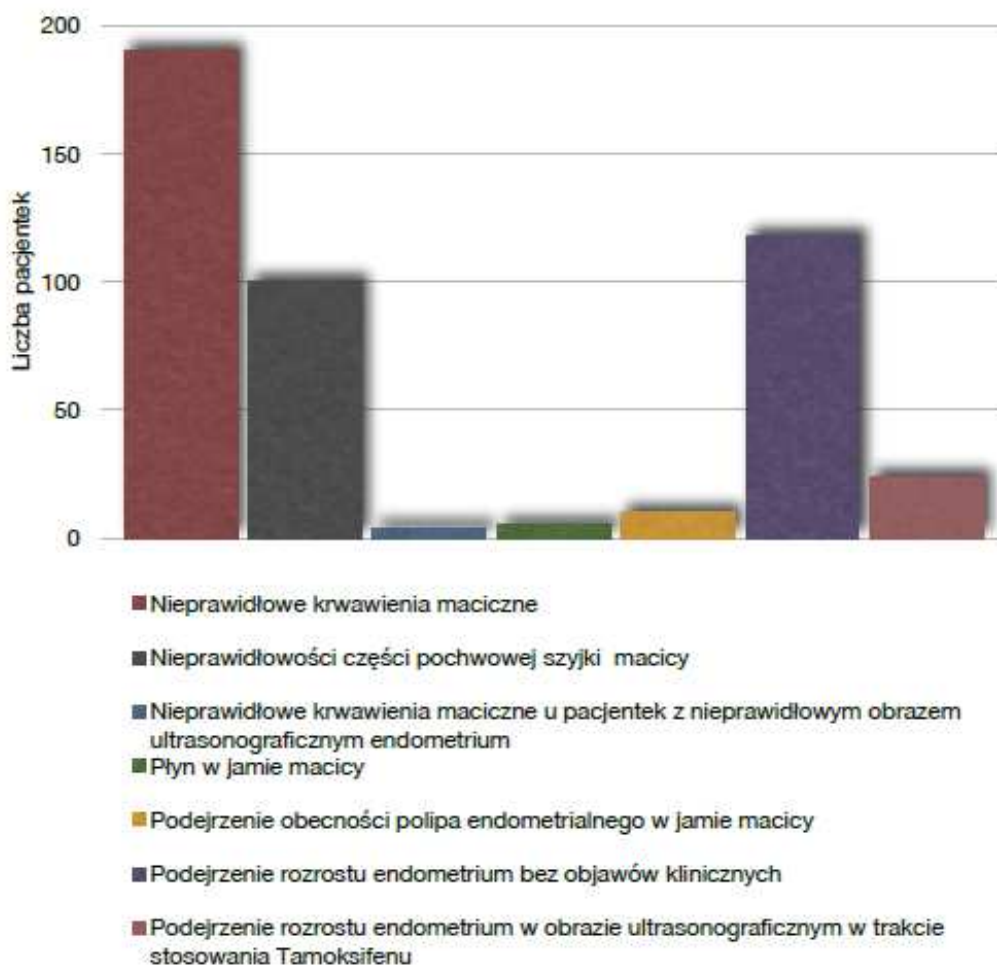


Wykres 6. Rozkład stanu hormonalnego pacjentek przebadanych na aparacie ultrasonograficznym Toshiba Aplio 400.

4.1.3 Przyczyna skierowania do zabiegu

Najczęstszą przyczyną skierowania do zabiegu w całej analizowanej grupie pacjentek były nieprawidłowe krwawienia maciczne. Z tego powodu do zabiegu wyłyżeczkowania jamy macicy skierowano 190 pacjentek, co stanowiło 42% badanej grupy. Z powodu podejrzenia rozrostu endometrium rozpoznanego na podstawie badania ultrasonograficznego wykonanego ambulatoryjnie wyłyżeczkowano 118 pacjentek co stanowiło 26,2% analizowanej grupy, były to pacjentki bez objawów klinicznych.

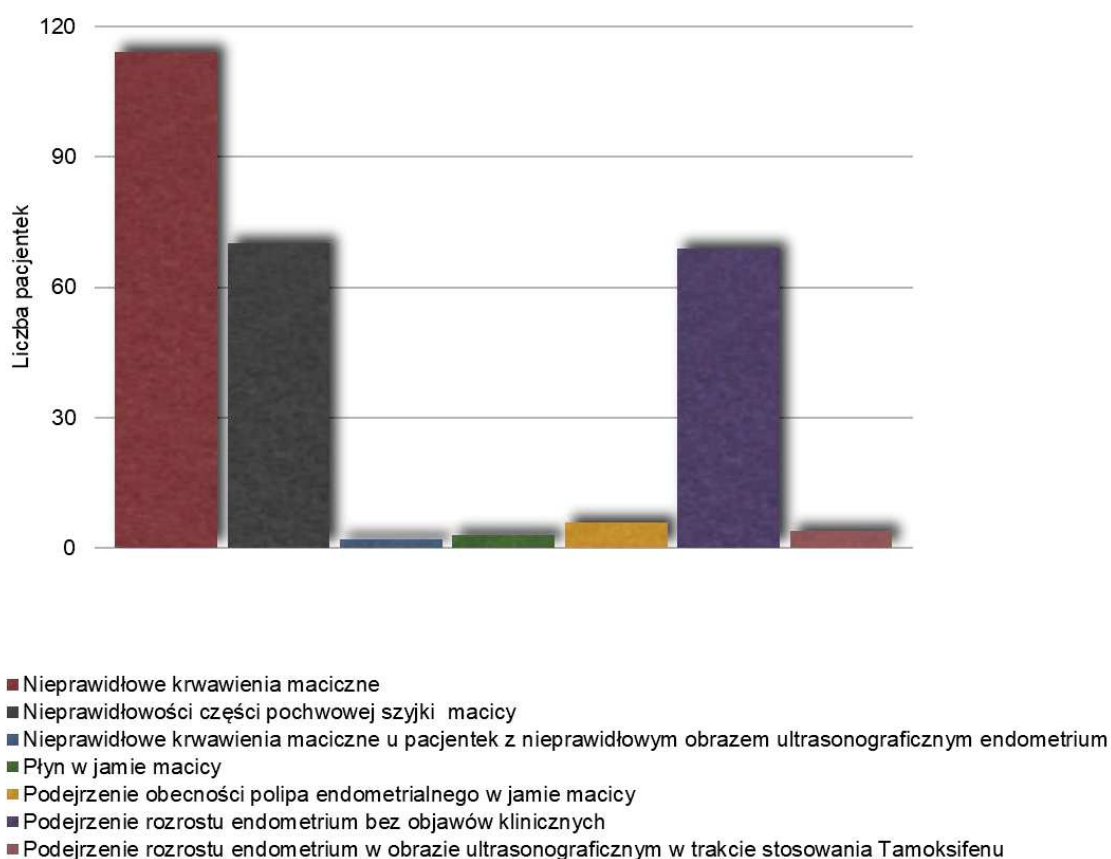
Nieprawidłowości w obrębie szyjki macicy były trzecią co do liczebności przyczyną skierowania. Było to 100 pacjentek co stanowi 22,2% badanej grupy. Dwadzieścia cztery pacjentki zostały skierowane z powodu podejrzenia rozrostu endometrium w trakcie leczenia hormonalnego z powodu raka piersi. Stanowiły one 5,3% grupy analizowanej. U 10 pacjentek co stanowiło 2,2% podejrzewano obecność polipa endometrialnego na podstawie ambulatoryjnie wykonanego badania ultrasonograficznego. Płyn w jamie macicy stwierdzano ambulatoryjnie u 1,1% badanych, czyli u 5 pacjentek. Poszerzone endometrium w badaniu ultrasonograficznym oraz nieprawidłowe krwawienia maciczne stwierdzono u czterech pacjentek, co stanowi 0,8%. Wykres 7. przedstawia przyczyny skierowań w całej grupie pacjentek.



Wykres 7. Przyczyny skierowania do zabiegu diagnostycznego wyłyżeczkowania kanału szyjki macicy i jamy macicy wśród całej grupy pacjentek.

Przeanalizowano przyczyny skierowania do zabiegu pacjentek badanych na aparacie ultrasonograficznym Medison Accuvix V10 oraz w grupie pacjentek badanych na aparacie ultrasonograficznym Toshiba Aplio 400. W grupie pacjentek badanych na aparacie ultrasonograficznym Medison Accuvix najczęstszą przyczyną skierowania do zabiegu były nieprawidłowe krwawienia maciczne, było to 114 pacjentek, co stanowiło 42% grupy. Drugą co do częstości przyczyną skierowań, były nieprawidłowości części pochwowej szyjki macicy, Nieprawidłowości te stwierdzono u 70 pacjentek, co stanowiło 26% grupy. W badaniu ultrasonograficznym wykonanym ambulatoryjnie, u 69 pacjentek, co stanowiło 25% grupy, zdiagnozowano nieprawidłową szerokość endometrium, bez objawów klinicznych. Podejrzenie polipa endometrialnego jamy macicy było przyczyną sześciu skierowań, co stanowiło 2,2% grupy. Nieprawidłowy obraz błony śluzowej macicy w trakcie terapii tamoksifenem

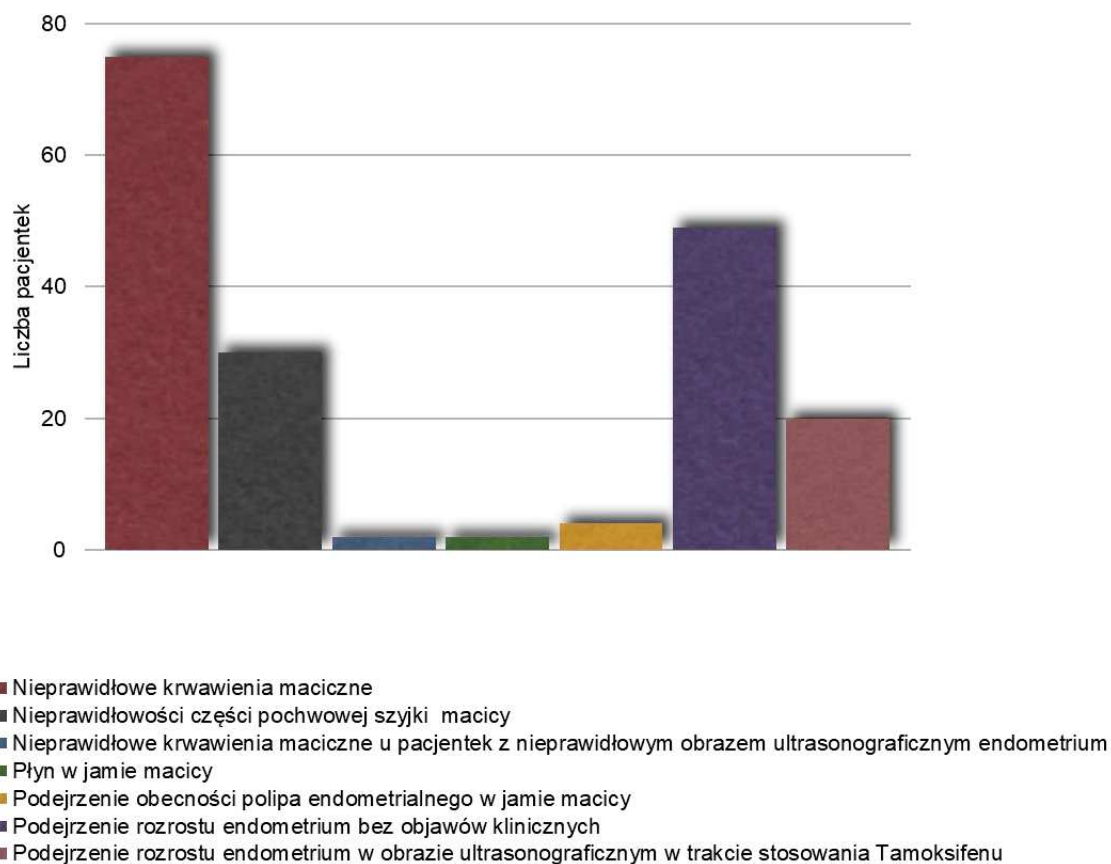
był przyczyną 4 skierowań, co stanowiło 1,4% grupy. Trzy pacjentki skierowano z powodu obecności płynu w jamie macicy, stanowiło to 1,1% grupy. Dwie pacjentki, 0,7% grupy, zostały skierowane z powodu poszerzenia endometrium w badaniu ultrasonograficznym oraz towarzyszącego krwawienia z jamy macicy. Wykres 8 przedstawia przyczyny skierowań w grupie pacjentek badanych na aparacie ultrasonograficznym Medison Accuvix V10.



Wykres 8. Przyczyny skierowań pacjentek do zabiegu wyłyżeczkowania jamy i kanału szyjki macicy w grupie pacjentek przebadanych na aparacie ultrasonograficznym Medison Accuvix V10.

Nieprawidłowe krwawienia maciczne były również najczęstszą przyczyną skierowania w grupie pacjentek przebadanych na aparacie Toshiba Aplio 400 i wystąpiły u 75 pacjentek, co stanowiło 41%. Drugą co do częstości przyczyną skierowania było podejrzenie rozrostu endometrium na podstawie badania ultrasonograficznego przeprowadzonego w trybie ambulatoryjnym, bez objawów klinicznych, u 49 pacjentek, co stanowiło 26% grupy. Nieprawidłowości części pochwowej szyjki macicy były powodem skierowania u 30 pacjentek, co stanowiło 16%. Nieprawidłowy obraz błony śluzowej jamy macicy w trakcie terapii

Tamoksifenem był przyczyną skierowania 20 pacjentek do zabiegu co stanowiło 10% grupy. U 4 pacjentek podejrzewano występowanie polipa endometrialnego w jamie macicy, co stanowiło 2,1% grupy. U dwóch pacjentek przyczyną skierowania była obecność płynu w jamie macicy, co stanowiło 1% grupy. Taką samą liczbę pacjentek skierowano z powodu podejrzenia rozrostu endometrium z towarzyszącym krwawieniem z jamy macicy. Przyczyny skierowania w tej grupie pacjentek przedstawiono na wykresie 9.



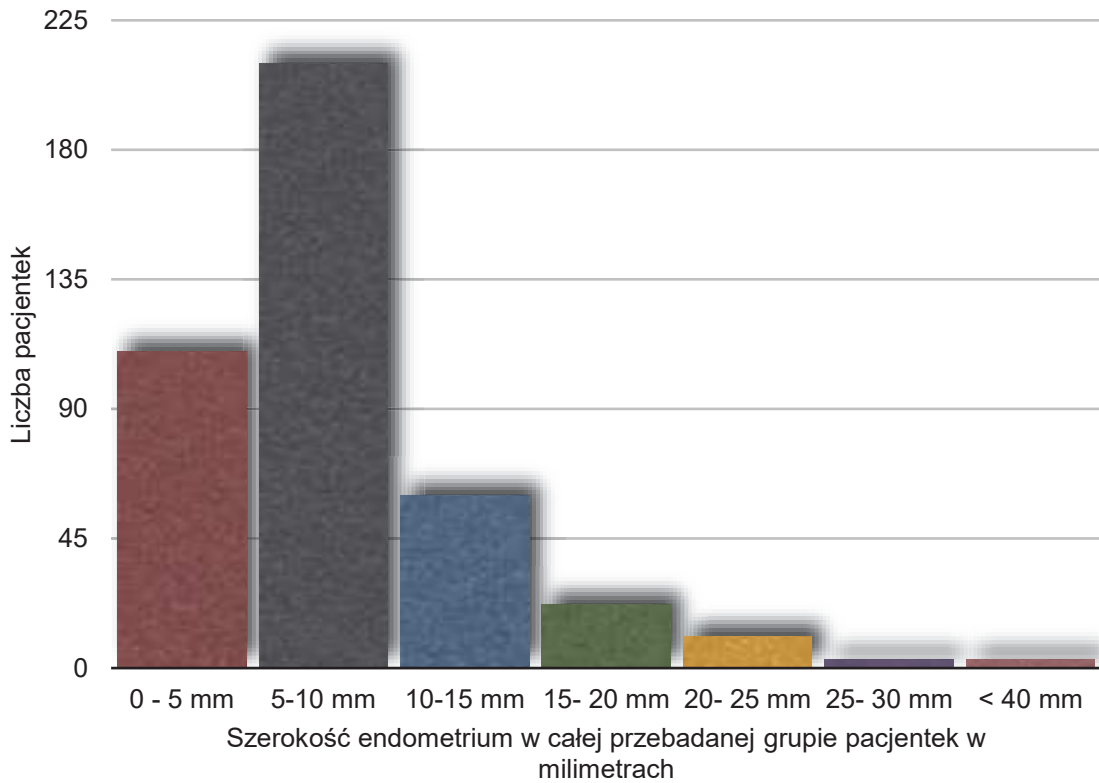
Wykres 9. Przyczyny skierowania do zabiegu wyłyżeczkowania jamy macicy u pacjentek badanych na aparacie ultrasonograficznym Toshiba Aplio 400.

4.1.4 Wyniki badania ultrasonograficznego

4.1.4.1 Szerokość endometrium

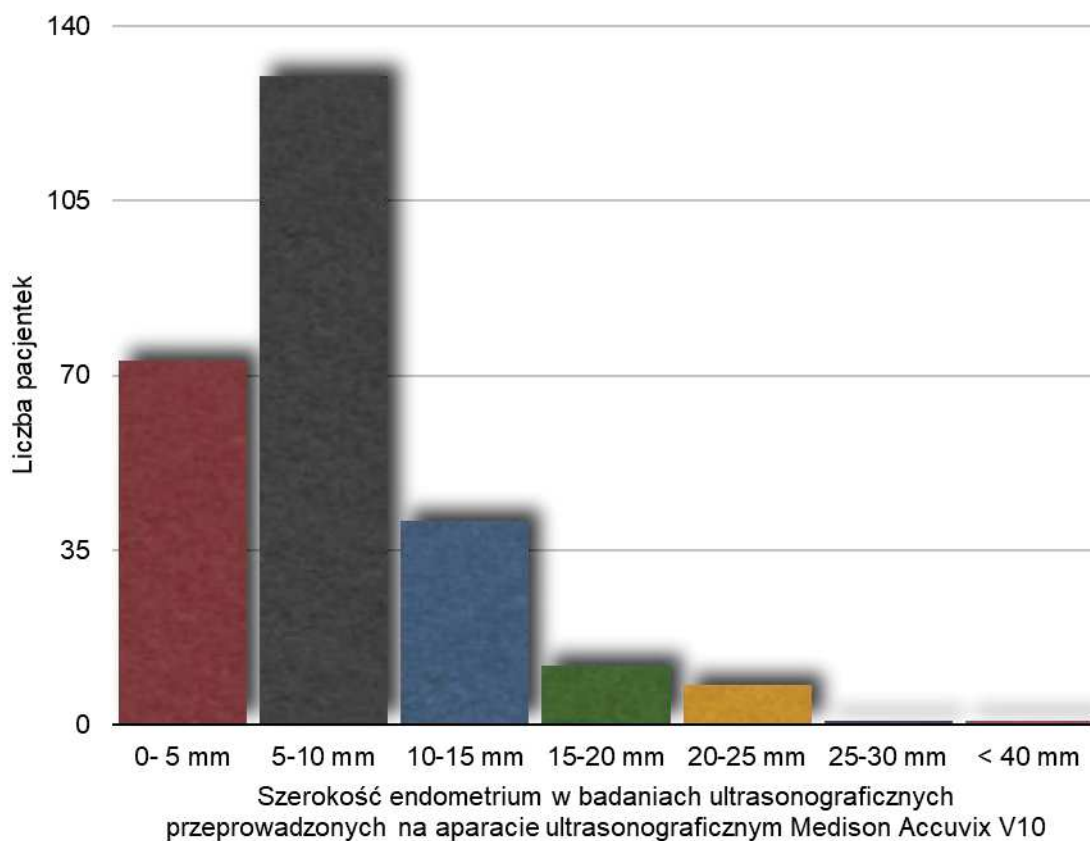
Szerokość endometrium oceniono w grupie 426 pacjentek. U 25 pacjentek z całej badanej grupy nie udało się dokonać pomiaru szerokości endometrium, zgodnie z kryteriami włączenia i wyłączenia do analizy zawartymi w rozdziale 3.3, przypadki te wyłączono z analizy. Średnia wartość szerokości endometrium w całej przebadanej całej

grupie wynosiła 8,96 mm. Najmniejsza zmierzona wartość to 1,9 mm, a maksymalna to 43 mm. Mediana szerokości endometrium w całej przebadanej grupie to 8 mm. Wartości szerokości endometrium przedstawia wykres 10.



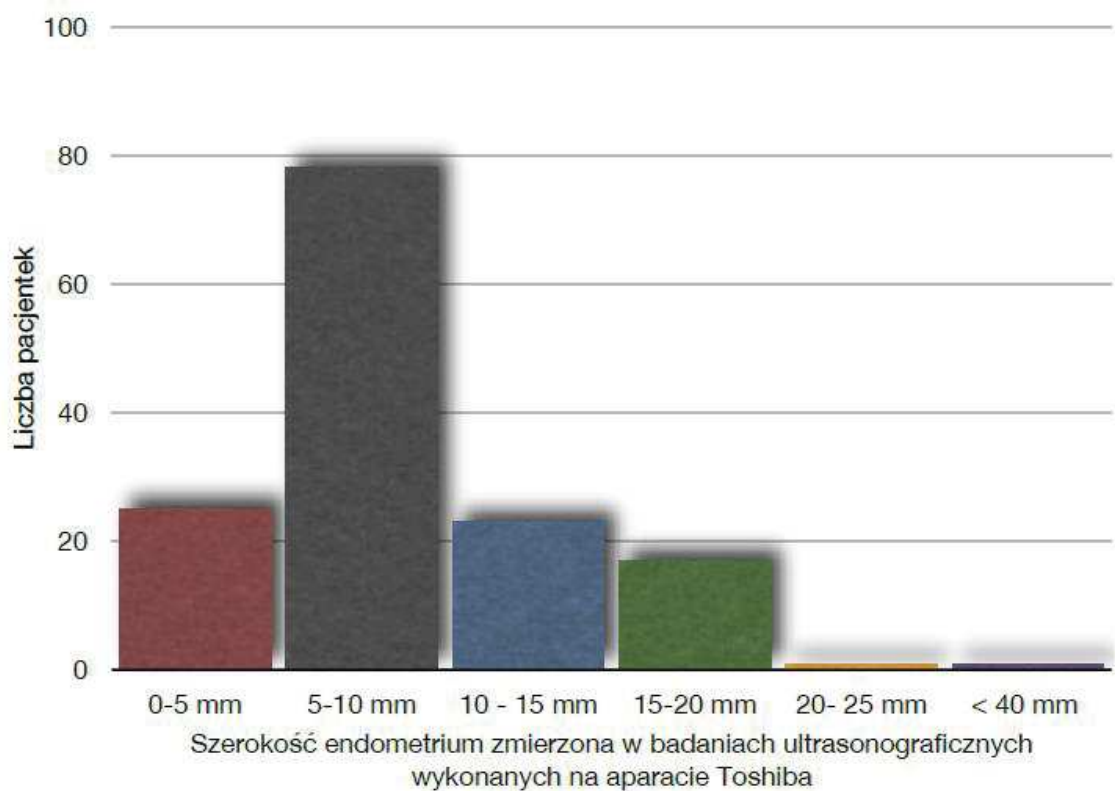
Wykres 10. Rozkład szerokości endometrium w całej badanej grupie.

Szerokość endometrium zmierzona w grupie pacjentek przebadanych na aparacie Medison Accuvix V 10 wynosiła średnio 8,54 mm. Minimalna zmierzona wartość wynosiła 2 mm, a maksymalna 43 mm. Rozkład wartości szerokości endometrium w wyżej wymienionej grupie przedstawiono na wykresie 11.



Wykres 11. Rozkład szerokości endometrium w grupie pacjentek przebadanych na aparacie Medison Accuvix V10.

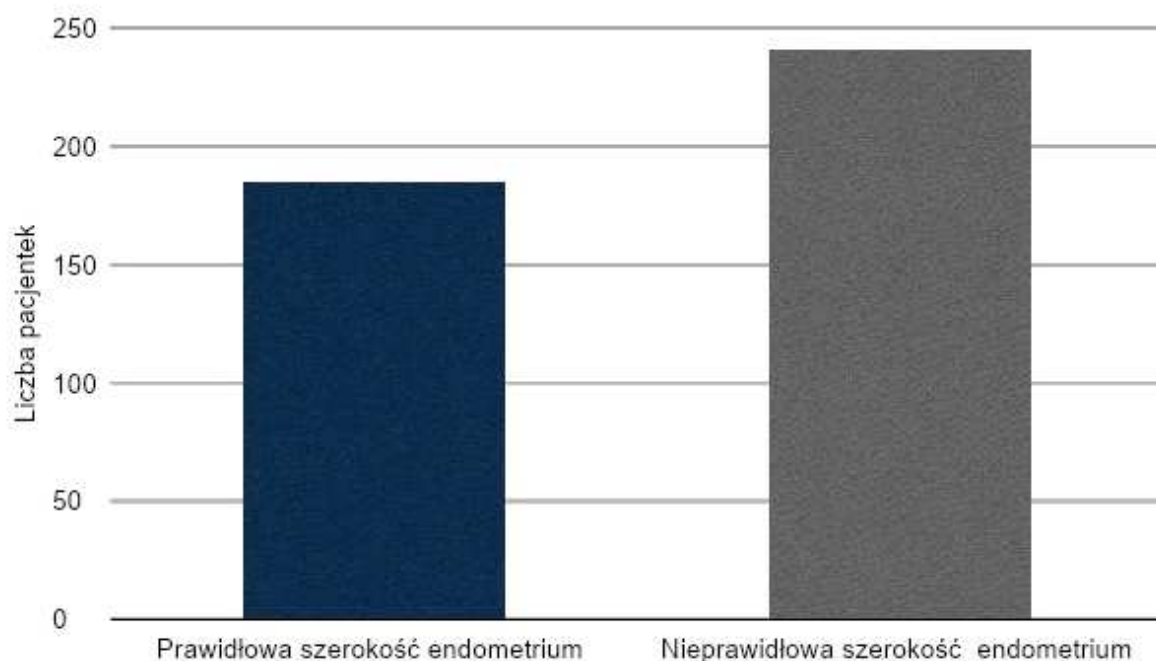
Szerokość endometrium zmierzona w grupie pacjentek przebadanych na aparacie Toshiba Aplio 400 wynosiła średnio 9,6 mm. Minimalna zmierzona wartość wynosiła 1,9 mm, a maksymalna 43 mm. Rozkład wartości szerokości endometrium w ocenianej grupie przedstawiono na wykresie 12.



Wykres 12. Szerokość endometrium u pacjentek zbadanych na aparacie Toshiba Aplio 400.

