

## МЕТОДЕ СКРИНИНГА КАРЦИНОМА ЕНДОМЕТРИЈУМА

Вера МИЛЕНКОВИЋ, Радмила СПАРИЋ, Јасмина АТАНАЏКОВИЋ

Институт за гинекологију и акушерство Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

Једна од најзначајнијих стратегија у борби против малигнух тумора је скрининг асимптоматске популације ради откривања премалигнух стања и раних стадијума малигне болести. Карциноми ендометријума који нису праћени симптомима су ретки, те је прогноза ових малигнух тумора релативно добра с обзиром на појаву симптома у виду нерегуларног крвављења још у раним стадијумима болести. Због тога се рутински скрининг код жена не препоручује. Ипак, примена скрининга код жена са високим ризиком за настанак ове болести вероватно ће бити веома значајна у будућности.

**Кључне речи:** карцином ендометријума; скрининг

### УВОД

Сврха скрининга особа са малигним тумором је откривање болести у асимптоматској фази ради побољшања прогнозе стања болесника, спровођења лечења применом мање радикалних поступака и смањења стопе морталитета. Дијагностички поступак који се користи у ове сврхе мора бити једноставан и прихватљив како за болесника, тако и за лекара, те, што је још важније, мора испољавати висок степен осетљивости и специфичности.

Карциноми ендометријума који нису праћени симптомима су ретки, те је прогноза ових малигнух тумора релативно добра с обзиром на појаву симптома у виду нерегуларног крвављења још у раним стадијумима болести. Због тога се рутински скрининг код жена не препоручује. Скрининг се, међутим, препоручује код болесница са високим ризиком за настанак малигне болести, као што су болеснице са позитивном породичном анамнезом за наследне непוליпозне колоректумске карциноме [1]. Скрининг би такође требало обавити код болесница са малигним тумором дојке, и то после дуготрајног лечења применом тамоксифена, будући да је код њих ризик за настанак карцинома ендометријума скоро двоструко већи него код жена уопште. Трећа група жена која би требало да се подвргне скринингу су болеснице које су дуго времена примале хормонску супституциону терапију естрогена [2].

### МЕТОДЕ СКРИНИНГА КАРЦИНОМА ЕНДОМЕТРИЈУМА

С обзиром на то да се код 12,5% жена са постменопаузниим крвављењем јавља карцином ендометријума, интересовање за примену неинвазивних метода испитивања је велико [1]. Најважнија од тих метода је испитивање ултразвуком.

Најчешћи показатељ карцинома ендометријума је дебљина ендометријума измерена на трансвагиналном ултразвучном прегледу [3, 4]. Додатна предност примене методе ултразвука је могућност да се истовремено испита и морфологија оваријума. Код болесница са постменопаузниим крвављењем дебљина ендометријума већа од 4 *mm* има сензитивност од 98%

у откривању жена оболелих од карцинома ендометријума. У литератури су, међутим, приказани случајеви карцинома ендометријума код болесница са дебљином ендометријума од само 3 *mm* [5, 6]. Учесталост лажно негативних налаза који су добијени применом методе ултразвука је 8% [7].

Код болесница без симптома болести које су лечене применом тамоксифена на ултразвучном налазу се често уочавају извесне патолошке промене на ендометријуму иако их, у ствари, нема, што је вероватно изазвано променама строге ендометријума услед дејства тамоксифена [8, 9].

Табор (*Tabor*) и сарадници [10] су 2002. објавили опсежну метаанализу девет студија које су обухватиле 3.813 болесница са постменопаузниим крвављењем испитиваних трансвагиналним ултразвуком. Њихов закључак је да мерење дебљине ендометријума не искључује потребу за даљом применом инвазивних дијагностичких тестова, будући да 4% карцинома ендометријума неће бити дијагностиковано применом само ове методе. Такође, додатно испитивање васкуларизације применом доплер технике не повећава ни специфичност, ни сензитивност самог ултразвучног прегледа [9]. Примена ултразвука у ове сврхе се углавном препоручује као комплементарна метода, тако да је код свих болесница код којих су се јавили симптоми болести и код којих је дебљина ендометријума већа од 4 *mm* потребно даље испитивање.

Сонохистерографија је варијанта ултразвучног прегледа и погодна је за примену у установама у којима не постоји могућност извођења хистероскопије [11]. Као и трансвагинални ултразвук, и ова метода пружа могућност да се истовремено испита морфологија оваријума. Сонохистерографија се изводи инстилацијом 5-10 *ml* стерилног физиолошког раствора натријум-хлорида путем катетера у матичну шупљину, после чега се врши преглед ултразвуком [9]. Ова метода омогућава бољу визуелизацију фокусних лезија [11]. Недостатак ове методе, у поређењу са хистероскопијом, јесте немогућност узимања узорака за хистопатолошки преглед. На овај начин се инвазивни карцином ендометријума и хиперплазија могу разликовати, и то на основу интактности границе између ендометријума и миометријума [7].

