

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ  
ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ»**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ  
ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ  
ΠΑΤΡΩΝ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ: κ.κ. ΚΑΘΗΓΗΤΕΣ  
Γ. ΚΟΥΡΟΥΝΗΣ, Δ. ΣΙΑΜΠΛΗΣ, Γ. ΝΙΚΗΦΟΡΙΔΗΣ**

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ**

**ΠΕΡΙΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟΥ ΚΑΙ**

**ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ ΣΤΗ**

**ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΜΕ**

**ΧΡΗΣΗ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ**

**Γεώργιος Δ. Μιχαήλ**

***Διδακτορική Διατριβή***

*Πάτρα, 2007*



**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ  
ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ»**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ  
ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ  
ΠΑΤΡΩΝ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ: κ.κ. ΚΑΘΗΓΗΤΕΣ  
Γ. ΚΟΥΡΟΥΝΗΣ, Δ. ΣΙΑΜΠΛΗΣ, Γ. ΝΙΚΗΦΟΡΙΔΗΣ**

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ**

**ΠΕΡΙΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟΥ ΚΑΙ**

**ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ ΣΤΗ**

**ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΜΕ**

**ΧΡΗΣΗ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ**

**Γεώργιος Δ. Μιχαήλ**

***Διδακτορική Διατριβή***

*Πάτρα, 2007*



## **Μέλη Τριμελούς και Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:**

- Καθηγητής κ. Γεώργιος Κουρούνης (Επιβλέπων Καθηγητής, μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής),
- Καθηγητής κ. Γεώργιος Παναγιωτάκης (μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής),
- Καθηγητής κ. Δημήτριος Σιαμπλής (μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής),
- Αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινολογίας κ. Θεόδωρος Πέτσας (μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής),
- Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής κα. Λένα Κωσταρίδου (μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής),
- Λέκτορας Ακτινολογίας κα. Χριστίνα Καλογεροπούλου (μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής),
- Λέκτορας Μαιευτικής-Γυναικολογίας κ. Γεώργιος Αντωνάκης (μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής)



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>9</b>
<b>1. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ</b>	<b>11</b>
<b>1.1. Περιεμμηνόπαυση και Μετεμμηνόπαυση</b>	<b>11</b>
<b>1.2. Ενδομητρικός Καρκίνος</b>	<b>12</b>
1.2.1. Επιδημιολογικά Στοιχεία	12
1.2.2. Κλινική Εικόνα	15
1.2.3. Παθολογοανατομικά Δεδομένα	17
1.2.4. Προγνωστικοί Παράγοντες	18
<b>1.3. Προκαρκινωματώδεις Ενδομητρικές Καταστάσεις - Ενδομητρική Υπερπλασία</b>	<b>20</b>
<b>1.4. Περι- και Μετεμμηνοπαυσιακή Μητρορραγία</b>	<b>23</b>
1.4.1. Γενικά	23
1.4.2. Διαγνωστικές Προσπελάσεις	25
1.4.2.1. Μη Επεμβατικές Διαγνωστικές Δοκιμασίες	26
1.4.2.2. Επεμβατικές Διαγνωστικές Δοκιμασίες	29
1.4.3. Συζήτηση	32
<b>1.5. Διακολπική Υπερηχογραφία</b>	<b>34</b>
1.5.1. Γενικά	34
1.5.1.1. Αρχές	34
1.5.1.2. Τεχνική - Φυσιολογική Απεικόνιση με αναφορές στην Ανατομία	35
1.5.1.3. Προβλήματα της δισδιάστατης B-mode απεικόνισης	41
1.5.2. Απεικόνιση Παθολογικών Εξεργασιών Μήτρας	44
1.5.2.1. Γενικά	44
1.5.2.2. Ινομύματα	44
1.5.2.3. Ενδομητρικοί Πολύποδες	47
1.5.2.4. Αδενομύωση	48
1.5.2.5. Πυόμητρα - Ενδομητρικές Συλλογές	50
1.5.2.6. Ατροφία Ενδομητρίου	51
1.5.2.7. Ενδομητρική Υπερπλασία	52
1.5.2.8. Ενδομητρικός Καρκίνος	53
1.5.2.9. Σαρκώματα Μήτρας	56
1.5.3. Πάχος Ενδομητρίου	57
1.5.3.1. Γενικά	57
1.5.3.2. Πάχος Ενδομητρίου και Φαρμακευτικές Επιδράσεις	65
1.5.3.2.1. Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης	65
1.5.3.2.2. Ταμοξιφένη	67
1.5.4. Συνδυασμένα Μετρικά – Μορφολογικά κριτήρια	68
1.5.5. Πιθανά Λάθη στην Αποτίμηση του Ενδομητρίου	72
1.5.6. Συζήτηση – Κλινική Άποψη	73
<b>2. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΤΜΗΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ</b>	<b>79</b>
2.1. Γενικά	79
2.2. Τμηματοποίηση και αυτοματοποιημένη διάγνωση στην υπερηχογραφία του ενδομητρίου	82
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>87</b>
<b>3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</b>	<b>89</b>
3.1. Υλικό (Ασθενείς)	89
3.2. Μέθοδοι	93
3.2.1. Γενικά	93
3.2.2. Διενέργεια Υπερηχογραφήματων	94
3.2.3. Επεξεργασία Εικόνας με Αλγόριθμο Μετασχηματισμού Κυματίου	97
3.2.4. Συγκριτική Μελέτη Αρχικών και Επεξεργασμένων Εικόνων (Μελέτη Προτίμησης)	101
3.2.5. Τμηματοποίηση Ενδομητρικού Ιστού	104
3.2.6. Επαναληψιμότητα της Τμηματοποίησης	106

3.2.7. Ποσοτικά Χαρακτηριστικά (Features)	107
3.2.8. Εξαγωγή Ποσοτικών Χαρακτηριστικών	108
3.2.8.1. Χαρακτηριστικά Υφής: Στατιστική Πρώτης Τάξης	109
3.2.8.2. Χαρακτηριστικά Υφής: Στατιστική Δεύτερης Τάξης	110
3.2.9. Στατιστική Ανάλυση για τον Χαρακτηρισμό Ιστού	112
3.2.9.1. Δημιουργία Μοντέλων Εκτίμησης Κακοήθειας	113
3.2.9.2. Έλεγχος Αξιοπιστίας Μοντέλων Εκτίμησης Κακοήθειας	117
3.2.9.3. Κλινικό Όφελος Μεθόδου στη Διάγνωση Ενδομητρικού Ιστού	119
<b>4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	<b>120</b>
4.1. Απόδοση Μοντέλων Εκτίμησης Κακοήθειας	120
4.2. Αξιοπιστία Μοντέλων Εκτίμησης Κακοήθειας	126
4.3. Κλινικό Όφελος Μεθόδου στην Αξιολόγηση του Ενδομητρικού Ιστού	128
4.4. Χαρακτηριστικά Παραδείγματα	133
<b>5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	<b>136</b>
<b>6. Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η</b>	<b>145</b>
<b>7. S U M M A R Y</b>	<b>155</b>
<b>8. ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b>	<b>163</b>
<b>9. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b>	<b>165</b>
9.1. Τύποι υπερηχογραφίας	165
9.1. Χαρακτηριστικά Υφής: Στατιστική Πρώτης και Δεύτερης Τάξης	167
9.2.1. Χαρακτηριστικά Υφής: Στατιστική Πρώτης Τάξης	167
9.2.2. Χαρακτηριστικά Υφής: Στατιστική Δεύτερης Τάξης	167
<b>10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>170</b>
<b>11. ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΑΡΘΡΑ</b>	<b>189</b>
11.1. Ενδομήτριο και Υπερηχογραφία Ενδομητρίου	189
11.2. Στατιστική, Τεχνικές Ανάλυσης Υφής και Υποβοηθούμενης από Υπολογιστή Διάγνωσης	193
<b>12. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΤΟΥ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑ</b>	<b>194</b>



**ΓΕΝΙΚΟ**

**ΜΕΡΟΣ**



# **1. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ**

## **1.1. ΠΕΡΙΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ**

Ο ορισμός της εμμηνόπαυσης από τον WHO (World Health Organization – Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας) την προσδιορίζει σαν την μόνιμη παύση της εμμηνόρρυσιας, που προκαλείται από την απώλεια της ωοθηκικής λειτουργίας [1]. Η εμμηνόπαυση αποτελεί μια μικρή χρονικά στιγμή στη μεγάλη χρονική περίοδο του κλιμακτηρίου, η οποία διαρκεί πολλά χρόνια (από τις ηλικίες των 45 έως εκείνη των 65 ετών). Η φάση του κλιμακτηρίου υποδιαιρείται συμβατικά σε τέσσερις μικρότερες χρονικά περιόδους: την προεμμηνόπαυση, την περιεμμηνόπαυση, την εμμηνόπαυση, και την μετεμμηνόπαυση. Η περιεμμηνόπαυση αρχίζει με την εμφάνιση των πρώτων κλιμακτηρικών συμπτωμάτων (στο 45<sup>ο</sup> περίπου ηλικιακό έτος, ή και νωρίτερα), και τελειώνει ένα έτος μετά την εμμηνόπαυση. Η τελευταία αποτελεί τη χρονική στιγμή που αναφέρεται στο γεγονός της τελευταίας περιόδου [2].

Στις αρχές του προηγούμενου αιώνα ο μέσος όρος ζωής της γυναίκας δεν ξεπερνούσε τα 50 έτη, αν δε η γυναίκα έφτανε το 65ο έτος αναμενόταν να ζήσει κατά μέσο όρο άλλα 12,2 έτη. Οι αριθμοί αυτοί για το 1990 αυξήθηκαν σε 79 και 19,5 έτη αντίστοιχα, ενώ το 2050 υπολογίζονται να είναι 83,6 και 23,1 έτη αντίστοιχα. Το γεροντικό τμήμα του πληθυσμού όχι μόνο αυξάνεται συνεχώς, αλλά γηράσκει και περισσότερο. Στις ΗΠΑ ο αριθμός γυναικών με ηλικία που υπερέβαινε τα 65 έτη ήταν το 1990 δεκαοκτώ εκατομμύρια, αναμένεται δε να φτάσει το 2020 τα είκοσι πέντε εκατομμύρια. Στην ίδια χώρα υπάρχουν σήμερα πάνω από 30 εκατομμύρια εμμηνόπαυσιακές γυναίκες, αριθμός που θα ξεπεράσει τα 36 εκατομμύρια μέσα στην επόμενη δεκαετία [2].

Ο εμμηνόπαυσιακός πληθυσμός αποτελεί μια ομάδα η οποία εκτός των συνεπειών που συνδέονται με την πρόοδο της ηλικίας επιβαρύνεται σε συχνότερη εμφάνιση συγκεκριμένων παθολογικών καταστάσεων από την έλλειψη των οιστρογόνων. Ο ολικός κίνδυνος οστεοπωρωτικού κατάγματος φτάνει το 30% για την

μετεμνηνοπαυσιακή γυναίκα, ενώ η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου μεταξύ γυναικών στην εμμηνόπαυση [2]. Επιπρόσθετα η ατροφία του ουρογεννητικού συστήματος, η ατροφία του δέρματος, η αγγειοκινητική αστάθεια, ψυχοσωματικά ή ψυχοσεξουαλικά προβλήματα, καθώς και η οστεοαρθρίτιδα και οστεαρθροπάθεια απειλούν την υγεία της μετεμνηνοπαυσιακής γυναίκας και υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής της.

Οι διαταραχές τέλος της έμμηνης ρύσης, με την ανησυχία και την ψυχολογική φόρτιση που τις συνοδεύει, κατέχουν αναμφίβολα την κυρίαρχη θέση μεταξύ των προηγούμενων καταστάσεων. Ο γεννητικός κύκλος γίνεται ανώμαλος, η δε έμμηνη ρύση χαρακτηρίζεται από αυξημένη ροή και μεγαλύτερη διάρκεια. Ο μήκος του κύκλου συνήθως ελαττώνεται λόγω μικρότερης διάρκειας της παραγωγικής φάσης. Οι διαταραχές της έμμηνης ρύσης μπορεί να διαρκέσουν από 2-8 έτη, οφείλονται δε σε ανωμαλίες της ωοθυλακιορρηξίας και στην συχνότητα των ανωθυλακιορρηκτικών κύκλων [2].

## **1.2. ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ**

### **1.2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Το ενδομητρικό καρκίνωμα αντιπροσωπεύει σήμερα το συχνότερο κακόηθες νεόπλασμα του γεννητικού συστήματος της γυναίκας στις περισσότερες Δυτικού τύπου κοινωνίες. Είναι 4<sup>ος</sup>-5<sup>ος</sup> στο γυναικείο σώμα, με συχνότητα που έπεται εκείνης του καρκίνου του μαστού, και συνολική 5-ετή επιβίωση που υπερβαίνει ελάχιστα το 65%. Στις ανεπτυγμένες χώρες είναι 1,3–2,0 φορές συχνότερος από τον ωοθηκικό καρκίνο, και 2,0-3,0 φορές συχνότερος από τον τραχηλικό καρκίνο, που άλλοτε αποτελούσε το συχνότερο γυναικολογικό νεόπλασμα [3-6]. Η αυξανόμενη επίπτωση του ενδομητρικού καρκίνου θα πρέπει πιθανώς να αποδοθεί στον διογκούμενο πληθυσμό των μετεμνηνοπαυσιακών γυναικών, καθώς και στην αύξηση των ιατρογενών αιτίων [7].