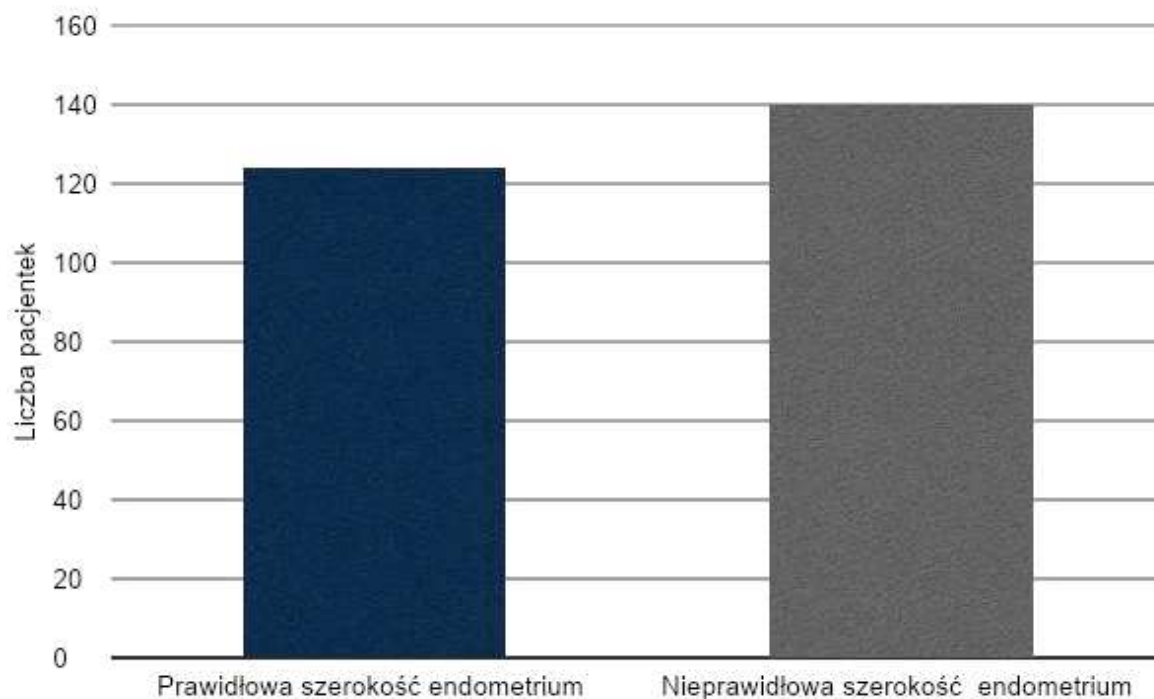
4.1.4.2 Prawidłowa szerokość endometrium

Prawidłową szerokość endometrium stwierdzono u 185 pacjentek w całej analizowanej grupie, co stanowiło 44% tejże. U pozostałych pacjentek, czyli u 241 kobiet stwierdzono nieprawidłową szerokość endometrium, co stanowiło 56% całej grupy. Rozkład prawidłowej i nieprawidłowej szerokości endometrium przedstawiono na wykresie 13.



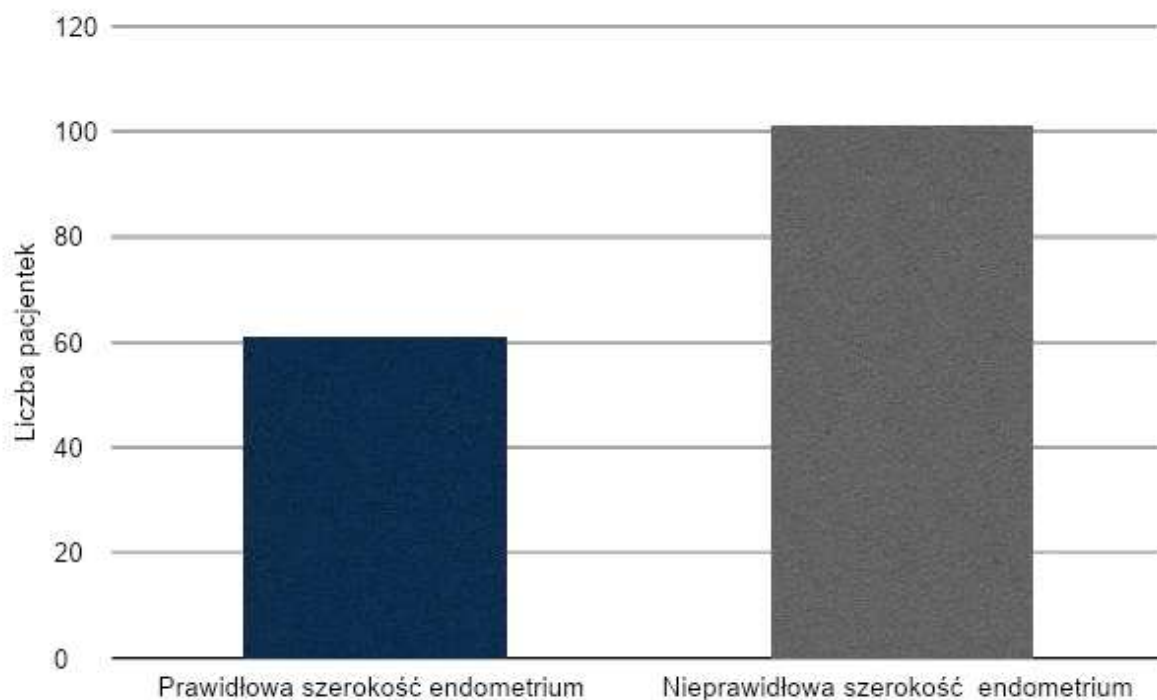
Wykres 13. Prawidłowa i nieprawidłowa szerokość endometrium w całej przebadanej grupie.

W grupie pacjentek przebadanych na aparacie Medison Accuvix stwierdzono prawidłową szerokość endometrium o u 124 pacjentek, co stanowiło 47% grupy. 140 pacjentek przebadanych na aparacie Medison Accuvix miało nieprawidłową szerokość endometrium. Stanowiły one 53% tej grupy. Rozkład prawidłowej i nieprawidłowej szerokości endometrium w grupie pacjentek przebadanych na aparacie Medison Accuvix V10 przedstawiono na wykresie 14.



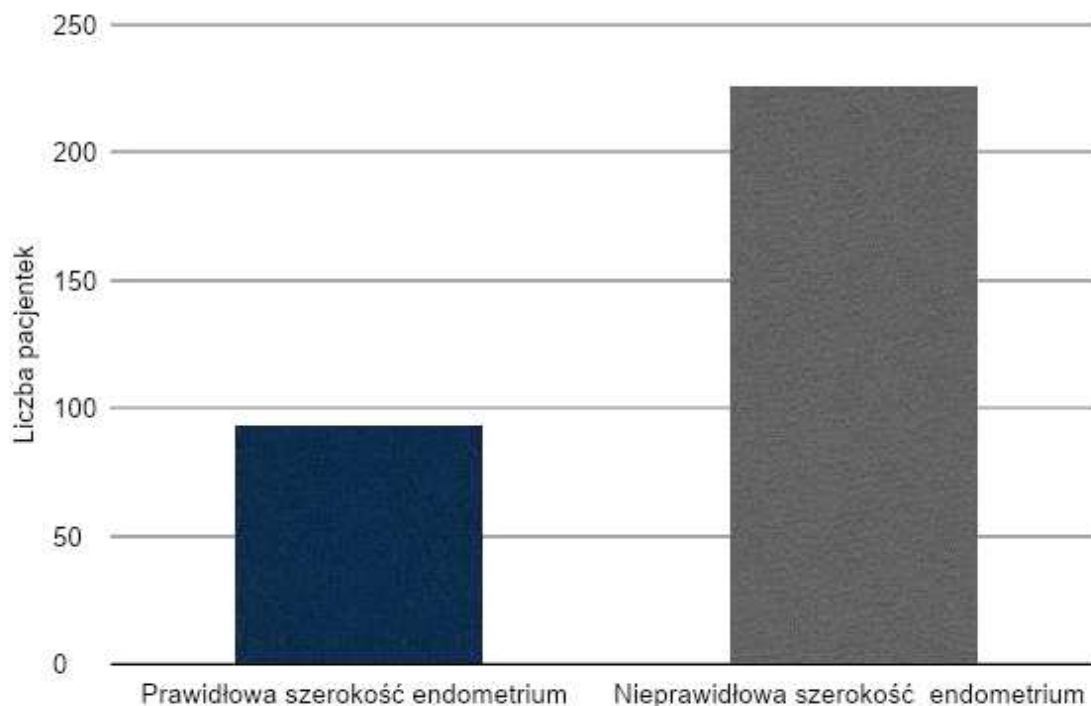
Wykres 14. Prawidłowa i nieprawidłowa szerokość endometrium w grupie przebadanej na aparacie Medison Accuvix V10.

W grupie pacjentek przebadanych na aparacie Toshiba Aplio 400 prawidłową szerokość endometrium zmierzono u 61 pacjentek, a to stanowiło 37%. U 101 pacjentek stwierdzono nieprawidłową szerokość endometrium, co stanowiło 63% grupy. Rozkład prawidłowej i nieprawidłowej szerokości endometrium w grupie pacjentek przebadanych na aparacie Toshiba Aplio 400 przedstawiono na wykresie 15.



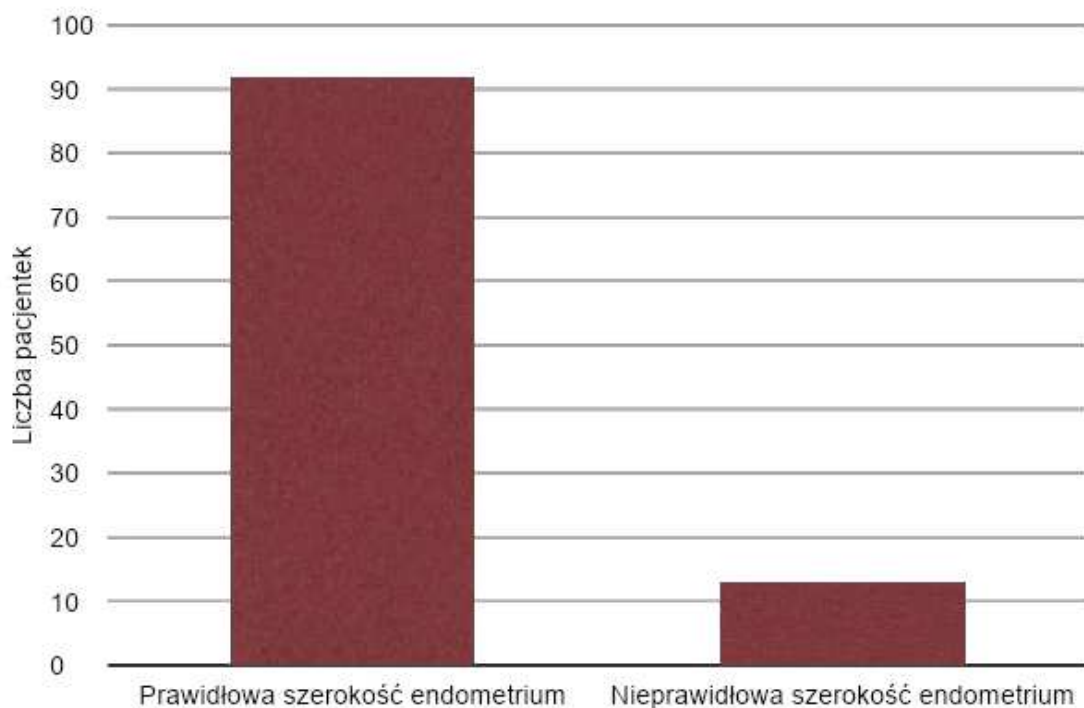
Wykres 15. Prawidłowa i nieprawidłowa szerokość endometrium w grupie przebadanej na aparacie Toshiba Aplio 400.

Prawidłową szerokość endometrium w grupie pacjentek w okresie menopauzalnym stwierdzono u 93 kobiet, co stanowi 28% całej grupy pacjentek w okresie menopauzy. U 228 pacjentek w wieku menopauzalnym, czyli u 72% stwierdzono nieprawidłową szerokość endometrium. Dane te przedstawiono na wykresie 16.



Wykres 16. Szerokość endometrium u pacjentek w wieku menopauzalnym.

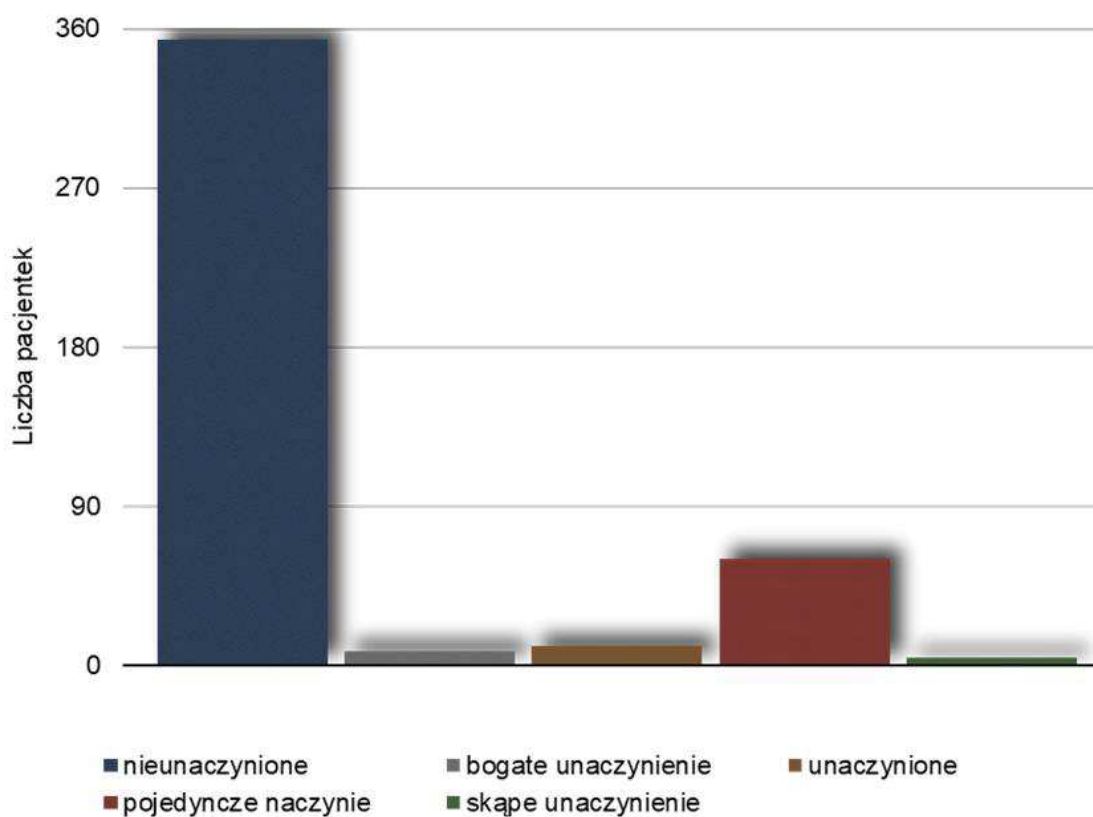
Prawidłową szerokość endometrium w grupie pacjentek w okresie rozrodczym stwierdzono u 92 osób co stanowi 87%. Nieprawidłową szerokość endometrium w grupie pacjentek w okresie rozrodczym stwierdzono u 13 kobiet, co stanowiło 13%. Dane te przedstawiono na wykresie 17.



Wykres 17. Szerokość endometrium u pacjentek w okresie rozrodczym.

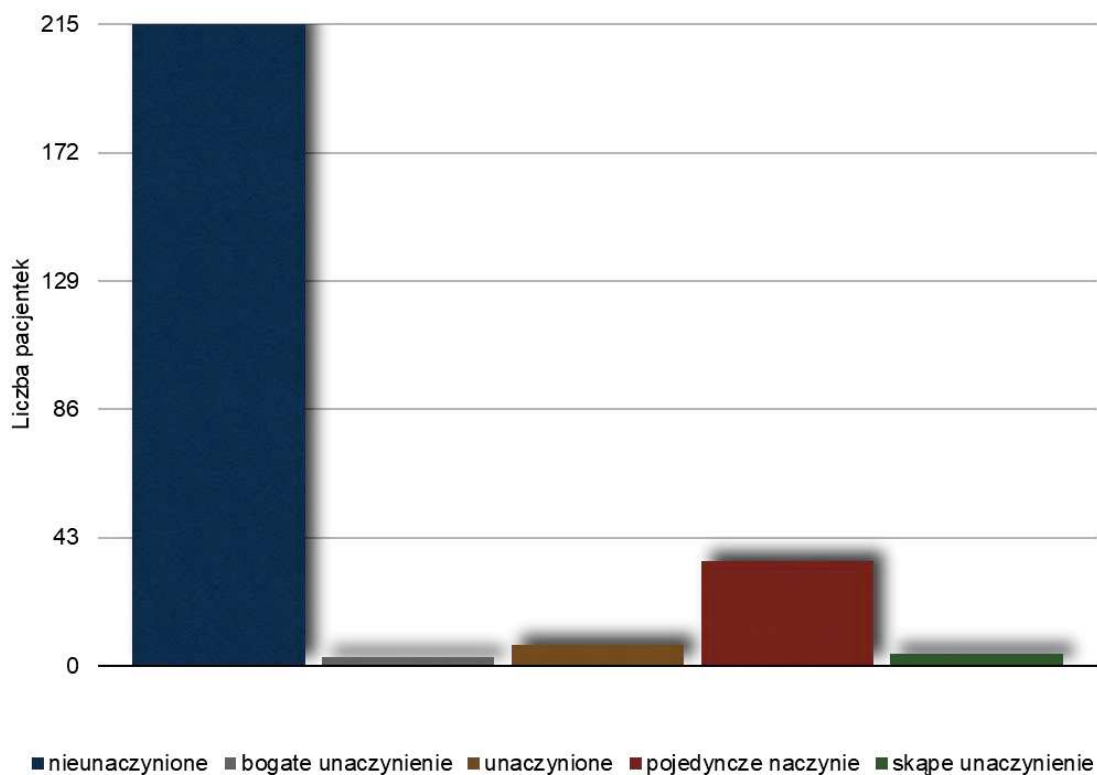
4.1.4.3 Unaczynienie endometrium

Prawidłowe unaczynienie występowało u 355 pacjentek, czyli 81% przebadanych. Nieprawidłowe unaczynienie występowało u 83 kobiet, w tym najwięcej pacjentek miało pojedyncze naczynie, to znaczy 60 z nich, co stanowiło 13,7% całej grupy. Skala unaczynienia endometrium w całej przebadanej grupie przedstawiona została na wykresie 18.



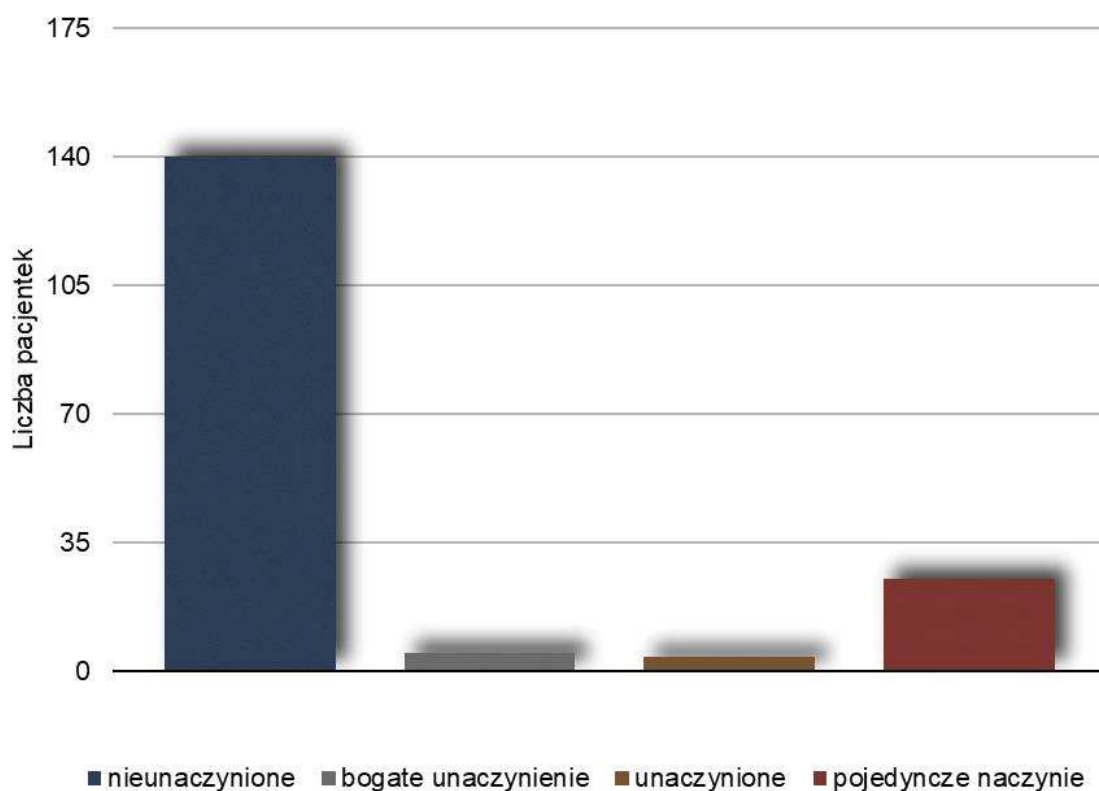
Wykres 18. Skala unaczynienia endometrium w całej przebadanej grupie pacjentek.

Prawidłowe unaczynienie endometrium w grupie przebadanej na aparacie Medison Acuvix V10 stwierdzono u 215 pacjentek, co stanowi 81%. U 35 pacjentek stwierdzono pojedyncze naczynie w obrębie endometrium co stanowiło 13% grupy, u 7 pacjentek unaczynione endometrium, 2,6%, 4 kobiety, co stanowiło 1,5% grupy miały skąpo unaczynione endometrium, a u 3 pacjentek, 1,1% grupy stwierdzono bogate unaczynienie błony śluzowej macicy. Dane omówione powyżej przedstawia wykres 19.



Wykres 19. Skala unaczynienia endometrium u pacjentek przebadanych na aparacie Medison Accuvix V10.

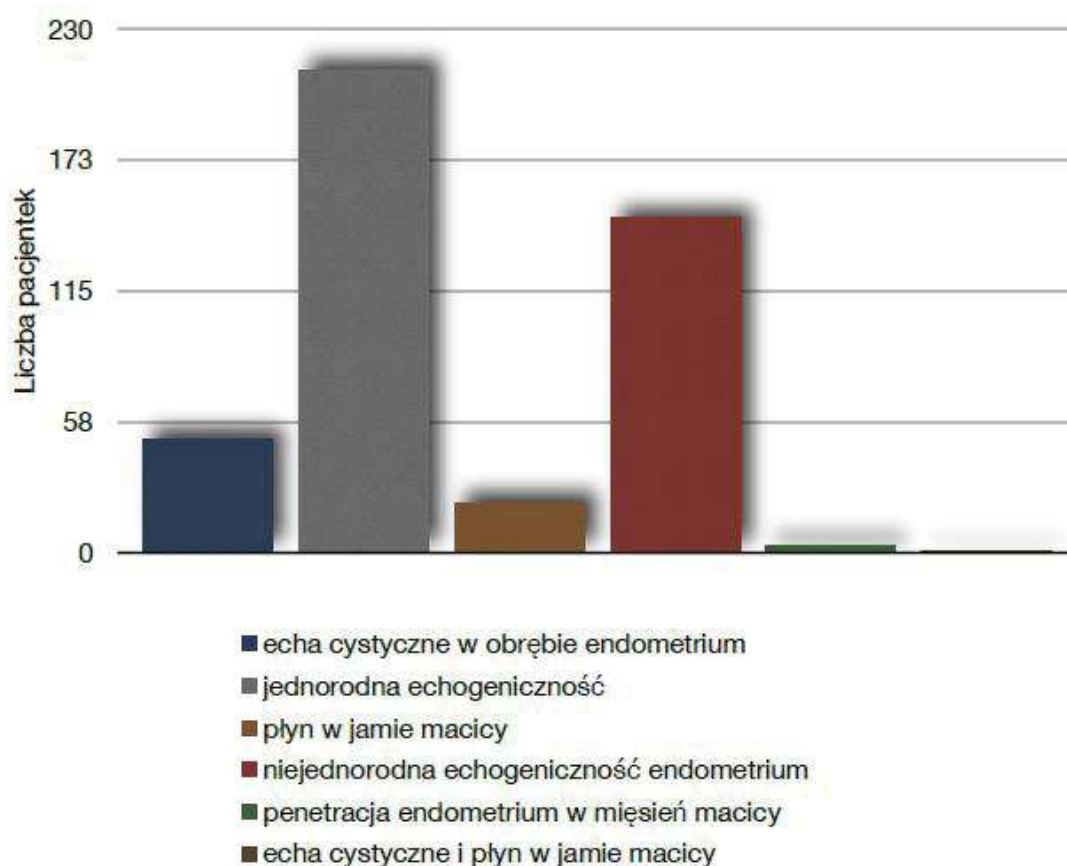
Prawidłowe unaczynienie endometrium w grupie pacjentek przebadanych na aparacie Toshiba Aplio 400 stwierdzono u 140 kobiet, co stanowi 80% grupy. U 25 pacjentek, co stanowiło 14% grupy stwierdzono obecność pojedynczego naczynia, u 5 pacjentek co stanowi 2,8% bogate unaczynienie endometrium oraz u 4, co stanowiło 2,3%, unaczynione endometrium. Skalę unaczynienia w grupie pacjentek przebadanych na aparacie Toshiba Aplio 400 przedstawia wykres 20.



