

## Υστεροσκοπήση ή απόξεση στη διάγνωση του καρκίνου ενδομητρίου

**Θεόδωρος Α. Πανοσκάλτης**

Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Τμήμα Γυναικολογικής Ογκολογίας, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα.

Αλληλογραφία: Θεόδωρος Α. Πανοσκάλτης, Βασ. Σοφίας 105-107, 11521 Αθήνα, Τηλ.: 210-6440240, Fax: 210-6440447, E-mail: tpanos@otenet.gr

### Περίληψη

Παραμένει αναμφισβήτητο γεγονός ότι η διάγνωση του καρκίνου ενδομητρίου πρέπει να είναι πάντα ιστολογική, αλλά η μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας δείχνει ότι η υστεροσκοπήση πρέπει να προηγείται της απόξεσης του ενδομητρίου. Οι λόγοι είναι ότι με την τυφλή απόξεση, πρώτον, δεν λαμβάνονται ξέσματα από τη συνολική επιφάνεια του ενδομητρίου και, δεύτερον, καλοήθεις και κακοήθεις εστιακές ενδομητρικές βλάβες μπορεί να μην διαγνωσθούν ή και να μην αφαιρεθούν ολοκληρωτικά. Το σημαντικότερο μειονέκτημα της υστεροσκοπήσης είναι η πιθανότητα διασποράς καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα που είναι ευθέως ανάλογη της εφαρμοζόμενης πίεσης του υγρού διάτασης της ενδομητρικής κοιλότητας. Αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει αρνητικά την πρόγνωση των ασθενών (μετατροπή σε στάδιο ΙΙΑ), αλλά τέτοιοι φόβοι δεν επιβεβαιώθηκαν στις δύο και μοναδικές πρόσφατες αναδρομικές μελέτες. Μέχρι τη δημοσίευση περισσότερων στοιχείων, συνιστάται η διενέργεια υστεροσκοπήσης με πίεση υγρού που να μην υπερβαίνει τα 70 mmHg.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος ενδομητρίου, υστεροσκοπήση, απόξεση, εστιακές βλάβες

### Εισαγωγή

Ο καρκίνος ενδομητρίου είναι ο συχνότερος γυναικολογικός καρκίνος στο Δυτικό κόσμο. Στις ΗΠΑ αναφέρονται περίπου 37500 περιπτώσεις ανά έτος, ενώ στη Βρετανία, που είναι δεύτερος μετά τον καρκίνο των ωοθηκών, 4000 περιπτώσεις ανά έτος. Έτσι, η γενική πληθυσμιακή επίπτωση στις αναπτυγμένες χώρες είναι περίπου 15 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες ανά έτος, αλλά 25% των περιπτώσεων συμβαίνουν σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και, ειδικά, 2% σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 45 ετών (Office of National Statistics, 1999). Το συντριπτικό ποσοστό (80%) γυναικών που πάσχουν από καρκίνο ενδομητρίου παρουσιάζει ανώμαλη αιμορραγία. Σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή αιμόρροια (ΜΕΑ) η πιθανότητα ανεύρεσης καρκίνου ενδομητρίου (ΚΕ) κυμαίνεται σε ποσοστό 5-15%, αλλά η πιθανότητα ΚΕ μπορεί να αυξηθεί σε ποσοστό 60% σε γυναίκες ηλικίας άνω των 80 ετών (Gredmark et al., 1995). Περίπου το 88%

των γυναικών με ΜΕΑ θα βρεθούν να έχουν μια καλοήγη αιτία και συχνή είναι η ατροφία των γεννητικών οργάνων. Πολύποδες βρίσκονται σε 5-9% και υπερπλασία ενδομητρίου σε ποσοστό μέχρι και 10% των γυναικών. Επίσης, μη γυναικολογικά αίτια (από το ουροποιητικό και κατώτερο γαστρεντερικό σύστημα) ανευρίσκονται στο 4% των περιπτώσεων ΜΕΑ (Wagman, 1988). Η πιθανότητα καρκίνου ενδομητρίου (ΚΕ) είναι μέχρι και 8 φορές πιο υψηλή σε μετεμμηνοπαυσιακές σε σχέση με προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αντίστοιχα, η πιθανότητα ανεύρεσης σύνθετης άτυπης υπερπλασίας του ενδομητρίου είναι 5 φορές μεγαλύτερη (Gaglione et al., 1996).

Υπολογίζεται ότι η συχνότητα ΜΕΑ στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 5%. Επειδή ο μέσος όρος επιβίωσης αυξάνει διαρκώς, υπολογίζεται ότι όλο και περισσότερες γυναίκες θα υποβάλλονται στο μέλλον σε εξετάσεις για διερεύνηση ΜΕΑ (Nasri and Coast, 1989).