Иако је „Папаниколау тест” превасходно намењен раном дијагностиковању промена на грлићу материце, овај тест може указати на постојање малигне болести код болесница са карциномом ендометријума. Утврђивање како нормалних, тако и ненормалних ћелија ендометријума у размазу по Папаниколау у другој половини менструационог циклуса или код болесница у постменопаузи може указати на патолошке промене у ендометријуму (хиперплазија или карцином).

Мала сензитивност цитолошких анализа размаза добијених конвенционалним „Папаниколау тестом” повећана је узимањем узорак директно из шупљине материце применом различитих комерцијалних средстава за узимање узорка. Употреба ових средстава се саветује код позитивног налаза ултрасонографског скрининга. Један од оваквих комерцијалних уређаја је *Endopap*<sup>®</sup>. У студији Сапруна (*Suprun*) и сарадника 10% узорак добијених на овај начин је било неадекватно за цитолошку анализу, а сензитивност методе је била свега 68% [12]. Сензитивност овог теста је сувише мала да би се тест користио као метода скрининга карцинома ендометријума [1].

Биопсија ендометријума је једноставна и јефтина метода која се може примењивати и у амбулантним условима и без употребе анестезије. Учесталост лажно негативних налаза је 5-15% [7, 10]. Постоје различити инструменти који се користе у испитивању карцинома ендометријума, а најчешће су у употреби Новакова сонда и *Pipelle*<sup>®</sup>. Учесталост откривања карцинома ендометријума применом ових инструмената је 74-91% [13]. У студијама које су обухватиле мали број испитаника показана је велика сензитивност биопсије ендометријума од чак 97,5% [14]. Позитиван налаз добијен применом ове методе може поштедети болесника од евентуалних последица примене других, инвазивнијих дијагностичких метода. Неки аутори, имајући у виду предност биопсије ендометријума, препоручују примену ове методе заједно са трансвагиналним ултразвуком као иницијални дијагностички тест код свих болесница са нерегуларним крвављењем *ex utero* [13]. Сензитивност методе је недовољна да би њоме могао поуздано искључити карцином ендометријума [9].

Ендоскопски преглед шупљине материце први је описао Панталеоне давне 1869. године [9]. Примена дијагностичке хистероскопије се препоручује код болесница код којих су се јавили симптоми болести и код болесница код којих је ендометријум дебљи од 4 mm [7]. Предности су могућност примене у амбулантним условима у локалној анестезији или без икакве анестезије, као и могућност циљане биопсије, што знатно повећава сензитивност [12]. Сама хистероскопија без биопсије није довољно поуздана метода у разликовању премалигну и малигну лезија ендометријума [9, 15].

Иако је у питању инвазивна метода, компликације су ретке и, према подацима из литературе, јављају се код свега 1% болесница. Најчешће компликације су: инфекција, крвављење, перфорација утеруса и повреда околних органа, а понекад и интоксикација водом и електролитни дисбаланс [7]. Значајне контраиндикације за примену ове методе су: локална

инфекција, карцином грлића материце, цервиксна стеноза и обилно крвављење [7]. С обзиром на податке о дисеминацији малигнућ ћелија у трбушну дупљу, која настаје приликом хистероскопије, потребне су даље студије које би испитале утицај примене ове методе на удаљену прогнозу малигнућ болести [16]. Прелиминарни подаци из литературе не указују на неповољан утицај саме методе, што се можда може објаснити биолошком природом саме болести [16, 17]. Такође, нормалан хистероскопски налаз не искључује хиперплазију или карцином ендометријума. Коен (*Cohen*) и сарадници су забележили значајно већу учесталост ендометријумске хиперплазије и карцинома код постменопаузних болесница које су лечене тамоксифеном у хистопатолошким препаратима после хистеректомије, у односу на препарате хистероскопске биопсије код истих испитаница [9].

Употребу металне кирете ради узимања узорак ткива ендометријума први је описао Рекамијер 1850. године. Експлоративна киретажа се годинама после тога сматрала методом избора у испитивању узрока постменопаузних крвављења до увођења хистероскопије у клиничку праксу [9, 16]. У новије време се све више разматра могућност примене конзервативнијих метода, с обзиром на ризике ове интервенције, који су везани како за примену опште анестезије, тако и за методу саму по себи. Учесталост лажно негативних налаза добијених после примене експлоративне киретаже је 2-6% [7, 10]. Епштајн (*Epstein*) и сарадници [16] су, комбинујући хистероскопију и експлоративну киретажу, дошли до податка да 87% фокусних интраутерусних лезија остаје *in situ* после изведене киретаже, те да је киретажа дијагностички поузданија једино код одсуства оваквих лезија.

Резултати студије Табате (*Tabata*) и сарадника [5] којом је обухваћено 1.837 испитаница старијих од 26 година са нерегуларним крвављењем *ex utero* потврдиле су компликације везане за саму методу код 11 болесница и бронхоспазам код једне болеснице. Закључак ових аутора је да је неопходно урадити експлоративну киретажу код свих болесница старијих од 40 година код којих се појави нерегуларно крвављење *ex utero*.