Σχεδόν το 80-85% όλων των ενδομητρικών καρκινωμάτων παρατηρούνται στην μετεμμηνόπαυση, όπου δεν λαμβάνουν χώρα πλέον μεταβολές στο ενδομήτριο αποδιδόμενες σε κύηση ή γαλουχία [8,9]. Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση του ενδομητρικού καρκινώματος είναι τα 61-65 έτη, ενώ το 1-3% των γυναικών θα αναπτύξει καρκίνο του ενδομητρίου κατά την διάρκεια της ζωής τους [9-11]. Μόνο το 5% από όλες τις γυναίκες με ενδομητρικό καρκίνο θα εμφανίσουν την νεοπλασία αυτή πριν την ηλικία των 40 ετών, και το 20-25% θα διαγνωσθεί πριν την εμμηνόπαυση [12]. Ο σχετικός κίνδυνος είναι αυξημένος ιδιαίτερα για τις δυτικές λευκές γυναίκες αστικών πληθυσμών [13].

Εντούτοις, ο ενδομητρικός καρκίνος ευθύνεται για το 15% των θανάτων από κακοήθειες του γεννητικού συστήματος, και για το 2% ολόκληρου του γυναικείου σώματος γενικότερα. Έτσι προέκυψε ο μύθος της “χαμηλής κακοήθειας” του, με την σχετικά χαμηλή θνησιμότητα να πρέπει κατ’ ουσία να αποδοθεί στην πρώιμη διάγνωση η οποία με την σειρά της οφείλεται στην πρώιμη εμφάνιση συμπτωμάτων κυρίως μετεμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας. Στην πραγματικότητα η πενταετής επιβίωση ταυτίζεται με εκείνη ασθενών με ίδιου σταδίου τραχηλικό καρκίνο [14-16].

Οι περισσότεροι παράγοντες κινδύνου συσχετίζονται με τις ορμόνες και την αναπαραγωγή [13], ενώ ελάχιστα είναι γνωστά για τυχόν γενετικές επιδράσεις, αν και ο ενδομητρικός καρκίνος φαίνεται να αποτελεί την συχνότερη μη-κολονική κακοήθεια του κληρονομικού αυτοσωμικού επικρατούντα μη-πολυποειδούς ορθοπρωκτικού καρκίνου (HNPCC) [11]. Φαίνεται ότι υπάρχουν δύο διαφορετικοί από παθοφυσιολογικής άποψης τύποι ενδομητρικού καρκίνου: [17]

*Τύπος I ή οιστρογονοεξαρτώμενος τύπος*, συχνότερος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μικρότερης ηλικίας με ιστορικό έκθεσης σε ενδογενή ή εξωγενή οιστρογόνα και υπερπλαστικό ενδομήτριο που εξελίσσεται σε καρκίνο, είναι δε καλής διαφοροποίησης και πρόγνωσης.

*Τύπος II ή οιστρογονοανεξάρτητος τύπος*, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς οιστρογονική διέγερση του ενδομητρίου, δεν συνδυάζεται με ενδομητρική υπερπλα-

σία, είναι λιγότερο διαφοροποιημένος και πτωχότερης πρόγνωσης, αναπτυσσόμενος σε υπόστρωμα ατροφικού ενδομητρίου.

Ο υπεροιστρογονισμός, εξωγενής ή ενδογενής προκαλούμενος από ορμονικά ενεργείς ωοθηκικές μάζες, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ή φλοιοεπινεφριδική υπερλειτουργία συνδέεται με αυξημένη επίπτωση ενδομητρικού καρκίνου. Στα πλαίσια του πολυμεταβολικού ενδοκρινολογικού συνδρόμου η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ανωοθυλακιορρηξία και η παχυσαρκία αποτελούν τεκμηριωμένους προδιαθεσικούς παράγοντες [13,18-20], καθώς και καταστάσεις όπου παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα αρωματοποίησης της ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη, όπως και η πρόωμη εμμηναρχή και καθυστερημένη εμμηνόπαυση. Τόσο η υπογονιμότητα όσο και η ατεκνία αυξάνουν με διαφορετικούς μηχανισμούς τον σχετικό κίνδυνο [13]. Αντίθετα το κάπνισμα, η χαμηλή σε λιπαρά διαίτα η φυσική άσκηση, και πιθανά το αλκοόλ φαίνεται να ελαττώνουν τον σχετικό κίνδυνο –τα παραπάνω ασκούν τις επιδράσεις τους με ποικίλες έμμεσες επιδράσεις στα επίπεδα των οιστρογόνων, επηρεάζοντας έτσι τον βαθμό της διέγερσης του ενδομητρικού ιστού-στόχου [11,13]. Έχουν επίσης ενοχοποιηθεί δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά και φτωχές σε υδατάνθρακες και ίνες, γενετικοί παράγοντες, άλλες εκτός του διαβήτη ενδοκρινοπάθειες (υποθυρεοειδισμός) και συστηματικές νόσοι (πχ αρθρίτιδες).

Σχετικά με την κατανομή του σωματικού λίπους, η κεντρομελικού τύπου παχυσαρκία και το αυξημένο BMI (*Body-Mass Index*) σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση. Εντούτοις, η νοσογόνος παχυσαρκία φαίνεται να επηρεάζει θετικά την επιβίωση ασθενών με ενδομητρικό καρκίνο, λόγω συσχέτισης με λιγότερο επιθετικούς ιστολογικούς τύπους [10,21].

Η ελαφρά οιστρογονική δράση της ταμοξιφένης στο ενδομήτριο είναι πιθανότατα εκείνη που ευθύνεται για την κατά 1,7-3,3 αυξημένη εμφάνιση ενδομητρικού καρκίνου σε γυναίκες που λαμβάνουν το σκεύασμα λόγω ιστορικού καρκίνου μαστού. Για τα άλλα δύο μέλη της οικογένειας των SERM'S (*Specific Estrogen Receptor Modulators*), την ραλοξιφένη και την κιτρική κλομιφένη δεν

υπάρχουν σαφή δεδομένα. Η ραλοξιφήνη, που δρα στην πρόληψη της οστεοπόρωσης φαίνεται να έχει ασφαλές ενδομητρικό προφίλ, αλλά απουσιάζουν στοιχεία από μεγάλες μελέτες. Για την κιτρική κλομιφένη, τα δεδομένα είναι αντιφατικά [19,22], όπως και για την τιβολόνη [19, 23-25].

Η χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών προσφέρει μια καλά τεκμηριωμένη προστατευτική δράση έναντι του ενδομητρικού καρκίνου, η οποία μάλιστα διαρκεί επί εικοσαετία τουλάχιστον μετά την διακοπή τους [19]. Σχετικά με την Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης (ΘΟΥ), αν και επεισόδια μετεμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας παρατηρούνται συχνότερα μεταξύ λαμβανουσών ΘΟΥ από τις μη λαμβάνουσες, τα επεισόδια αυτά είναι πιθανότερο να είναι δυσλειτουργικής αιτιολογίας παρά οργανικής φύσης [26]. Μια υποανάλυση των αποτελεσμάτων της Million Women Study [27] η οποία πραγματοποιήθηκε την επίδραση της ΘΟΥ πάνω στο ενδομήτριο, κατέληξε στο ότι ο κίνδυνος για ενδομητρικό καρκίνο μειωνόταν με την χρήση συνεχούς συνδυασμένης οιστρογόνο – προγεστερονικής θεραπείας, παρέμεινε ο αυτός για την διαδοχική οιστρογονική – προγεστερονική θεραπεία, και αυξανόταν για την οιστρογονική μονοθεραπεία [23].

Αξιοσημείωτη είναι τέλος η παρατήρηση ότι οι ασθενείς εκείνες με μεγαλύτερο κίνδυνο για ενδομητρικό καρκίνο τείνουν να αποφεύγουν τον προληπτικό έλεγχο του ενδο-μητρίου με διακολπική υπερηχογραφία [28].

### **1.2.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ**

Η μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία αποτελεί το προβάλλον σύμπτωμα στο 80-95% των ασθενών με ενδομητρικό καρκίνο [12,29]. Εντούτοις, μόλις το 10-15% των γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία έχουν ενδομητρικό καρκίνο [30-33].

Καθώς η ηλικία μιας ασθενούς αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση, η πιθανότητα τυχόν μητρορραγία να οφείλεται σε ενδομητρικό καρκίνο αυξάνεται παράλληλα [12,26]. Μια γυναίκα μεγαλύτερη των 70 ετών έχει περίπου 50% πιθανότητες να έχει

καρκίνο στην παρουσία κολπικής αιμόρροιας [34], ενώ η παρουσία μετεμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας αυξάνει 64 φορές τον κίνδυνο ενδομητρικού καρκίνου. Αντίστοιχα δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ενδομητρικού καρκίνου ή ατυπίας σε γυναίκες χωρίς υποτροπιάζουσα μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία. ενώ οι γυναίκες με υποτροπιάζουσα μητρορραγία αντιπροσωπεύουν υψηλού κινδύνου ομάδα [35].

Σε πλέον προχωρημένη ηλικία, καθώς συχνά το τραχηλικό στόμιο είναι κλειστό, μπορεί να δημιουργηθεί αιματόμητρα ή πυόμητρα. Άλλοτε εμφανίζεται αρχικά υδαρής υπερέκκριση που προοδευτικά γίνεται αιματηρή και δύσοσμη. Αίσθημα βάρους ή διάχυτο άλγος στο υπογάστριο μπορεί να παρατηρηθεί επειδή αυξάνεται το μέγεθος της μήτρας ή λόγω επέκτα-σης της νόσου [17]. Έντονο άλγος σπάνια συνυπάρχει, εκτός από τα προχωρημένα στάδια, όπου συνήθως συναπαντώνται αναιμία, καταβολή, και απώλεια βάρους [14]. Σε ένα ποσοστό 5% περίπου των ασθενών δεν παρατηρείται κανένα σύμπτωμα, και οι υπόνοιες για την νόσο τίθενται από το ύποπτο κυτταρολογικό επίχρισμα κατά Παπανικολάου (κυρίως εκ του ενδοτραχήλου), ή στα πλαίσια διερεύνησης μετά παθολογικά ευρήματα στο υπερηχογράφημα ή την αξονική τομογραφία, ή τέλος κατά την ιστολογική εξέταση χειρουργικά εξαιρεθείσας μήτρας για άλλη αιτία [17]. Αντίθετα, στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πολύ σπανιότερα συμπτωματολογία ακανόνιστης κολπικής αιμόρροιας υποκρύπτει ενδομητρικό καρκίνο [10].

Η πρώιμη διάγνωση της νόσου είναι συνήθως εφικτή καθώς η ασθενής κινητοποιείται από τα συμπτώματα κολπικής αιμόρροιας και αναζητά εγκαίρως εξειδικευμένη ιατρική βοήθεια. Έτσι ο όγκος κατά την διάγνωση περιορίζεται στο σώμα της μήτρας στην πλειοψηφία (70-80%) των περιπτώσεων [14-16].

Από το 1988 σύμφωνα με τις οδηγίες της FIGO η σταδιοποίηση του ενδομητρικού καρκίνου γίνεται βάσει των εγχειρητικών ευρημάτων [36], και η αξιολόγηση της μυομητρικής διήθησης κρίνεται από το εάν υπερβαίνει η όχι το 50% του πάχους του μυομητρίου. Η προεγχειρητική γνώση της έκτασης και της διασποράς του όγκου είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στον σχεδιασμό της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής [37].



### **1.2.3. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

Σχηματικά, στο θεωρούμενο “φυσιολογικό” ενδομήτριο συμπεριλαμβάνονται η ενδομητρική ατροφία, η απλή υπερπλασία, το παραγωγικό ενδομήτριο, και *καταχρηστικά* το “ανεπαρκές προς διάγνωση” μετά διενέργεια κλασματικής απόξεσης υλικό. Αντίθετα, στην ομάδα του “παθολογικού” ανήκουν οι ενδομητρικοί πολύποδες, η αδενική υπερπλασία, η αδενωματώδης και η άτυπη υπερπλασία, και ο ενδομητρικός καρκίνος [38].

Η λανθάνουσα περίοδος για τον ενδομητρικό καρκίνο είναι μικρότερη των 5 ετών, και η έκθεση μετεμμηνοπαυσιακά σε μη αντιρροπούμενα οιστρογόνα έστω και επί ένα και μόνο έτος αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου. Όταν είναι παρούσα ατυπία τότε το 20-25% των περιπτώσεων θα εμφανίσει καρκίνο εντός έτους [39].

Κατά την μακροσκοπική εξέταση, το αρχικό σημείο της βλάβης στον ενδομητρικό καρκίνο μπορεί να εντοπίζεται σε μία εστία, όπως για παράδειγμα πάνω σε έναν ενδομητρικό πολύποδα, ή να είναι πολυεστιακό ή και διάχυτο καταλαμβάνοντας όλη την ενδομητρική κοιλότητα. Σε προχωρημένο στάδιο περιγράφονται περιπτώσεις όπου η βλάβη παρά την διήθηση του μυομητρίου παραμένει περιγεγραμμένη σε μικρό τμήμα του ενδομητρίου, εντούτοις συνήθως προηγείται της διήθησης επέκταση σε όλο το ενδομήτριο. Η συχνότερη μορφή είναι η εξωφυτική με ανθοκραμβοειδή ανάπτυξη, εξελκώσεις και νεκρώσεις, και όταν η μορφή αυτή επινέμεται του μυομητρίου παρατηρείται αύξηση του μεγέθους της μήτρας. Σπάνια εμφανίζεται σαν επίπεδη κρατηριοειδής βλάβη που διηθεί το μυομήτριο [14].