## Διαγνωστικές Μέθοδοι ΚΕ

### Απόξεση Ενδομητρίου (ΑΕ)

Η απόξεση ενδομητρίου είναι η συχνότερη γυναικολογική επέμβαση και η πρώτη αναφορά στη βιβλιογραφία προέρχεται από τη Γαλλία (Recamier, 1850). Παρά το γεγονός ότι από το 1958 είχε φανεί ότι με τη τυφλή Απόξεση του Ενδομητρίου (ΑΕ) μπορεί να μην διαγνωσθούν μέχρι και 10% των ΚΕ (Word et al., 1958), περισσότερα ερωτηματικά για τη διαγνωστική ακρίβεια της ΑΕ προκλήθηκαν μετά από δημοσιεύσεις στις επόμενες δεκαετίες (Stock and Kanbur, 1975; Grimes, 1982; Stovall et al., 1989). Κατεδείχθη ότι με την απλή ΑΕ μπορεί να μην διαγνωσθούν μέχρι 15% των ΚΕ και ότι στο 60% των περιπτώσεων λαμβάνονται για ιστολογική εξέταση ιστοτεμάχια ενδομητρίου που αντιστοιχούν σε λιγότερη από τη μισή ενδομητρική επιφάνεια. Προς επιβεβαίωση των ανωτέρω, δύο πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες επιτείνουν τα ερωτηματικά της διαγνωστικής ανεπάρκειας της τυφλής ΑΕ. Στη μία μελέτη υποστηρίχθηκε ότι με την τυφλή ΑΕ δεν διαγνώστηκαν πριν τη διενέργεια υστερεκτομίας κακοήθεις και καλοήθεις αιτίες αιμόρροιας σε ποσοστό 62.5% των υλικών που εξετάστηκαν (Bettocchi et al., 2001). Στην άλλη μελέτη βρέθηκε ότι με την απλή ΑΕ δεν αναγνωρίστηκε το 58% των πολυπόδων, το 60% των περιπτώσεων σύνθετης άτυπης υπερπλασίας και το 11% των ΚΕ που εντοπίστηκαν με την υστεροσκοπηση (Epstein et al., 2001).

### Υστεροσκοπηση

Η πρώτη υστεροσκοπηση έγινε από τον Panteleoni το μακρινό 1869 και πλέον έχει αναδειχθεί στη μέθοδο εκλογής για τη διερεύνηση της ανώμαλης αιμόρροιας. Ο λόγος είναι ότι υπάρχει γενική παραδοχή ότι ο συνδυασμός υστεροσκοπησης και ιστολογικής βιοψίας υπερτερεί σε διαγνωστική ακρίβεια έναντι της τυφλής ΑΕ. Η πρώτη συστηματική ένδειξη προήλθε από μία συγκριτική μελέτη απλής απόξεσης και υστεροσκοπησης, όπου φάνηκε ότι τα αποτελέσματα ήταν ισότιμα στο 81% των περιπτώσεων, ανώτερα για την υστεροσκοπηση στο 16% και μόνο στο 3% καλύτερα για την απόξεση (Gimpleson and Rappold, 1988).

Στην προαναφερθείσα Σουηδική προδρομική μελέτη των Epstein et al. (Epstein et al., 2001), γυναίκες με ΜΕΑ και πάχος ενδομητρίου  $\geq 5$  χιλιοστών στη διακολπική υπερηχογραφία υπεβλήθησαν σε διαγνωστική υστεροσκοπηση, απόξεση και μετά πάλι υστεροσκοπηση και αφαίρεση όποιων βλαβών είχαν παραμείνει στην ενδομητρική κοιλότητα μετά την απόξεση. Τρία πολύ σημαντικά στοιχεία προκύπτουν από αυτή την μελέτη 105 γυναικών με

ΜΕΑ. Πρώτον, 80% των γυναικών είχαν κάποια μορφή ενδομητρικής παθολογίας και οι περισσότερες (98%) από αυτές είχαν το χαρακτηρισμό εστιακών βλαβών. Δεύτερον, με την απόξεση αφαιρέθηκε ολοκληρωτικά μόνο το 13% αυτών των βλαβών. Τρίτον, η συμφωνία μεταξύ της απόξεσης και τελικής ιστολογικής διάγνωσης ήταν υψηλή (94%) μόνο επί απουσίας εστιακών βλαβών και στις περισσότερες περιπτώσεις επρόκειτο για φυσιολογικό ενδομήτριο.

Στην εξαιρετική μετα-ανάλυση 65 μελετών, που αφορούσαν σε 26000 γυναίκες με ανώμαλη αιμόρροια, τα ευρήματα της υστεροσκοπησης συγκρίθηκαν με την ιστολογική διάγνωση. Η συνολική πιθανότητα ανεύρεσης ΚΕ ήταν 3.6%, αλλά αυξήθηκε στο 71.8% όταν αυτή ήταν και η υστεροσκοπική διάγνωση, ενώ μειώθηκε στο 0.6% όταν η υστεροσκοπική διάγνωση ήταν αρνητική για ΚΕ (Clark et al., 2002). Όμως, η θετική προγνωστική αξία της υστεροσκοπησης από μόνη της για τη διάγνωση άτυπης υπερπλασίας και ΚΕ είναι σχετικά χαμηλή (Lo and Yuen, 2000), κάτι που καθιστά απαραίτητη τη λήψη ιστολογικής βιοψίας.