Сличне ставове о неопходности примене експлоративне киретаже код болесница са постменопаузним крвављењем наводе и други аутори [6, 18]. Закључак метаанализе коју су спровели Табор и сарадници [10] јесте да свим болесницама са постменопаузним крвављењем треба предложити експлоративну киретажу као дијагностичку опцију. Насупрот овоме, има ставова да ова метода никако не би требало да буде иницијална метода скрининга карцинома ендометријума [9].

## ЗАКЉУЧАК

Једна од најзначајнијих стратегија у борби против малигнућ тумора је скрининг асимптоматске популације ради откривања премалигнућ стања и раних стадијума малигнућ болести. Мало је вероватно да ће скрининг карцинома ендометријума код жена без симптома болести бити оправдан у будућности, бу-

дући да се симптоми ове болести испољавају још у раном стадијуму. Ипак, примена скрининга код жена са високим ризиком за настанак ове болести вероватно ће бити веома значајна у будућности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Paley PJ. Screening for the major malignancies affecting women: Current guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1021-30.
2. Kadija S, Žižić V, Milenković V, Radović M, Bratić D, Stojnić J. Diabetes mellitus kao faktor rizika za nastanak karcinoma endometrijuma. *Zbornik radova. XIII kongres ginekologa i opstetričara Jugoslavije*; 2001 April 1-4; Beograd, Jugoslavija. Beograd: UGOJ. p.129-30.
3. Papić-Obradović M, Kršić V, Papić D. Neke karakteristike ranih malignih neoplazija endometrijuma. *Zbornik radova. XLVI ginekološko-akušerska nedelja SLD*; 2002 Maj 30-31; Beograd, Jugoslavija. Beograd: Srpsko lekarsko društvo; 2002. p.418-22.
4. Đurđević S. Dijagnostički značaj kliničko-sonografskog bodovnog sistema u neinvazivnoj dijagnostici karcinoma endometrijuma. *Zbornik radova. XIII kongres ginekologa i opstetričara Jugoslavije*; 2001 April 1-4; Beograd, Jugoslavija. Beograd: UGOJ. p.114-6.
5. Tabata T, Zamawaki T, Ida M, Nishimura K, Nose Z, Zabana T. Clinical value of dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 264:174-6.
6. Buyuk E, Durmusoglu F, Erenus M, Karakoc B. Endometrial disease diagnosed by transvaginal ultrasound and dilatation and curettage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:419-22.
7. Lalchandani S, Phillips K. Evaluation of endometrial cavity-investigation options. *Reviews in Gynaecological Practice* 2003; 3:165-70.
8. Symonds IM. Screening for gynecological conditions. *Current Obstetrics and Gynecology* 2004; 14:44-51.
9. Symonds I. Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2001; 15:381-91.
10. Tabor A, Watt HC, Wald W. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002; 99:663-70.
11. Nenadić D, Vukoje-Mišić D, Novaković D, Majstorović J, Radojčić Lj. Sonohisterografija u ispitivanju endometrijuma kod žena u postmenopauzi. *Zbornik radova. XIII kongres ginekologa i opstetričara Jugoslavije*; 2001 April 1-4; Beograd, Jugoslavija. Beograd: UGOJ. p.122-5.
12. Symonds I. Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. *Reviews in Gynaecological Practice* 2003; 3:11-5.
13. Rozenberg S, Fellemans C, Kroll M, Gevers R, Vandromme J. Biopsy techniques. *International Congress Series* 2002; 1229:171-5.
14. Stroval TG, Photopoulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991; 6:954-6.
15. Lo KW, Yuen PM. The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7:381-5.
16. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:1131-6.
17. Rose PG, Mendelsohn G, Kornbluth I. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 71:145-6.
18. Milenković V. Maligni tumori tela materice. *Zbornik radova. XIII kongres ginekologa i opstetričara Jugoslavije*; 2001 April 1-4; Beograd, Jugoslavija. Beograd: UGOJ. p.7-11.

## METHODS OF SCREENING FOR ENDOMETRIAL CANCER

Vera MILENKOVIĆ, Radmila SPARIĆ, Jasmina ATANACKOVIĆ  
Institute for Gynecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

### SUMMARY

One of the established strategies for combating cancer is screening the asymptomatic population for premalignant conditions and early-stage disease. The prevalence of endometrial cancer in asymptomatic women is low and the overall prognosis is good because women present in early stage with abnormal bleeding. For all these reasons, screening for endometrial cancer is not recommended in general population. However, screening in high risk population will be very important in the future.

**Key words:** screening; endometrial cancer

Radmila SPARIĆ  
Institut za ginekologiju  
Klinički centar Srbije  
Višegradska 26, 11000 Beograd  
Tel: 011 361 5592  
Faks: 011 361 5603  
E-mail: radmila@tesla.rcub.bg.ac.yu