Wykres 20. Skala unaczynienia endometrium u pacjentek przebadanych na aparacie Toshiba Aplio 400

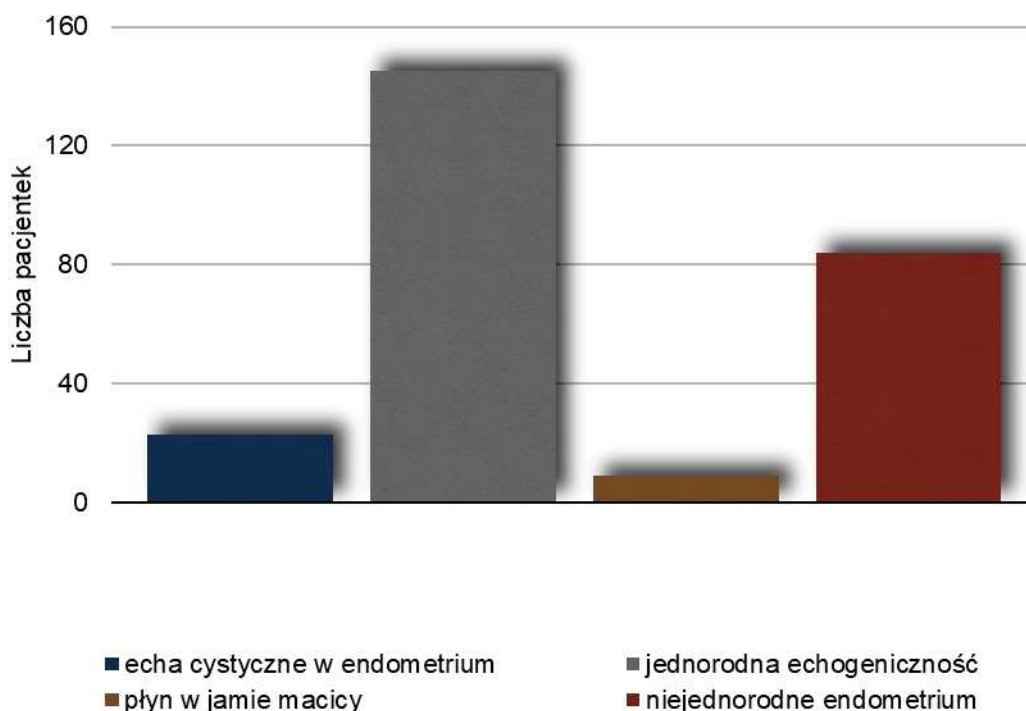
4.1.4.4 Echogeniczność endometrium

Prawidłową echogeniczność endometrium stwierdzono u 212 pacjentek, czyli u 48,7% przebadanej grupy. Niejednorodną echogeniczność endometrium stwierdzono u 147 pacjentek co stanowiło 33,8% całej badanej grupy. U 50 kobiet stwierdzono echa cystyczne w obrębie endometrium, co stanowiło 11,5% całej grupy. U 22 pacjentek stwierdzono obecność płynu w jamie macicy. Stanowiło to 5% grupy badanej. U trzech pacjentek stwierdzono penetrację endometrium w mięsień macicy, co stanowiło 0,7% grupy. Rozkład echogeniczności błony śluzowej macicy dla całej grupy przebadanych pacjentek przedstawiono na wykresie 21.



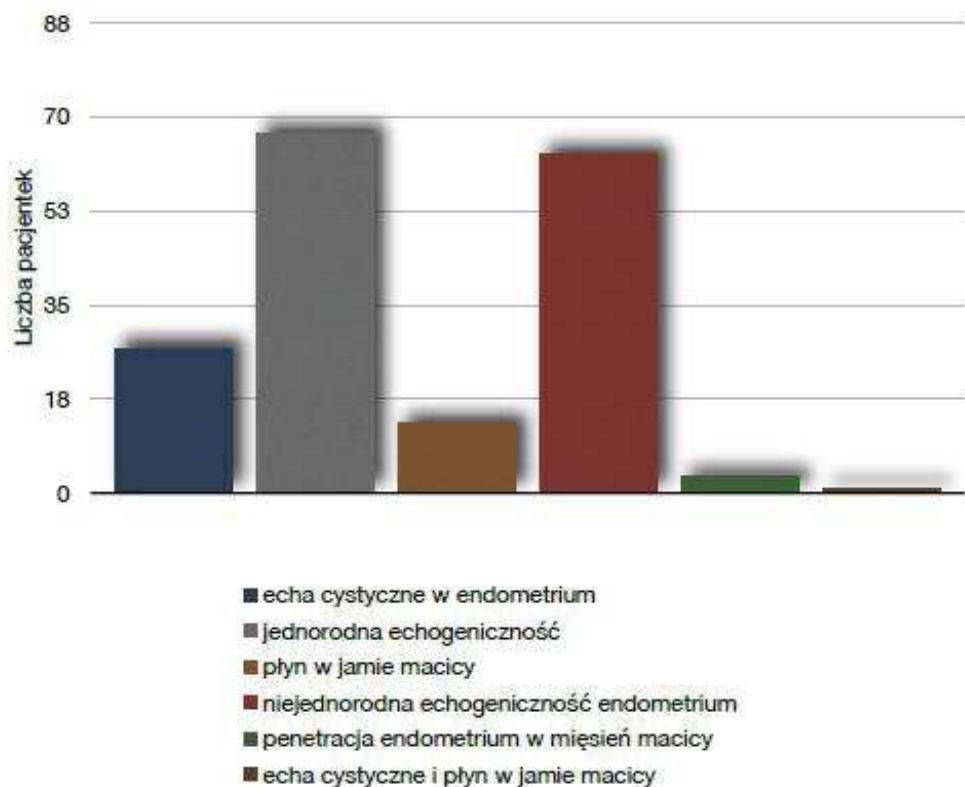
Wykres 21. Echogeniczność endometrium w całej przebadanej grupie.

Prawidłowa echogeniczność w grupie pacjentek przebadanych na aparacie Medison Accuvix V10 występowała u 145 pacjentek z 261 zbadanych, co stanowiło 55%. U 84 pacjentek, co stanowiło 32% grupy stwierdzono niejednorodne endometrium. U 23 kobiet stwierdzono echa cystyczne w obrębie błony śluzowej macicy, stanowiły one 8,8%. U 9 pacjentek w obrębie endometrium występował płyn, stanowiły one 3,4%. Echogeniczność endometrium u pacjentek przebadanych na aparacie Medison Accuvix V 10 przedstawiono na wykresie 22.



Wykres 22. Echogeniczność endometrium pacjentek przebadanych na aparacie Medison Accuvix V10.

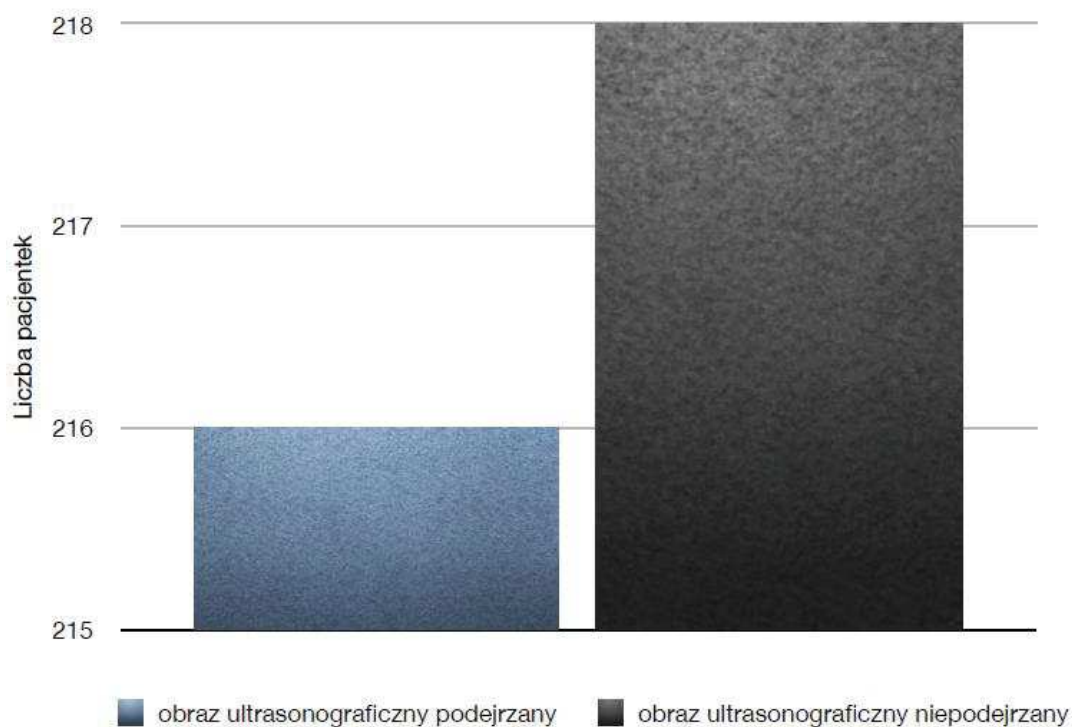
Prawidłowa echogeniczność w grupie pacjentek przebadanych na aparacie Toshiba Aplio 400 występowała u 67 pacjentek, co stanowiło 38%. U 63 pacjentek stwierdzono niejednorodne endometrium, stanowiło to 36%. Echa cystyczne w obrębie błony śluzowej macicy stwierdzono u 27 pacjentek co stanowiło 15%. U 13 pacjentek stwierdzono obecność płynu w jamie macicy, co stanowiło 7,4%. U 3 kobiet (1,7%), stwierdzono penetrację błony śluzowej macicy w mięsień oraz u 1 pacjentki (0,5%), zaobserwowano jednoczesną obecność ech cystycznych endometrium oraz płyn w jamie macicy. Dane przedstawiono na wykresie 23.



Wykres 23. Echogeniczność endometrium u pacjentek przebadanych na aparacie ultrasonograficznym Toshiba Aplio 400.

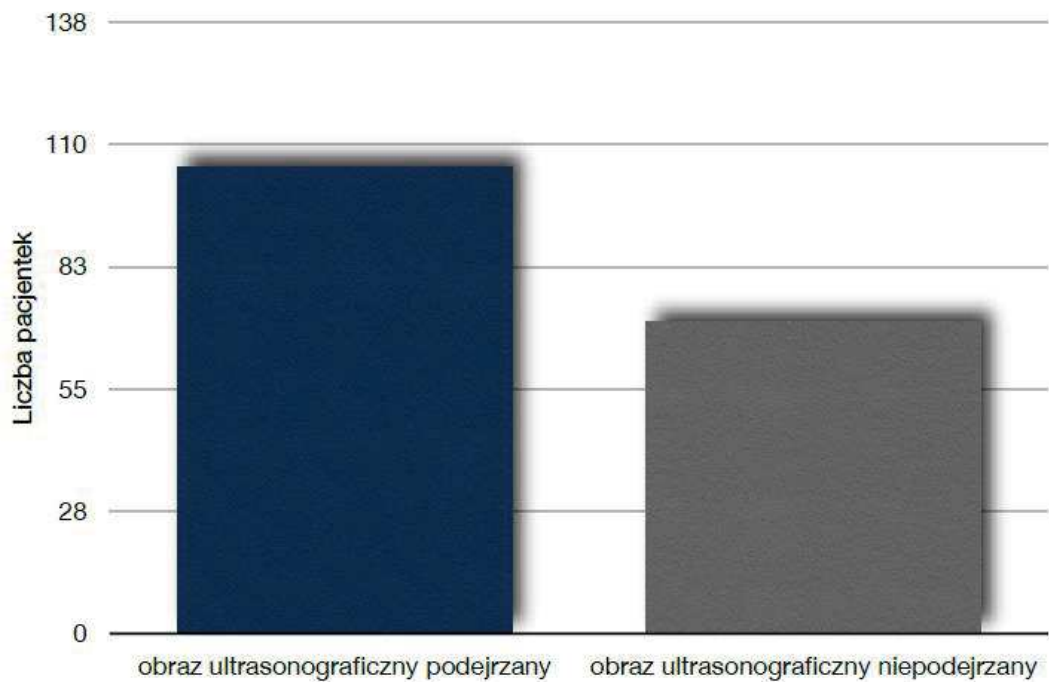
4.1.4.5 Całościowa ocena obrazu ultrasonograficznego endometrium

W całej grupie przebadanych pacjentek przeanalizowano czy obraz ultrasonograficzny, w ocenie całościowej – pod względem unaczynienia, echogeniczności oraz szerokości endometrium, był na podstawie badania ultrasonograficznego podejrzany czy niepodejrzany. Obraz podejrzany występował w 49,8% przypadkach, a niepodejrzany w 50,2%. Dane przedstawiono na wykresie 24.



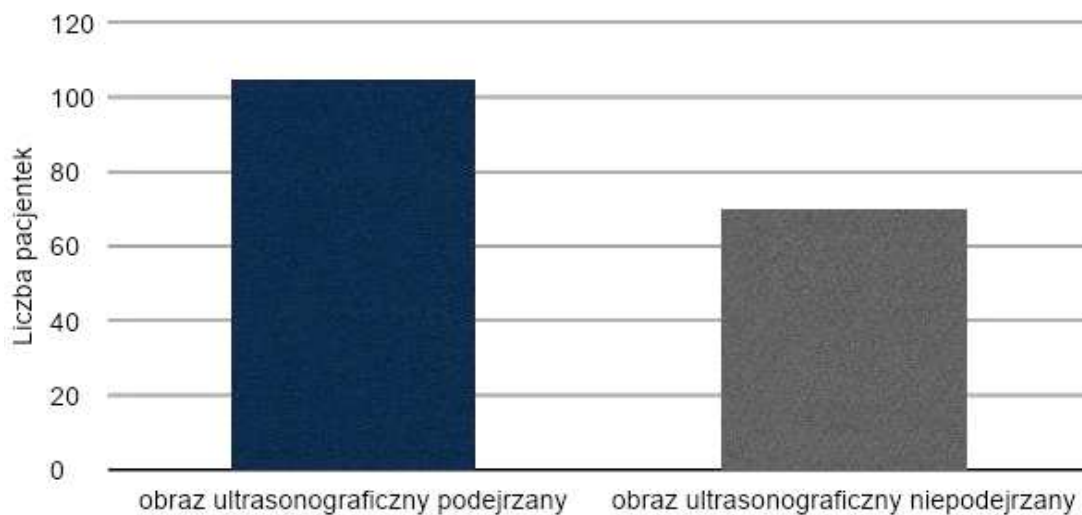
Wykres 24. Obraz ultrasonograficzny podejrzany oraz niepodejrzany endometrium w całej grupie pacjentek.

Przeanalizowany został również rozkład występowania podejrzanego i niepodejrzanego obrazu ultrasonograficznego w badaniach na każdym z aparatów ultrasonograficznych. Na aparacie Medison Accuvix V 10 145 pacjentek miało niepodejrzany obraz endometrium, co stanowi 55%. Rozkład w tej grupie pacjentek przedstawia wykres 25.



Wykres 25. Obraz ultrasonograficzny podejrzany i niepodejrzany endometrium w grupie pacjentek przebadanych na aparacie Medison Accuvix V10.

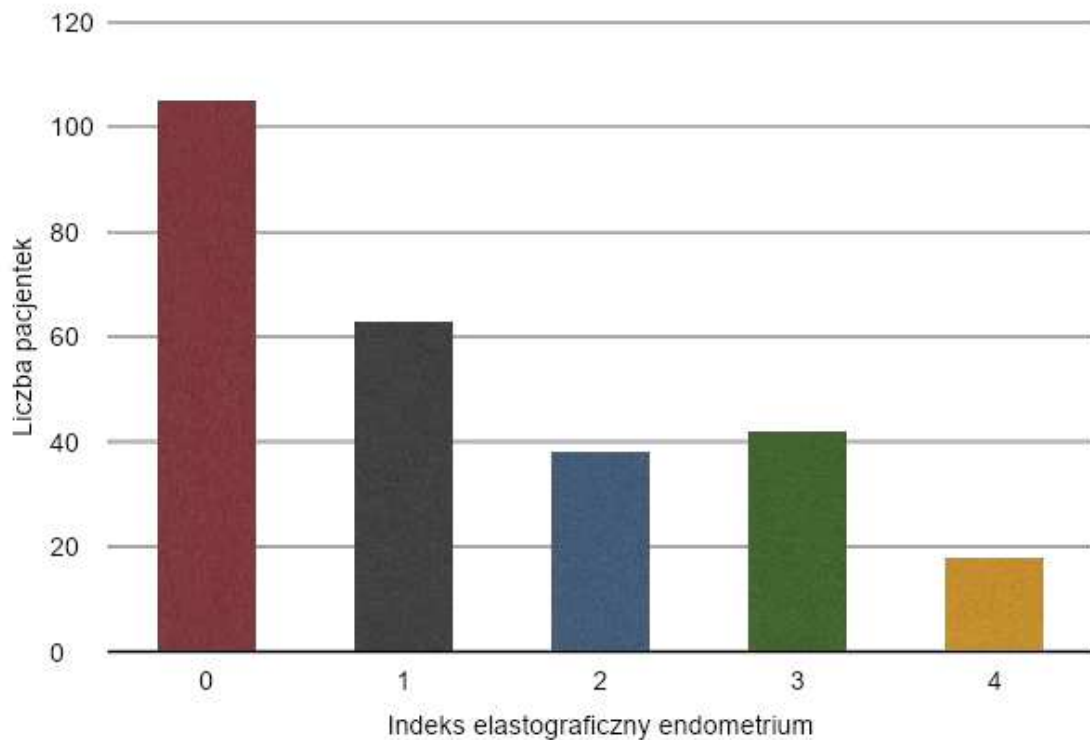
Na aparacie Toshiba Aplio 400 liczba z niepodejrzany obrazem endometrium wyniosła 70, czyli 40% pacjentek.



Wykres 26. Obraz ultrasonograficzny podejrzany i niepodejrzany endometrium w grupie pacjentek przebadanych na aparacie Toshiba Aplio 400.

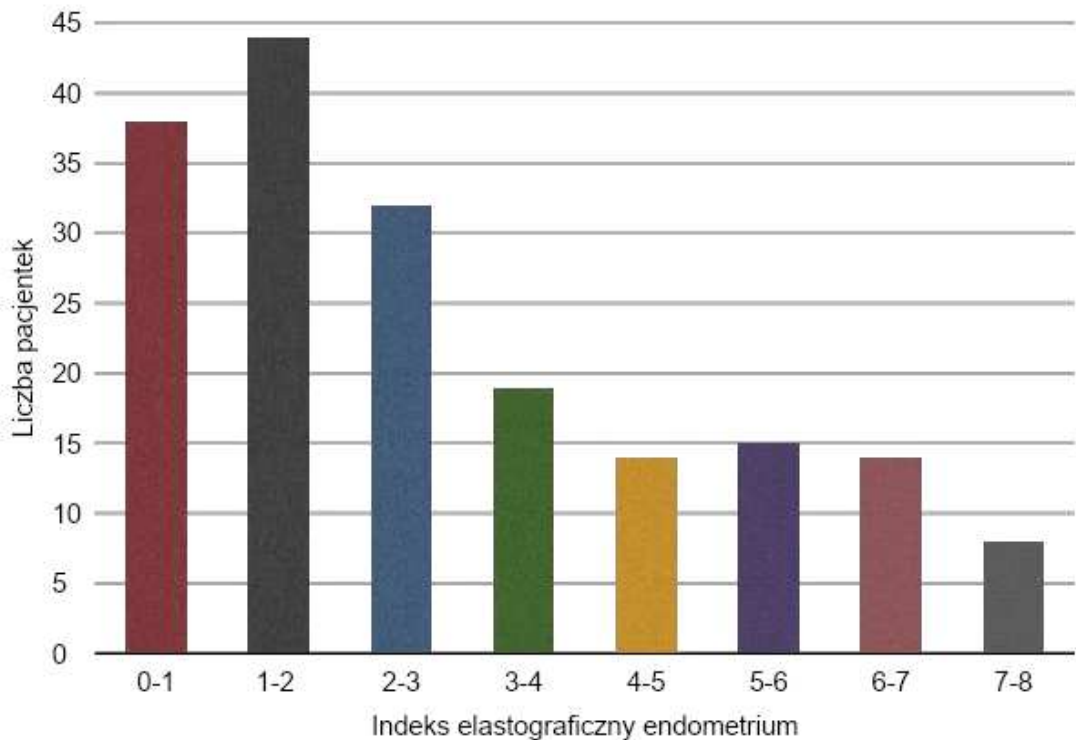
4.1.5 Wynik badania elastograficznego

Na aparacie Medison Accuvix V 10 wartości EI wynosiły maksymalnie 4, a minimalnie 0. Mediana współczynnika elastograficznego wynosiła 1. Rozkład współczynnika elastograficznego w wynikach badań u pacjentek przeprowadzonych na aparacie Medison Accuvix V 10 przedstawiono na wykresie 27.



Wykres 27. Wartości współczynnika elastograficznego endometrium u pacjentek przebadanych na aparacie Medison Accuvix V10.

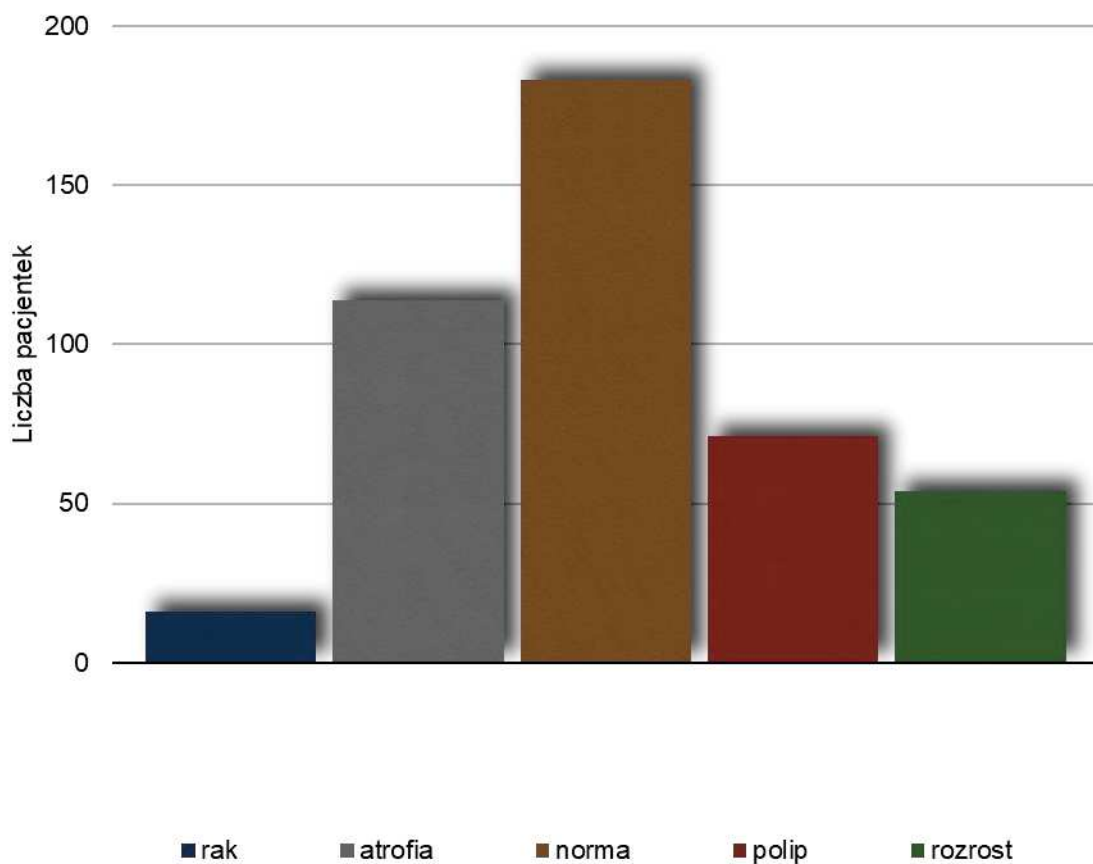
Na aparacie Toshiba Aplio 400 wartości te wynosiły pomiędzy 0 a 8. Mediana współczynnika elastograficznego wynosiła 2,7. Rozkład współczynnika elastograficznego u pacjentek przebadanych na aparacie Toshiba Aplio 400 przedstawiono na wykresie 28.



Wykres 28. Wartości współczynnika elastograficznego zmierzone na w grupie pacjentek przebadanych na aparacie ultrasonograficznym Toshiba Aplio 400.

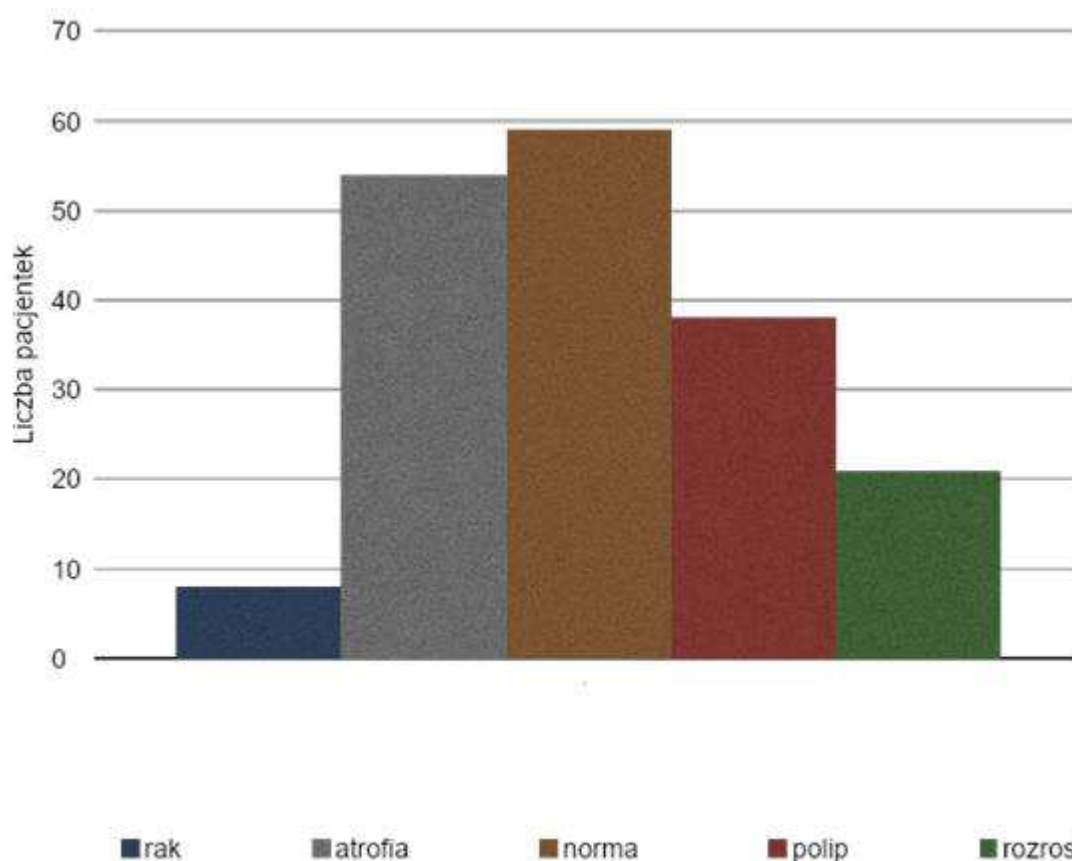
4.1.6 Wynik badania histopatologicznego

Wyniki histopatologiczne materiału uzyskanego podczas zabiegu diagnostycznego łyżeczkowania jamy i kanału szyjki macicy u 183 pacjentek całej badanej grupy, co stanowiło 41,8% pacjentek były prawidłowe. Wśród nieprawidłowych rozpoznań histopatologicznych najczęściej znajdowało się atrofii, 114 przypadków co stanowiło 26%. Drugim co częstości wynikiem był polip endometrialny, który rozpoznano u 71 pacjentek, czyli 16,2% całej grupy, następnie rozrost gruczołowy endometrium u 54 pacjentek, co stanowiło 12,3%. Raka endometrium rozpoznano u 16 pacjentek, co stanowiło 3,6% całej badanej grupy. Rozkład liczebności rozpoznań histopatologicznych w całej przebadanej grupie przedstawiono na wykresie 29.