Υπάρχει γενική παραδοχή ότι η υστεροσκοπηση υπερέρχει της απόξεσης στον εντοπισμό και πλήρη αφαίρεση εστιακών βλαβών (πολυποειδείς εκβλαστήσεις, ινομύματα) στην ενδομητρική κοιλότητα. Όμως, αυτή η υπεροχή έχει αμφισβητηθεί σε μικρό αριθμό μελετών σ'ότι αφορά τη διάγνωση υπερπλασίας και ΚΕ. Ενδεικτικά, στη μελέτη των Ben-Yehuda et al. (1998) σε μόνο το 52% των γυναικών με υπερπλασία ενδομητρίου ετέθη η διάγνωση υστεροσκοπικά, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για ΚΕ ήταν 20%. Όμως, θα πρέπει να τονισθεί ότι το υλικό προήλθε από 86 διαφορετικούς γενικούς γυναικολόγους που εργάζονταν στην ευρύτερη περιφέρεια, ενώ το υλικό των ειδικών στην υστεροσκοπηση γυναικολόγων του νοσοκομείου δεν συμπεριελήφθη στη μελέτη (Ben-Yehuda et al., 1998). Πράγματι, όταν η υστεροσκοπηση διενεργείται από ειδικούς ενδοσκόπους γυναικολόγους μπορεί να υπερτερεί της τυφλής απόξεσης στη διαγνωστική ακρίβεια της άτυπης υπερπλασίας και καρκίνου ενδομητρίου (Loverro et al., 1996). Επίσης, η πιθανότητα ανεύρεσης ΚΕ μετά Διατραχηλική Αφαίρεση του Ενδομητρίου –Transcervical Endometrial Resection (TCER) για τη θεραπεία μηνορραγιών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με προηγηθείσα αρνητική για κακοήθεια υστεροσκοπική βιοψία, υποδεικνύει την αναγκαιότητα πλήρους απόξεσης σε περιπτώσεις που η υστεροσκοπηση δείξει ανώμαλο ενδομήτριο (Colofranceschi et al., 1996).

### Υστεροσκοπηση στο Εξωτερικό Ιατρείο

Η υστεροσκοπηση, με ή χωρίς τοπική αναισθησία, στο εξωτερικό ιατρείο φαίνεται ότι είναι μία αξιό-

πιστη, ελάχιστη επεμβατική, εναλλακτική λύση σε σχέση με την υστεροσκοπηση με γενική αναισθησία. Σε πρόσφατη προδρομική τυχαιοποιημένη μελέτη, φάνηκε ότι αυτή δεν υπολείπεται της δεύτερης σε διαγνωστική ακρίβεια και στην ικανότητα λήψης επαρκών κατευθυνόμενων βιοψιών (Tahir et al., 1999). Σίγουρα, είναι φθηνότερη με υπολογίσιμα κέρδη για την ασθενή και το νοσοκομείο, αλλά σπάνια μπορεί να προκαλέσει έντονο, κυρίως τραχηλικό, πόνο και μπορεί να μην διεκπεραιωθεί επιτυχώς σε ποσοστό 3-5%. Επίσης, σε περίπτωση ανεύρεσης εστιακών βλαβών, υπάρχει κίνδυνος επανεγχείρισης με γενική αναισθησία σε ποσοστό 20-30% (Baskett et al., 1996). Εστιακές βλάβες (πολύποδες) είναι απαραίτητο να αφαιρούνται υστεροσκοπικά. Ο λόγος είναι ότι έτσι μπορεί να αφαιρεθούν ολοκληρωτικά από τη βάση του μίσχου τους, τη στιγμή που ξέρουμε από έγκυρες μελέτες, τόσο από το διεθνή όσο και τον ελληνικό χώρο, ότι προκαρκινικές ή καρκινικές βλάβες μπορεί να ανευρεθούν σε ποσοστό 24% και 1.5% αντίστοιχα των αφαιρεθέντων πολύποδων (Anastasiadis et al., 2000).