Από ιστολογικής άποψης, πρώτο σε σειρά συχνότητας (70-75% των περιπτώσεων) είναι το *αδενοκαρκίνωμα*, της εμφάνισης του οποίου προηγείται συνήθως η ανάπτυξη σύνθετης υπερπλασίας με ατυπία. Είναι συνήθως ορμονοεξαρτώμενο (τουλάχιστον όσον αφορά τον καλό και μέτριο βαθμό διαφοροποίησης), και σχετικά καλής πρόγνωσης.

Σπανιότερο είναι το *αδενοπλάκωδες καρκίνωμα* (*αδενοεπιδερμοειδές καρκίνωμα* ή *αδενοκαρκίνωμα με πλακώδη διαφοροποίηση*, ή *μικτό καρκίνωμα του*

ενδομητρίου) όπου συνυπάρχει αδenoκαρκίνωμα και καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα. Αντιστοιχεί περίπου σε 5-10% των περιπτώσεων ενδομητρικού καρκίνου, και είναι συνήθως πτωχής διαφοροποίησης. Επίσης το *βλεννώδες καρκίνωμα*, που αντιστοιχεί σε ποσοστό που δεν υπερβαίνει το 5%.

Πολύ σπάνιοι ιστολογικοί υπότυποι είναι εκείνοι του *καρκίνου εκ διαυγών κυττάρων*, του *θηλώδους καρκινώματος*, του *πλακώδους καρκινώματος* και του *εκκριτικού καρκινώματος του ενδομητρίου* [14].

Όπως προαναφέρθηκε (Ενότητα 1.2.1.), το ορώδες θηλώδες καρκίνωμα, το διαυγοκυτταρικό και τα υπόλοιπα ενδομητρικά καρκινώματα υψηλού βαθμού κακοήθειας αποτελούν τον ενδομητρικό καρκίνο Τύπου II [40]. Η παράθεση δεδομένων για τα σαρκώματα της μήτρας ακολουθεί σε επόμενη παράγραφο.

#### **1.2.4. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

Οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες του ενδομητρικού καρκινώματος αφορούν τον ιστολογικό τύπο και τον βαθμό διαφοροποίησης (*grading*) του όγκου, τον βαθμό της μυομητρικής διήθησης, και την πιθανότητα λεμφαδενικής συμμετοχής. Τα δύο τελευταία αντικατοπτρίζουν το στάδιο της νόσου, που αποτελεί τελικά και τον σπουδαιότερο καθοριστικό παράγοντα επιβίωσης της ασθενούς [15,16,41-43].

Το βάθος της μυομητρικής διήθησης ταξινομείται ως *μηδενικό* (στάδιο IA), *επιφανειακό* (λιγότερο του ημίσεος του μυομητρίου, στάδιο IB), είτε *εν τω βάθει* (περισσότερο του ημίσεος του μυομητρίου, στάδιο IC) [44]. Η επίπτωση της τοπικής και απομακρυσμένης λεμφαδενικής συμμετοχής είναι συνδεδεμένη με το βάθος της μυομητρικής διήθησης [45]. Η εκτίμηση συνεπώς της τελευταίας, θεωρείται από πολλούς ως σημαντική στην προεγχειρητική εκτίμηση και πρόγνωση. Διήθηση άνω του 50% του μυομητρίου αυξάνει τον κίνδυνο λεμφαδενικής μετάστασης μέχρι 29% και ελαττώνει σημαντικά την 5-ετή επιβίωση [15,46]. Από την στιγμή που ο όγκος διηθήσει το έξω τριτημόριο του μυομητρίου, λεμφαδενική συμμετοχή αναμένεται στο 46% των περιστατικών [47].

Η επέκταση στον τράχηλο, το χειρουργικό στάδιο, και το μέγεθος του όγκου αποτελούν παράγοντες που πρέπει να συνεκτιμώνται [15-17]. Σε επινέμεση του τραχήλου ο κίνδυνος λεμφαδενικής μετάστασης αυξάνει από 10% σε 35%, και εκείνος της υποτροπής από 14% σε 32% [16].

Επίσης, η θετική κυτταρολογική εξέταση περιτοναϊκού υγρού ή εκπλύσεως, η επέκταση στα εξαρτήματα και η προχωρημένη ηλικία επηρεάζουν δυσμενώς την επιβίωση. Μοριακοί τέλος συντελεστές, όπως η έκφραση του ογκογονιδίου HER-2 neu, του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53, η ύπαρξη θετικών υποδοχέων προγεστερόνης και οιστρογόνων στον όγκο, αλλά και παθολογοανατομικές παράμετροι όπως η επέκταση του όγκου στα τριχοειδή αιμοφόρα και λεμφαγγεία είναι σε θέση να διαφοροποιήσουν την πορεία της νόσου [14].

### **1.3. ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ - ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΗ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ**

Ήδη από το 1900 ο Cullen παρατήρησε την παρουσία άτυπου ενδομητρίου σε περιοχές παρακείμενες ενδομητρικού καρκίνου [48]. Μισό αιώνα αργότερα, η αδενωματώδης υπερπλασία αναγνωρίστηκε και περιγράφηκε από τον Gusberg σαν πρόδρομη μορφή ενδομητρικού καρκίνου [49].

Η θεώρηση των διαφόρων τύπων ενδομητρικής υπερπλασίας ως προκαρκινωματώδων καταστάσεων είναι καλά τεκμηριωμένη. Η ενδομητρική υπερπλασία αντιπροσωπεύει ένα φάσμα μορφολογικών και ιστολογικών αλλοιώσεων των αδενίων και του στρώματος του ενδομητρίου οι οποίες μπορεί να κυμαίνονται από απλή εκτροπή του φυσιολογικού μέχρι το *in situ* καρκίνωμα. Συνήθως η υπερπλασία αναπτύσσεται σε ένα υπόστρωμα παραγωγικού ενδομητρίου ως αποτέλεσμα οιστρογονικής διέγερσης και απουσίας προγεστερονικής, είναι δε σημαντική τόσο γιατί προκαλεί ανώμαλη μητρορραγία, όσο και γιατί μπορεί να εξελιχθεί σε ενδομητρικό καρκίνο.

Η υπερπλασία του ενδομητρίου παρατηρείται συχνότερα στην περί- και μετεμηνόπαυση όπου δεν επιτυγχάνεται ωοθυλακιωρρηξία, αλλά και σε νεότερες γυναίκες με ανωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους. Ικανό ποσοστό παχύσαρκων ανωοθυλακιωρρηκτικών γυναικών παρουσιάζει ενδομητρική υπερπλασία, λόγω περιφερικής μετατροπής της ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη με αρωματοποίηση στον λιπώδη ιστό.

Ο χαρακτηρισμός της ενδομητρικής υπερπλασίας στηρίζεται στην αρχιτεκτονική και κυτταρολογική εικόνα των ιστολογικών παρασκευασμάτων. Η ταξινόμηση της Διεθνούς Ομοσπονδίας Γυναικολογικής Ιστοπαθολογίας (*International Society of Gynecological Pathologists – ISGYP*), υιοθετημένη από την FIGO και τον WHO, διαχωρίζει την ενδομητρική υπερπλασία στις δύο κατηγορίες υπερπλασίας: *Με* και *Χωρίς* κυτταρολογική ατυπία, αυτές διαχωρίζονται περαιτέρω σε δύο υποομάδες της *Απλής* και της *Σύνθετης* υπερπλασίας [50].

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τα επί τοις εκατό ποσοστά εξέλιξης σε καρκίνο για τους διαφόρους τύπους ενδομητρικής υπερπλασίας.

<b>ΤΥΠΟΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑΣ</b>	<b>% ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΕ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ</b>
<b>ΤΥΠΙΚΗ (ΧΩΡΙΣ ΑΤΥΠΙΑ)</b>	
Απλή (Κυστική)	1%
Σύνθετη (Αδενωματώδης)	3%
<b>ΑΤΥΠΗ (ΜΕ ΑΤΥΠΙΑ)</b>	
Απλή (Κυστική)	8%
Σύνθετη (Αδενωματώδης)	29%

**Πίνακας 1: Υπότυποι ενδομητρικής υπερπλασίας και αντίστοιχα ποσοστά εξέλιξης σε ενδομητρικό καρκίνο**

Παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο εξέλιξης σε ενδομητρικό καρκίνο είναι η ηλικία, η μη αντιρροπούμενη χορήγηση οιστρογόνων, και οι συνιστώσες του πολυμεταβολικού συνδρόμου. Το μοναδικό σύμπτωμα της ενδομητρικής υπερπλασίας είναι οι διαταραχές του κύκλου (*μηνορραγίες – μητρορραγίες*).

Σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε υστερεκτομή λόγω υπερπλασίας ενδομητρίου που είχε προηγουμένως διαγνωσθεί με βιοψία συνυπάρχει ενδομητρικός καρκίνος σε ποσοστό που κυμαίνεται από 15-50% [51]. Δεδομένων των κινδύνων προόδου της σύνθετης υπερπλασίας σε ενδομητρικό καρκίνο, οι ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από ορμονική καταστολή, κλασματική διαστολή & απόξεση (D&C), εξαίρεση του ενδομητρίου (*ablation*) ή υστερεκτομή, αναλόγως κλινικών ενδείξεων και τυχόν συννοσηρότητας [52].

Στις αρχές της προηγούμενης δεκαετίας καθιερώθηκε η έννοια του μη διηθητικού ενδομητρικού καρκινώματος (*Endometrial Carcinoma in situ*), στα πρότυπα των αντίστοιχων νεοπλασιών του τραχήλου και του αιδοίου [53] Το ενδομητρικό καρκίνωμα *in situ* συνυπάρχει συχνά με καρκινώματα ενδομητρίου που εμφανίζουν ορώδη διαφοροποίηση, και εντοπίζεται είτε στην ενδομητρική επιφάνεια (SCIS), είτε σε μεμονωμένους αδένες (GCIS), είτε σε μικρές ομάδες τρεις έως πέντε αδενίων [53] . Είναι πιθανό ότι ειδικά σε κάποιες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είτε το επιφανειακό επιθήλιο είτε μεμονωμένοι αδένες μπορεί να υποστούν νεοπλασματική μετα-

μόρφωση και εν συνεχεία να προχωρήσουν σε διηθητική κακοήθεια χωρίς να μεσολαβήσει η φάση της άτυπης υπερπλασίας, ειδικά σε περιπτώσεις με θηλώδες ορώδες ή διαυγοκυτταρικό ενδομητρικό καρκίνωμα [54].

## **1.4. ΠΕΡΙ- ΚΑΙ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗ ΜΗΤΡΟΡΡΑΓΙΑ**

### **1.4.1. ΓΕΝΙΚΑ**

Η παθολογική κολπική αιμόρροια αποτελεί κοινό κλινικό πρόβλημα στην εμμηνόπαυση, στο οποίο αποδίδεται το 70% περίπου του συνόλου των επισκέψεων σε γυναικόλογο των περι- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών [55]. Σχεδόν το 90% των ασθενών με ενδομητρικό καρκίνωμα αναφέρουν σαν μοναδικό σύμπτωμα την κολπική αιμόρροια, το σύμπτωμα αυτό συνεπώς πρέπει πάντα να διερευνάται προσεκτικά [56].

Η διερεύνηση της μετεμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας κυρίως αποσκοπεί στο να αναγνωρίσει σημαντικές και απειλητικές αιτιολογικές καταστάσεις, και ειδικότερα τον καρκίνο. Αν και ο ενδομητρικός καρκίνος αντιπροσωπεύει την σοβαρότερη, έστω και λιγότερο πιθανή αιτία μετεμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας, η τελευταία αποτελεί επίσης σύμπτωμα τραχηλικής νέοπλασίας που έχει διαλάβει [26]. Ακόμη και καλοήθεις καταστάσεις που αντιπροσωπεύουν την συχνότερη αιτία μετεμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας μπορεί να προκαλέσουν σημαντική ανησυχία στις περισσότερες ασθενείς, που είναι προετοιμασμένες για μία ακολουθία εξετάσεων που θα αιτιολογήσει τα συμπτώματά τους [57].

Ο προσδιορισμός της εμμηνόπαυσης που προαναφέρθηκε, ως προκαλούμενης από απώλεια της ωθητικής λειτουργίας μόνιμης παύσης της εμμηνορρυσίας, δεν βοηθά στο να καθοριστεί εάν ένα επεισόδιο μητρορραγίας πρέπει να χαρακτηριστεί σαν μετεμμηνοπαυσιακό. Από πλευράς συμπτωμάτων, η μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία προσδιορίζει την παρουσία κολπικής αιμόρροιας η οποία ακολουθεί τον τελευταίο εμμηνορυσιακό κύκλο μιας γυναίκας. Παρά την διχογνωμία σχετικά με το ελάχιστο χρονικό διάστημα το οποίο πρέπει να έχει παρέλθει από το πέρας της εμμηνορρυσίας για να θεωρηθεί ότι πρόκειται περί μετεμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας, το διάστημα των 12 μηνών είναι το κατά σύμβαση αποδεκτό [57].