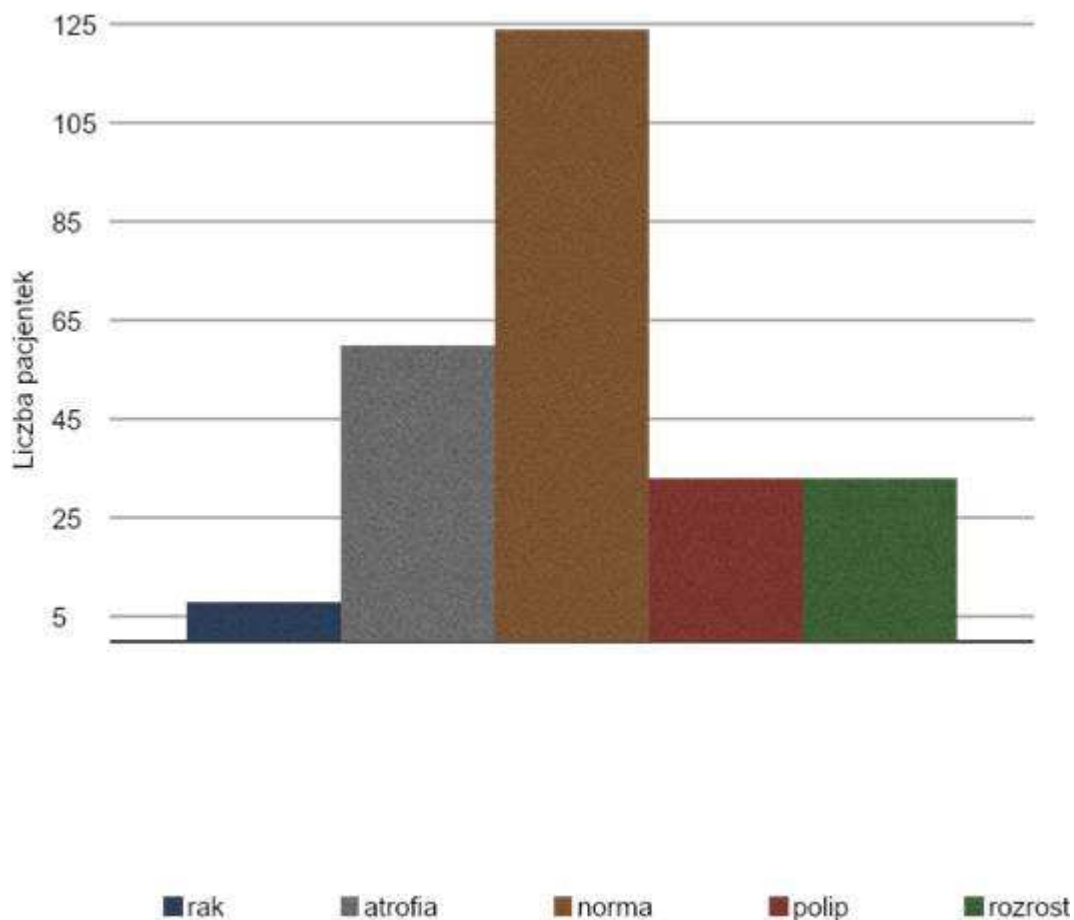
Wykres 29. Wyniki badania histopatologicznego materiału uzyskanego podczas zabiegów w całej analizowanej grupie

W grupie pacjentek przebadanych na aparacie Medison Accuvix V10 również dominowały pacjentki z prawidłowymi wynikami badania histopatologicznego. Było to 59 kobiet, co stanowiło 32%. Kolejnym co do częstości rozpoznania wynikiem była atrofia endometrium, która została rozpoznana u 54 pacjentek, co stanowiło 30%. Polip endometrialny rozpoznano u 38 pacjentek - 21,1%, a rozrost endometrium u 21, co stanowiło 11,6% grupy. Raka endometrium rozpoznano u 8 pacjentek co stanowiło 4,4% grupy. Dane przedstawiono na wykresie 30.



Wykres 30. Wyniki badania histopatologicznego materiału uzyskanego podczas zabiegów w grupie pacjentek badanych na aparacie ultrasonograficznym Medison Accuvix V10.

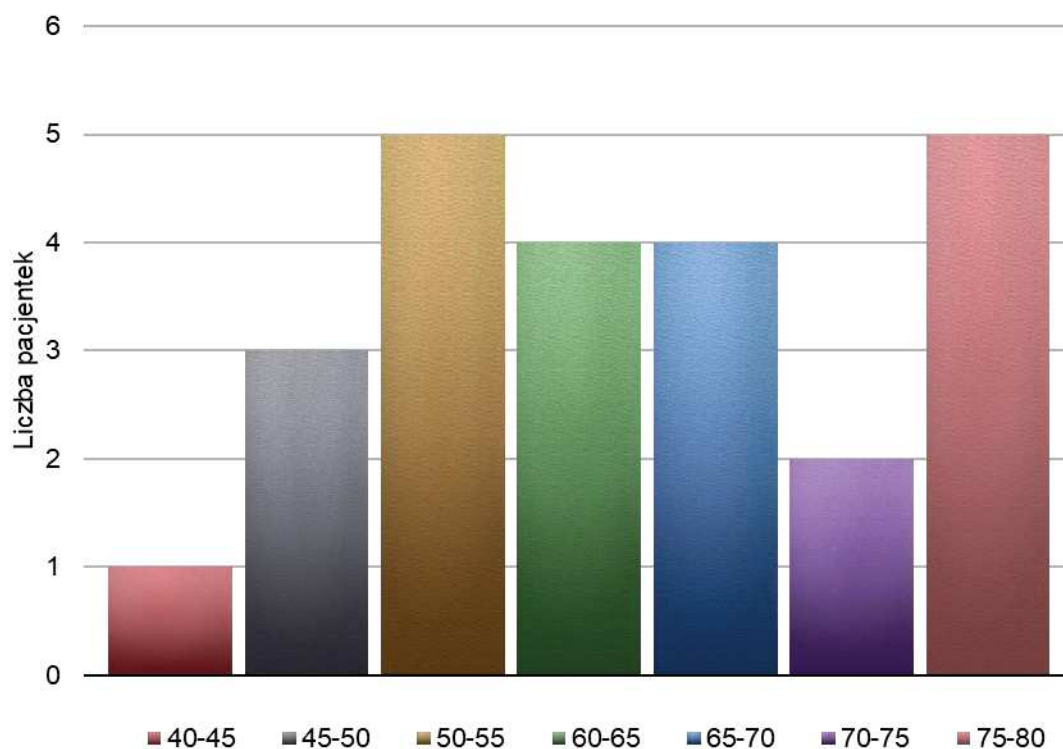
Wśród pacjentek przebadanych na aparacie ultrasonograficznym Toshiba Aplio 400 najczęściej miało prawidłowy wynik badania histopatologicznego, czyli 124 pacjentki, co stanowiło 48%. Drugim najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym była atrofia endometrium. Wystąpiła ona u 60 pacjentek (23% przebadanej grupy). U 33 kobiet, czyli u 12,7% zbadanej grupy, rozpoznano polip endometrialny i u takiej samej liczby pacjentek (33 kobiety) rozpoznano rozrost endometrium, co stanowiło 12,7%. Raka endometrium rozpoznano u 8 pacjentek, co stanowiło 3,1% grupy. Rozkład liczebności rozpoznań histopatologicznych przedstawiono na wykresie 31.



Wykres 31. Wynik badania histopatologicznego materiału uzyskanego podczas zabiegów w grupie pacjentek przebadanych na aparacie ultrasonograficznym Toshiba Aplio 400.

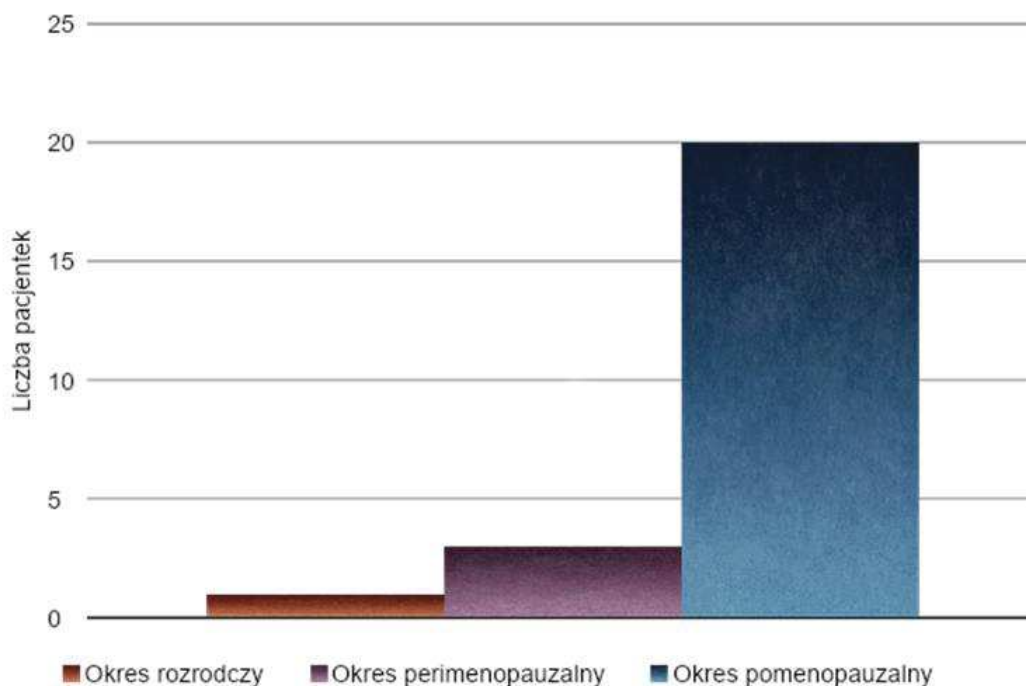
4.1.7 Zastosowanie Tamoksifenu

Wyodrębniono z badanej grupy pacjentki, u których stosowano hormonoterapię preparatem Tamoksifen. Liczba tych pacjentek w przebadanej grupie wynosiła 24. Wiek pacjentek stosujących tamoksifen wahał się pomiędzy 41 a 80 lat, mediana wieku wynosiła 65. Rozkład wieku pacjentek stosujących tamoksifen przedstawiono na wykresie 32.



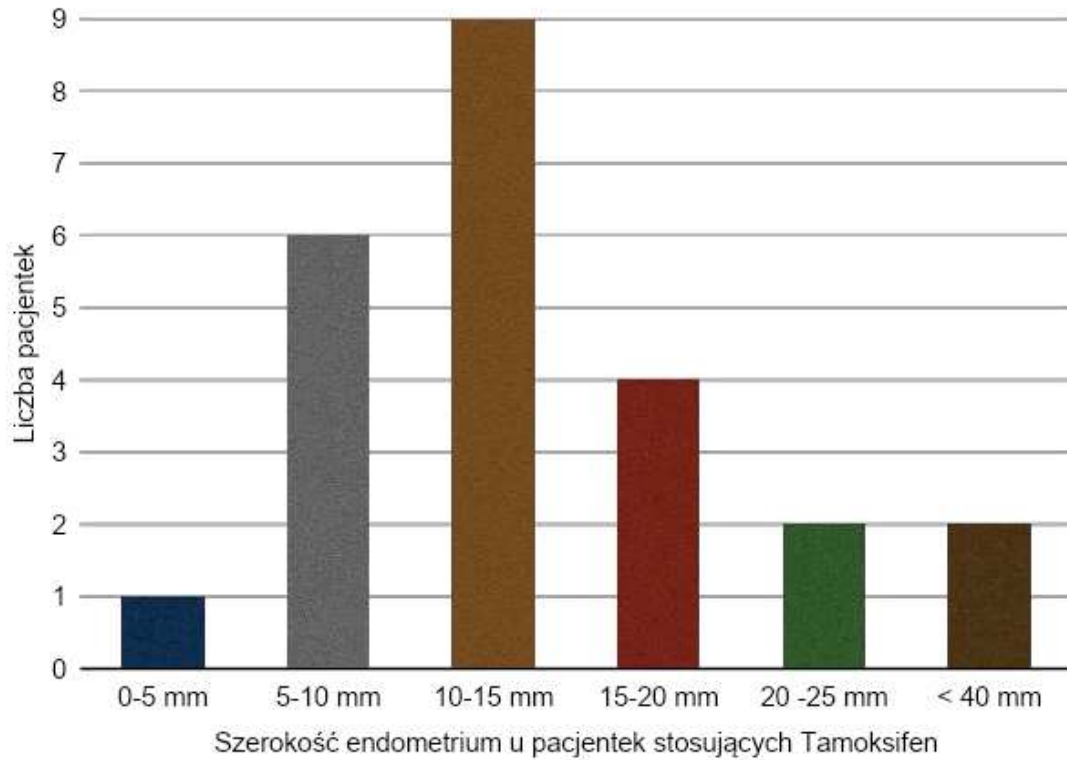
Wykres 32. Wiek pacjentek stosujących Tamoksifen.

W grupie pacjentek przebadanych na aparacie Toshiba było 20 pacjentek stosujących Tamoksifen, na aparacie V 10 przebadano 4 takie pacjentki. Wśród osób stosujących Tamoksifen 20 było w okresie pomenopauzalnym, 3 w okresie perimenopauzy i jedna pacjentka w okresie rozrodczym. Rozkład stanu hormonalnego pacjentek stosujących tamoksifen przedstawiono na wykresie 33.



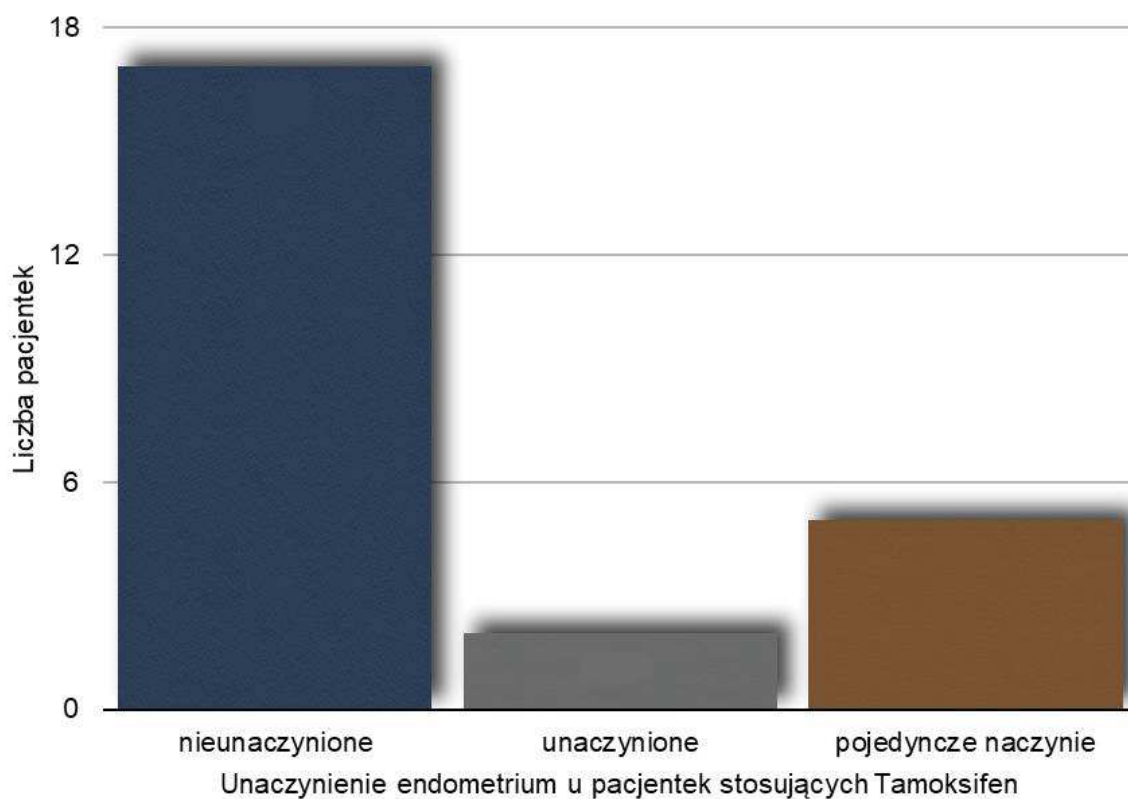
Wykres 33. Stan hormonalny pacjentek stosujących tamoksifen.

Szerokość endometrium zmierzona w grupie pacjentek stosujących Tamoksifen wynosiła maksymalnie 43 mm, a najmniej 4,5 mm. Mediana w tej grupie pacjentek, szerokości błony śluzowej macicy w tej grupie pacjentek wynosiła 13,5 mm. Mediana szerokości endometrium u pacjentek niestosujących Tamoksifenu wyniosła 7,5 mm. Różnica ta jest istotna statystycznie. Rozkład szerokości endometrium w grupie pacjentek stosujących tamoksifen przedstawiono na wykresie 34.



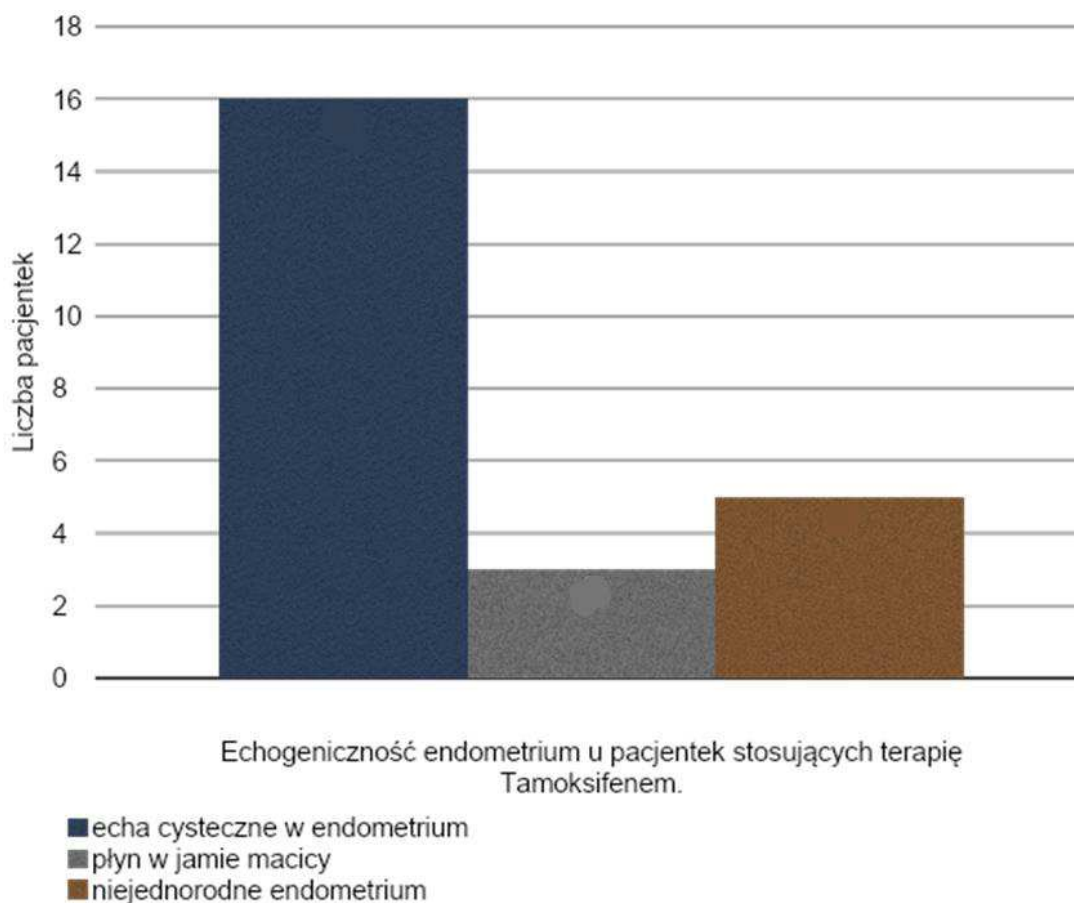
Wykres 34. Szerokość endometrium u pacjentek stosujących tamoksifen.

Wśród pacjentek stosujących tamoksifen dwie miały prawidłową szerokość endometrium, a 22 osoby miały nieprawidłową szerokość endometrium. W grupie pacjentek stosujących tamoksifen 17 pacjentek prezentowało nieunaczynione endometrium. Endometrium dwóch pacjentek było unaczynione, a u pięciu występowało pojedyncze naczynie. Rozkład skali unaczynienia endometrium w grupie pacjentek stosujących tamoksifen przedstawia wykres 35.



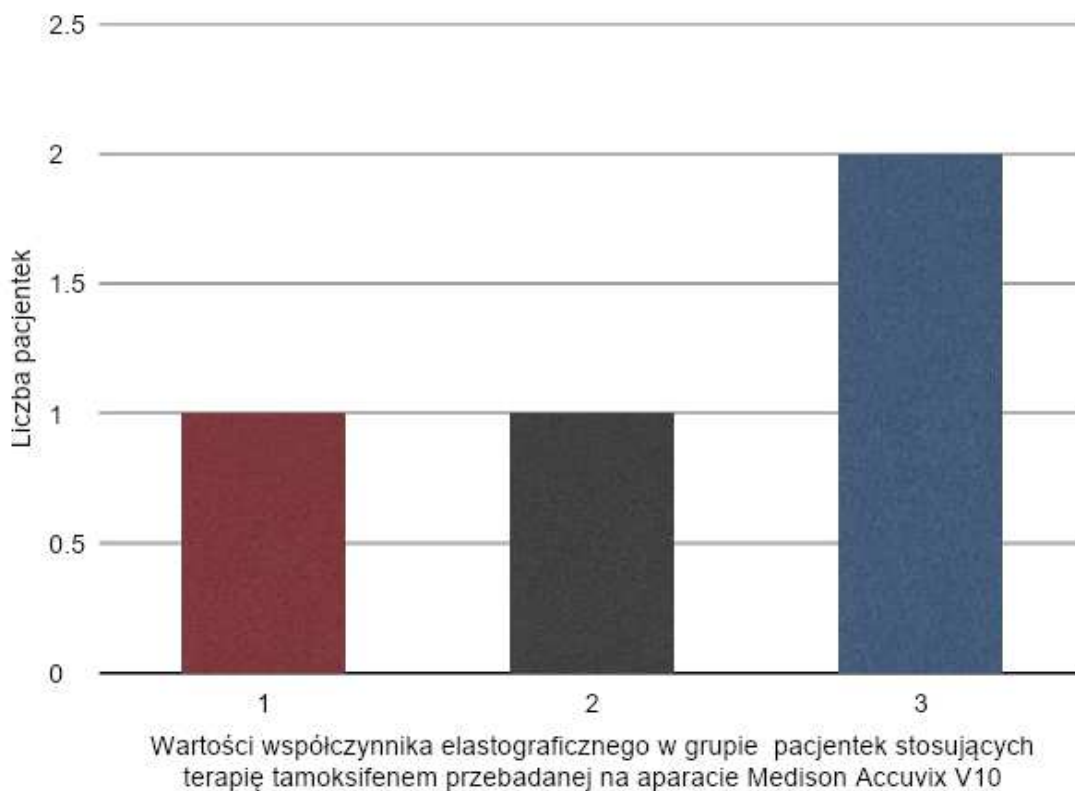
Wykres 35. Skala unaczynienia endometrium u pacjentek stosujących tamoksifen.

Echogeniczność endometrium u pacjentek stosujących Tamoksifen była nieprawidłowa u 16 z nich, endometrium było niejednorodne, z widocznymi echami cystycznymi. W 5 przypadkach stwierdzono jedynie niejednorodne endometrium, a u 3 pacjentek stwierdzono obecność płynu w jamie macicy. Echogeniczność endometrium w grupie pacjentek stosujących tamoksifen przedstawiono na wykresie 36.



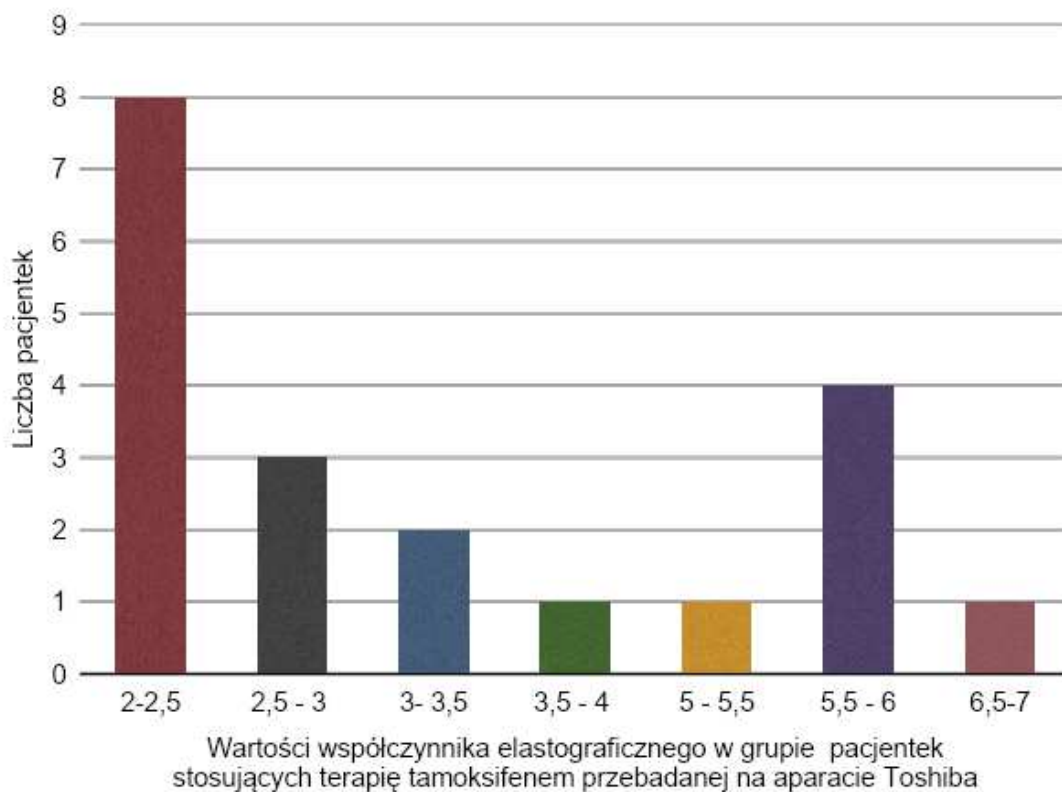
Wykres 36. Echogeniczność endometrium u pacjentek stosujących tamoksifen.