#### *Υστεροσκοπηση και διασπορά καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα*

Βιβλιογραφικές αναφορές μεμονωμένων περιστατικών έχουν δείξει ότι καρκινικά κύτταρα μπορεί να βρεθούν στην περιτοναϊκή κοιλότητα σε ασθενείς που χειρουργούνται για καρκίνο ενδομητρίου σταδίου I και προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε διαγνωστική υστεροσκοπηση (Schmitz and Nahhas, 1994; Egarter et al., 1996; Rose et al., 1998). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν οι ερευνητές μίας αντίστοιχης μεγάλης σειράς 162 ασθενών, όπου βρέθηκαν καρκινικά κύτταρα στην περιτοναϊκή πλύση 8 ασθενών (6.7%) (Lo et al., 2002). Το ποσοστό ήταν παρεμφερές (8%) στην αναδρομική μελέτη της Αυστριακής Ομάδας Γυναικολογικής Ογκολογίας, επί συνόλου 74 ασθενών με ΚΕ σταδίου IA, IB (Obermair et al., 2000a). Αντιθέτως, μια Γαλλική αναδρομική μελέτη έδειξε ένα εξαιρετικά υψηλό ποσοστό (37%) σε 19 ασθενείς με στάδιο IA ΚΕ (Leveque et al., 1998). Επίσης, μία πρόσφατη μελέτη in-vitro έδειξε ότι καρκινικά κύτταρα από το ενδομήτριο μπορεί όχι μόνο να μεταφερθούν στην περιτοναϊκή κοιλότητα με την υστεροσκοπηση, αλλά και να παραμείνουν λειτουργικά ενεργά και να προσκολληθούν στο περιτόναιο (Arkan et al., 2001).

*Τα ερωτήματα που προκύπτουν είναι τα ακόλουθα:*

*1. Επηρεάζεται η μεταφορά καρκινικών κυττάρων από την τεχνική της υστεροσκοπησης, σε ό,τι αφορά*

*το υλικό που χρησιμοποιείται για τη διάταση της ενδομητρικής κοιλότητας;*

Παρ'ότι η προαναφερθείσα μελέτη των Lo et al. (Lo et al., 2002) έδειξε ότι η πιθανότητα μεταφοράς κυττάρων είναι μεγαλύτερη με τη χρήση Φυσιολογικού Ορού (ΦΟ) παρά αερίου (CO<sub>2</sub>), η πιο σωστή μεθοδολογικά προδρομική μελέτη των Nagele et al. δεν ανέδειξε καμία διαφορά ανάλογα με τη χρήση υγρού χαμηλού ιξώδους (ΦΟ) ή αερίου (Nagele et al., 1999).

*2. Επηρεάζεται η μεταφορά καρκινικών κυττάρων από την τεχνική της υστεροσκοπησης, σε ό,τι αφορά την πίεση του υγρού ή αερίου για ικανοποιητική διάταση της ενδομητρικής κοιλότητας;*

Φαίνεται από τις εργασίες των Baker and Adamson σε υπογόνιμες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε υστερο-λαπαροσκοπηση ότι επαρκής διάταση της κοιλότητας επιτυγχάνεται με μέση πίεση 40 mmHg (Baker and Adamson, 1998). Επίσης, οι ίδιοι ερευνητές είχαν προηγουμένως καταδείξει ότι δεν παρατηρείται διαφυγή υγρού και ενδομητρικών κυττάρων με εφαρμογή πίεσης κατώτερης των 70 mm Hg (Baker and Adamson, 1995).

*3. Υπάρχουν άλλοι μηχανισμοί μεταφοράς κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα;*

Η απάντηση είναι μάλλον καταφατική αν κάποιος μελετήσει την εργασία των Creasman and Lukeman, όπου καρκινικά κύτταρα ανευρέθησαν στην κοιλιά 3 ασθενών με ΚΕ σταδίου I που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη σαλπινγεκτομία ή απολίνωση σαλπίνγων (Creasman and Lukeman, 1972). Επίσης, υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές περιτοναϊκής διασποράς μετά από απλή απόξεση του ενδομητρίου (Beyth et al., 1975).

*4. Επηρεάζεται η επιβίωση των ασθενών από τη διασπορά καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα (αλλαγή σταδίου σε IIIA);*

- Παρά την ύπαρξη παλαιών μελετών που δηλώνουν το αντίθετο, είναι γενικά παραδεκτό ότι η πρόγνωση ασθενών με ΚΕ σταδίου I και μόνη ένδειξη εξωμητρικής εντόπισης της νόσου την θετική περιτοναϊκή πλύση είναι πολύ καλή. Επίσης, η θετική πλύση δεν αποτελεί από μόνη της ένδειξη για περαιτέρω θεραπεία (ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία) (Eltabbakh et al., 1997).

- Μέχρι προ εικοσαετίας εχρησιμοποιείτο σε πολλά αναγνωρισμένα διεθνώς κέντρα Γυναικολογικής Ογκολογίας η Υστερογραφία, ως μέθοδος

σταδιοποίησης, ειδικά σε ό,τι αφορά την ενδομητρική επέκταση του ΚΕ. Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ό,τι η επιβίωση αυτών των ασθενών ήταν χειρότερη από ασθενείς που δεν υπεβλήθησαν σε Υστερογραφία (Johnson, 1973).