Σε γυναίκες που λαμβάνουν Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης, η αξιολόγηση επεισοδίων κολπικής αιμόρροιας είναι συνθετότερη. Για τα διαδοχικά σχήματα

η παθολογική αιμορραγία μπορεί να είναι βαρεία ή παρατεταμένη στο πέρας της προγεστερονικής φάσης είτε να λαμβάνει χώρα οποιαδήποτε στιγμή (αιμορραγία από διαφυγή). Για τα συνεχή συνδυασμένα σχήματα η αιμορραγία κρίνεται παθολογική και απαιτεί εκτίμηση του ενδομητρίου όταν παρατηρείται μετά τους έξι πρώτους μήνες θεραπείας, είτε όταν παρουσιάζεται αφότου έχει εγκατασταθεί αμηνόρροια [58].

Στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι μητρορραγίες οφείλονται συνήθως σε ορμονικές διαταραχές και κυρίως σε ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου, ενώ τα υποβλεννογόνια ινομύματα και οι συμφύσεις είναι επίσης συχνά [10]. Παρατεταμένη και βαριά έμμηνη ρύση, με εμφάνιση κηλίδων αίματος εντός του κύκλου μπορεί να οφείλονται σε ενδομητρικό καρκίνο, οπότε ενδείκνυται η ενδομητρική βιοψία. Οι περισσότερες από τις νεαρές ασθενείς που αναπτύσσουν ενδομητρικό καρκίνο είναι υπέρβαρες, ενίοτε με νοσογόνο παχυσαρκία, και συχνά παρουσιάζουν ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Παρά την συνολική αύξηση της επίπτωσης του ενδομητρικού καρκίνου τα τελευταία έτη, η νόσος παραμένει ασυνήθης στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με ποσοστά που κυμαίνονται από 2-14%, ενώ στην ηλικιακή αυτή ομάδα η νόσος παρουσιάζεται σε πρώιμο στάδιο, με καλή διαφοροποίηση του όγκου, και έχει εν γένει καλή πρόγνωση [10].

Παρά την πληθώρα των δημοσιεύσεων στο ζήτημα της περι- και μετεμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας, υπάρχει στασιμότητα στα δεδομένα για την προτεινόμενη αντιμετώπιση [59]. Η βιβλιογραφία συχνά αποτυγχάνει να διακρίνει την προεμμηνοπαυσιακή από την μετεμμηνοπαυσιακή ασθενή, ή εκείνη με δυσλειτουργική μητρορραγία. Οι μέθοδοι διερεύνησης σε πολλές ανασκοπήσεις ακολουθούνται αδιάκριτα σε πληθώρα γυναικολογικών ενδείξεων – συμπτωμάτων, και έτσι τεχνικές οι οποίες πιθανότατα είναι χρήσιμες και εφαρμόζονται ευρέως, έχουν μια αδύναμη βάση αποδείξεων ώστε να αποτελέσουν οδηγίες (*guidelines*) [57].



### **1.4.2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΕΙΣ**

Κανείς διαγνωστικός έλεγχος επεισοδίων περί- ή μετεμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας δεν πρέπει να προηγείται της ενδελεχούς κλινικής εξέτασης και λήψης κυτταρολογικού επιχρίσματος κατά Παπανικολάου, αφού ο τραχηλικός καρκίνος εξακολουθεί να επιπολάζει [26,60]. Κατόπιν, ο κύριος σκοπός στη διερεύνηση τέτοιων επεισοδίων είναι να αναγνωρισθεί ή να αποκλεισθεί η πιθανότητα ύπαρξης ενδομητρικής παθολογίας, και ειδικότερα καρκίνου.

Στο παρελθόν, η διερεύνηση περί- και μετεμμηνοπαυσιακών μητρορραγιών γινόταν κυρίως σε Νοσοκομειακή βάση με την χρήση Κλασματικής Διαστολής και Απόξεσης. Εντούτοις νέες μέθοδοι ελέγχου, όπως η διακολπική υπερηχογραφία, η υστεροσκόπηση, και η βιοψία σε βάση εξωτερικού ιατρείου (προσέγγιση εύκολη και ιδιαίτερα δημοφιλής εκτός Ελλάδας) έχουν υποσκελίσει την προηγούμενη. Εντούτοις, εξακολουθεί η διχογνωμία για το ποια είναι η περισσότερο ακριβής, αποτελεσματική και αποδεκτή μέθοδος [57].

Όπως και για τους περισσότερους καρκίνους, έτσι και για τον ενδομητρικό φαίνεται να υπάρχει ένα προκλινικό στάδιο, δυνητικά ανιχνεύσιμο πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων (εξ ου και το σκεπτικό της εκτέλεσης βιοψίας σε μια γυναίκα που δεν έχει εκδηλώσει κολπική αιμόρροια). Εντούτοις κάποιοι όγκοι δεν θα αιμορραγήσουν προτού ξεπεράσουν το Στάδιο I [61].

Με τα σημερινά οικονομοτεχνικά δεδομένα, φαίνεται ότι από τις μεθόδους προσπέλασης γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία, όσες χρησιμοποιούν την υπερηχογραφία σαν πρωτεύον διαγνωστικό μέσο είναι αποδοτικότερες από κλινικής και οικονομικής άποψης, από εκείνες που βασίζονται στην ενδομητρική βιοψία [26,62].

#### **1.4.2.1. ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ**

Από της εισαγωγής της, η δισδιάστατη gray scale διακολπική υπερηχογραφία αποτιμήθηκε θετικά σαν μια ανέξοδη, μη επεμβατική και εύχρηστη μέθοδος νοερής έμμεσης απεικόνισης της ενδομητρικής κοιλότητας. Άλλο πλεονέκτημα της είναι και το υψηλό ποσοστό αποδοχής από τις ασθενείς, που υπερβαίνει το 95% [63,64]. Πιθανόν η αξία και η συμβολή της υπερηχογραφίας να έγκειται στην υψηλή αρνητική προγνωστική της αξία, την δυνατότητά της δηλαδή να πληροφορήσει ποια ασθενής στερείται περίσσειας ενδομητρικού ιστού, και ως εκ τούτου ποια γυναίκα μπορεί με σχετική ασφάλεια να αποφύγει την ενδομητρική βιοψία με τη συνεπαγόμενη ταλαιπωρία, κινδύνους και δαπάνες [65].

Πληθώρα κλινικών αποφάσεων όπως λ.χ. εάν έχει ένδειξη τυχόν βιοψία, ή αν πρέπει να τροποποιηθούν τα χορηγούμενα σκευάσματα ΘΟΥ βασίζονται πλέον στα ευρήματα της διακολπικής υπερηχογραφίας [66]. Εντούτοις, για αρκετούς (και όχι μόνο οικονομοτεχνικούς) λόγους η διακολπική υπερηχογραφία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν πληθυσμιακή μέθοδος διαλογής (*screening*) [45,61,67,68].

Ενώ το δισδιάστατο gray scale διακολπικό υπερηχογράφημα απεικονίζει μορφολογικά χαρακτηριστικά του ενδομητρίου (πάχος, παρουσία ενδοκοιλοτικού υγρού, ακεραιότητα της υποενδομητρικής άλω), το έγχρωμο (φασματικό) Doppler (2d Color Doppler) επιτρέπει εκτίμηση της ταχύτητας ροής του αίματος και των αγγειακών αντιστάσεων στις μητριάιες αρτηρίες και τους κλάδους τους, καθώς και σε περιοχές αγγειογένεσης του ενδομητρίου [4]. Τόσο η ενδομητρική υπερπλασία, όσο και ο ενδομητρικός καρκίνος παρουσιάζουν νεοαγγειογένεση, και συνεπώς μπορούν να απεικονισθούν από ευαίσθητες μονάδες Doppler. Όπως και για το δισδιάστατο 2d B-mode υπερηχογράφημα, έτσι και για το έγχρωμο Doppler το στοιχειώδες εικονοστοιχείο αποτελεί το pixel. Συχνά το έγχρωμο και το παλμικό Doppler βελτιώνουν την διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας, καθώς αρκετές περισσότερες περιπτώσεις ενδομητρικού καρκινώματος παρουσιάζουν παθολογική αιματική ροή (αγγειογένεση στον όγκο) με χαμηλές αντιστάσεις [26,69] (*Παράρτημα, Ενότητα 9.1.*).

Κατ' αντιστοιχία με το pixel, το στοιχειώδες εικονοστοιχείο της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας είναι το voxel, δηλαδή ένας μικρότατος κύβος. Το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα αξιοποιεί τη διαγνωστική συμβολή του όγκου (*volume*) του ενδομητρίου σε ασθενείς με μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία. Ο υπολογισμός του ενδομητρικού όγκου ο οποίος στο ενδομητρικό καρκίνωμα είναι αυξημένος γίνεται αυτόματα από τα σύγχρονα υπερηχογραφικά μηχανήματα. Με τη χρήση του κατωφλίου των 13ml, οι Jurkonis και συν. έκαναν διάγνωση του καρκίνου με επιτυχία 100% [70]. Οι Gruboeck και συν. [3] διαπίστωσαν ότι ο μετρούμενος με την τρισδιάστατη υπερηχογραφία ενδομητρικός όγκος υπερερούσε του ενδομητρικού πάχους στην ανίχνευση ενδομητρικού καρκίνου στην παρουσία μετεμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας (ευαισθησία 100%, ειδικότητα 99%). Εντούτοις τα δεδομένα δεν είναι σταθερά, και σε πρόσφατο άρθρο ανασκόπησης αποτιμάται ότι η κλινική αξία της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας στην διάγνωση του ενδομητρικού καρκίνου παραμένει αβέβαιη [26].

Με την εφαρμογή του φαινομένου Doppler στην τρισδιάστατη υπερηχογραφία δημιουργήθηκε το 3d "Power" – "παλμικό" Doppler. Το τρισδιάστατο Power Doppler μπορεί να εκτιμήσει επακριβώς λεπτά σπειροειδή αγγεία που διασχίζουν την ενδομητρική κοιλότητα και διαπερνούν το μυομήτριο σε ασθενείς με διηθητικό ενδομητρικό καρκίνο [71]. Η δυνατότητα να εξετασθούν αγγειογενείς περιοχές στο ενδομήτριο και μυομήτριο, συγχρόνως με την μορφολογική εκτίμηση καθώς και εκείνη του όγκου (*volume*) των δομών, ενισχύει την διαγνωστική ακρίβεια του τρισδιάστατου Power Doppler (*Παράρτημα, Ενότητα 6.1.*).

Εντούτοις το αγγειακό μοτίβο του ενδομητρίου δεν παρέχει πάντα ικανοποιητική διακριτική ικανότητα μεταξύ καλοήθων και κακοήθων αλλοιώσεων [26], και αρκετοί σύγχρονοι συγγραφείς αμφισβητούν ότι το διακολπικό Doppler μπορεί να διακρίνει μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού ενδομητρικού ιστού [66,72,73]. Οι Chan και συν. [73] θεωρούν ότι η συμβατική διακολπική gray scale υπερηχογραφία υπερερεί του έγχρωμου Doppler στην ανίχνευση παθολογικών καταστάσεων του ενδομητρίου, αν και αμφότερες οι μέθοδοι έχουν τους περιορισμούς τους. Κατ'

αυτούς το έγχρωμο Doppler δεν παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες από εκείνες του διακολπικού υπερηχογραφήματος. Οι Richenberg και Cooperberg [74] εκτιμούν ότι δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά στο φάσμα Doppler μεταξύ καλοήθων και κακοήθων καταστάσεων της μήτρας, και ότι η ευαισθησία της αυξημένης ροής στο έγχρωμο Doppler στην διάκριση της κακοήθειας είναι χαμηλή, κάτω του 40%.

Από δεκατίας και πλέον, εξελιγμένος υπερηχογραφικός εξοπλισμός είναι σε θέση να πραγματοποιήσει τρισδιάστατη ανάπλαση με αναπαράσταση της ενδομητρικής επιφάνειας ώστε να αναδειχθούν πολυποειδείς δομές και ενδομητρικές συνέχειες [75]. Η προσθήκη κίνησης στην τρισδιάστατη (3d) υπερηχογραφία δημιούργησε την τετραδιάστατη 4d (real time) υπερηχογραφική απεικόνιση, η οποία προσφέρει υπέρτατη εικόνα, τόσο σε ευκρίνεια, όσο και σε λεπτομέρεια. Η διαφορά μεταξύ 3d & 4d είναι ότι η πρώτη αποτελεί στατική απεικόνιση των αναπλασμένων εικόνων βασιζόμενη στην ανάκτηση των στατικών όγκων, ενώ η δεύτερη απεικονίζει έναν διαρκώς μεταβαλλόμενο 'όγκο', δημιουργώντας την εντύπωση κινούμενης εικόνας. Η τέταρτη αυτή διάσταση αποκαλείται "χρόνος". Δυστυχώς, το κόστος υπερηχογραφικών μηχανημάτων που διαθέτουν παρόμοια λογισμικά είναι δυσπρόσιτο, και ως εκ τούτου η διαθεσιμότητά τους περιορισμένη (*Παράρτημα, Ενότητα 6.1.*).