U wszystkich pacjentek z grupy stosujących tamoksifen stwierdzono podejrzaany obraz ultrasonograficzny. W grupie pacjentek stosujących Tamoksifen przebadanych na aparacie Medison Accuvix V 10 współczynnik elastograficzny wynosił najmniej 1, a najwięcej 3. Mediana współczynnika EI w tej grupie wynosi 2,5. Rozkład wartości współczynnika elastograficznego w grupie pacjentek stosujących tamoksifen i przebadanych na aparacie Medison Accuvix przedstawiono na wykresie 37.



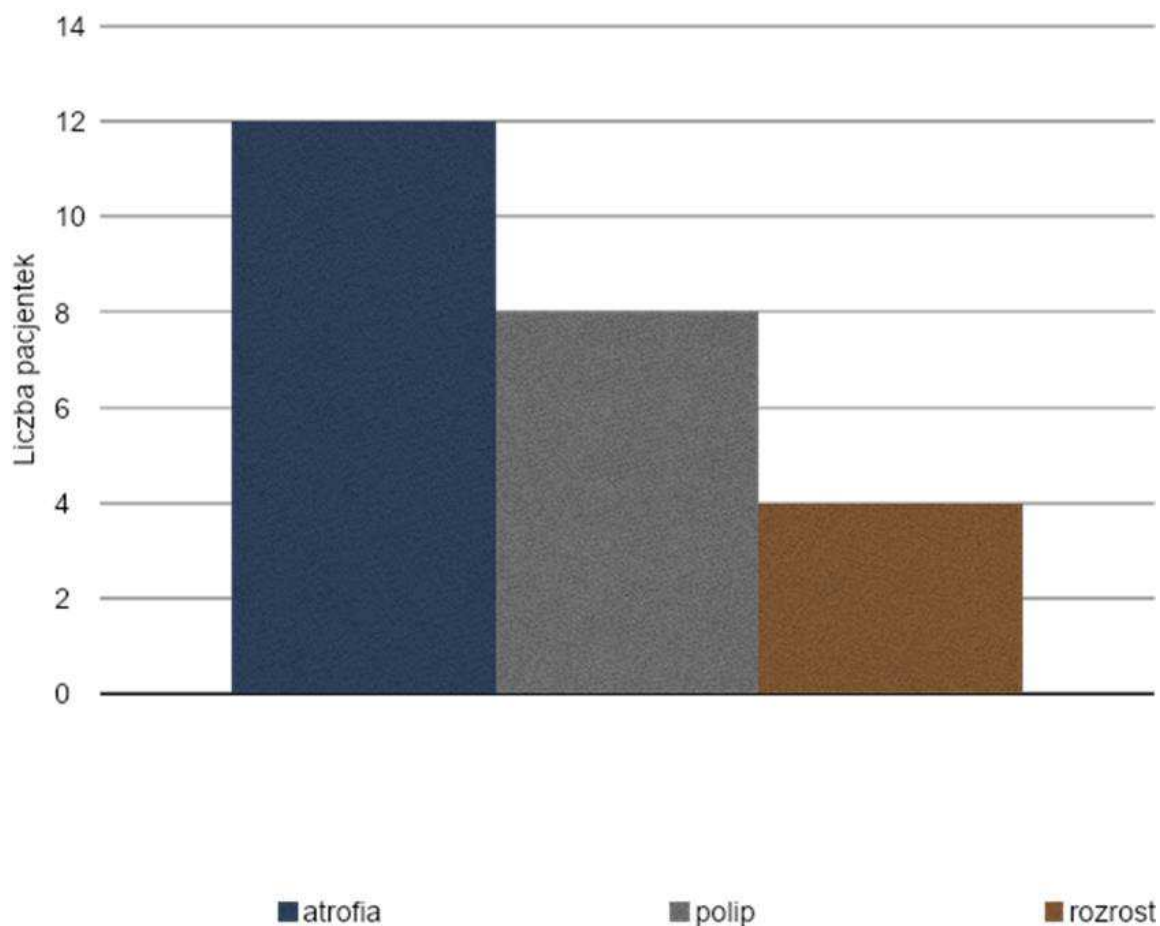
Wykres 37. Wartości współczynnika elastograficznego w grupie pacjentek stosujących tamoksifen i badanych na aparacie ultrasonograficznym Medison Accuvix V10.

W grupie pacjentek stosujących Tamoksifen zbadanych na aparacie Toshiba współczynnik elastograficzny wynosił najmniej 2, a najwięcej 7. Mediana współczynnika EI w tej grupie wynosiła 3. Rozkład wartości współczynnika elastograficznego w grupie pacjentek stosujących tamoksifen i przebadanych na aparacie Toshiba Aplio 400 przedstawiono na wykresie 38.



Wykres 38. Wartości współczynnika elastograficznego w grupie pacjentek stosujących tamoksifen i badanych na aparacie ultrasonograficznym Toshiba Aplio 400.

W grupie pacjentek stosujących tamoksifen w dwunastu przypadkach rozpoznano atrofię endometrium, osiem razy polip endometrialny oraz cztery razy rozrost endometrium. Rozkład wyników rozpoznań histopatologicznych w grupie pacjentek stosujących tamoksifen przedstawiono na wykresie numer 39.



Wykres 39. Wynik badania histopatologicznego materiału uzyskanego podczas zabiegów w grupie pacjentek stosujących Tamoksifen.

4.2 Zależność pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego i elastograficznego wykonanego na aparacie Medison Accuvix V10, a wynikiem badania histopatologicznego

4.2.1 Zależność pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego oraz badania elastograficznego

Podjezany oraz niepodjezany obraz ultrasonograficzny uzyskany w grupie 251 pacjentek przebadanych na aparacie Medison Accuvix V10 porównano z uzyskanymi wartościami współczynnika elastograficznego. Wyniki te są od siebie statystycznie zależne w teście Manna - Whitneya - Wilcoxon dla prób niezależnych, ($p = 0,001$). Współczynnik korelacji Spearmana ρ wynosi 0,403. Mediana współczynnika elastograficznego dla niepodjezanego obrazu ultrasonograficznego

wynosiła 1, a dla podejrzanego obrazu ultrasonograficznego 2. Rozkład parametrów analizy przedstawia tabela 3. U pacjentek, u których obraz ultrasonograficzny endometrium oceniono jako podejrzan, wartości współczynnika elastograficznego są wyższe.

WSPÓŁCZYNNIK ELASTOGRAFICZNY ENDOMETRIUM	LICZBA WYNIKÓW NIEPODEJRZANEGO OBRAZU USG	LICZBA WYNIKÓW PODEJRZANEGO OBRAZU USG
	137	114
Minimum	0	0
Maximum	4	4
Mediana	1	2

Tabela 3. Zależność pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego oraz badania elastograficznego endometrium na aparacie Medison Accuvix V10.

4.2.2 Zależność pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego oraz histopatologicznego

Porównano wyniki badania histopatologicznego, w przebadanej grupie 251 pacjentek, z podejrzanym lub niepodejrzanym wynikiem oceny ultrasonograficznej endometrium. Zależność ta jest istotna statystycznie w teście χ^2 Pearsona, statystyka χ^2 - 65, ($p = 0,001$). Rozkład wyników badania histopatologicznego w zależności od wyniku badania ultrasonograficznego przedstawia tabela 4. Nieprawidłowe wyniki badania histopatologicznego endometrium są obserwowane częściej, u pacjentek, u których występuje podejrzan obraz ultrasonograficzny endometrium.

WYNIK HISTOPATOLOGICZNY	LICZBA WYNIKÓW NIEPODEJRZANEGO WYNIKU USG	LICZBA WYNIKÓW PODEJRZANEGO OBRAZU USG
Rak	1	7
Atrofia	35	25
Norma	91	27
Polip	10	22
Rozrost	3	30
Razem	140	111

Tabela 4. Zależność pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego oraz histopatologicznego w grupie przebadanej na aparacie Medison Accuvix V10.

4.2.3 Zależność pomiędzy obrazem ultrasonograficznym, indeksem elastograficznym oraz wynikiem badania histopatologicznego

Porównano zależność trzech zmiennych: obrazu ultrasonograficznego endometrium podejrzanego lub niepodjejrzanego, wartości współczynnika elastograficznego oraz wyniku badania histopatologicznego uzyskanego podczas zabiegu materiału.

W teście rang Kruskala-Wallisa stwierdzono zależność istotną statystycznie ($p=0,001$). Statystyka χ^2 wzrosła w tej samej badanej grupie zbadanych pacjentek z 65 do 100, co oznacza, że korelacja pomiędzy zmiennymi jest silniejsza, gdy analizujemy trzy parametry razem.

Patologiczny wynik badania histopatologicznego wykazuje silniejszą zależność od podejrzanego wyniku ultrasonograficznego endometrium, któremu towarzyszy wysoka wartość współczynnika elastograficznego, w porównaniu do obu tych parametrów analizowanych osobno. Dane z analizy przedstawiono w tabeli 5.

WYNIK BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO		RAK	ATROFIA	NORMA	POLIP	ROZROST
	Liczba	8	60	117	32	33
Wynik badania ultrasonograficznego uzupełniony o współczynnik elastograficzny	Minimum	3	0	0	0	0
	Maksimum	9	8	9	9	9
	Średnia	7,62	2,83	1,93	5,69	7,52
	Odchylenie standardowe	2,33	2,73	2,42	2,84	2,06

Tabela 5. Zależność pomiędzy obrazem ultrasonograficznym, indeksem elastograficznym oraz wynikiem badania histopatologicznego na aparacie Medison Accuvix V10.

4.3 Zależność pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego i elastograficznego wykonanego na aparacie Toshiba Aplio 400, a wynikiem badania histopatologicznego

4.3.1 Zależność pomiędzy wynikiem badania elastograficznego i ultrasonograficznego

Porównano podejrzany i niepodejrzany obraz badania ultrasonograficznego z wartością liczbową współczynnika elastograficznego EI. Wyniki badania ultrasonograficznego oraz elastograficznego przeprowadzone na aparacie Toshiba Aplio 400 w grupie 174 pacjentek są od siebie statystycznie zależne w teście Manna - Whitneya - Wilcoxona dla prób niezależnych, $p = 0,001$. Różnica ta jest istotna statystycznie ($p = 0,001$). Współczynnik korelacji Spearmana ρ wynosi 0,383. Mediana współczynnika elastograficznego EI dla niepodejznanego obrazu ultrasonograficznego wynosi 2, a dla podejznanego obrazu ultrasonograficznego 3,5. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 6. U pacjentek z podejrzany obrazem ultrasonograficznym endometrium uzyskiwano wyższy współczynnik elastograficzny.

WSPÓŁCZYNNIK ELASTOGRAFICZNY ENDOMETRIUM	LICZBA WYNIKÓW NIEPODEJRZANEGO OBRAZU USG	LICZBA WYNIKÓW PODEJRZANEGO OBRAZU USG
	71	103
Minimum	0	1
Maximum	8	8
Mediana	2	3,5

Tabela 6. Zależność pomiędzy wynikiem badania elastograficznego i ultrasonograficznego endometrium na aparacie Toshiba Aplio 400.

4.3.2 Zależność pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego i histopatologicznego

Porównano podejrzany i niepodejrzany obraz ultrasonograficzny endometrium z wynikiem badania histopatologicznego. Wynik badania histopatologicznego, w przebadanej grupie 174 pacjentek, jest statystycznie zależny od wyniku badania ultrasonograficznego w teście χ^2 Pearsona (statystyka χ^2 - 38,6 ($p = 0,001$)). Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 7. Patologiczne wyniki badania histopatologicznego otrzymywano częściej u pacjentek z podejrzanym obrazem ultrasonograficznym endometrium.

WYNIK BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO	LICZBA NIEPODEJRZANYCH WYNIKÓW OBRAZU USG	LICZBA PODEJRZANYCH WYNIKÓW OBRAZU BADANIA USG
Rak	0	8
Atrofia	16	36
Norma	42	15
Polip	10	26
Rozrost	4	17
Razem	72	102

Tabela 7. Zależność pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego i histopatologicznego w grupie przebadanej na aparacie Toshiba Aplio 400.

4.3.3 Zależność pomiędzy obrazem ultrasonograficznym, indeksem elastograficznym oraz wynikiem badania histopatologicznego

Przeanalizowano zależność trzech parametrów: podejrzany i niepodejrzany obraz ultrasonograficzny endometrium, wartości współczynnika elastograficznego oraz wynik badania histopatologicznego w grupie pacjentek przebadanych na aparacie Toshiba Aplio 400. W teście rang Kruskala-Wallisa, pomiędzy zmiennymi stwierdzono zależność istotną statystycznie ($p = 0.001$). W tej samej analizowanej grupie statystyka χ^2 wzrosła, z 38,6 do 71,3, co oznacza, że zależność pomiędzy badanymi zmiennymi jest silniejsza, gdy uzupełnimy badanie ultrasonograficzne o badanie elastograficzne.

Patologiczny wynik badania histopatologicznego wykazuje silniejszą zależność od podejrzanego wyniku ultrasonograficznego endometrium, któremu towarzyszy wysoka wartość współczynnika elastograficznego, w porównaniu do obu tych parametrów analizowanych osobno. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 8.

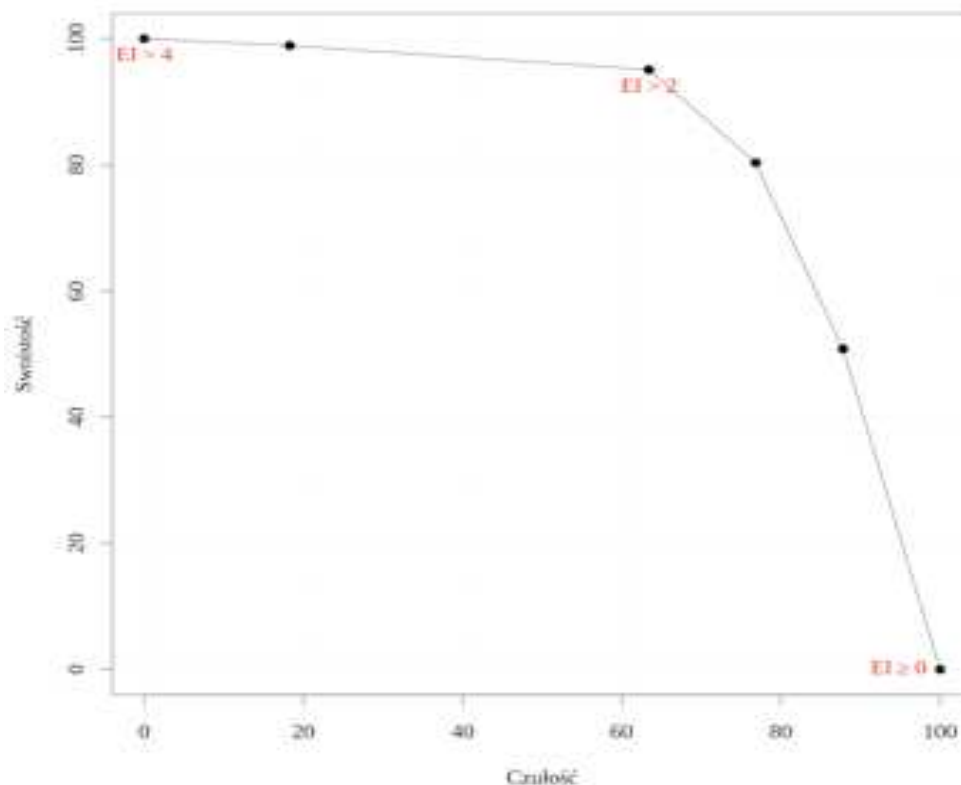
WYNIK BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO		RAK	ATROFIA	NORMA	POLIP	ROZROST
	Liczba	8	52	57	36	21
Wynik badania ultrasonograficznego uzupełniony o współczynnik elastograficzny	Minimum	13	0	1	1,88	2
	Maksimum	17	17	15	17	17
	Średnia	15,1	8,29	4,74	11,1	13,2
	Odchylenie standardowe	1,79	4,74	4,41	4,98	4,71

Tabela 8. Zależność pomiędzy obrazem ultrasonograficznym, indeksem elastograficznym oraz wynikiem badania histopatologicznego w grupie przebadanej na aparacie Toshiba Aplio 400.

4.4 Czulość i swoistość badania elastograficznego endometrium na aparacie Medison Accuvix V 10

4.4.1 Rozkład czulości i swoistości elastografii w wykryciu patologicznego wyniku histopatologicznego

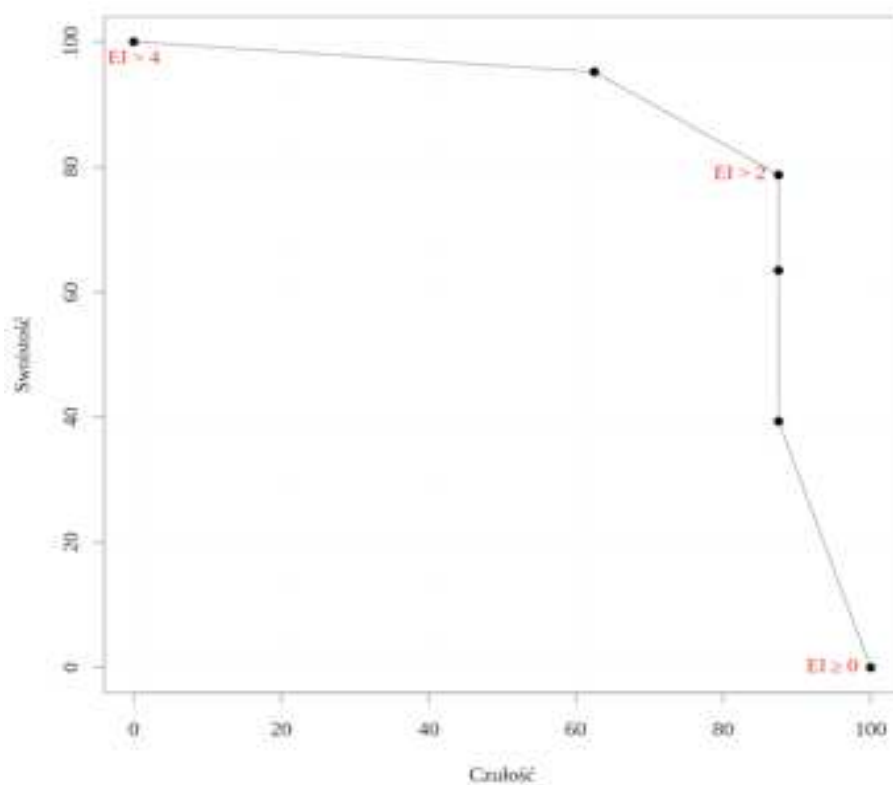
W grupie 251 pacjentek zmierzono czulość i swoistość elastografii w wykrywaniu patologicznego wyniku histopatologicznego endometrium za pomocą testu χ^2 Pearsona ($p= 0,001$). Największa czulość oraz swoistość elastografii w wykrywaniu patologicznego wyniku histopatologicznego występuje wtedy, gdy współczynnik elastograficzny $EI > 2$. Przy wartości współczynnika elastografii > 2 czulość badania elastograficznego wynosi 63,4%, a swoistość 95,1 %. Rozkład czulości i swoistości w wykrywaniu patologicznego wyniku histopatologicznego za pomocą elastografii na aparacie Medison Accuvix V10 przedstawiono na wykresie 40.



Wykres 40. Rozkład czulości i swoistości w wykrywaniu patologicznego wyniku histopatologicznego za pomocą elastografii na aparacie Medison Accuvix V 10.

4.4.2 Rozkład czułości i swoistości elastografii w wykryciu raka endometrium

Zmierzono czułość i swoistość badania elastograficznego w wykrywaniu raka endometrium za pomocą testu χ^2 Pearsona, ($p = 0,001$), w grupie 251 pacjentek. Współczynnik χ^2 wynosi 109. Największa czułość oraz swoistość elastografii w wykrywaniu raka endometrium występuje, gdy $EI > 2$. Przy wartości współczynnika elastografii > 2 czułość badania elastograficznego wynosi 87,5%, a swoistość 78,7%. Rozkład czułości i swoistości w wykrywaniu raka endometrium za pomocą elastografii na aparacie Medison Accuvix V10 przedstawiono na wykresie 41.

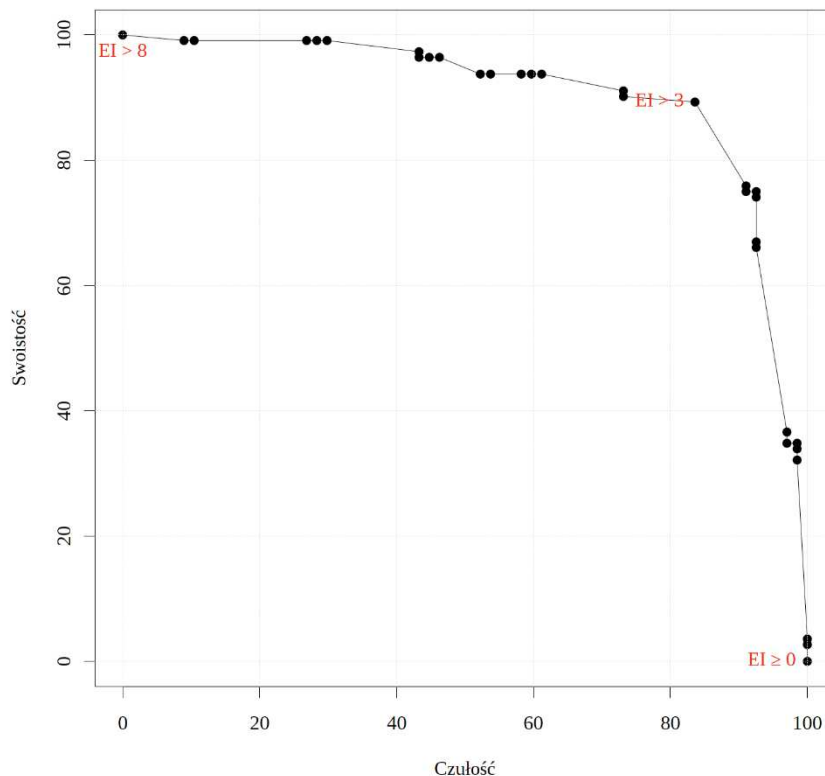


Wykres 41. Rozkład czułości i swoistości w wykrywaniu raka endometrium za pomocą elastografii na aparacie Medison Accuvix V 10.

4.5 Czułość i swoistość badania elastograficznego na aparacie Toshiba Aplio 400

4.5.1 Rozkład czułości i swoistości elastografii w wykryciu patologicznego wyniku histopatologicznego

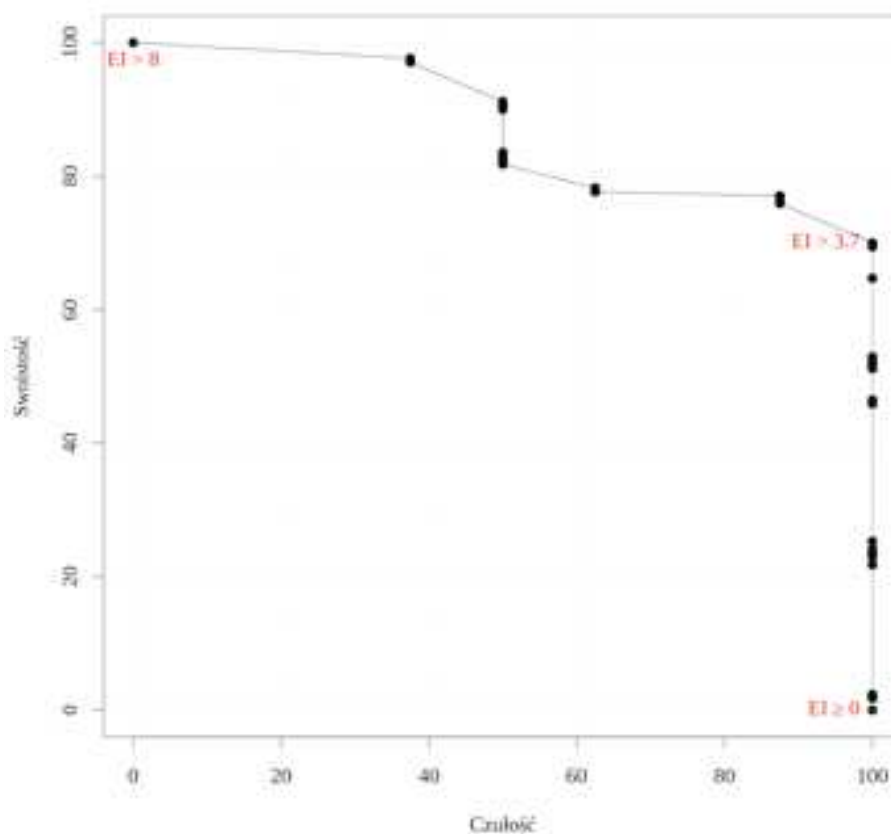
W grupie 174 pacjentek zmierzono czułość i swoistość elastografii w wykrywaniu patologicznego wyniku histopatologicznego. Współczynnik χ^2 wynosi 94,5 ($p=0,001$). Największa czułość oraz swoistość elastografii w wykrywaniu patologicznego wyniku histopatologicznego występuje, gdy $EI > 3$. Przy wartości współczynnika elastografii > 3 czułość badania elastograficznego wynosi 83,6 %, a swoistość 89,3 %. Rozkład czułości i swoistości w wykrywaniu patologicznego wyniku histopatologicznego za pomocą elastografii na aparacie Toshiba Aplio 400 przedstawia wykres 42.



Wykres 42. Rozkład czułości i swoistości w wykrywaniu patologicznego wyniku histopatologicznego za pomocą elastografii na aparacie Toshiba Aplio 400.

4.5.2 Rozkład czułości i swoistości elastografii w wykryciu raka endometrium

W grupie 174 pacjentek zmierzono czułość i swoistość elastografii w wykrywaniu raka endometrium. Współczynnik χ^2 wynosi 16,9 ($p=0,001$). Największa czułość oraz swoistość elastografii w wykrywaniu raka endometrium występuje, gdy $EI > 3,7$. Przy wartości współczynnika elastografii $> 3,7$ czułość badania elastograficznego wynosi 100 %, a swoistość 70 %. Zależność czułości i swoistości w wykrywaniu raka endometrium za pomocą badania ultrasonograficznego wykonanego na aparacie Toshiba Aplio 400 uzupełnionego badaniem elastograficznym przedstawiono na wykresie 43.