- Δεν υπάρχουν προδρομικές τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης της επιβίωσης ασθενών με ΚΕ που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε υστεροσκοπηση ή όχι. Υπάρχουν μόνο 2 πρόσφατες αναδρομικές μελέτες που δείχνουν ότι η πρόγνωση δεν επηρεάζεται από αυτόν τον παράγοντα. Πολύ πρόσφατα, δημοσιεύτηκε και μία Ιαπωνική αναδρομική μελέτη 280 ασθενών με ΚΕ, που περιοριζότο στη μήτρα

αλλά με θετική κυτταρολογική εξέταση. Καμία από τις 280 ασθενείς δεν υπεβλήθη σε υστεροσκοπηση, αλλά η διάγνωση ετέθη με ενδομητρική βιοψία μόνο. Θετική κυτταρολογική πλύση ευρέθη σε εξαιρετικά μεγάλο ποσοστό ασθενών (17%), αλλά αυτή δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 1 (Gucer et al., 1998; Obermair et al., 2000b; Kasamatsu et al., 2003).

#### Ενδομητρική βιοψία

Στις περισσότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

**Πίνακας 1.** Επιβίωση ασθενών με καρκίνο ενδομητρίου σταδίου I που προηγουμένως υπεβλήθησαν σε υστεροσκοπηση (Gucer et al.,1998; Obermair et al.,2000b) ή όχι (Kasamatsu et al.,2003).

	Gucer	Obermair	Kasamatsu
<b>(α)Αριθμός ασθενών</b>			
<b>Ομάδα υστεροσκοπησης</b>	27	135	0
<b>(β)Αριθμός ασθενών</b>			
<b>Ομάδα ελεγχου</b>	55	127	280
<b>Μέση διάρκεια παρακολούθησης</b>	(α) 29 μήνες (26-46) (β) 30 μήνες (10-48)	23 μήνες	62 μήνες (12-135)
<b>Πίεση Υγρού Διάτασης</b>	150-200 mmHg	150 mmHg	
<b>ΘετικήΚυτταρολογική Εξέταση</b>	(α) 7.4% (β) ??	(α) 7.1% (β) 2.56% *Έγινε μόνο σε σύνολο 111 ασθενών	17%
<b>Υποτροπή νόσου</b>	(α) 1 τοπική μετά 37 μήνες, Ενδομητριοειδές, Στάδιο IC, Grade 2, + Λεμφαγγειακή διήθηση	(α) 2 μετά 23 μήνες και 26 μήνες Ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) 92.4%	<b>5ετής επιβίωση</b> + Κυτταρολογική 91% - Κυτταρολογική 95% <b>p=0.42</b>
	(β) 1 τοπική και παραορτική μετά 20 μήνες, Ενδομητριοειδές, Στάδιο IA, Grade 3	(β) δεν δίνονται στοιχεία Ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) 84.7% <b>p= 0.782</b>	<b>DFS στους 36 μήνες</b> +Κυτταρολογική 90% -Κυτταρολογική 94% <b>p=0.52</b>
	<b>Θάνατοι</b> (α) 2 από άλλα αίτια (β) 1 από άλλα αίτια 5ετής επιβίωση		

είναι δυνατή η λήψη ενδομητρίκις βιοψίας (EB) με την είσοδο στην ενδομητρίκη κοιλότητα ενός μικρού αναρροφητικού (πλαστικού ή μεταλλικού) σωλήνα διαμέτρου 3 χιλιοστών και η συλλογή ικανής ποσότητας υλικού για έγκυρη ιστολογική διάγνωση. Σε αρκετές μελέτες έχει καταδειχθεί ότι ο συνδυασμός διακολπικής υπερηχογραφίας (ιδιαίτερα υπερηχο-υστερογραφίας) και EB (Pipelle de Cornier) έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (90% και 96% αντίστοιχα) για τη διάγνωση ΚΕ (De Silva et al., 1997; O'Connell et al., 1998). Αντιθέτως, η ευαισθησία της EB (Pipelle de Cornier) για τη διάγνωση πολυπόδων και απλής υπερπλασίας είναι χαμηλή (Batool et al., 1994). Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε την πολύ μεγάλη ευαισθησία της EB (Pipelle de Cornier) σε ό,τι αφορά τη διάγνωση ΚΕ (Dijkhuizen et al., 2000). Έτσι, η EB σε συνδυασμό με ΔΥ θα μπορούσε να εφαρμοσθεί σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου για ΚΕ και, που για κάποιο λόγο, δεν μπορούν να υποβληθούν σε υστεροσκόπηση και διαγνωστική απόξεση. Αντιθέτως, θα ήταν περιττή η διενέργεια απόξεσης με ή χωρίς υστεροσκόπηση, αν η Pipelle EB μπορούσε να επιβεβαιώσει τη διάγνωση ΚΕ σε μία γυναίκα που είχε πάχος ενδομητρίου πάνω από 10 χιλιοστά στη ΔΥ.