Η κλασική διακοιλιακή προσπέλαση του συμβατικού gray scale υπερηχογραφήματος μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά στην υποψία ενδομητρικού καρκίνου, όταν η μήτρα είναι ιδιαίτερα διογκωμένη, ή απαιτείται συνολικότερη εικόνα της πυέλου ή της κάτω κοιλίας. Διακοιλιακό υπερηχογράφημα έχει ένδειξη σε παρθένες, και σε ένα μικρό ποσοστό γυναικών στις οποίες λόγω σωματοδομής η εκτέλεση διακολπικής εξέτασης είναι τεχνικά αδύνατη [57].

Έχει πραγματοποιηθεί ακόμη και ενδομητρική υπερηχογραφία [76,77], με χρήση εύκαμπτου ηχοβολέα υψηλής συχνότητας (12.5-20.0 MHz), τοποθετημένου στο άκρο ενός οδηγού ο οποίος εισέρχεται μέσα στην ενδομητρική κοιλότητα. Αν και σε ορισμένες καταστάσεις η απεικόνιση που προσφέρει η τεχνική πιθανώς είναι υπέρτερη [78,79], εντούτοις η χρήση της δεν είναι διαδεδομένη. Αντίθετα, η

διαπερινεϊκή υπερηχογραφία δεν έχει βρεί εφαρμογές στην απεικόνιση του ενδομητρίου.

Η Μαγνητική Τομογραφία (MRI) που σπάνια αντιπροσωπεύει εξέταση πρώτης γραμμής στην απεικονιστική της μήτρας, στην κλινική πράξη συχνά καλείται να διευκρινίσει ασαφή ευρήματα υπερηχογραφικών εξετάσεων. Η MRI αναδεικνύει έξοχα το ενδομήτριο με υψηλής αντίθεσης ανάλυση, λόγω του αυξημένου σήματός του στις T2 ακολουθίες [74]. Το ενδομήτριο απεικονίζεται ευκρινέστερα ακόμη και από την διακολπική υπερηχογραφία, ειδικά εάν διαταράσσεται από ενδομητρικές ανωμαλίες ή ινομύωμα. Η MRI αποτελεί συμπληρωματική εξέταση της διακολπικής υπερηχογραφίας στην διερεύνηση ενδομητρικών πολυπόδων ή ενδομητρικού καρκίνου ή αδеноμύωσης. Επίσης είναι ιδιαίτερα βοηθητική στην εκτίμηση της σχέσης μεγαλύτερων μαζών με το μυομήτριο ώστε να αποφασισθεί εάν η αλλοίωση εξορμάται από την μήτρα και είναι πιθανότατα ινομύωμα, η δεν σχετίζεται με την μήτρα, οπότε μάλλον είναι ωθητικής προέλευσης. Ειδικά η υποβοηθούμενη από αντίθεση MRI είναι εξαιρετικά χρήσιμη στην αποτίμηση τυχόν διήθησης σε ασθενείς με ενδομητρικό καρκίνωμα και τον καθορισμό της έκτασης της, ιδιαίτερα πιθανής επέκτασης εκτός μήτρας και τυχόν λεμφαδενικής νόσου [80].

Αναμφίβολα η πολυπλοκότητα, η περιορισμένη διαθεσιμότητα, το σημαντικό κόστος, αλλά και η δυσφορία που αισθάνονται αρκετοί ασθενείς αποτελούν σημαντικά μειονεκτήματα της MRI συγκριτικά με το διακολπικό υπερηχογράφημα.

Τέλος, ο προσδιορισμός των επιπέδων του καρκινικού δείκτη CA 125 στον ορό των ασθενών είχε παλαιότερα προταθεί σαν δείκτης πρόβλεψης του βάθους της μυομητρικής διήθησης στο ενδομητρικό καρκίνωμα [44].

#### **1.4.2.2. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ**

Αντίθετα με ότι ισχύει για τον τράχηλο, η κυτταρολογική εξέταση του οπίσθιου κολπικού θόλου είναι ελάχιστα αποτελεσματική μέθοδος ελέγχου του ενδομητρίου. Αν και έχουν επινοηθεί μέθοδοι έκπλυσης και αναρρόφησης της ενδομητρικής

κοιλότητας στο εξωτερικό ιατρείο χωρίς την ανάγκη αναισθησίας όπως το *Gravlee jet wash*<sup>TM</sup> και το *Varbra aspirator*<sup>TM</sup> ώστε να επιτυγχάνεται ικανοποιητικότερη συλλογή ενδομητρικών κυττάρων, η ακρίβειά τους εντούτοις ποικίλλει αν και θεωρητικά μπορεί να υπερβεί το 90% [17].

Παραδοσιακά, η Κλασματική Διαστολή και Απόξεση (*Fractionated Dilatation and Curettage - D&C*) που εισήχθηκε το 1843 από τον Récamier, υπήρξε επί δεκαετίες η μέθοδος εκλογής και αναφοράς – “golden standard” για δειγματοληψία ενδομητρικού ιστού [81]. Το 1957 οι Englund και συν. [82] υπήρξαν οι πρώτοι που διατύπωσαν σοβαρές ενστάσεις αναφορικά με την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της Κλασματικής Διαστολής και Απόξεσης, σε μια κλασική υστεροσκοπική μελέτη ασθενών μετά απόξεση, όπου διαπίστωσαν ότι η ενδομητρική κοιλότητα είχε εκκενωθεί ικανοποιητικά μόνο στο 35%. Οι Stock και Kanbour, το 1975 μελετώντας παρασκευάσματα υστερεκτομής στα οποία είχε προηγηθεί απόξεση, διαπίστωσαν ότι στο 84% λιγότερα από τα τρία τέταρτα της ενδομητρικής κοιλότητας είχε προσπελασθεί από το ξέστρο.

Κατοπινές μελέτες [81,83,84] επιβεβαίωσαν τις παρατηρήσεις αυτές, υποσημαίνοντας εντούτοις ότι για όσες αλλοιώσεις δεν παρατηρείται εστιακός χαρακτήρας ανάπτυξης στην Υστεροσκόπηση, η συμφωνία μεταξύ Κλασματικής Διαστολής και Απόξεσης και τελικής ιστολογικής διάγνωσης ήταν άριστη, φτάνοντας το 98% [26]. Βασισμένοι στα προηγούμενα, βασισμένοι σε ενδείξεις (“evidence based”) αλγόριθμοι του εξωτερικού υποδεικνύουν ότι η Κλασματική Διαστολή και Απόξεση δεν θα πρέπει, πλην ελάχιστων εξαιρέσεων να χρησιμοποιείται ως αρχική μέθοδος διερεύνησης ασθενών με μετεμμηνοπαυσιακή μητροραγία [57].

Για την δειγματοληψία ενδομητρικού ιστού έχουν χρησιμοποιηθεί μικρά ξέστρα, όπως του Duncan ή του Kevorkian, ή και αναρροφητικές συσκευές όπως το Endorette<sup>TM</sup> ή η Pipelle<sup>TM</sup>. Εντούτοις, καμία μέθοδος δεν έχει αποδειχθεί αρκετά απλή και αποτελεσματική ώστε να γίνει δημοφιλής ή να θεωρηθεί ικανή να παίξει ρόλο screening test [14].

Η τεράστια εξέλιξη την οποία γνώρισε η Υστεροσκόπηση, οφείλεται στα πολλά και αναμφισβήτητα πλεονεκτήματά της. Πολλοί διαγνωστικοί αλγόριθμοι την τοποθετούν σαν τη μέθοδο αναφοράς στην ανίχνευση πολυπόδων και άλλων καλοήθων εξεργασιών [32,33,37,55-57,85-87]. Υλικό προς ιστολογική εξέταση μπορεί να ληφθεί κατά την διενέργεια υστεροσκόπησης, είτε “διαγνωστικής” (χωρίς γενική αναισθησία), είτε “επεμβατικής” (συνήθως υπό γενική αναισθησία). Η βιβλιογραφία δεν συμφωνεί στο εάν ο κίνδυνος διασποράς καρκινωματώδων κυττάρων κατά τους ιατρικούς χειρισμούς της Υστεροσκόπησης σε περιπτώσεις ενδομητρικών κακοηθειών είναι υπαρκτός ή θεωρητικός.

Η υπερηχο-υστερογραφία (HSG – *HydroSonoGraphy* ή *Hysterosonography* είτε SIS – *Saline Infusion Sonography*) αποτελεί τεχνική που αναπτύχθηκε την προηγούμενη δεκαετία για ενδομητρική απεικόνιση σαν ημιεπεμβατική προέκταση της συμβατικής gray scale υπερηχοτομογραφίας. Είναι χρήσιμη για την διάκριση ή τον αποκλεισμό πολυποειδών αλλοιώσεων, την διαφοροδιάγνωσή τους από υπερπλαστικά ενδομήτρια, ή την διάγνωση υποβλεννογόνιων ινομυωμάτων [74], ενώ μπορεί να τεκμηριώσει την παρουσία εστιακά αναπτυσσόμενης παθολογίας [81]. Ακόμη, αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στην προεγχειρητική αναγνώριση ενδοαυλικής ενδομητρικής παθολογίας, στοιχείο σημαντικό στην επιλογή ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε επεμβατική υστεροσκόπηση [88]. Η εξέταση έχει κατεξοχήν ένδειξη όταν υπάρχει αβεβαιότητα για την ακεραιότητα της υψής του ενδομητρίου ή του περιβάλλοντος μυομητρίου [66], ενώ τυχόν δυσκολίες διάτασης της ενδομητρικής κοιλότητας στην εξέταση πρέπει να εγείρουν την υπόνοια προχωρημένης ενδομητρικής νεοπλασίας [26].

Τα αποτελέσματα της υπερηχο-υστερογραφίας είναι συγκρίσιμα με εκείνα της διαγνωστικής υστεροσκόπησης [88,89], ενώ η πρώτη μπορεί να είναι μην είναι μόνο διαγνωστική, αλλά και θεραπευτική σε υπερπλαστικά ενδομήτρια ή πολύποδες, με την μορφή υπερηχογραφικά καθοδηγούμενης αναρροφητικής βιοψίας [74]. Η υπέρηχο-υστερογραφία μπορεί να συνδυαστεί και με τρισδιάστατο υπερηχογράφημα:

Μετά την είσοδο του “αρνητικού” σκιαγραφικού, η τρισδιάστατη απεικόνιση βελτιώνει την απεικόνιση της ενδομητρικής κοιλότητας, την εκτίμηση του ενδομητρικού πάχους, και τον καθορισμό μυομητρικής ή τραχηλικής επινέμεσης σε ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου [90].

Η χρήση προκαλούμενης από προγεστερόνη “φαρμακευτικής απόξεσης” σε γυναίκες που τυχαία ανευρίσκονται να εμφανίζουν ασυμπτωματική πάχυνση του ενδομητρίου κάποια χρόνια μετά την εμμηνόπαυση αποτελεί ελάχιστα χρησιμοποιούμενη πλέον σήμερα εναλλακτική μέθοδο [91]. Εάν την αιτία αποτελεί μια μη συσχετιζόμενη με πολύποδα υπολειμματική υπερπλασία ή απλή υπερπλασία η δοκιμασία αυτή θα είναι τόσο διαγνωστική όσο και θεραπευτική, όπως είναι και στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οποσδήποτε θα απαιτηθεί υπερηχογραφική παρακολούθηση [92].

Σαν διαγνωστική προοπτική, η υπερηχογραφία με έγχρωμο Doppler θα μπορούσε να βοηθήσει σε καθοδηγούμενη βιοψία της εντονότερα αγγειούμενης περιοχής του ενδομητρίου, όπου υπάρχει θεωρητικά η μεγαλύτερη πιθανότητα ανεύρεσης παθολογικού ιστού [66].

### **1.4.3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Αξιωματική παραμένει η θέση των Fiorica και συν. [93] ότι στην υπόνοια ενδομητρικού καρκίνου σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες καμία διαγνωστική μέθοδος δεν είναι τόσο έγκυρη όσο η εξέταση του παρασκευάσματος της υστερεκτομής [56]. Σχεδόν εφάμιλλη αξιοπιστία φαίνεται να διαθέτουν οι λαμβανόμενες βιοψίες υπό υστεροσκοπική καθοδήγηση [26,94].

Το διακολπικό εντούτοις υπερηχογράφημα με θετική διαγνωστική αξία που υπολείπεται ελαφρά της αντίστοιχης αρνητικής, αντιπροσωπεύει την εδραιωμένη αρχική διαγνωστική διαδικασία σε ασθενείς με μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία [26,66,80,95-97]. Η διακολπική υπερηχογραφία μπορεί να εκτιμήσει αξιόπιστα την μορφολογία και το πάχος του ενδομητρίου και να διακρίνει μια ομάδα γυναικών με



μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία οι οποίες με σχετική βεβαιότητα δεν έχουν σοβαρή ενδομητρική νόσο. Η ομάδα αυτή πιθανώς δεν θα χρειασθεί επιπρόσθετη διερεύνηση, εκτός εάν η αιμορραγία υποτροπιάσει [87,98-100]. Η μη-επεμβατικότητα του διακολπικού υπερηχογραφήματος, το καθιστά περισσότερο αποδεκτό από άλλες μεθόδους διερεύνησης, ειδικά στις ηλικιωμένες γυναίκες.