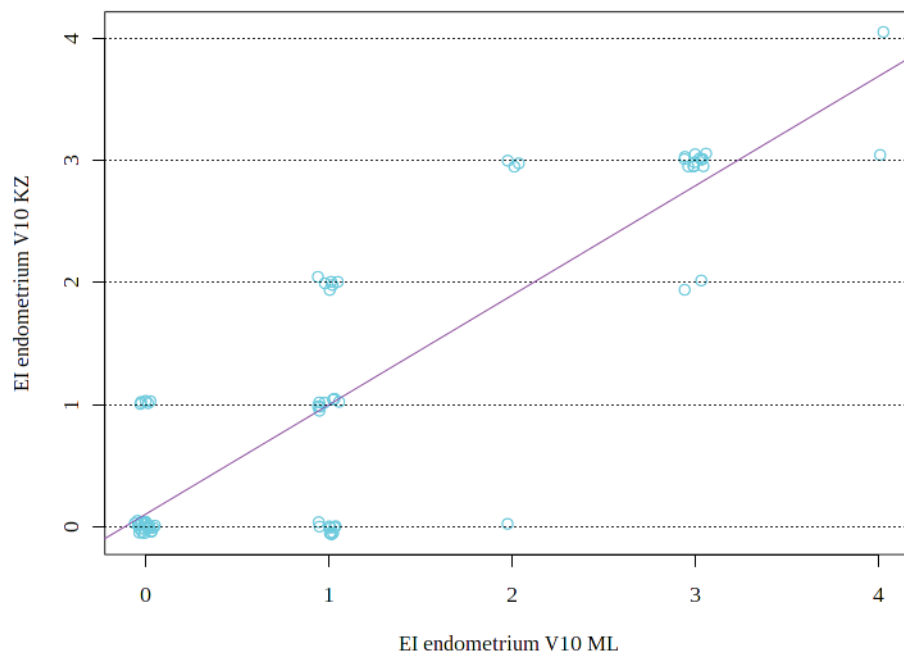


Wykres 43. Rozkład czułości i swoistości w wykrywaniu raka endometrium za pomocą elastografii na aparacie Toshiba Aplio 400.

4.6 Porównanie wyników oceny elastograficznej endometrium pomiędzy dwoma operatorami

4.6.1 Zgodność pomiędzy różnymi operatorami w badaniach elastograficznych na aparacie Medison Accuvix V10

Porównano wartości współczynnika elastograficznego endometrium zmierzone przez operatora pierwszego i przez operatora drugiego. Współczynniki indeksu elastograficznego oceniane były niezależnie przez dwóch operatorów, na aparacie Medison Accuvix, w grupie 70 pacjentek. W teście korelacji Pearsona, stwierdzono zależność istotną statystycznie, gdy współczynnik korelacji r wynosi 0,857 ($p=0,001$). Średnia wartość EI wynosiła 1,12 dla operatora pierwszego oraz 1,15 dla operatora drugiego. Odchylenie standardowe dla operatora pierwszego wynosiło 1,27, a dla operatora drugiego 1,21. Zależności wartości współczynników elastograficznych mierzone na aparacie Medison Accuvix V10 przez dwóch operatorów przedstawia wykres 44 oraz tabela 9.



Wykres 44. Zależność wyników indeksu elastograficznego na aparacie Medison Accuvix V10 pomiędzy dwoma operatorami.

	WSPÓŁCZYNNIK ELASTOGRAFICZNY ENDOMETRIUM ZMIERZONY PRZEZ OPERATORA PIERWSZEGO	WSPÓŁCZYNNIK ELASTOGRAFICZNY ENDOMETRIUM ZMIERZONY PRZEZ OPERATORA DRUGIEGO
Liczba badań	70	70
Minimum	0	0
Maksimum	4	4
Średnia	1,12	1,15
Odchylenie standardowe	1,27	1,21

Tabela 9. Wartości współczynników elastograficznych zmierzone przez dwóch operatorów na aparacie ultrasonograficznym Medison Accuvix V10.

4.6.2 Zależność pomiędzy wynikiem badania histopatologicznego i elastograficznego na aparacie Medison Accuvix V 10 dla operatora pierwszego

Zbadano zależność pomiędzy współczynnikiem elastograficznym zmierzonym w grupie 70 pacjentek przez operatora pierwszego na aparacie Medison Accuvix V 10 a wynikiem badania histopatologicznego. W teście rang Kruskala - Wallisa, ($p = 0,001$), stwierdzono, że istnieje zależność statystyczna. Nieprawidłowe wyniki badania histopatologicznego uzyskiwano częściej u pacjentek z wyższymi wartościami współczynnika elastograficznego ocenionego przez operatora pierwszego. Dane analizy przedstawia tabela numer 10.

WYNIK BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO		RAK	ATROFIA	NORMA	POLIP	ROZROST
	Liczba wyników	3	18	30	11	8
Współczynnik elastograficzny zmierzony przez operatora pierwszego	Minimum	0	0	0	0	1
	Maksimum	3	3	3	3	4
	Średnia	2	0,444	0,7	2,09	2,88
	Odchylenie standardowe	1,73	0,856	0,877	1,22	0,835

Tabela 10. Zależność pomiędzy wynikiem badania histopatologicznego i elastograficznego na aparacie Medison Accuvix V 10 dla operatora pierwszego.

4.6.3 Zależność pomiędzy wynikiem badania histopatologicznego i elastograficznego na aparacie Madison Accuvix V 10 dla operatora drugiego

W grupie 70 pacjentek przeanalizowana została zależność pomiędzy współczynnikiem elastograficznym zmierzonym przez operatora drugiego na aparacie Madison Accuvix V 10 a wynikiem badania histopatologicznego. W teście rang Kruskala - Wallisa, ($p=0,001$), stwierdzono, że istnieje zależność statystyczna. Nieprawidłowe wyniki badania histopatologicznego uzyskiwano częściej u pacjentek z wyższymi wartościami współczynnika elastograficznego ocenianego przez operatora drugiego. Dane przedstawiono w tabeli 11.

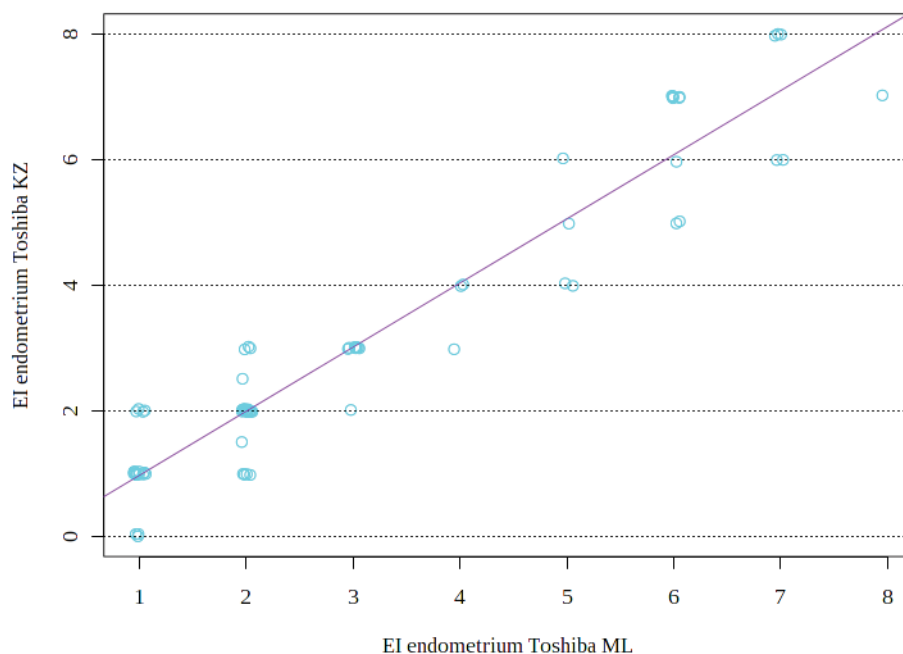
WYNIK BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO		RAK	ATROFIA	NORMA	POLIP	ROZROST
	Liczba wyników	3	18	30	11	8
Współczynnik elastograficzny zmierzony przez operatora drugiego	Minimum	0	0	0	1	1
	Maksimum	3	2	4	3	4
	Średnia	2	0,294	0,7	2,45	2,75
	Odchylenie standardowe	1,73	0,588	0,794	0,82	0,886

Tabela 11. Zależność pomiędzy wynikiem badania histopatologicznego i elastograficznego na aparacie Madison Accuvix V 10 dla operatora drugiego.

4.6.4 Zgodność pomiędzy różnymi operatorami w wynikach badań elastograficznych przeprowadzonych na aparacie Toshiba Aplio 400

W grupie 70 pacjentek przeanalizowano zmienność współczynnika elastograficznego (EI) endometrium zmierzonego przez operatora pierwszego i EI endometrium zmierzonego przez operatora drugiego. Współczynniki indeksu elastograficznego oceniane były przez dwóch niezależnych ultrasonografistów na aparacie Toshiba. Parametry te są od siebie zależne w teście korelacji Pearsona, gdzie współczynnik korelacji r wynosi 0,951 ($p=0,001$). Średnia wartość EI wynosiła 3,06 dla operatora pierwszego oraz 3,04 dla operatora drugiego. Odchylenie standardowe dla

operatora pierwszego wynosiło 2,21, a dla operatora drugiego 2,06. Zależności wartości współczynników elastograficznych mierzone na aparacie Toshiba Aplio 400 przez dwóch operatorów przedstawia wykres 45 oraz tabela 12.



Wykres 45. Zależność wyników współczynnika elastograficznego na aparacie Toshiba pomiędzy dwoma operatorami.

	WARTOŚCI WSPÓŁCZYNNIKA ELASTOGRAFICZNEGO ENDOMETRIUM ZMIERZONE PRZEZ OPERATORA PIERWSZEGO	WARTOŚCI WSPÓŁCZYNNIKA ELASTOGRAFICZNEGO ENDOMETRIUM ZMIERZONE PRZEZ OPERATORA DRUGIEGO
Liczba badań	70	70
Minimum	0	1
Maksimum	8	8
Średnia	3,06	3,04
Odchylenie standardowe	2,21	2,06

Tabela 12. Wartości współczynników elastograficznych zmierzone przez dwóch operatorów na Toshiba Aplio 400.

4.6.5 Zależność pomiędzy wynikiem badania histopatologicznego i elastograficznego na aparacie Toshiba Aplio 400 dla operatora pierwszego

Przeanalizowano zależność pomiędzy współczynnikiem elastograficznym zmierzonym w grupie 70 pacjentek przez operatora pierwszego na aparacie Toshiba Aplio 400 a wynikiem badania histopatologicznego. W teście rang Kruskala - Wallisa, ($p=0,001$), stwierdzono, że istnieje zależność statystyczna. Wyniki przedstawiono w tabeli 13. Patologiczne wyniki badania histopatologicznego uzyskiwano częściej u pacjentek, u których stwierdzono, w pomiarach operatora pierwszego, wyższe wartości współczynnika elastograficznego.

WYNIK BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO		RAK	ATROFIA	NORMA	POLIP	ROZROST
	Liczba wyników	3	18	30	11	8
Współczynnik elastograficzny zmierzony przez operatora pierwszego	Minimum	7	0	1	1	2
	Maksimum	8	8	6	7	7
	Średnia	7,67	1,75	2,28	4,27	5,75
	Odchylenie standardowe	0,577	1,77	1,28	1,85	1,83

Tabela 13. Zależność pomiędzy wynikiem badania histopatologicznego i elastograficznego na aparacie Toshiba Aplio 400 dla operatora pierwszego.

4.6.6 Zależność pomiędzy wynikiem badania histopatologicznego i elastograficznego na aparacie Toshiba Aplio 400 dla operatora drugiego

Zmierzone zależność pomiędzy wartościami współczynnika elastograficznego zmierzonymi w grupie 70 pacjentek przez operatora drugiego na aparacie Toshiba Aplio 400 oraz wynikiem badania histopatologicznego. W teście rang Kruskala - Wallisa, ($p =0,001$), stwierdzono, że istnieje zależność statystyczna. Wyniki przedstawiono w tabeli 14. Patologiczne wyniki badania histopatologicznego uzyskiwano częściej u pacjentek, u których stwierdzono, w pomiarach operatora drugiego, wyższe wartości współczynnika elastograficznego.

WYNIK BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO		RAK	ATROFIA	NORMA	POLIP	ROZROST
	Liczba wyników	3	18	30	11	8
Współczynnik elastograficzny zmierzony przez operatora drugiego	Minimum	6	1	1	1	1
	Maksimum	7	7	6	8	7
	Średnia	6,67	2	2,2	4,45	5,5
	Odchylenie standardowe	0,577	1,37	1,3	2,02	1,93

Tabela 14. Zależność pomiędzy wynikiem badania histopatologicznego i elastograficznego na aparacie Toshiba Aplio 400 dla operatora drugiego.

5. Dyskusja

Elastografia to stosunkowo nowa technika, stosowana w medycynie od lat 90, do mierzenia właściwości elastycznych organów oraz zmian znajdujących się w ich obrębie. W przeciągu ostatnich lat elastografia znalazła zastosowanie jako informacja uzupełniająca, uzyskana w trakcie wykonywania badania ultrasonograficznego, w obrębie różnych narządów. Naukowcy szukają możliwości szerszego wykorzystania techniki elastografii w ginekologii (87, 88, 156, 157, 158, 159) i położnictwie (75, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84). W ginekologii jej zastosowanie badane jest *in vivo* (76,87) i *in vitro* (85, 86, 156,157,158, 159) w różnicowaniu zmian patologicznych powstających w obrębie narządów płciowych kobiety. Przedmiotem wielu analiz jest czułość i swoistość badania, a także powtarzalność wykonywanych pomiarów elastograficznych, zarówno przez różnych operatorów jak i powtarzalność pomiarów wykonanych przez tego samego ultrasonografistę. (78, 79, 139). Wnioski z dotychczas przeprowadzonych badań sugerują, że elastografia, odgrywa rolę uzupełniającą w diagnostyce ultrasonograficznej różnych narządów (140, 141), a informacje uzyskane przy jej pomocy mają rzeczywistą wartość kliniczną.

5.1 Wyniki badań ultrasonograficznych oraz elastograficznych

W przeprowadzonej analizie wykazano, że elastografia ma zastosowanie w ocenie patologii narządów płciowych kobiety. Przeprowadzono badania ultrasonograficzne, w których oceniono podstawowe parametry ultrasonograficzne endometrium takie jak: jego szerokość, echogeniczność oraz unaczynienie a także właściwości elastograficzne. Obraz ultrasonograficzny oraz ocenę elastograficzną porównano z wynikami badania histopatologicznego błony śluzowej macicy uzyskanej podczas zabiegu wyłyżeczkowania jamy macicy. Stwierdzono, że u pacjentek, u których obraz ultrasonograficzny endometrium oceniono jako podejrzany, czyli taki, w którym stwierdzono nieprawidłową szerokość endometrium, echogeniczność lub unaczynienie, wartości współczynnika elastograficznego są wyższe. Dodatkowo zastosowana analiza w teście rang Kruskala -Wallisa wykazała, że patologiczny wynik badania histopatologicznego wykazuje silniejszą zależność od podejrzanego wyniku ultrasonograficznego endometrium, gdy towarzyszy mu wysoka wartość współczynnika elastograficznego. Zależność ta jest większa niż zależność obu tych

parametrów analizowanych osobno. Zależności te występowały w obu grupach pacjentek, niezależnie od użytego aparatu ultrasonograficznego i zastosowanej aplikacji elastograficznej.

Wyniki te są zgodne z wynikami przedstawionymi przez innych autorów. Stoelinga w swojej pracy porównała wartości współczynnika elastograficznego mięśniaków oraz ognisk adenomiozy z wynikami histopatologicznymi macicy po histerektomii oraz wynikami rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u tych samych pacjentek (90,91). Wyniki tej analizy wykazały dużą zgodność pomiędzy diagnozą uzyskaną za pomocą elastografii z wynikami rezonansu magnetycznego, natomiast mniejszą zgodność z wynikami histopatologicznymi potwierdzającymi obecność adenomiozy.

Inny autor, Dehong Che, porównał wyniki badania elastograficznego ze zmierzoną w badaniu ultrasonograficznym szerokością endometrium oraz z jego objętością. Rezultaty jego badań wykazały statystycznie wyższe wartości obu parametrów ultrasonograficznych, a także elastograficznych u pacjentek z potwierdzonym w badaniu histopatologicznym rakiem trzonu macicy (156).

Pozostali autorzy porównywali zmierzoną w badaniu ultrasonograficznym szerokość endometrium z wartościami odkształcenia. Rezultaty ich badań były także potwierdzone wynikami histopatologicznymi uzyskanego materiału. Wyniki pracy Mahmoud'a z 2016 roku wykazały statystycznie istotne różnice pomiędzy współczynnikiem odkształcenia endometrium z rozrostami, a rakiem błony śluzowej macicy (159). Gultekin natomiast w swojej analizie z 2016 roku zaobserwował u pacjentek istotne różnice w odkształceniu endometrium ze zmianami patologicznymi od prawidłowego endometrium. Były to osoby z nieprawidłową szerokością endometrium. W jego analizie, podobnie jak w analizie wykonanej przez mnie, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odkształceniu pomiędzy poszczególnymi patologiami endometrium (162).

W swojej kolejnej pracy z 2019 roku Gultekin at al., badał zastosowanie elastografii u pacjentek stosujących terapię tamoksifenem. W swojej analizie zestawiał parametry badania ultrasonograficznego w postaci szerokości błony śluzowej macicy z wynikiem elastograficznym, uzyskując wartości odkształcenia i szerokości endometrium o największej czułości i swoistości wykrycia raka trzonu macicy (157). Przedstawione przez niego wyniki u 61 badanych kobiet w trakcie terapii tamoksifenem, wykazują wyraźny wzrost parametrów elastyczności w przypadkach obecności rozrostu

oraz raka błony śluzowej macicy. W badanej zaś przez mnie grupie pacjentek, 24 z nich były w trakcie stosowania terapii tamoksifenem. Obraz ultrasonograficzny endometrium był podejrzany u wszystkich pacjentek, głównie ze względu na zwiększoną szerokość błony śluzowej macicy. Przypadki, w których stwierdzono atroficzne endometrium miały najniższe wartości współczynnika elastograficznego. U pacjentek z rozrostem endometrium wartości współczynnika elastograficznego były najwyższe. Rozpoznaniu polipów endometrialnych towarzyszyły pośrednie wartości współczynnika elastograficznego. W omawianej przez mnie grupie pacjentek stosujących tamoksifen, nie było pacjentek z rozpoznaniem rakiem trzonu macicy. Obraz ultrasonograficzny endometrium w grupie pacjentek stosujących tamoksifen oraz wyniki wykonanego badania histopatologicznego są zgodne z informacjami z piśmiennictwa na temat wpływu stosowania leku na błonę śluzową jamy macicy.

Tamoksifen jest niesterydowym antagonistą receptora estrogenowego i jest stosowany w terapii zaawansowanego raka gruczołu piersiowego. Antyestrogenowy efekt działania tamoksifenu jest wynikiem wiązania receptora cytoplazmatycznego dla estrogenów oraz wpływania na działanie transformującego czynnika wzrostu (ang. transforming growth factor α - TNF α) i insulinowego czynnika wzrostu (ang. insulin growth factor IGF – 1). Poza działaniem antyestrogenowym, tamoksifen wykazuje także słabe działanie estrogenowe. Związane jest to ze stymulacją IGF – 1 oraz z hamowaniem ekspresji białka wiążącego IGF -3 (ang. IGF binding protein – 3, IGFBP-3). Efektem długofalowego stosowania tamoksifenu w dawkach powyżej 20 mg na dzień jest powstawanie nieprawidłowości w obrębie endometrium takich jak: metaplasja nabłonkowa, rozrost prosty oraz atypowy, polipy endometrialne a także rak endometrium i mięsakorak. Częstym zjawiskiem obserwowanym w obrazie ultrasonograficznym endometrium pacjentek stosujących tamoksifen jest poszerzone endometrium z nieregularnymi cystycznymi echami, które najczęściej są efektem hipertrofii podścieliska endometrium (151, 152).

Ze względu na niską wartość predykcyjną przesiewowego badania ultrasonograficznego nie ma wskazań do prowadzenia rutynowych ultrasonograficznych badań kontrolnych u pacjentek w wieku rozrodczym przyjmujących tamoksifen, jeśli nie występują nieprawidłowe krwawienia maciczne.

U pacjentek w wieku pomenopauzalnym zaleca się przekazywanie kobietom informacji na temat zwiększonego do około 2-3 razy ryzyka wystąpienia raka endometrium oraz informowanie o jego wczesnych objawach. Nie ma wskazań do

rutynowego kontrolowania ultrasonograficznego grupy pacjentek stosujących terapię Tamoksifenem, jednak wymagają one regularnych ginekologicznych wizyt kontrolnych. W związku z istniejącym podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka endometrium, pacjentki, które mają nieprawidłowe krwawienia maciczne oraz przyjmują tamoksifen, powinny jak najwcześniej zgłosić się do kontroli ginekologicznej. Wskazane jest wykonanie badania ultrasonograficznego przezpochwowego przed włączeniem terapii tamoksifenem celem wykluczenia obecności nieprawidłowości w obrębie endometrium przed terapią. Wynika to ze zwiększonego ryzyka wystąpienia zmian w obrazie ultrasonograficznym endometrium po leczeniu i stworzenia w ten sposób możliwości weryfikacji czy dana zmiana jest efektem leczenia czy też występowała wcześniej nie dając objawów (151).

Elastografia mogłaby mieć potencjalne zastosowanie u pacjentek stosujących tamoksifen, u których endometrium jest poszerzone, ponieważ pomaga różnicować kobiety u których faktycznie jest ryzyko raka endometrium od tych, u których tego ryzyka nie ma. Tę wartość elastografii analizował w swojej pracy wcześniej cytowany Glutekin (157).

Wartość diagnostyczna przesiewowych badań ultrasonograficznych w kierunku wykrywania patologii błony śluzowej macicy, u pacjentek bez objawów klinicznych, jest uważana w piśmiennictwie za niską. W analizowanej grupie pacjentek, u 26 % nie występowały niepokojące objawy, a jedynym powodem ich skierowania do szpitala była nieprawidłowa szerokość endometrium w wykonanym ambulatoryjnie badaniu ultrasonograficznym przezpochwowym. Część pacjentek ma poszerzone endometrium na skutek zmian łagodnych endometrium występujących ogniskowo. W takich sytuacjach biopsja endometrium i standardowy zabieg łyżeczkowania jamy macicy, które wykonywane są „na ślepo” nie wykażą zmian w badaniu histopatologicznym. W przypadku biopsji endometrium w około 4-30 % przypadków nie uzyskuje się materiału do badania histopatologicznego lub jest go zbyt mało. Diagnostyczne łyżeczkowanie jamy macicy nie wykrywa obecnej w jamie macicy patologii u około 10 – 25 % przypadków (143). Metodą z wyboru jest histeroskopia, która wiąże się z większym odsetkiem powikłań, co w przypadku zmian łagodnych i braku objawów klinicznych jest dyskusyjnym postępowaniem (145,146).

Obraz ultrasonograficzny endometrium w całej przebadanej przeze mnie grupie został oceniony jako niepodejrzany w ponad 50 % przeprowadzonych badań ultrasonograficznych. Wyniki badania histopatologicznego błony śluzowej macicy

u 41,8 % pacjentek były prawidłowe co oznacza, że dodanie parametrów badania elastograficznego do ultrasonografii pozwoliłoby zmniejszyć grupę pacjentek poddanych badaniom inwazyjnym bez zwiększania ryzyka opóźnienia rozpoznania nowotworu co potwierdzają wyniki obecnie przedstawianej przez mnie analizy oraz wyniki dostępne w literaturze. (156, 157, 158, 159). Autorzy wyżej wymienionych publikacji przedstawiają podobne wyniki, jeśli chodzi o zastosowanie elastografii w ocenie obrazu endometrium.

5.2 Metody pomiaru parametrów elastograficznych

Sposoby pomiaru właściwości elastycznych w obrębie narządów płciowych kobiety są różne w zależności od wybranego autora oraz rodzaju zastosowanej aplikacji elastograficznej. W swoich badaniach Stoelinga (90, 91) stosowała tę samą aplikację Elastoscan aparatu Medison Accuvix. Ten rodzaj oceny elastograficznej, której nie są przypisane konkretne wartości mierzalne odkształcenia, opisywany jest jako ocena jakościowa. W swoim badaniu Stoelinga oceniała zmiany w obrębie myometrium za pomocą skali kolorystycznej, stosując zasadę wyboru koloru dominującego w obrębie badanego obszaru zainteresowania. W swoim badaniu użyłam tej samej skali, zmieniając obszar zainteresowania na endometrium. Kolorom dominującym przypisano wartości liczbowe od 1 do 4. Autorzy publikacji z ośrodka Lubelskiego użyli podobnej skali jakościowej i kolorystycznej, przy zastosowaniu tej samej aplikacji elastograficznej (161). Analizowali oni zmiany występujące w jamie macicy, różnicując za pomocą elastografii polipy endometrialne od mięśniaków podśluzówkowych, uzyskując skrajnie różne parametry elastyczności dla obu patologii – niską elastyczność dla mięśniaków oraz wysoką elastyczność dla polipów endometrialnych. Wyniki swoich badań potwierdzali za pomocą histeroskopii oraz wyników badania histopatologicznego. W swojej analizie porównałam wartości współczynnika elastograficznego jedynie z wynikami badania histopatologicznego. Wszystkie pacjentki, z analizowanej przez mnie grupy, miały wykonywany jedynie zabieg diagnostycznego wyłyżeczkowania kanału szyjki i jamy macicy. Z tego powodu nie było możliwości zamieszczenia wyników badania histeroskopowego.

Kilku autorów przeprowadziło badania nad zastosowaniem elastograficznej oceny endometrium w różnicowaniu zmian łagodnych od złośliwych (156, 157, 158, 159). Stosowano tę samą technikę elastograficzną, która jest w Aparacie Toshiba Aplio

400, wymagającą serii ruchów głowicą ultrasonograficzną do uzyskania odpowiedniego elastogramu oraz wykresu odkształcenia ze skalą numeryczną umożliwiającą kwantyfikację. Sposób mierzenia elastyczności błony śluzowej macicy za pomocą tej aplikacji różni się w zależności od autora. Dehong Che w swojej analizie stosował zaznaczanie w obrębie endometrium oraz myometrium regionów zainteresowania w formie okręgów o średnicy 3-5 mm. Wewnątrz okręgów oceniano jakościowo dominujący kolor oraz mierzono odkształcenie. Analizowano w ten sposób zarówno jakościowe jak i ilościowe właściwości elastyczne badanych obszarów (156). Takiej samej metody, a więc zaznaczenia dwóch okrągłych regionów zainteresowania używał Gultekin. Analizował on tylko skalkulowane automatycznie odkształcenie (157). Metin stosował podobne regiony zainteresowania, w formie okręgów o tej samej średnicy. W obrębie endometrium oraz myometrium mierzono wartość odkształcenia, którą podawano w formie średniej z trzech pomiarów (158). Mahmoud at al. analizował pomiar jakościowo oceniając dominujący kolor w zastosowanym regionie zainteresowania oraz dodatkowo stosował pomiar odkształcenia (159). W badanej przeze mnie grupie na aparacie Toshiba Aplio 400 oznaczenie endometrium polegało na zaznaczeniu całego obszaru błony śluzowej macicy w przekroju strzałkowym jako regionu zainteresowania. W piśmiennictwie brak jest doniesień na temat tego rodzaju analizy całego obszaru błony śluzowej macicy. Dodatkowo w przytoczonych publikacjach stosowano region zainteresowania w obrębie myometrium jako odniesienie do badanego obszaru endometrium.