#### Υπέρηχοι

Η διενέργεια διακολπικής υπερηχογραφίας (ΔΥ) αποτελεί πλέον αναπόσπαστο μέρος της διερεύνησης γυναικών με ανώμαλη αιμόρροια. Ο σκοπός της ΔΥ είναι η ανάδειξη εστιακών βλαβών (πολύποδες, ινομώματα) και διάχυτης πάχυνσης του ενδομητρίου που μπορεί να οφείλεται σε ΚΕ. Επίσης, ένα μικρό ποσοστό μετεμμηνοπαυσιακών αιμορραγιών οφείλεται σε ορμονοπαραγωγούς ωο-

θηκικούς όγκους που εύκολα μπορεί να φανούν στη διακολπική υπερηχογραφία (Gredmark et al., 1995).

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ως όριο φυσιολογικού πάχους ενδομητρίου θεωρούνται τα 3-4 χιλιοστά. Επειδή ξεφεύγει του σκοπού του αναπτυσσόμενου θέματος, παρατίθεται μόνο πίνακας πρόσφατης μετα-ανάλυσης σε ό,τι αφορά την ευαισθησία και ειδικότητα της ΔΥ για τη διάγνωση του ΚΕ. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη ευρέθη ότι το μέσο πάχος ενδομητρίου σε ασθενείς με ΚΕ ήταν 20+/-6 χιλιοστά. Επίσης, όταν το πάχος ενδομητρίου ήταν  $\leq 4$  χιλιοστών, ο κίνδυνος μη έγκαιρης διάγνωσης ΚΕ ήταν 2-6%, κάτι που αναδεικνύει την ανάγκη άμεσης ιστολογικής βιοψίας σ'όλες τις γυναίκες με ΜΕΑ {Πίνακας 2 (Smith-Bindman et al., 1998)}. Αντιθέτως, θα πρέπει να τονισθεί ότι αυτές οι μετρήσεις δεν είναι σωστό να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν Ταμοξιφαίνη, επειδή προκαλεί πάχυνση και του στρώματος του ενδομητρίου. Σίγουρα, όλες οι ασθενείς που λαμβάνουν Ταμοξιφαίνη και παραπονούνται για κολπική αιμόρροια θα πρέπει αμέσως να υποβάλλονται σε υστεροσκόπηση και λήψη ιστολογικής βιοψίας (Timmerman et al., 1998).

#### Συμπέρασμα

Ενας διαρκώς αυξανόμενος αριθμός γυναικών χρειάζεται την ιατρική φροντίδα για τη διερεύνηση και θεραπεία της ανώμαλης, ιδίως μετεμμηνοπαυσιακής, αιμόρροιας, που είναι και το κύριο σύμπτωμα εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου.

Η διάγνωση του καρκίνου ενδομητρίου τίθεται μόνο με ιστολογική βιοψία, αλλά η τυφλή απόξεση του ενδομητρίου με γενική αναισθησία πρέπει να θεωρείται ξεπερασμένη μέθοδος. Αυτής πρέπει να

**Πίνακας 2.** Ευαισθησία και ειδικότητα διακολπικής υπερηχογραφίας για καρκίνο ενδομητρίου ανάλογα με το πάχος ενδομητρίου. Υλικό από 35 προδρομικές μελέτες επί συνόλου 5892 γυναικών (Smith-Bindman et al., 1998).

Πάχος Ενδομητρίου (χιλιοστά)	Ευαισθησία (95% Ορια Αξιοπιστίας)	Ειδικότητα (95% Ορια Αξιοπιστίας)
$\leq 2$	100 (89-100)	38 (32-45)
$\leq 3$	96 (93-98)	53 (51-55)
$\leq 4$	96 (94-98)	61 (59-63)
$\leq 5$	95 (92-97)	55 (53-57)
$\leq 6$	95 (89-98)	64 (59-69)
$\leq 7$	97 (92-99)	60 (56-64)
$\leq 9$	90 (79-97)	79 (75-82)

προηγείται υστεροσκοπηση που αποτελεί πλέον τη μέθοδο εκλογής της διερεύνησης ενδομητρικής παθολογίας. Η τυπική απόξεση ενδομητρίου ακολουθεί την υστεροσκοπηση, εκτός από επιλεγμένες περιπτώσεις και σε έμπειρα χέρια όπου αρκεί η λήψη υστεροσκοπικής βιοψίας.

Η διακολπική υπερηχογραφία πρέπει να περιλαμβάνεται στις διαγνωστικές εξετάσεις γυναικών με ανώμαλη αιμορραγία. Πάχος ενδομητρίου μεγαλύτερο ή ίσο των 4 χιλιοστών αποτελεί απόλυτη ένδειξη για υστεροσκοπηση. Αυτό μπορεί να οφείλεται όχι μόνο σε υπερπλασία ενδομητρίου ή ΚΕ αλλά και σε καλοήθεις εστιακές βλάβες που πρέπει να αφαιρούνται ολοκληρωτικά υπό υστεροσκοπικό έλεγχο. Αντιθέτως, αν το πάχος ενδομητρίου είναι μικρότερο των 4 χιλιοστών, ή πιθανότητα ανεύρεσης εστιακών βλαβών ή υπερπλασίας και ΚΕ είναι εξαιρετικά μικρή. Έτσι, η ΔΥ μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή ασθενών που μπορεί να υποβληθούν σε υστεροσκοπηση χωρίς γενική αναισθησία ή, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, λήψη μόνο ενδομητρικής βιοψίας.