Η ενδομητρική βιοψία και η διακολπική υπερηχογραφία εμφανίζουν ισότιμη ευαισθησία στην διάγνωση του καρκινώματος, αλλά η υπερηχογραφία υπερτερεί κατά πολύ στην διάγνωση καλοήθων καταστάσεων [96]. Σε σύγκριση με καθιερωμένες μεθόδους αναφοράς, όπως η υστεροσκόπηση ή η υστερεκτομή, η ευαισθησία και η ειδικότητα της διακολπικής υπερηχογραφίας υποστηρίζουν τη χρήση της έναντι της βιοψίας στην ανίχνευση του καρκίνου. Κατά τον Dubinsky [96] τα πλεονεκτήματα της διακολπικής υπερηχογραφίας έναντι της συστηματικής βιοψίας σε γυναίκες με παθολογική μητρορραγία είναι ότι η πρώτη είναι α) ελάχιστα επεμβατική διαδικασία, β) γενικώς ανώδυνη, γ) στερείται ουσιαστικών επιπλοκών, και δ) ισότιμης ή πιθανώς ανώτερης ευαισθησίας στην ανίχνευση καρκινώματος.

Είναι επίσης εύλογο [96] ότι όταν στην διακολπική υπερηχογραφία παρουσιάζεται ένα πεπαχυσμένο, ανομοιογενές ή ελλιπώς απεικονιζόμενο ενδομήτριο, τότε ενδείκνυται η διενέργεια βιοψίας, υπερηχοουστερογραφίας, ή υστεροσκόπησης. Στην πράξη βέβαια οι αλγόριθμοι είναι ελαστικότεροι, καθώς συχνά μεταβάλλονται ανάλογα με τα πρωτόκολλα των κλινικών, τις τεχνικές διαθεσιμότητες των ιδρυμάτων και τις εξειδικεύσεις των ιατρών.

## **1.5. ΔΙΑΚΟΛΠΙΚΗ B- MODE ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ**

### **1.5.1. ΓΕΝΙΚΑ**

#### **1.5.1.1. ΑΡΧΕΣ**

Έχει αποτελέσει δόγμα στην Γυναικολογία η περιοδική υπερηχογραφική εκτίμηση του ενδομητρίου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ιδιαίτερα εκείνες οι οποίες λαμβάνουν οιστρογόνα ή ταμοξιφένη [9]. Η “ποσότητα ιστού” εντός του ενδομητρίου μπορεί να εκτιμηθεί με την διακολπική υπερηχογραφία, και αυτό τουλάχιστον θεωρητικά επιτρέπει την διαλογή μιας υποομάδας ασθενών με μικρή πιθανότητα ενδομητρικής παθολογίας [101].

Η υπερηχογραφική πυκνότητα της εικόνας αντιπροσωπεύει την ηχογένεια των ιστών, δηλαδή την ακουστική φύση του υπό εξέταση ιστού [102]. Η “Πραγματικού Χρόνου” (*Real Time*) υπερηχογραφία είναι σε θέση να χρησιμοποιεί υψηλότερες συχνότητες (> 5 MHz), και εκμεταλλεύεται την εγγύτητα και βελτιωμένη χωρική τους ανάλυση με τις δομές ενδιαφέροντος. Η απεικόνιση σε επίπεδα χρώματος του γκρι χρησιμεύει σαν βάση για τον χαρακτηρισμό των ιστών, και η τελειοποιημένη τεχνολογία προσφέρει την χρήση περισσότερων αποχρώσεων του γκρι στον υπό εξέταση ενδομητρικό ιστό [74].

Οι διακολπικοί ηχοβολείς συντονίζονται σε υψηλότερες των διακοιλιακών συχνότητες της τάξης των 7 έως 9 MHz, με συνακόλουθη βελτιωμένη χωρική ανάλυση έναντι των χαμηλότερης συχνότητας διακοιλιακών κεφαλών. Η τεχνική είναι καλώς ανεκτή, ειδικά επειδή έχει απαλειφθεί η δυσφορία της πλήρους ουροδόχου κύστης. Η διακολπική υπερηχογραφία, λόγω της υψηλής χωρικής της ανάλυσης μπορεί να απεικονίσει την εσωτερική ενδομητρική δομή με υψηλή ακρίβεια, και έσοχη απεικόνιση των ενδομητρικών ανωμαλιών [74]. Η διακολπική υπερηχογραφία επιτρέπει επίσης σαφέστερη ανάδειξη της παρυφής ενδομητρίου-μυομητρίου συγκριτικά με την διακοιλιακή [103]. Η εγγύτητα της διακολπικής κεφαλής με το ενδομήτριο, επιτρέπει καλύτερη απεικόνιση, ειδικά όταν τυχούσα παχυσαρκία,

εκσεσημασμένη αεροκολία, ή συμφύσεις περιορίζουν τα ευρήματα της διακοιλιακής προσέγγισης [104]. Εντούτοις, η διακολπική προσέγγιση είναι περιορισμένης αξίας σε ασθενείς με μεγάλη ινομυωματώδη μήτρα ή μεγάλα μισχωτά ινομύματα λόγω του περιορισμένου οπτικού πεδίου [104].

Στην τελευταία δεκαετία, οι εξελίξεις των ηχοβολέων μεταβαλλόμενης συχνότητας και της THI (*Tissue Harmonic Imaging* -“Αρμονικής” υπερηχογραφικής ιστοικής απεικόνισης) άλλαξαν ριζικά το τοπίο στην δισδιάστατη B-mode απεικόνιση του ενδομητρίου. Τα νεότερα μηχανήματα εξοπλίζονται με λογισμικό που βελτιστοποιεί την ανάλυση της αντίθεσης (*contrast resolution*), πραγματοποιεί λεπτές ρυθμίσεις στην εξέταση διαφορετικών τύπων ιστών, χρησιμοποιεί διαφορετικό βάθος εστίασης, εκπέμπει την υπερηχητική δέσμη σε πλάγια κατεύθυνση ως προς το ακουστικό παράθυρο, κ.α. Όλα αυτά καθώς και τα πολυάριθμα διαθέσιμα φίλτρα ελάττωσης θορύβου ενισχύουν την απεικόνιση του ενδομητρίου, και διευκολύνουν την αποτίμησή του, ακόμη και στα χέρια άπειρων υπερηχογραφιστών.

Σημαντική είναι τέλος η προσφορά της διακολπικής υπερηχογραφίας στην πρώιμη ανίχνευση πυελικών υποτροπών ενδομητρικού καρκίνου, ειδικά στις ασυμπτωματικές ασθενείς [105]. Επίσης, η νέα τεχνική Sono-CT (υποβοηθούμενη από σκιαγραφικό υπερηχογραφική απεικονιστική) υπόσχεται σημαντικά οφέλη.

#### **1.5.1.2. ΤΕΧΝΙΚΗ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΕ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΤΟΜΙΑ**

Το διακολπικό υπερηχογράφημα πραγματοποιείται πάντοτε με κενή ουροδόχο κύστη. Η μήτρα ελέγχεται κατά τον επιμήκη και εγκάρσιο άξονα [101]. Όπως και στη διακοιλιακή προσέγγιση, πολυεπίπεδα χωρικά πεδία μπορεί να ληφθούν, αλλά η ευχέρεια κινήσεων του ηχοβολέα είναι εύλογα περιορισμένη. Τομές κατά τον βραχύ άξονα μπορεί να ληφθούν εάν η κεφαλή αποσυρθεί μερικά μέχρι το μέσο του κόλπου και γωνιωθεί ο ηχοβολέας προσθίως μέσω του σύστοιχου κολπικού θόλου. Αν υπάρξει δυσκολία προσανατολισμού κατά την διάρκεια της διακολπικής εξέτασης, μπορεί να ξεπεραστεί εάν ο εξεταστής επιχειρήσει να εστιάσει στον βραχύ και μακρό

άξονα του σώματος της μήτρας. Είναι επίσης χρήσιμη η προσπάθεια συσχέτισης του προσανατολισμού της διακολπικής κεφαλής με εκείνη της διακοιλιακής. Βοηθητική από την κλινική εξέταση είναι η γνώση εάν η μήτρα βρίσκεται σε πρόσθια ή οπίσθια κάμψη, δεδομένο αλληλένδετο με τον προσανατολισμό [74].

Η απευθείας αντιπαράβολή της μακροσκοπικής ανατομίας της μήτρας με την υπερηχογραφική απεικόνιση είναι δυσχερής. Οι αντίστοιχες, αντικριστές ενδομητρικές επιφάνειες δημιουργούν την υπερηχογενή κεντρική ηχώ. Το ενδομητρικό σύμπλεγμα περιβάλλει μια υποηχογενής άλως – δακτυλίδι [106]. Κατά την διακολπική υπερηχογραφία, το φυσιολογικό ενδομήτριο και μητριαία κοιλότητα χαρακτηρίζονται από μια κεντρικά τοποθετημένη υπερηχογενή γραμμή στο εσωτερικό της μήτρας, και μια ομοιογενή ενδομητρική επένδυση με διακριτά όρια από το μυομήτριο [107].

Η μήτρα αποτελείται από μια εξωτερική στιβάδα (ορογόνο) και από μια εσωτερική στιβάδα (ενδομήτριο), οι οποίες μαζί περικλείουν μια κεντρική μυική στιβάδα (μυομήτριο). Το μυομήτριο αποτελείται από τρεις διαφορετικές στιβάδες, διακριτές υπερηχογραφικά. Σαν σύνολο όμως το μυομήτριο απεικονίζεται ομοιογενές, με μέτρια ή χαμηλή ηχογένεια. Πιθανές ψευδοεικόνες (*artefacts*) μπορεί να αλλοιώσουν το φυσιολογικό ομοιόμορφο πρότυπο [74].

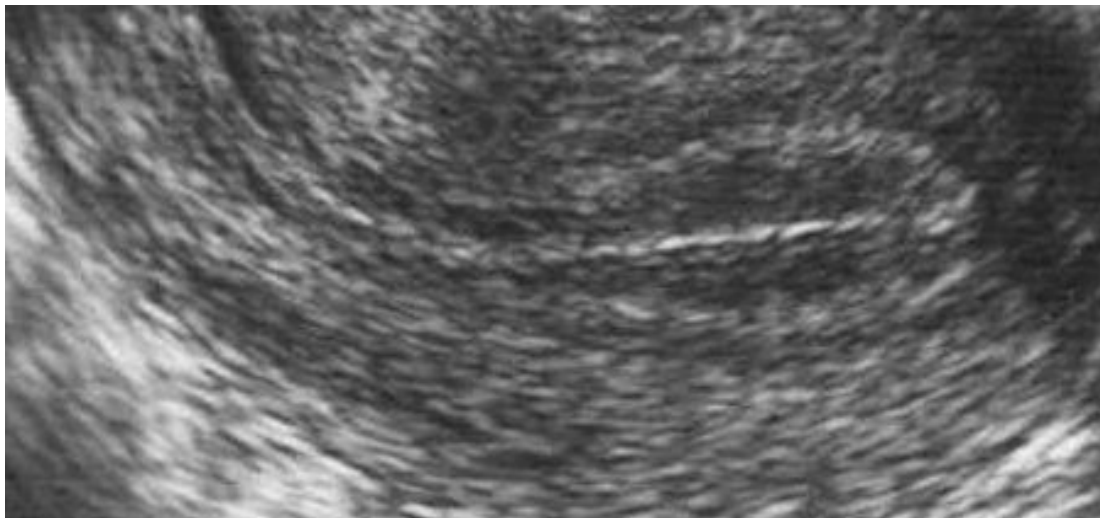
Η εξωτερική στιβάδα του μυομητρίου απαρτίζεται από επιμήκως διατεταγμένες ίνες που κατευθύνονται πάνω από τον πυθμένα και συγκλίνουν στον τράχηλο και τα κέρατα της μήτρας. Είναι υποηχογενής σε σχέση με την ενδιάμεση στιβάδα, από την οποία διαχωρίζεται με τις τοξοειδείς αρτηρίες. Η ενδιάμεση στιβάδα είναι η παχύτερη των τριών, με μυικές ίνες που αποτελούνται από σπειροειδείς ταινίες που εκτείνονται από τα κέρατα της μήτρας στον τράχηλο, που αλληλοδιαπλέκονται στην μέση οβελιαία κατεύθυνση. Είναι σαφώς περισσότερο ηχογενής από την εσωτερική, και ελάχιστα πιο ηχογενής από την εξωτερική. Η εσωτερική στιβάδα αποτελείται από κυκλοτερείς και επιμήκεις ίνες, είναι σχετικά αγγειοβριθέστερη και συμπαγέστερη, ελάχιστα ανακλαστική κατά την υπερηχογραφία, και περιγράφεται ως “Μυομητρική Άλως” (*Myometrial Halo*) ή “Υποενδομητρική Άλως” (*Subendometrial Halo*), που

αντιστοιχεί στην υποηχογενή άλω η οποία περιβάλλει το ενδομήτριο [108-110]. Οι Tetlow και συν. [110] χρησιμοποιώντας λεπτές τεχνικές μορφομετρικής ανάλυσης διαπίστωσαν ότι η υποενδομητρική υποηχογενής άλως είναι ένα διακριτό μυομητρικό τμήμα που αντιστοιχεί στο εσώτερο τρίτο του μυομητρίου, και αποτελείται από στενά συνεχόμενα μυικά κύτταρα αυξημένης αγγείωσης. Η αρχιτεκτονική αυτή αυξάνει την πυκνότητα της συγκεκριμένης στιβάδας ιστού μεταβάλλοντας την ακουστική της αντίσταση, και σε αυτό αποδίδεται η ηχοπενική της απεικόνιση κατά την υπερηχογραφία. Στην περί- και μετεμμηνόπαυση η στιβάδα αυτή είναι συνήθως λιγότερο ευδιάκριτη από ότι στην αναπαραγωγική ηλικία [97].