W swojej analizie nie stosowałam regionu odniesienia. W badaniach na aparacie Medison Accuvix V10 myometrium miało zupełnie inny kolor, zazwyczaj fioletowy, czyli twardy, natomiast na aparacie Toshiba Aplio zaznaczenie drugiego regionu zainteresowania w obrębie myometrium nie wpływało na uzyskaną wartość odkształcenia, która pojawiała się na wykresie.

5.3 Czulość i swoistość

Czulość i swoistość badania diagnostycznego to wartości, które opisują zdolność danego testu do poprawnego wykrycia badanej cechy – czulość, lub braku obecności tej cechy, czyli swoistość. Czulość testu to stosunek wyników prawdziwie dodatnich do sumy prawdziwie dodatnich i fałszywie ujemnych. Stuprocentowa czulość

oznaczałaby, że wszystkie osoby chore zostaną rozpoznane. Jest to zdolność do wykrycia choroby przez test, tam, gdzie ona naprawdę występuje. Swoistość to stosunek wyników prawdziwie ujemnych do sumy wyników prawdziwie ujemnych oraz fałszywie dodatnich. Stuprocentowa swoistość oznaczałaby, że wszyscy ludzie zdrowi w wykonanym teście diagnostycznym zostaną oznaczeni jako zdrowi. Zarówno czułość jak i swoistość testu są ważnymi wskaźnikami dokładności testu i osobno nie dają pełnej informacji na temat wartości diagnostycznej badania. Oba parametry świadczą o stopniu zaufania, jakim można darzyć dane badanie diagnostyczne. (153, 154).

Badanie ultrasonograficzne narządów płciowych kobiety wykonane przez doświadczonego ultrasonografistę ma około 96% czułości i 91% specyficzności w wykrywaniu nieprawidłowości endometrium odpowiedzialnych za nieprawidłowe krwawienia maciczne (143). Występowanie raka trzonu macicy to 13,6 przypadków na 100 000 kobiet. Skumulowane ryzyko wystąpienia raka trzonu macicy to około 1,7%. (148). Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (ang. European Society of Gynaecological Oncology - ESGO) nie ma badania przesiewowego w kierunku wykrycia raka endometrium u pacjentek z populacji ogólnej, czyli niskiego ryzyka wystąpienia raka trzonu macicy. Badanie ultrasonograficzne przezpochwowe narządu rodnego nie zmniejsza śmiertelności spowodowanej rakiem trzonu macicy, wpływa za to ilość wykonywanych niepotrzebnie biopsji endometrium. Pacjentki z czynnikami ryzyka wystąpienia raka trzonu macicy takimi jak: otyłość i nadwaga, nierództwo, niepłodność (w tym na podłożu zespołu policystycznych jajników), cukrzyca, wczesne rozpoczęcie miesiączkowania, późna menopauza, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, nowotwory produkujące estrogeny oraz przyjmowanie tamoksifenu u kobiet w wieku pomenopauzalnym, czyli z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia raka trzonu macicy powinny corocznie mieć wykonane badanie ginekologiczne uzupełnione badaniem ultrasonograficznym przezpochwowym z oceną narządu rodnego. Jeśli w badaniu ultrasonograficznym zostanie stwierdzony podejrzany obraz w postaci poszerzonego endometrium powyżej 11 mm, niejednorodna echogeniczność endometrium bądź jego nieprawidłowe unaczynienie wymagane jest dalsze postępowanie w zależności od stanu pacjentki i możliwości przeprowadzenia dalszej diagnostyki. Do grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia raka endometrium należą też: kobiety z dojrzałą postacią ziarniszczaaka jajnika, u których w trakcie operacji pierwotnej nie usunięto macicy. U pacjentek tych zalecana jest kontrolna biopsja endometrium. Pacjentki z rozpoznaniem śródoperacyjnie

rakiem jajnika (złośliwy nowotwór nabłonkowy), u których planowane jest leczenie oszczędzające płodność, powinny mieć wykonaną również biopsję endometrium jeszcze w trakcie zabiegu operacyjnego. Pacjentki, które mają wysokie ryzyko wystąpienia raka endometrium to nosicielki mutacji w genach mutatorowych - zespół Lyncha. Pacjentki te, po ukończeniu 35 roku życia, powinny być poddane regularnej, corocznej kontroli ginekologicznej obejmującej badanie ginekologiczne, ultrasonografię przez pochwową oraz biopsję aspiracyjną endometrium. Po ukończeniu 40 roku życia należy zaproponować pacjentce operację redukującą ryzyko rozwoju raka jajnika i endometrium, czyli usunięcie macicy z przydatkami (149, 150).

Czułość i swoistość badania elastograficznego w wykrywaniu patologii endometrium została przeanalizowana przez poprzednio cytowanych autorów. Grupy analizowane w dostępnym piśmiennictwie były o mniejszej liczebności od tej prezentowanej w mojej pracy. Dehong Che et al. (156) przedstawia czułość swoich wyników elastograficznych na poziomie 81,7 % i swoistość 85%. Metin et al. (158) w swoich badaniach uzyskał czułość 92% oraz swoistość 72%. Mahmoud et al. (159) wykazał w swoich pomiarach czułość rzędu 92% oraz swoistość 100% w różnicowaniu rozrostu endometrium od raka trzonu macicy.

Gultekin et al. (157) w swojej analizie, której poddał 61 pacjentek stosujących tamoksifen, przedstawił czułość wykrywania raka endometrium na poziomie 87,5% i swoistość 80% dla szerokości endometrium powyżej 12 mm oraz odkształcenia powyżej 2,46, u kobiet w okresie rozrodczym. Dla kobiet w okresie pomenopauzalnym czułość wynosiła 91,7 %, a swoistość 42%, przy szerokości endometrium powyżej 7,7 mm oraz odkształceniu większym niż 7,7.

Wyniki mojej analizy co do czułości i swoistości badania elastograficznego zastosowanego do oceny błony śluzowej macicy, są zgodne z wynikami pozostałych autorów. Obliczono czułość oraz swoistość badania elastograficznego w wykrywaniu patologii endometrium oraz w wykrywaniu raka endometrium, dla każdego z aparatów ultrasonograficznych osobno.

W badaniach przeprowadzonych na aparacie Medison Accuvix stwierdzono największą czułość oraz swoistość elastografii w wykrywaniu patologicznego wyniku histopatologicznego błony śluzowej macicy, gdy współczynnik elastograficzny jest większy od 2. Wówczas czułość badania elastograficznego wynosi 63,4%, a swoistość 95,1 %. Maksymalna czułość elastografii w wykrywaniu raka endometrium wynosi 87,5%, a swoistość 78,7 %, gdy współczynnik EI jest większy niż 2.

W grupie pacjentek badanych na aparacie Toshiba Aplio 400 największą czułość w wykrywaniu patologicznego wyniku histopatologicznego błony śluzowej macicy występuje wówczas, gdy EI jest większe od 3 i wynosi 83,6 %, przy swoistości 89,3 %. Największa czułość oraz swoistość elastografii w wykrywaniu raka endometrium występuje, kiedy EI jest większe od 3,7. Wówczas czułość wynosi 100 %, a swoistość 70 %.

Czułość i swoistość badania elastograficznego obliczona w analizowanej grupie wskazują, że metoda ta jest dobrym narzędziem diagnostycznym w różnicowaniu pomiędzy prawidłową błoną śluzową macicy, a nieprawidłowym endometrium. Zbliżone lub te same wartości współczynnika elastograficznego dla łagodnych zmian błony śluzowej macicy oraz raka trzonu macicy wskazują na ograniczone możliwości zastosowania elastografii do ich wzajemnego różnicowania. Wyniki te są zgodne z wynikami pozostałych autorów nie tylko w odniesieniu do badań w ginekologii, ale również w obrębie gruczołu piersiowego czy tarczycy (139, 140, 141).

5.4 Porównanie wyników badań elastograficznych wykonanych przez dwóch różnych operatorów

Technika elastografii jaka jest używana w obu aparatach ultrasonograficznych jest zależna od ucisku i ruchu tkanki. Metoda ta budzi kontrowersje w piśmiennictwie z uwagi na brak możliwości standaryzacji samego ucisku (155). W przypadku aplikacji Elastoscan obraz elastograficzny uzyskiwany jest poprzez ruch samych tkanek, za to w przypadku aparatu Toshiba Aplio 400, aby uzyskać elastogram wymagana jest seria ucisków głowicą ultrasonograficzną. Analiza zgodności wyników pomiędzy różnymi operatorami oraz powtarzalności badania elastograficznego uzyskanego uciskiem jest niejednoznaczna i różna w zależności od badanego narządu oraz autora badania (78, 79, 139, 155). Najwięcej kontrowersji odnośnie wpływu oraz standaryzacji ucisku podnosi się w odniesieniu do oceny elastograficznej części pochwowej szyjki macicy u kobiet w ciąży.

Z powodu kontrowersji jakie niesie za sobą sama technika wykonywania elastografii uciskowej, w grupie 70 pacjentek wykonano badania ultrasonograficzne przez dwóch operatorów oraz na obu aparatach ultrasonograficznych, po to, aby porównać uzyskane wyniki. W obu przebadanych grupach, dla obu operatorów,

nieprawidłowe wyniki badania histopatologicznego uzyskiwano częściej u pacjentek z wyższymi wartościami współczynnika elastograficznego.

W badaniach nad powtarzalnością oceny elastograficznej gruczołu piersiowego przeprowadzonych przez Dong at al., uzyskano zgodność wyników pomiędzy różnymi operatorami (139). Analizując powtarzalność wyników jednego operatora zbadano, że jest na poziomie średnim. Inne analizy zastosowania elastografii wykazują na możliwości jej wykorzystania w ocenie gruczołu piersiowego skali BIRADS jako narzędzia uzupełniającego informacje uzyskane z badania ultrasonograficznego. Wykazano także, że elastografia zastosowana w klasyfikacji BIRADS zwiększa czułość rozpoznań (140).

Powtarzalność badań elastograficznych mierzono także przy ocenie zmian patologicznych w obrębie tarczycy stosując skalę TIRADS. Stwierdzono dobrą powtarzalność badania oraz wysoką negatywną wartość predykcyjną elastografii. Wnioski z badania sugerują, że nie należy stosować elastografii, gdy zmiany badane są większe niż 3 cm, kiedy występują w nich mikrozwapnienia lub gdy zmiana badana położona jest głęboko w gruczole lub tworzy konglomeraty z innymi zmianami (141). Doniesienia odnośnie powtarzalności badania elastograficznego w położnictwie są w swoich wynikach zróżnicowane. Uciskowa elastografia dotyczy oceny samej części pochwowej szyjki macicy. Brak standaryzacji oraz brak możliwości kontroli i oceny siły zastosowanego ucisku głowicy ultrasonograficznej może wpływać na wyniki badania. Wyniki te, w zależności od ich autora mogą być różne (78, 79, 80, 81, 155). Badania nad zastosowaniem techniki elastografii wykorzystującej wzbudzenia za pomocą fali akustycznej, która dzięki braku konieczności zastosowania ucisku będzie bardziej obiektywna są nadal kontynuowane. Pierwsze doniesienia na ten temat wskazują na możliwość zastosowania tej techniki w ocenie szyjki macicy u kobiet w ciąży (160).

Przedstawiona przeze mnie analiza jest pierwszą, w której zmierzono powtarzalność elastografii w ocenie patologii endometrium. Znaleziono doniesienie w publikacji Mahmoud at al. o wykonywaniu badania przez dwóch różnych operatorów, jednak analiza ta nie zawiera porównania ich wyników ze sobą. Zgodność w pomiarach operatorów obserwowana jest w grupach badanych na dwóch różnych aparatach ultrasonograficznych, w których zastosowano dwie różne aplikacje elastograficzne, co wskazuje na możliwość zastosowania jej przy rutynowej ocenie narządów płciowych kobiety. W przeanalizowanej przeze mnie pracy, po raz pierwszy porównano wyniki

badan elastograficznych przeprowadzone za pomocą dwóch różnych aparatów ultrasonograficznych. Wyniki przedstawionych badań, ich czułości i swoistości, a także powtarzalności badania przez różnych operatorów są takie same w obu analizowanych grupach. Elastografia przeprowadzona na aparacie Medsion Accuvix jest jakościową oceną elastograficzną. Elastografia na aparacie Toshiba Aplio 400 jest oceną ilościową, z możliwością kwantyfikacji stopnia odkształcenia badanego regionu.

Przeprowadzone badanie ma jednak pewne ograniczenia. Nie przeprowadzono analizy zgodności wyników jednego operatora. U dużej części część pacjentek nie było nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym endometrium, a odsetek nieprawidłowych wyników histopatologicznych, zwłaszcza raka endometrium był niski – 3,6 %, co również ma wpływ na wyniki analizy. Przyczyną takiego stanu był losowy dobór wszystkich pacjentek, kierowanych do zabiegu diagnostycznego wyłyżeczkowania kanału szyjki i jamy macicy. W grupie pacjentek poddanych badaniu znalazły się również pacjentki kierowane do zabiegu z uwagi na nieprawidłowości występujące w obrębie części pochwowej szyjki macicy. Stanowiły one 22,2 % całej grupy, co może być przyczyną tak wysokiego odsetka pacjentek z prawidłowymi wynikami histopatologicznymi materiału uzyskanego z jamy macicy. Potwierdzeniem obecności raka trzonu macicy powinno być uzyskanie wyniku histopatologicznego usuniętej macicy. Nie wszystkie pacjentki z rozpoznaniem raka trzonu macicy po zabiegu diagnostycznym, były operowane w Klinice Ginekologii Onkologicznej, stąd brak możliwości potwierdzenia rozpoznań oraz oceny stopnia zaawansowania klinicznego choroby.

6. WNIOSKI

1. Zastosowanie elastografii może pozwolić na uniknięcie biopsji endometrium u części pacjentek z nieprawidłowym obrazem ultrasonograficznym bez zwiększania ryzyka nierozpoznania raka błony śluzowej macicy.
2. Elastografia narządów płciowych kobiety przeprowadzona za pomocą różnych aplikacji jest powtarzalnym badaniem z dużą zgodnością pomiarów pomiędzy różnymi operatorami.
3. Elastografia zwiększa czułość wyniku badania ultrasonograficznego w różnicowaniu prawidłowej i nieprawidłowej błony śluzowej macicy.
4. Elastografia narządów płciowych kobiety zwiększa czułość w wykrywaniu patologii błony śluzowej macicy oraz raka błony śluzowej macicy, a wartości czułości oraz swoistości zależą od aparatu ultrasonograficznego z aplikacją elastografii użytego podczas przeprowadzenia badania.

7. Streszczenie w języku polskim

Wstęp: Elastografia jest nową metodą oceny właściwości elastycznych za pomocą ultradźwięków. W ostatnich latach analizowano jej zastosowanie w obrębie różnych narządów. Analizy przeprowadzone przez licznych autorów wykazują, że informacje uzyskane podczas badania elastograficznego mogą być przydatne w ocenie charakteru zmian zachodzących w narządach, a także monitorowania przebiegu stanów chorobowych. Czułość i swoistość informacji uzyskanych przy zastosowaniu tej nowej techniki badana jest w diagnostyce i kwalifikacji do biopsji. Obecnie najszersze zastosowanie ma elastografia w ocenie gruczołu piersiowego oraz tarczycy. Została wprowadzona do skali oceny zmian miejscowych w tych narządach.

W położnictwie elastografia jest używana do oceny dojrzałości szyjki macicy w ciąży, celem obiektywizacji wyniku badania palpacyjnego. Zastosowanie elastografii w ginekologii jest obecnie przedmiotem kilku analiz.

Badania koncentrują się nad udoskonaleniem diagnostyki ultrasonograficznej jako badania przesiewowego w kierunku patologii narządów płciowych kobiety.

Cel pracy: Przeprowadzone badania mają na celu odpowiedzieć na pytanie, czy nowa metoda jaką jest elastografia, przeprowadzona podczas przezpochwowego badania ultrasonograficznego, ma zastosowanie przy diagnostyce patologii występujących w obrębie jamy macicy.

Materiał i metody: Badania ultrasonograficzne oraz elastograficzne przeprowadzono w latach 2010 – 2014 u 451 pacjentek Kliniki Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej. Do badań ultrasonograficznych użyto dwóch różnych aparatów ultrasonograficznych uzupełnionych o aplikacje elastograficzne. W sumie przeprowadzono 268 badań na aparacie Medison Accuvix V 10 oraz 183 badania na aparacie Toshiba Aplio 400. U 70 pacjentek z wyżej wymienionej grupy 451 osób, przeprowadzono badania na obu aparatach, na każdym aparacie pacjentki były badane niezależnie przez dwóch lekarzy. Uzyskane z badania elastograficznego wartości liczbowe indeksów elastograficznych (EI) oraz informacje uzyskane z badania ultrasonograficznego, takie jak: szerokość endometrium, jego echogeniczność oraz unaczynienie, porównano z wynikami badania histopatologicznego uzyskanego podczas zabiegu łyżeczkowania jamy i kanału szyjki macicy materiału. Następnie porównano ze sobą: wyniki uzyskane z badań

przeprowadzonych u tych samych pacjentek za pomocą dwóch różnych aparatów oraz powtarzalność wyników badań uzyskanych przez dwóch różnych operatorów, porównując pomiary ultrasonograficzne i elastograficzne z wynikami badania histopatologicznego.

Wyniki: W wyniku przeprowadzonych analiz stwierdzono, że u pacjentek, u których obraz ultrasonograficzny endometrium oceniono jako podejrzany, wartości współczynnika elastograficznego są wyższe. Nieprawidłowe wyniki badania histopatologicznego endometrium są obserwowane częściej, u pacjentek, u których występuje podejrzany obraz ultrasonograficzny endometrium. Patologiczny wynik badania histopatologicznego wykazuje silniejszą zależność od podejrzanego wyniku ultrasonograficznego endometrium, któremu towarzyszy wysoka wartość współczynnika elastograficznego, w porównaniu do obu tych parametrów analizowanych osobno. Takie same wyniki obserwowano w badaniach przeprowadzonych na obu aparatach ultrasonograficznych. Największa czułość oraz swoistość elastografii przeprowadzonej na aparacie Medison Accuvix V10 w wykrywaniu patologicznego wyniku histopatologicznego oraz w wykrywaniu raka endometrium występuje wtedy, gdy współczynnik elastograficzny $EI > 2$. Największa czułość oraz swoistość elastografii przeprowadzonej na aparacie ultrasonograficznym Toshiba Aplio 400, w wykrywaniu patologicznego wyniku histopatologicznego występuje, gdy $EI > 3$, w wykrywaniu raka endometrium występuje, gdy $EI > 3,7$. Stwierdzono dużą zgodność w pomiarach elastograficznych przeprowadzonych przez dwóch różnych operatorów, na dwóch różnych aparatach ultrasonograficznych.

Wnioski:

1. Zastosowanie elastografii może pozwolić na uniknięcie biopsji endometrium u części pacjentek, u których obraz endometrium jest nieprawidłowy.
2. Badanie elastograficzne, niezależnie od użytej aplikacji, jest badaniem powtarzalnym o dużej zgodności pomiarów pomiędzy różnymi operatorami.
3. Elastografia zwiększa czułość wyniku badania ultrasonograficznego w różnicowaniu prawidłowego od i nieprawidłowego endometrium.
4. Elastografia narządów płciowych kobiety zwiększa czułość w wykrywaniu patologii błony śluzowej macicy oraz raka błony śluzowej macicy, a wartości czułości oraz swoistości zależą od aparatu ultrasonograficznego z aplikacją elastografii użytego podczas przeprowadzenia badania.

Słowa kluczowe: elastografia, ultrasonografia przezpochwowa, endometrium, tamoksifen, biopsja endometrium.

8. Streszczenie w języku angielskim

Introduction: Elastography is a new method of measuring elastic properties of tissues by ultrasound. In recent years, elastography application is being used in ultrasound examinations of different organs. Analysis done by different authors suggest that information acquired during elastography might be useful in ultrasonographic assesment of pathological changes observed in organs and in monitoring pathological processes in chronic diseases. Sensitivity and specificity of elastographic features of tissues acquired by elastography is studied in diagnostics and qualification for biopsies. The wildest use of elastography is observed currently in assessment of mammary and thyroid gland. Elastography, as an additional information observed during ultrasound examination, is a part of assessment scale of focal lesions in thyroid and mammary gland. It is also used in assessment of uterine cervix maturity during pregnancy, as less subjective method compering to palpation. Aplication of elatstography in gyneacology is being examined in a couple of studies. The research is concentrated on improvement of ultrasound examination as a screening method for gyneacological pathology.

The aim of the study: This research was performed to analyse if elastography, as a new aplication used during tranvaginal ultrasound is of any use in assessment and diagnosis of pathology of endometrium.

Matherial and methods: Tranvaginal ultrasound and elastography was performed among 451 women admitted to Clinic of Gynecology, Oncological Gynecology and Gynecological Endocrinology, between 2010–2014. For ultrasound examinations two different ultrasound machines were used with two different elastography aplications. 268 ultrasound examinations were performed on Medison Accuvix V10 and 183 examinations on Toshiba Aplio 400.

In a group of 70 patients, out of 451 examined, we performed examinations on two different machines at the same time, by two different operators independently. Elastography indices acquired and the information from convetional ultrasound examination like endometrial width, echogenicity and vascularisation, were compared with the results of pathological examination of material from D&C. The results acquired from the same patients with two different ultrasound machines by two operators were compered and analysed for reproducibility, by comparison of ultrasound and elastography measurments with pathological results.

Results: The result of performed analysis is that whenever the ultrasound result was assessed as suspicious, the elastography indices were higher. Abnormal pathological results were observed more often when the ultrasound result was assessed as suspicious. Abnormal pathological result is more related with suspicious ultrasound result when it has high elastographic index, than when it is analysed independently. The same correlations were observed in examinations performed on both ultrasound machines. Maximal sensitivity and specificity of elastography in diagnosis of pathological result and carcinoma performed on Medison Accuvix V10 was when elastographic index (EI) was more than 2. Maximal sensitivity and specificity of elastography in diagnosis of pathological result performed on Toshiba Aplio 400 was when elastographic index (EI) was more than 3, and in diagnosis of carcinoma of uterine corpus when elastography index was more than 3,7. There is high consistency in mesurments of elastographic indices performed by two operators, on both ultrasound machines.

Conclusions:

1. Application of elastography technique may reduce the number of endometrial biopsies in those cases where ultrasound examination result is suspicious.
2. Regardless of the type of used elastography application, the elastographic examination is reproducible with high consistency in results performed by different operators.
3. Elastography increases the sensitivity of ultrasound examination result in differentiation of normal and abnormal endometrium.
4. Elastography of endometrium increases the sensitivity of ultrasound examination in diagnosis of pathology of endometrium and endometrial carcinoma, the values of sensitivity and specificity are dependent on the ultrasound machine used during the elastography examination.

Key words: elastography, transvaginal ultrasound, endometrium, tamoksifen, endometrial biopsy.

9. Piśmiennictwo

1. Leone FP, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, Marret H, Parsons AK, Gull B, Istre O, Sepulveda W, Ferrazzi E, Van den Bosch T. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010 Jan;35(1):103-12.
2. Wells, P., N., Liang HD 2011 Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. Review. *J R Soc Interface.* 2011 Nov 7;8 (64):1521-49.
3. Von Gierke H. E., Oestreicher H. L., Franke E. K., Parrack H. O., von Wittern W. W. 1952. Physics of vibrations in living tissues. *J. Appl. Physiol.* 4, 886–900.
4. Dickinson R. J., Hill C. R. 1982. Measurement of soft tissue motion using correlation between A-scans. *Ultrasound Med. Biol.* 8, 263–271.
5. Wilson L. S., Robinson D. E. 1982. Ultrasonic measurement of small displacements and deformations of tissue. *Ultrason. Imaging* 4, 71–82.
6. Ueno E., Tohno E., Soeda S., Asaoka Y., Itoh K., Bamber J. C., Blasczyk M., Davey J., McKinna J. A. 1988. Dynamic tests in real-time breast echography. *Ultrasound Med. Biol.* 14(Suppl. 1),53–57.
7. Krouskop TA, Dougherty DR, Vinson FS A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. *J Rehabil Res Dev.* 1987 Spring; 24(2):1-8.
8. Yamakoshi Y, Sato J, Sato T Ultrasonic imaging of internal vibration of soft tissue under forced vibration. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 1990; 37(2): 45-53.
9. Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging.* 1998 Oct; 20(4):260-74.
10. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol.* 1998 Nov; 24(9):1419-35.
11. Lerner R. M., Parker K. J. Sonoelasticity imaging. In *Acoustical imaging* (ed. Kessler L. W., editor.), 1988. 317–327 New York, NY: Plenum Press.
12. Doyley MM, Bamber JC, Fuechsel F, Bush NL A freehand elastographic imaging approach for clinical breast imaging: system development and performance evaluation. *Ultrasound Med Biol.* 2001 Oct; 27(10):1347-57.

13. Hall TJ, Zhu Y, Spalding CS In vivo real-time freehand palpation imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Mar; 29(3):427-35.
14. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006 May; 239(2):341-50.
15. Lindop JE, Treece GM, Gee AH, Prager RW. An intelligent interface for freehand strain imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2008 Jul; 34(7):1117-28.
16. de Korte CL, Ignacio Céspedes EI, van der Steen AF, Lancée CT Intravascular elasticity imaging using ultrasound: feasibility studies in phantoms. *Ultrasound Med Biol*. 1997; 23(5):735-46.
17. de Korte CL, van der Steen AF, Céspedes EI, Pasterkamp G, Carlier SG, Mastik F, Schoneveld AH, Serruys PW, Bom N Characterization of plaque components and vulnerability with intravascular ultrasound elastography. *Phys Med Biol*. 2000 Jun; 45(6):1465-75.
18. Mai JJ, Insana MF Strain imaging of internal deformation. *Ultrasound Med Biol*. 2002 Nov-Dec; 28(11-12):1475-84.
19. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol*. 2002 Feb; 28(2):227-35.
20. Palmeri ML, Sharma AC, Bouchard RR, Nightingale RW, Nightingale KRA finite-element method model of soft tissue response to impulsive acoustic radiation force. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2005 Oct; 52(10):1699-712.
21. Melodelima D, Bamber JC, Duck FA, Shipley JA Transient elastography using impulsive ultrasound radiation force: a preliminary comparison with surface palpation elastography. *Ultrasound Med Biol*. 2007 Jun; 33(6):959-69.
22. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol*. 2002 Feb; 28(2):227-35.
23. NCRP 1992. Exposure criteria for medical diagnostic ultrasound. I. Criteria based on thermal mechanisms. Report no. 113. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD
24. Palmeri ML, Nightingale KR On the thermal effects associated with radiation force imaging of soft tissue. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004 May;

51(5):551-65.