Αποτελεί αναμφισβήτητο γεγονός ότι η υστεροσκοπηση βοηθάει στη διασπορά ενδομητρικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα και η πιθανότητα διασποράς είναι ευθέως ανάλογη της αύξησης της εφαρμοζόμενης πίεσης του διατασιακού υγρού. Όμως, δεν υπάρχουν ενδείξεις από τη διεθνή βιβλιογραφία ότι η διασπορά ενδομητρικών κυττάρων επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση ασθενών με καρκίνο ενδομητρίου.

## Hysteroscopy or curettage for the diagnosis of endometrial cancer

**Theodore A. Panoskaltsis**

2nd University Department of Obstetrics and Gynaecology, Aretaicion Hospital, Athens, Greece

Correspondence: T. Panoskaltsis, 105-107, Vas. Sofias Avenue, 11521 Athens, Greece  
Tel.: +30-210-6440240, Fax: +30-210-6440447,  
E-mail: tpanos@otenet.gr

### Summary

Endometrial cancer has to be confirmed histologically in all cases, and the review of the international literature shows that endometrial curettage is preferably preceded by hysteroscopic visualisation of the endometrial cavity. The reason is that the simple dilatation and curettage (D&C) fails to sample the entire endometrial cavity and,

also, benign and malignant focal lesions may not be diagnosed or removed completely. The most important disadvantage of hysteroscopy appears to be the chance of peritoneal dissemination of cancer cells, which is directly related to the pressure of the distension fluid. This could have a negative effect on the survival of such patients (chance to stage IIIA). However, such fears have not been substantiated in the two retrospective relevant studies. Until more results are published, it is suggested that the pressure of the distension fluid does not exceed the 70 mmHg.

*Key words:* endometrial cancer, hysteroscopy, curettage, focal lesions

## Βιβλιογραφία

- Anastasiadis, P.G., Koutlaki, N.G., Skaphida, P.G. et al. (2000) Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 21, 180-183.
- Arikan, G., Reich, O., Weiss, U. et al. (2001) Are endometrial carcinoma cells disseminated at hysteroscopy functionally viable? *Gynecol. Oncol.* 83, 221-226.
- Baker, V.L. and Adamson, G.D. (1998) Minimum intrauterine pressure required for uterine distension. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 5, 51-53.
- Baker, V.L. and Adamson, G.D. (1995) Threshold intrauterine perfusion pressures for intraperitoneal spill during hydrotubation and correlation with tubal adhesive disease. *Fertil. Steril.* 64, 1066-1069.
- Baskett, T.F., O'Connor, H. and Magos, A.L. (1996) A comprehensive one-stop menstrual problem clinic for the diagnosis and management of abnormal uterine bleeding. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 103, 76-77.
- Batool, T., Reginald, P.W. and Hughes, J.H. (1994) Outpatient pipelle endometrial biopsy in the investigation of postmenopausal bleeding. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 101, 545-546.
- Ben-Yehuda, O., Kim, Y.B. and Leuchter, R.S. (1998) Does hysteroscopy improve upon sensitivity of dilatation and curettage in the diagnosis of endometrial hyperplasia or carcinoma? *Gynecol. Oncol.* 68, 4-7.
- Bettocchi, S., Ceci, O., Vicino, M. et al. (2001) Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. *Fertil. Steril.* 75, 803-805.
- Beyth, Y., Yaffe, H., Levij, I. et al. (1975) Retrograde seeding of endometrium: a sequela of tubal flushing? *Fertil. Steril.* 26, 1094-1097.
- Clark, T.J., Voit, D., Gupta, J.K. et al. (2002) Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *J. Am. Med. Assoc.* 288, 1610-1621.
- Colofranceschi, M., Bettocchi, S., Mencaglia, L. et al. (1996) Missed hysteroscopic detection of uterine