Το ενδομήτριο είναι το βλεννογονικό κάλυμμα το οποίο συνεχίζεται με το κολπικό επιθήλιο κάτωθεν, και με τον σαλπιγγικό βλεννογόνο και περιτόναιο άνωθεν. Το ενδομήτριο έχει ένα μη γεωμετρικό σχήμα, και συνεπώς είναι δύσκολο να χαρακτηριστεί από μια μόνο γραμμική μέτρηση [66]. Εντούτοις, οι περισσότεροι ερευνητές επιχειρούν να ποσοτικοποιήσουν αυτή την δυναμική βλεννογονική μεμβράνη με μέτρηση του πάχους της διπλής στιβάδας κατά τον επιμήκη προσθιοπίσθιο άξονα της μήτρας. Η σωστή μέτρηση του πάχους της διπλής στιβάδας απαιτεί εμπειρική προσαρμογή του απεικονιστικού πλάνου από τον εξεταστή, ώστε να βελτιστοποιηθεί η υπερηχογραφική απεικόνιση. Το ενδομήτριο μπορεί επίσης να εξετασθεί κατά τον βραχύ άξονα με ιδιαίτερη προσοχή στην περιοχή όπου συνεχίζεται εγκολεαζόμενο στα κέρατα της μήτρας.

Το φυσιολογικό ενδομήτριο των προεμμηνοπαυσιακών ή περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών είναι ουσιωδώς διαφορετικό από εκείνο των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών [66]. Η διακολπική υπερηχογραφία του ενδομητρίου σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας αντικατοπτρίζει τις αλλαγές στο πάχος και την ηχοδομή που σχετίζονται με ορμονικές και ιστολογικές αλλαγές στις διάφορες φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Κατά την εμμηνορρυσία, το ενδομήτριο γίνεται ανώμαλο και μπορεί να αναδειχθούν ενδοαυλικά πηγμάτα και τεμάχια βλεννογόνου. Ενδομητρικά περισταλτικά κύματα κατευθύνονται προς τον τράχηλο κατά την εμμηνορρυσία, και

προς τον πυθμένα στο μέσο του κύκλου. Το ενδομήτριο παχύνεται (μέχρι 5,0-7,0 mm) και καθίσταται περισσότερο ηχογενές κατά την παραγωγική φάση. Περίπου 2-3 ημέρες γύρω από την αναμενόμενη ημέρα της ωοθυλακιορρηξίας το ενδομήτριο έχει πολύστιβη απεικόνιση με την βασική ενδομητρική στιβάδα υπερηχογενή, και την υποηχογενή εσώτερη λειτουργική στιβάδα, διαχωριζόμενη από την λεπτή και υπερηχογενή ηχώ της βλέννας που παλινδρομεί. Ορισμένοι συγγραφείς διακρίνουν περιωοθυλακιορρηκτικά μια ενδομητρική ηχοδομή τύπου “τριπλής γραμμής” [111]. Κατά την εκκριτική φάση το ενδομήτριο παχύνεται μέχρι 14,0 mm και καθίσταται υπερηχογενές σαν αποτέλεσμα οιδήματος του στρώματος και διευρυμένων αδένων. Η βελτιωμένη διαδοσιμότητα της υπερηχητικής δέσμης, απότοκη του στρωματικού οιδήματος μπορεί να παρατηρηθεί σε μερικές ασθενείς μέχρι και 8 ημέρες πριν την έναρξη της εμμηνορρυσίας (Εικόνα 1).



**Εικόνα 1:** Τυπική υπερηχογραφική απεικόνιση λειτουργικού ενδομητρίου, που απεικονίζει το πρότυπο της “τριπλής λωρίδας”.

Αντίθετα, το φυσιολογικό μη διεγερμένο μετεμμηνοπαυσιακό ενδομήτριο αποτελείται μόνο από την βασική στιβάδα, ενώ λειτουργική στιβάδα κανονικά δεν θα πρέπει να υπάρχει. Στο σώμα της μήτρας μια μονή στιβάδα από υψηλό κυλινδρικό

κροσσωτό επιθήλιο καλύπτει τον βλεννογόνο, και περιέχει τους αδένες της μήτρας. Η εν τω βάθει στιβάδα του ενδομητρίου (*stratum basale*) αποτελείται από πυκνό κυτταρικό στρώμα και αδένες. Στην υπερηχογραφική εξέταση η βασική στιβάδα είναι υπερηχογενής [74].

Η αναμενόμενη εικόνα του φυσιολογικού μετεμμηνοπαυσιακού ενδομητρίου, στην απουσία φαρμακευτικής αγωγής, όταν η μήτρα εξετάζεται κατά την μέση επιμήκη τομή και με γωνία του ηχοβολέα σε σχέση με τον άξονα της μήτρας μεταξύ 60° και 90°, αποτελείται από δύο πολύ λεπτές βασικές στιβάδες συμπυκνωμένες με την κατοπτρική ανάκλαση της παρυφής του αυλού σε μια κανονική “λωρίδα” με πάχος ≤ 4,0 mm. Αυτή είναι η κλινική αντιστοιχία της ανατομίας μιας ελάχιστα διεγερμένης ή αδρανούς λειτουργικής στιβάδας σε μια γυναίκα οποιασδήποτε ηλικίας, και συμβαδίζει άριστα με χαμηλά επίπεδα συνολικών οιστρογόνων [112]. Η ασυμμετρία μέσα στην στιβάδα αυτή μιας μετεμμηνοπαυσιακής γυναίκας αποτελεί την ανατομική σφραγίδα υπάρχουσας παθολογίας, για κάθε επίπεδο πάχους ενδομητρίου, και συνεπώς κάποιο σχόλιο για την συμμετρία του ενδομητρίου θα πρέπει να δίδεται κάθε φορά όπου μετράται το πάχος του. Η λειτουργική στιβάδα του παραγωγικού ενδομητρίου ξεκινάει από την βασική και αναπτύσσεται προς το ενδομητρικό κανάλι σε απάντηση σε γνωστά ερεθίσματα, όπως τα οιστρογόνα ή τυχόν νεοπλασία. Το υπερηχογραφικό ενδομητρικό πάχος αντικατοπτρίζει συνεπώς την παρουσία ή απουσία ικανής λειτουργικής στιβάδας ή ενδοκοιλοτικού όγκου. Η ανεύρεση παραγωγικού ή υπερπλαστικού ενδομητρίου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι παθολογική [112].

Η μέτρηση του ενδομητρικού πάχους πρέπει να πραγματοποιείται σε οβελιαία τομή της μήτρας, κοντά στον πυθμένα, περιλαμβάνοντας τόσο το πρόσθιο όσο και το οπίσθιο τμήμα του ενδομητρίου. Αυτό συχνά αναφέρεται και σαν πάχος “διπλής στιβάδας”. Η υποηχογενής άλως (εσωτερική μυομητρική στιβάδα) δεν πρέπει να περιλαμβάνεται στις μετρήσεις [108]. Για τη βελτιστοποίηση των μετρήσεων, ο

ηχοβολέας περιστρέφεται ελάχιστα μέχρι να γίνει δυνατή η μέτρηση του μέγιστου διπλού πάχους του ενδομητρίου στον πυθμένα στην προσθιοπίσθια λήψη [113]. Το ενδομήτριο μπορεί να μελετηθεί επίσης και κατά τον βραχύ άξονα της μήτρας, με ιδιαίτερη προσοχή στην περιοχή όπου το ενδομήτριο εγκολεάζεται στα κέρατα της μήτρας [97].

Η ηχοανάκλαση του ενδομητρίου σχετίζεται περισσότερο με την ηχοανάκλαση του ενδομητρίου και την ποσότητα της βλέννας εντός των αδένων. Στην υπερπλασία του ενδομητρίου η βλέννη είναι άφθονη, συσσωρεύεται σε διατεταμένους αδένες και συμπυκνώνεται, ώστε να παράγει έντονη ανάκλαση. Ακόμη, η παραγωγή της βλέννης είναι ανάλογη με το βαθμό διαφοροποίησης του αδένα. Καλώς διαφοροποιημένα ενδομητρικά καρκινώματα συχνά παράγουν μεγάλη ποσότητα βλέννης. Στην γεροντική ατροφία του ενδομητρίου η παραγωγή βλέννης παύει. Η ενδομητρική εικόνα καθίσταται ασαφής και παραμορφώνεται όταν οι αδένες εισβάλουν στο ενδομήτριο λόγω ενδομητρικού καρκίνου, είτε όταν έρχεται σε επαφή με παθολογικό μυομήτριο, όπως σε ινομυώματα ή σαρκώματα [114].

Μια καλώς οριοθετημένη ενδομητρική ηχώ πρέπει να διαγράφεται να ξεκινάει από το ενδοτραχηλικό κανάλι, και πρέπει να είναι ευδιάκριτη (Εικόνα 1). Συχνά η παρουσία ινομυωμάτων, προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων, εκσεσημασμένης παχυσαρκίας ή σχηματίζουσας άξονα μήτρας, μπορεί να εμποδίσει την βέλτιστη ορατότητα. Στις περιπτώσεις αυτές είναι απολύτως αποδεκτό και επιβεβλημένο να σχολιάσει κανείς ότι η ενδομητρική ηχώ απεικονίσθηκε ανεπαρκώς, οπότε και δεν μπορεί κανείς να στηριχθεί στο διακολλπικό υπερηχογράφημα για τον αποκλεισμό ενδομητρικής παθολογίας. Θα πρέπει να θυμόμαστε ότι η ενδομητρική κοιλότητα είναι τρισδιάστατη δομή, και θα πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια ώστε να απεικονισθεί ολόκληρη η κοιλότητα [65]. Τέλος, είναι πάντοτε σκόπιμο να περιέχεται στην έκθεση του υπερηχογραφήματος σχόλιο για την τεχνική επάρκεια της εξέτασης [65].



### **1.5.1.3. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗΣ B-MODE ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ**

Η μέτρηση του ενδομητρίου σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς είναι συχνά δυσκολότερη από ότι σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, λόγω κατακόρυφης θέσης της μήτρας, παρουσίας αποτιτανώσεων των αγγείων, και περισσότερο ακαθόριστης ενδο – μυομητρικής παρυφής [55,115]. Πιθανά επίσης να είναι δύσκολη η εκτέλεση της εξέτασης εάν η είσοδος του κόλπου είναι στενωτική [106]. Παράγοντες οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν την ερμηνευτική δυνατότητα του εξεταστή στην διακολπική υπερηχογραφία αφορούν την παρουσία ινομυμάτων, την ανατομική θέση της μήτρας, αλλά και τεχνικά λανθασμένα επίπεδα λήψης [116]. Καθώς είναι εν γένει αδύνατο να έχουμε την υπερηχητική δέσμη συνεχιζόμενα επακριβώς κάθετη στον προσθιοπίσθιο άξονα της μήτρας με την χρήση της διακολπικής υπερηχογραφίας, οι μετρήσεις συχνά δεν αντανακλούν το αληθές ενδομητρικό πάχος [110].

Πολλοί χειριστές τείνουν να χρησιμοποιούν την ενίσχυση της φωτεινότητας (*gain*) του μηχανήματος προκειμένου να ρυθμίσουν την λαμπρότητα της εικόνας, εντούτοις η αύξηση του *gain* οδηγεί τον θόρυβο και τις πληροφορίες από γειτονικούς σχηματισμούς [117]. Η ποιότητα της υπερηχογραφικής απεικόνισης στην κλίμακα του γκρι (*gray scale*) καθορίζεται από παράγοντες όπως η χωρική και η σε αντίθεση ανάλυση, η καταστολή των ψευδοεικόνων-*artefacts*, η οπτική αντίληψη της απεικόνισης της εικόνας, η ικανότητα αναγνώρισης αγγειακών δομών, το *format* των εικόνων καθώς και η τεκμηρίωση και εκτύπωση τους [118]. Οι ψευδοεικόνες οι οποίες σχετίζονται με την B-mode απεικόνιση μπορούν να ομαδοποιηθούν σε εκείνες που οφείλονται στην *ανάλυση*, σε αυτές που αφορούν την *διάδοση*, και σε όσες σχετίζονται με την *εξασθένιση* της υπερηχητικής δέσμης [119].

*Προβλήματα Ανάλυσης:* Η ανάλυση της υπερηχητικής δέσμης δεν είναι ιστροπική, δηλαδή δεν είναι ταυτόσημη στην πλάγια, στην σε βάθος και στην αξονική διεύθυνση, και εξαρτάται από το μήκος της δέσμης καθώς και την διαμόρφωση του σχήματός της, κάποιες παραμέτρους από τις οποίες ο εκτελών την εξέταση μπορεί να ελέγξει, π.χ. το βάθος ή την εστίαση. Σαν αποτέλεσμα, η αξονική, η πλάγια και η

καθ' ύψος (βάθος) ανάλυση σε ένα συγκεκριμένο σημείο μπορεί να είναι αρκετά διαφορετική, και ακόμη να διαφέρει ανάλογα με την ειδική θέση στο πεδίο της εικόνας. Τα παράσιτα (*θόρυβος, μικρές κηλίδες ή πιτσιλιές*) επίσης έμμεσα συμμετέχουν στην δημιουργία ψευδοεικόνων, ειδικά για αντικείμενα τα οποία βρίσκονται κοντά στο όριο ανάλυσης του ηχοβολέα, μιας και μπορούν να επηρεάσουν το σχήμα και το μέγεθος μιας δομής η οποία μπορεί να παρερμηνευθεί ότι ανήκει ή δεν ανήκει στο μελετούμενο όργανο, ή να προκαλέσουν προβλήματα κατά την εκτέλεση μετρήσεων.