25. Nightingale K, McAleavey S, Trahey G Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med Biol.* 2003 Dec; 29(12):1715-23.

26. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol.* 1998 Nov; 24(9):1419-35.

27. Bercoff J, Tanter M, Fink M Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2004 Apr; 51(4):396-409.

28. Fatemi M, Greenleaf JF Ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography. *Science.* 1998 Apr 3; 280(5360):82-5.

29. Fatemi M, Greenleaf JF Probing the dynamics of tissue at low frequencies with the radiation force of ultrasound. *Phys Med Biol.* 2000 Jun; 45(6):1449-64.

30. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, et al. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 1995; 269: 1854-7.

31. Manduca A, Oliphant TE, Dresner MA, et al. Magnetic resonance elastography: Non-invasive mapping of tissue elasticity. *Med Image Anal* 2001; 5: 237-54

32. Sarvazyan; Hall, TJ; Urban, MW; Fatemi, M; Aglyamov, SR; Garra, BS. "An overview of elastography - an emerging branch of medical imaging". *Current medical imaging reviews* 7 (4): 255–282.

33. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA.* 2005 Mar 9; 293(10):1245-56.

34. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, Spratt SR, Zuurbier RA, Magnant CM, Pennanen MF Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology.* 1997 Jan; 202(1):79-86.

35. Thomas A, Degenhardt F, Farrokh A, Wojcinski S, Slowinski T, Fischer T. Significant differentiation of focal breast lesions: calculation of strain ratio in breast sonoelastography. *Acad Radiol.* 2010 May; 17(5):558-63.

36. Fatemi M, Wold LE, Alizad A, Greenleaf JF. Vibro-acoustic tissue mammography. *IEEE Trans Med Imaging.* 2002 Jan; 21(1):1-8.

37. Barr RG. Real-time ultrasound elasticity of the breast: initial clinical results. *Ultrasound Q.* 2010 Jun; 26(2):61-6.

38. Burnside ES, Hall TJ, Sommer AM, Hesley GK, Sisney GA, Svensson WE, Fine

- JP, Jiang J, Hangiandreou NJ. Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain imaging. *Radiology*. 2007 Nov; 245(2):401-10.
39. Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, Deffieux T, Gennisson JL, Montaldo G, Muller M, Tardivon A, Fink M Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2008 Sep; 34(9):1373-86.
40. Couade M., Pernot M., Tanter M., Messas E., Bel A., Ba M., Hagège A. A., Fink M. 2009. Quantitative imaging of myocardium elasticity using supersonic shear imaging. In Proc. IEEE Int. Ultrason. Symp., Rome, Italy, 20–23 September 2009, pp. 151–154 New York, NY: IEEE.
41. Turnbull DH, Starkoski BG, Harasiewicz KA, Semple JL, From L, Gupta AK, Sauder DN, Foster FS A 40-100 MHz B-scan ultrasound backscatter microscope for skin imaging. *Ultrasound Med Biol*. 1995; 21(1):79-88.
42. Coutts L, Bamber J, Miller N. Multi-directional in vivo tensile skin stiffness measurement for the design of a reproducible tensile strain elastography protocol. *Skin Res Technol*. 2013 Feb;19(1):37-44.
43. Yang Y, Yan F, Wang L, Xiang X, Tang Y, Li Q, Xiaoyan L. Quantification of skin stiffness in patients with systemic sclerosis using real-time shear wave elastography: a preliminary study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jul-Aug;36 Suppl 113(4):118-125.
44. Santiago T, Alcacer-Pitarch B, Salvador MJ, Del Galdo F, Redmond AC, da Silva JA. A preliminary study using virtual touch imaging and quantification for the assessment of skin stiffness in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Sep-Oct;34 Suppl 100(5):137-141.
45. Morris MA, Ring CM, Managuli R, Saboury B, Mehregan D, Siegel E, Dasgeb B. Feature analysis of ultrasound elastography image for quantitative assessment of cutaneous carcinoma. *Skin Res Technol*. 2018 May;24(2):242-247.
46. Bae U, Dighe M, Dubinsky T, Minoshima S, Shamdasani V, Kim Y Ultrasound thyroid elastography using carotid artery pulsation: preliminary study. *J Ultrasound Med*. 2007 Jun; 26(6):797-805.
47. Sanada M, Ebara M, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Saisho H, Yamakoshi Y, Ohmura K, Kobayashi A, Kondoh F Clinical evaluation of sonoelasticity measurement in liver using ultrasonic imaging of internal forced low-frequency vibration. *Ultrasound Med Biol*. 2000 Nov; 26(9):1455-60.

48. Saftoiu A, Vilman P Endoscopic ultrasound elastography - a new imaging technique for the visualization of tissue elasticity distribution. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2006 Jun ; 15(2) :161-5.
49. Fahey BJ, Nightingale KR, Nelson RC, Palmeri ML, Trahey GE. Acoustic radiation force impulse imaging of the abdomen: demonstration of feasibility and utility. *Ultrasound Med Biol.* 2005 Sep; 31(9):1185-98.
50. Kim JE, Lee JY, Kim YJ, Yoon JH, Kim SH, Lee JM, Han JK, Choi BI. Acoustic radiation force impulse elastography for chronic liver disease: comparison with ultrasound-based scores of experienced radiologists, Child-Pugh scores and liver function tests. *Ultrasound Med Biol.* 2010 Oct; 36(10):1637-43.
51. Muller M, Gennisson JL, Deffieux T, Tanter M, Fink M Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound Med Biol.* 2009 Feb; 35(2):219-29.
52. Ziolkowski M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Lédinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005 Jan; 41(1):48-54.
53. Marcellin P, Ziolkowski M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2009 Feb; 29(2):242-7.
54. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziolkowski M, Wendum D, Chazouillères O, de Lédinghen V, Dhumeaux D, Marcellin P, Beaugrand M, Poupon R. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology.* 2006 May; 43(5):1118-24.
55. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, Ziolkowski M, de Lédinghen V, Douvin C, Marcellin P, Ganne-Carrié N, Trinchet JC, Beaugrand M. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2008 Dec; 49(6):1062-8.
56. Wong V. W., et al. 2005. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in non-alcoholic liver disease. *Hepatology* 41, 48–54.
57. Sasso M, Beaugrand M, de Lédinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Sandrin L, Miette V. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various

- causes. *Ultrasound Med Biol.* 2010 Nov; 36(11):1825-35.
58. Kapoor A, Kapoor A, Mahajan G. Real-time elastography in acute appendicitis. *J Ultrasound Med.* 2010 Jun; 29(6):871-7.
59. Wells PN Ultrasonography for diagnosing appendicitis. *BMJ.* 1988 Oct 29; 297(6656):1129.
60. Varghese T, Zagzebski JA, Lee FT Jr. Elastographic imaging of thermal lesions in the liver in vivo following radiofrequency ablation: preliminary results. *Ultrasound Med Biol.* 2002 Nov-Dec; 28(11-12):1467-73.
61. Gennisson JL, Cornu C, Catheline S, Fink M, Portero P. Human muscle hardness assessment during incremental isometric contraction using transient elastography. *J Biomech.* 2005 Jul; 38(7):1543-50.
62. Gennisson JL, Deffieux T, Macé E, Montaldo G, Fink M, Tanter M. Viscoelastic and anisotropic mechanical properties of in vivo muscle tissue assessed by supersonic shear imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2010 May; 36(5):789-801.
63. Botar-Jid C, Damian L, Ducea SM, Vasilescu D, Rednic S, Badea R. The contribution of ultrasonography and sonoelastography in assessment of myositis. *Med Ultrason.* 2010 Jun; 12(2):120-6.
64. de Korte C. L., van Hees N. J., Huyskens R. W., Weijers G., Katsaros C., Thijssen J. M. 2005 Quantitative assessment of oral orbicular muscle deformation after cleft lip reconstruction: an ultrasound elastography study. *IEEE Transactions on Medical Imaging.* 2009 Aug; 28(8):1217-22.
65. De Zordo T, Fink C, Feuchtner GM, Smekal V, Reindl M, Klauser AS. Real-time sonoelastography findings in healthy Achilles tendons. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Aug; 193(2): W134-8.
66. Weitzel WF, Kim K, Rubin JM, Wiggins RC, Xie H, Chen X, Emelianov SY, O'Donnell M. Feasibility of applying ultrasound strain imaging to detect renal transplant chronic allograft nephropathy. *Kidney Int.* 2004 Feb; 65(2):733-6.
67. Taylor LS, Rubens DJ, Porter BC, Wu Z, Baggs RB, di Sant'Agnese PA, Nadasdy G, Pasternack D, Messing EM, Nigwekar P, Parker KJ. Prostate cancer: three-dimensional sonoelastography for in vitro detection. *Radiology.* 2005 Dec; 237(3):981-5.
68. Hoyt K, Castaneda B, Zhang M, Nigwekar P, di Sant'agnese PA, Joseph JV, Strang J, Rubens DJ, Parker KJ. Tissue elasticity properties as biomarkers for prostate cancer. *Cancer Biomark.* 2008; 4(4-5):213-25.

69. Zhai L, Madden J, Foo WC, Palmeri ML, Mouraviev V, Polascik TJ, Nightingale KR. Acoustic radiation force impulse imaging of human prostates ex vivo. *Ultrasound Med Biol.* 2010 Apr; 36(4):576-88.
70. Rakebrandt F, Crawford DC, Havard D, Coleman D, Woodcock JP. Relationship between ultrasound texture classification images and histology of atherosclerotic plaque. *Ultrasound Med Biol.* 2000 Nov; 26(9):1393-402.
71. Ribbers H, Lopata RG, Holewijn S, Pasterkamp G, Blankensteijn JD, de Korte CL. Noninvasive two-dimensional strain imaging of arteries: validation in phantoms and preliminary experience in carotid arteries in vivo. *Ultrasound Med Biol.* 2007 Apr; 33(4):530-40.
72. Chris L. de Korte, Anton F.W. van der Steen Intravascular ultrasound elastography: an overview. *Ultrasonics* 40 (2002)859-865
73. Xie H, Kim K, Aglyamow SR, Emelianov SY, Chen X, O'Donnell M, Weitzel WF, Wroblewski SK, Myers DD, Wakafeld TW, Rubin JM. Staging deep venous thrombosis using ultrasound elasticity imaging: animal model. *Ultrasound Med. Biol.* 2004 OCT;30(10):1385-96.
74. Fu-shun P, Wen-shuo Y, Ming L, Ming X, Yan-ling Z, Xiao-yan X. Added value of two-dimensional shear wave elastography to ultrasonography for staging common femoral vein thrombi. *Med. Ultrason* 2017, Vol.19, no.1, 51-58.
75. Swiatkowska-Freund M, Preis K New methods of ultrasonographic assessment of uterine cervix before an induction of labour. *GinPolMedProject* 3 (17) 2010 17(3):9-17.
76. Swiatkowska-Freund M, Traczyk-Los A, Preis K, Lukaszuk M, Zielinska K. Prognostic value of elastography in predicting premature delivery. *GinekPol.*2014,85,204-207.
77. Swiatkowska-Freund M, Preis K. Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011, 38, 52-56.
78. Swiatkowska-Freund M, Pankrac Z, Preis K. Intra- and inter-observer variability of evaluation of uterine cervix elastography images during pregnancy. *Ginekol Pol.* 2014, 85, 360-364.
79. Molina F.S, Gomez L.F, Florido J, Padilla M, C and Nikolaidis K.H. Quantification of cervical elastography: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 685-689.
80. Fruscalzo A, Schmitz R. Quantitative cervical elastography in pregnancy.

Ultrasound Obstet Gynecol 2012; 40: 612.

81. Hernandez-Andrade E, Hassan SS, Ahn H et al. Evaluation of cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 41: 152 – 156.

82. Feltovich H, Hall TJ. Quantitative imaging of the cervix: setting the bar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 121 – 128.

83. Fruscalzo A, Londero A.P,Fröhlich C.,Meyer-Wittkopf M, Schmitz R. Quantitative Elastography of the Cervix for Predicting Labor Induction Success. *Ultraschall Med.* 2015 Feb;36(1):65-73.

84. Muscatello A, Di Nicola M, Accurti V, Mastrocola N, Franchi V, Colagrande I, Patacchiola F, Carta G. Sonoelastography as method for preliminary evaluation of uterine cervix to predict success of induction of labor. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(1):57-61.

85. Miklos Z Kiss, Maritza A Hobson, Tomy Varghese, Josephine Harter, Mark A Kliwer, Ellen M Hartenbach, James A Zagzebski. Frequency - dependent complex modulus of the uterus: preliminary results. *Phys Med Biol.* 2006 August 7; 51(15): 3683–3695.

86. Ryan J. Dewall, Tomy Varghese, Mark A. Kliwer, Josephine M. Harter, Ellen M. Hartenbach. Compression-Dependent Viscoelastic Behavior of Human Cervix Tissue. *Ultrason Imaging.* 2010 October; 32(4): 214–228.

87. Thomas A, Kümmel S, Gemeinhardt O, Fischer T. Real-time sonoelastography of the cervix: tissue elasticity of the normal and abnormal cervix. *Acad Radiol.* 2007 Feb;14(2):193-200.

88. Preis K, Zielinska K, Swiatkowska-Freund M, Wydra D, Kobierski J. The role of elastography in the differential diagnosis of endometrial pathologies – preliminary report. *Ultrason Imaging.* 2010 October; 32(4): 214–228.

89. Ørtoft G, Dueholm M, Mathiesen O, Hansen ES, Lundorf E, Møller C, Marinovskij E, Petersen LK. Preoperative staging of endometrial cancer using TVS, MRI, and hysteroscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 May;92(5):536-45.

90. Stoelinga B, Hehenkamp WJ, Brölmann HA, Huirne JA. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Feb;43(2):218-26.

91. Stoelinga B, Wouter J.K., Hehenkamp L., Nieuwenhuis Mandy, M. A. Conijn, Jan Hein, H.T.M. van Waesberghe Hans, A.M. Brolmann. Accuracy and Reproducibility of Sonoelastography for the Assessment of Fibroids and Adenomyosis, with Magnetic

Resonance Imaging as Reference Standard Ultrasound in medicine & biology. August 2018 Volume 44, Issue 8, Pages 1654–1663.

92. Saliha Çıracı, Sinan Tan, Ayşenur Şirin Özcan, Ahmet Aslan, Hüseyin Levent Keskin, Ömer Faruk Ateş, Yıldız Akçay, Halil Arslan. Contribution of real-time elastography in diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Diagn Interv Radiol* 2015; 21:118–122.

93. Meng Xie, MD, Xuyin Zhang, MD, Jia Zhan, MD, Yunyun Ren, MD, Wenping Wang, MD. Potential. Role of Strain Elastography for Detection of the Extent of Large-Scar Endometriosis. *J Ultrasound Med* 2013; 32:1635–1642 | 0278-4297

94. Wozniak S, Czuczwar P, Szkodziak P, Wozniakowska E, Milart P, Paszkowski M, Paszkowski T. Elastography Improves the Accuracy of Ultrasound in the Preoperative Assessment of abdominal wall endometriosis. *Ultraschall Med*. 2015 Mar 3.

95. Nazan Ciledag, Kemal Arda, Elif Aktas, Bilgin Kadri Aribas. A pilot study on real-time transvaginal ultrasonographic elastography of cystic ovarian lesions. *Indian J Med Res*. 2013 June; 137(6): 1089–1092.

96. Luyun Chen, Lisa Kane Low, John OL DeLancey, James A Ashton-Miller. In vivo estimation of perineal body properties using ultrasound quasistatic elastography in nulliparous women. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.02.056

97. Polish Gynecological Society Ultrasound Section guidelines on ultrasound screening in gynecology. *Ginekol Pol*. 2012, 83, 473-47.

98. Sukhbir Singh, Carolyn Best, Sheila Dunn, Nicholas Leyland, Wendy Lynn Wolfman Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2013; 35 (5 suppl. 1): S1–S28.

99. Malcolm G. Munro, Hilary O.D. Critchley, Michael S. Broder, Ian S. Fraser; for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 113 (2011) 3–13.

100. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*. 1998 Nov 4;280(17):1510-7.

101. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 426: The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol*. 2009 Feb;113(2 Pt 1):462-4.

102. Ferrazzi E, Torri V, Trio D, Zannoni E, Filiberto S, Dordoni D. Sonographic

- endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. An Italian multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 May;7(5):315-21.
103. Timmerman A, Oepmeier BC, Khan KS et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116 160-167.
104. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Feb;188(2):401-8.
105. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 May;172(5):1488-94.
106. Merrill JA. Management of postmenopausal bleeding. *Clin Obstet Gynecol.* 1981 Mar;24(1):285-99.
107. Spaczyński M, Nowak-Markwitz E, Kędzia W. Praktyczna ginekologia onkologiczna. Podręcznik dla lekarzy. Poznań 2012.
108. Kurjak A, Shalan H, Sosic A, Benic S, Zudenigo D, Kupesic S, Predanic M. Endometrial carcinoma in postmenopausal women: evaluation by transvaginal color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Dec;169(6):1597-603.
109. Markowska J. Ginekologia onkologiczna. Urban&Partner. 2012
110. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology.* 2010 Jan;254(1):31-46.
111. Van Hanegem N, Prins M, Bongers M, Oepmeier BC et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2016; 197:147-155.
112. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic review. *BJOG.* 2002; 109:313-21.
113. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer.* 2000 Oct 15;89(8):1765-72.

114. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA et al. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for detection of endometrial disease. Postmenopausal estrogen/progestin intervention trial. *N Engl J Med.* 1997; 337:1972-1978.
115. Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, Hendrix SL, Grabill S, Kravitz B, MacDonald B. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Jan;184(2):70-5.
116. Güven MA, Pata O, Bakaris S, Kafkasli A, Mgoyi L. Postmenopausal endometrial cancer screening: is there a correlation between transvaginal sonographic measurement of endometrial thickness and body mass index? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(3):373-5.
117. Mitchell H, Giles G, Medley G. Accuracy and survival benefit of cytological prediction endometrial carcinoma on routine cervical smears. *Int J Gynecol Pathol.* 1993; 12:34-40.
118. Lasmar RB, Dias R, Barrozo PR, Oliveira MA, Coutinho Eda S, da Rosa DB. Prevalence of hysteroscopic findings and histologic diagnoses in patients with abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril.* 2008 Jun;89(6):1803-7.
119. Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Aug;108(34-35):571-577.
120. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, Bandipalliam P, Chen LM, Allen B, Conrad P, Terdiman J, Sun C, Daniels M, Burke T, Gershenson DM, Lynch H, Lynch P, Broaddus RR. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005 Mar;105(3):569-74.
121. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer.* 1993 Feb 1;71(3):677-85.
122. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures.* Atlanta:American Cancer Society;2012
123. Epstein E, Skoog L, Isberg PE, De Smet F, De Moor B, Olofsson PA, Gudmundsson S, Valentin L. An algorithm including results of gray-scale and power Doppler ultrasound examination to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Oct;20(4):370-6.
124. Milam MR, Java J, Walker JL, Metzinger DS, Parker LP, Coleman RL; Gynecologic Oncology Group. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial

cancer. *Obstet Gynecol.* 2012 Feb;119(2 Pt 1):286-92.

125. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology.* 2010 Jan;254(1):31-46.

126. Scholten AN, Aliredjo R, Creutzberg CL, Smit VT. Combined E-cadherin, alpha-catenin, and beta-catenin expression is a favorable prognostic factor in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 May-Jun;16(3):1379-85.

127. Kang S, Nam JH, Bae DS, Kim JW., Kim MH, No JH, Lee JM, Kim JH, Watari H, Kim SM, Kim SH, Seong SJ, Kim KT, Kim S.C., Kim JH, Lim MC. Preoperative assesment of lymph node metastasis in endometrial cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 2017 Jan 1; (2):263-272.

128. Palomba S, Falbo A, Russo T, Zullo F. Updating of a recent meta-analysis of randomized controlled trials to assess the safety and the efficacy of the laparoscopic surgery for treating early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2009 Jul;114(1):135-6.

129. Palomba S, Falbo A, Mocchiari R, Russo T, Zullo F. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol.* 2009 Feb;112(2):415-21.

130. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41.

131. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Soper JT. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol.* 2006 Jul;102(1):92-7.

132. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Garozzo G, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Ragni N, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Amoroso M, Crocè C, Mangioni C. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Dec 3;100(23):1707-16.

133. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009 Jan 10;373(9658):125-36.

134. Delpech Y, Cortez A, Coutant C, Callard P, Uzan S, Darai E, Barranger E. The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section and immunohistochemistry. *Ann Oncol*. 2007 Nov;18(11):1799-803. Epub 2007 Aug 20.
135. Luomaranta A, Bützow R, Pauna AR, Leminen A, Loukovaara M. Combined use of endometrial sample and magnetic resonance imaging in the preoperative risk-stratification of endometrial carcinomas. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Jan;94(1):95-101.
136. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, Bentley RC, Robboy SJ. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*. 2007 Apr;26(2):103-14.
137. Stamatellos I, Stamatopoulos P, Bontis J. The role of hysteroscopy in the current management of the cervical polyps. *Arch Gynecol Obstet*. 2007 Oct;276(4):299-303.
138. Skalba P. *Endokrynologia ginekologiczna*. PZWL 2008
139. YiJie Dong, Chun Zhou, JianQiao Zhou, ZhiFang Yang, JinWen Zhang, WeiWei Zhan Breast strain elastography: Observer variability in data acquisition and interpretation. *European Journal of Radiology* 101(2018)157-161.
140. Eduardo F. C. Fleury, MD, Ana Claudia Gianini, Karem Marcomini, and Vilmar Oliveira. The Feasibility of Classifying Breast Masses Using a Computer-Assisted Diagnosis (CAD) System Based on Ultrasound Elastography and BI-RADS Lexicon. *Technology in Cancer Research & Treatment* Volume17: 1-9.
141. Gilles Russ, Steen J. Bonnema, Murat Faik Erdogan, Cosimo Durante, Rose Ngu, Laurence Leenhardt. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017; 6:225–237.
142. S. R. Goldsteina and M. A. Lumsdenb. Abnormal uterine bleeding in perimenopause – review. *CLIMACTERIC*, 2017 VOL. 20, NO. 5, 414–420.
143. Malcolm G. Munro. Practical aspects of the FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 40 (2017) 3-22.
144. Lucy Withaker, Hilary OD Critchley. Abnormal uterine bleeding. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. 34 (2016)54-65.
145. Cenk Yasa, Ozlem Dural, Ercan Bastu, Funda Gungor Ugurlucan, Asli Nehir, Ahmet Cem Iyibozkurt. Evaluation of the diagnostic role of transvaginal ultrasound

- measurements of endometrial thickness to detect endometrial malignancy in asymptomatic postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* (2016) 294:311–316.
146. Jokubkiene L., Sladkevicius P. and Valentin L. Transvaginal ultrasound examination of the endometrium in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 390–396.
147. Grimmes Da. Diagnostic dilation and curettage:A reappraisal. *Am.J.Obstet Gynecol* 1982;142(1):1-6.
148. WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012; http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (3 April 2015, date last accessed).
149. Jacek Jan Sznurkowski, Paweł Knapp, Lubomir Bodnar, Mariusz Bidziński, Robert Jach, Marcin Misiek, Andrzej Bieńkiewicz, Paweł Blecharz, Zbigniew Kojs, Jan Kotarski, Janina Markowska, Radosław Mądry, Włodzimierz Sawicki, Łukasz Wicherek, Antoni Basta. Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of endometrial cancer. *Curr Gynecol Oncol* 2017, 15 (1), p. 34–44.
150. N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant, T. Bosse, A. González-Martín, J. Ledermann, C. Marth, R. Nout, D. Querleu, M.R. Mirza, C. Sessa & the ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up†
151. Achiron R, Lipitz S, Sivan E, Goldenberg N, Horovitz A, Frenkel Y, Mashiach S. Changes mimicking endometrial neoplasia in postmenopausal, tamoxifen-treated women with breast cancer: a transvaginal doppler study. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 6(1995)116-120.
152. Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Number 601. June 2014.
153. Robert Beaglehole, Ruth Bonita, Tord Kjellstrom: *Podstawy epidemiologii*. Łódź: Instytut Medycyny Pracy, 1996 s 108.
154. Miquel Porta: *A Dictionary of Epidemiology*. Oxford: International Epidemiological Association – Oxford University Press, 2008.
155. Arrigo Fruscalzo, Edoardo Mazza, Helen Feltovich, Ralf Schmitz. Cervical elastography during pregnancy: a critical review of current approaches with a focus on controversies and limitations. *J Med Ultrasonics* (2016) 43:493–504.

156. Dehong Che, Hong Wei, Zhirong Yang, Yanhua Zhang, Shihong Ma, Xianli Zhou. Application of transvaginal sonographic elastography to distinguish endometrial cancer from benign masses. *Am j Transl Res* 2019;11(2):1049-1057.
157. IB Gultekin, GI Imamoglu, S Gultekin, EA Yilmaz, Z Yilmaz, A Alkan, T Kucukozkan. Elastosonographic Evaluation of Endometrium in Women Using Tamoxifen for Breast Cancer. www.njceponline.com
158. M.R Metin, Aydin H, Unal O, Akcay Y, Duymus M, Turkyimaz E, Avcu S. Differentiation between endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia with transvaginal sonographic elastography. *Diagnostic and Interventional Imaging* 17 Dec 2015, 97(4):425-431.
159. Mahmoud Abdel Latif, Magda Shady, Hanan Nabil, Yasser Mesbah. Trans-vaginal sono-elastography in the differentiation of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. May 2016.
160. Edgar Hernandez-Andrade, Alma Auriolles-Garibay, Maynor Garcia, Steven J. Korzeniewski, Alyse G. Schwartz, Hyunyoung Ahn, Alicia Martinez-Varea, Lami Yeo, Tinnakorn Chaiworapongsa, Sonia S. Hassan, and Roberto Romero. Effect of depth on shear-wave elastography estimated in the internal and external cervical os during pregnancy. *J Perinat Med*. 2014 September 1; 42(5): 549–557.
161. Piotr Czuczwar, MD, PhD, Slawomir Wozniak, MD, PhD, Piotr Szkodziak, MD, PhD, Marek J. Kudla, MD, PhD, Krzysztof Pyra, MD, Tomasz Paszkowski, MD, PhD Elastography Improves the Diagnostic Accuracy of Sonography in Differentiating Endometrial Polyps and Submucosal Fibroids. *JUltrasoundMed*2016; 35:2389–2395
162. IB Gultekin, GI Imamoglu, S Gultekin, M. Turgal A Alkan, T Kucukozkan. Elastosonographic evaluation of patients with sonographic finding of thickened endometrium. *Eur. J. of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 198(2016)105-109.