- carcinoma before endometrial resection: Report of three cases. *Gynecol. Oncol.* 62, 298-300.
- Creasman, W.T. and Lukeman, J. (1972) Role of the fallopian tube in dissemination of malignant cells in corpus cancer. *Cancer*, 29, 456-457.
- De Silva, B.Y. Stewart, K., Steven, J.D. and Sathanandan, K. (1997) Transvaginal ultrasound measurement of endometrial thickness and endometrial Pipelle sampling as an alternative diagnostic procedure to hysteroscopy and dilatation and curettage in the management of post-menopausal bleeding. *J. Obstet. Gynaecol.* 17, 399-402.
- Dijkhuizen, F.P., Mol, B.W., Brolmann, H.A. and Heintz, A.P. (2000) The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*, 89, 1765-1772.
- Egarter, C., Krestan, C. and Kurz, C. (1996) Abdominal dissemination of malignant cells with hysteroscopy. *Gynecol. Oncol.* 63, 143-144.
- Eltabbakh, G.H., Piver, S., Hempling, R.E. and Shin, K.H. (1997) Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrence in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 38, 373-380.
- Epstein, E., Ramirez, A., Skoog, L., Valentin, L. (2001) Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 80(12), 1131-1136.
- Gaglione, R., Cinque, B., Paparatti, L. and Pistilli, E. (1996) Hysteroscopy: a milestone in gynaecology. *Gynaecol. Endosc.* 5, 319-322.
- Gimpelson, R.J. and Rappold, H.O. (1988) A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158, 489-492.
- Gredmark, T., Kvint, S., Havel, G. and Mattson, L.A. (1995) Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 102, 133-136.
- Grimes, D.A. (1982) Diagnostic dilatation and curettage: a reappraisal. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 142, 1-6.
- Gucer, F., Tamussino, K., Reich, O. et al. (1998) Two-year follow-up of patients with endometrial carcinoma after preoperative fluid hysteroscopy. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 8, 476-480.
- Johnson, J.E. (1973) Hysterography and diagnostic curettage in carcinoma of the uterine body. An evaluation of diagnostic value and therapeutic implications in stages I and II. *Acta Radiol. Suppl.* 326, 1-79.
- Kasamatsu, T., Onda, T., Katsumata, N. et al. (2003) Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *Br. J. Cancer*, 88, 245-250.
- Leveque, J., Goyat, F., Dugast, J. et al. (1998) Value of peritoneal cytology after hysteroscopy in surgical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Oncol. Rep.* 5, 713-715.
- Lo, K.W. and Yuen, P.M. (2000) The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 7, 381-385.
- Lo, K.W.K., Cheung, T.H., Yim, S.F. and Chung, T.K.H. (2002) Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma using carbon dioxide and normal saline: a retrospective study. *Gynecol. Oncol.* 84, 394-398.
- Loverro, G., Bettocchi, S., Cormio, G. et al. (1996) Diagnostic accuracy of hysteroscopy in endometrial hyperplasia. *Maturitas* 25, 187-191.
- Nagele, F., Wieser, F., Deery, A. et al. (1999) Endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy: a prospective randomized cross-over comparison of normal saline and carbon dioxide uterine distension. *Hum. Reprod.* 14, 2739-2742.
- Nasri, M.N. and Coast, G.J. (1989) Correlation of ultrasound findings and endometrial histopathology in postmenopausal women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 96, 1333-1338.
- Obermair, A., Geramou, M., Gucer, F. et al. (2000a) Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? *Cancer*, 88, 139-143.
- Obermair, A., Geramou, M., Gucer, F. et al. (2000b) Impact of hysteroscopy on disease-free survival in clinically stage I endometrial cancer patients. *Inter. J. Gynecol. Cancer* 10, 275-279.
- O'Connell, L.P., Fries, M.H., Zeringue, E. and Brehm, W. (1998) The combination of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography was a reliable diagnostic tool for abnormal uterine bleeding in postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178, 956-961.
- Office of National Statistics. (1999) Registration of cancer diagnosed in 1993-1996, England and Wales. *Health Statistics Quarterly Winter* 4, 59-69.
- Recamier, M. (1850) Memoire sur les productions fibreuses et fongueuses intra-uterine. *Union Med. Paris*, 4, 266.
- Rose, P.G., Mendelsohn, G. and Kornbluth, I. (1998) Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 71, 145-146.
- Schmitz, M.J. and Nahhas, W.A. (1994) Hysteroscopy may transport malignant cells into the peritoneal cavity. Case report. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 15, 121-124.
- Smith-Bindman, R., Kerlikowske, K., Feldstein, V.A. et al. (1998) Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *J. Am. Med. Assoc.* 280, 1510-1517.
- Stock, R.J. and Kanbur, A. (1975) Prehysterectomy curettage. *Obstet. Gynecol.* 45, 537-541.
- Stovall, T.G., Solomon, S.K. and Ling, F.W. (1989) Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* 73, 405-408.
- Tahir, M.M., Bigrigg, M.A., Browning, J.J. et al. (1999) A randomised controlled trial comparing transvaginal ultrasound, outpatient hysteroscopy and endometrial biopsy with inpatient hysteroscopy and curettage. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 106, 1259-1264.
- Timmerman, D., Deprest, J., Bourne, T. et al. (1998) A randomized trial of ultrasonography or office hysteroscopy for endometrial assessment in

- postmenopausal patients with breast cancer who were treated with Tamoxifen. Am. J. Obstet. Gynecol. 179, 62-70.
- Wagman, H. (1988) Postmenopausal bleeding. Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2, 57-75.
- Word, B., Gravlee, C. and Wideman, G. (1958) The fallacy of simple uterine curettage. Obstet. Gynecol. 12, 642-647.

---

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 10/02/2004, ΕΓΙΝΕ ΔΕΚΤΗ 10/03/2004