*Προβλήματα εξασθένησης:* Η φωτεινότητα ενός συγκεκριμένου αντικειμένου στο πεδίο σάρωσης εξαρτάται από το βάθος του, τις ρυθμίσεις αντιστάθμισης χρόνου – ενίσχυσης (*time-gain compensation settings*), καθώς και την ηχογένεια άλλων δομών μεταξύ του ηχοβολέα και του αντικειμένου. Η *σκίαση* είναι ένα σύνηθες πρόβλημα το οποίο προέρχεται από μεγαλύτερη της αναμενόμενης ελάττωση στην ένταση της δέσμης καθώς διαδίδεται στο σώμα του ασθενούς. Η σκιάσεις μπορεί να προέρχονται από παρακείμενες δομές, όπως οστά ή αγγεία. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι ψευδοεικόνες (*artefacts*) των σκιάσεων προσομοιάζουν με κύστεις ή άλλους υπόηχους σχηματισμούς. Η διαφοροποίηση των ψευδοεικόνων από τις υπαρκτές δομές απαιτεί την ανασκόπηση οπτικών πεδίων από πολλαπλές κατευθύνσεις ώστε να καθορισθεί εάν η ελάττωση του σήματος πράγματι οφείλεται σε σκίαση. Μια εναλλακτική κατάσταση στις σκιάσεις είναι οι *ενισχύσεις* που οφείλονται σε μικρότερη της αναμενόμενης ελάττωση στην ένταση της δέσμης καθώς διαδίδεται στον ασθενή. Στις περιπτώσεις αυτές, και ανάλογα με την ποσοστιαία συμμετοχή των κατάστάσεων αυτών, γειτονικά τμήματα του ίδιου αντικειμένου μπορεί να έχουν διαφορετική ένταση, μόνο και μόνο λόγω της σχετικής εξασθένησης που μπορεί να προκαλέσει διαφορές στις φαινομενικές τους διαστάσεις ή δομές. Όπως και στις σκιάσεις, είναι σημαντικό να ανασκοπηθούν οι ληφθείσες τομές από την αρχική κατεύθυνση της λήψης, ώστε να καθορισθεί η πιθανή σχετική ενίσχυση ή εξασθένηση της δομής. Σε ορισμένες περιπτώσεις, επιπρόσθετες λήψεις υπό διαφορετική γωνία ξεχωρίζουν τι αποδίδεται σε ψευδοεικόνα (*artefact*) και τι σε παθολογία.

*Προβλήματα διάδοσης:* Εδώ υπάγονται ψευδοεικόνες (*artefacts*) σχετιζόμενες με τη διάθλαση, με είδωλα “δίκην καθρέπτη”, διαταραχές αντήχησης, καθώς και απεικόνισης “παρακείμενων λοβών”. Οι *δ ι α τ α ρ α χ έ ς δ ι ά θ λ α σ η ς* προκαλούνται από μεταβολές στη δέσμη του υπερήχου, και μπορεί να προκαλέσουν σκιάσεις στις παρυφές καμπύλων δομών. Τα “*ε ί δ ω λ α δ ί κ η ν κ α θ ρ ε π τ η*” προκαλούνται από μεγάλες δομές που ανακατευθύνουν την δέσμη των υπερήχων σε διαφορετική κατεύθυνση. Η ηχώ της μετατοπισμένης δέσμης ακολουθεί την αντίστροφη οδό πίσω στο ηχοβολέα, προκαλώντας μετατόπιση της εικόνας. Οι *δ ι α τ α ρ α χ έ ς α ν τ ή χ η σ η ς* οφείλονται σε πολλαπλές εσωτερικές αντηχήσεις που μπορεί να μεταφέρουν δομές σε διαφορετικές θέσεις της εικόνας. Αυτού του είδους οι διαταραχές είναι συχνότερες όταν υπάρχει μεγάλη διαφορά στην ένταση της ηχογένειας ανάμεσα σε δύο γειτονικές δομές. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να εμφανίζονται με μορφή δακτυλιδιών, προσομοιάζοντας κύστεις. *Δ ι α τ α ρ α χ έ ς α π ε ι κ ό ν ι σ η ς π α ρ α κ ε ί μ ε ν ω ν λ ο β ώ ν* έχουν επίσης σαν αποτέλεσμα την απεικόνιση αντικειμένων σε λανθασμένη θέση της εικόνας.

Ένα ελλιπώς διαγραφόμενο ορατό ενδομήτριο σε γυναίκα χωρίς ινομυώματα μπορεί επίσης να οφείλεται σε κάποια παθολογική κατάσταση του ενδομητρίου που το καθιστά ισόηχο με το μυομήτριο [96]. Σημαντικοί περιορισμοί της διακολπικής υπερηχογραφίας προέρχεται επίσης από δυσκολίες και υποκειμενικότητα στην εκτίμηση της “υποηχογενούς άλω” [7]. Η διακολπική υπερηχογραφία πρέπει να εκτελείται κατάλληλα, αναγνωρίζοντας ότι σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών πιθανόν να είναι αδύνατο να ληφθεί τεχνικά αποδεκτή εικόνα του ενδομητρίου [65]. Αποτελεί πιθανά ειρωνεία, ότι σε πείσμα των τεραστίων και συνεχιζόμενων προόδων στην τεχνολογία το μεγαλύτερο ίσως πρόβλημα του διακολπικού υπερηχογραφήματος είναι ότι απαιτεί τόσο εμπειρία για την λήψη της κατάλληλης εικόνας, όσο και για την ερμηνεία της [112].

## **1.5.2. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΡΓΑΣΙΩΝ ΜΗΤΡΑΣ**

### **1.5.2.1. Γενικά**

Ο κολπικός ηχοβολέας παρέχει έναν βαθμό μεγέθυνσης της εικόνας κατά την εκτέλεση του υπερηχογραφήματος, σαν να πραγματοποιούσαμε την εξέταση μέσω χαμηλής ισχύος μικροσκοπίου – “υπερηχομικροσκόπηση” (*Sonomicroscopy*) [65].

Οι περισσότερες παθολογικές ενδομητρικές δομές έχουν εστιακό τρόπο ανάπτυξης. Όπως προαναφέρθηκε, είναι σημαντικό να αποκλεισθεί ότι υπάρχει εστιακή αλλοίωση στην ενδομητρική κοιλότητα, μια και θα πρέπει να αφαιρεθεί υστεροσκοπικά [26,85]. Τυχόν υπερηχογενής γραμμή που περικυκλώνει το κεντρικό ενδομητρικό σύμπλεγμα προσανατολίζει προς ύπαρξη εστιακής ενδοκοιλοτικής παθολογίας, ειδικά όταν η γραμμή αυτή σχετίζεται με την παρουσία κυστικών διαστημάτων εντός του κεντρικού ενδομητρικού συμπλέγματος [120]. Πολυποειδείς σχηματισμοί διαμέτρου μεγαλύτερης των 1,0-2,0 mm μπορούν να προκαλέσουν φαινομενικά διάταση της ενδομητρικής κοιλότητας και εξωτερική λέπτυνση του ενδομητρίου [80].

Οι ενδομητρικές μικρο-υπερηχογενείς εστίες που συχνά προβληματίζουν, συνήθως αντιστοιχούν ιστολογικά σε μικροαποπιτανώσεις, είναι δε σταθερές στο χρόνο και αποτελούν κυρίως τυχαίο εύρημα συσχετιζόμενο με καλοήθεις καταστάσεις [121].

### **1.5.2.2. Ινομύματα**

Τα ινομύματα ή λειομύματα (*fibroids*) αποτελούνται από αλληλοπαρεμβαλλόμενες ίνες από λεία μυϊκά κύτταρα. Αποτελούν τον συνηθέστερο πυελικό όγκο, όντας συχνότερα με την πάροδο της ηλικίας. Περίπου 20-40% των γυναικών ηλικίας άνω των 30 ετών έχουν τουλάχιστον ένα ινομύωμα. Ο αριθμός (συχνότερα πολλαπλά παρά μονήρη) καθώς και το μέγεθός τους ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των ασθενών [74]. Αποτελούν την συχνότερη ένδειξη υστερεκτομής (μέχρι και 30% τέτοιων επεμβάσεων), αν και οι χειρουργικές επεμβάσεις εκπυρήνισης, καθώς και ο αγγειογραφικά καθοδηγούμενος εμβολισμός αντιπροσωπεύουν εναλλακτικές θερα-

πείες. Επιπρόσθετα, αποτελούν μια από τις πέντε συχνότερες αιτίες νοσηλείας από μη συσχετιζόμενα με κύηση γυναικολογικά προβλήματα [104,122].

Μεταξύ άλλων, τα ινομυώματα μπορεί να είναι υποβλεννογόνια, ενδοτοιχωματικά ή υπορορογόνια. Αν και μόνο 5-10% αυτών είναι υποβλεννογόνια, ο τύπος αυτός είναι συνηθέστερα συμπτωματικός, προκαλώντας μητρορραγίες. Τα ενδοτοιχωματικά (ο συχνότερος τύπος) καθώς και τα υπορογόνια, εάν είναι ευμεγέθη μπορεί να προκαλέσουν πιεστικά φαινόμενα στους συνδέσμους ή παρακείμενα όργανα, και να γίνουν έτσι αντιληπτά. Τα ινομυώματα των πλατέων συνδέσμων απεργάζονται συμπτωματολογία πυελικής μάζας. Οξέα συμπτώματα παρατηρούνται όταν τα ινομυώματα παρουσιάζουν συστροφή ή νέκρωση. Με δεδομένη την οιστρογονική εξάρτησή τους, δεν είναι συχνή η πρωτοεμφάνιση ή η εξέλιξη ενός ινομυώματος στην εμμηνόπαυση. Κάθε αύξηση στο μέγεθος ενός γνωστού ινομυώματος μετά την κλιμακτήριο πρέπει να διερευνάται, γιατί σπάνια μαρτυρά σαρκωματώδη εξαλλαγή [74].

Αποτελεί κοινό τόπο ότι μεγάλα ινομυώματα συχνά απεικονίζονται καλύτερα στην διακοιλιακή υπερηχογραφία, μιας και η διακοιλιακή απεικόνιση συχνά αδυνατεί να συμπεριλάβει ολόκληρη την διογκωμένη μήτρα [103]. Εντούτοις, ειδικά όταν ο πυθμένας μιας ευρισκόμενης σε οπίσθια κλίση μήτρας δεν απεικονίζεται ευκρινώς στην διακοιλιακή προσέγγιση η διακοιλιακή υπερηχογραφία προσφέρεται για την εκτίμηση τυχόν παρουσίας ινομυωμάτων [108]. Η αναγνώριση και οριοθέτηση των υποβλεννογόνιων ινομυωμάτων είναι αναγκαία για την αποφυγή λανθασμένα αυξημένων μετρήσεων ενδομητρικού πάχους, όσο και παρερμηνειών στην αξιολόγηση ανωμαλιών της ενδο-μυομητρικής παρυφής [123]. Η υπερηχογραφική απεικόνιση των ινομυωμάτων ποικίλλει, εξαρτώμενη από το μέγεθος, εντόπιση, και ηλικία – υφή του ινομυώματος. Συχνά η μόνη εκδήλωση της παρουσίας ενός ινομυώματος είναι η μεγέθυνση της μήτρας ή η οζώδης παρυφή της. Μπορεί να παρεκτοπίζονται ή να παραμορφώνουν το ενδομητρικό περίγραμμα, ή να μεταβάλλουν την ομοιογενή μέση ηχώ του ενδομητρίου. Είναι μεγάλοι “μιμητές”, υποδυόμενα ενδομητρικούς πολύποδες, ωθητικούς όγκους, ή ακόμη και πλήρες περιεχομένου παχύ έντερο [74].

Ένα υποβλεννογόνιο ινομύωμα είναι διακριτό σαν μια μάζα συνεχιζόμενη με το μυομήτριο και με ηχογένεια παρόμοια μ'αυτό, η οποία προβάλλει στο ενδομήτριο [85]. Κάθε συμπαγής κυκλοτερής δομή μικτής ηχογένειας η οποία εξορμάται από το μυομήτριο διαταράσσοντας την εσωτερική κυκλοτερή μυική στιβάδα προβάλλοντας στην μητριάια κοιλότητα και καλύπτεται από άθικτο επιθήλιο, δυνατόν να αντιπροσωπεύει υποβλεννογόνιο ινομύωμα [107].

Στοιχεία που υποβοηθούν την υπερηχογραφική διάγνωση μπορεί να προκύψουν συσχετίζοντας τα ευρήματα με την φυσική ιστορία των αλλοιώσεων. Όταν υπερτερεί το μυικό στοιχείο, η αλλοίωση απεικονίζεται σαν μια υποηχογενής συμπαγής συγκεντρική μάζα (αναλογεί στο ένα τρίτο των περιπτώσεων) με πολύ μικρή διάδοσιμότητα της υπερηχητικής δέσμης. Η αύξηση της ηχογένειας αντικατοπτρίζει την έναρξη της ινώδους εκφύλισης, με μικροσκοπικές κυστικές περιοχές να λειτουργούν σαν ηχογενείς εστίες, επιτρέποντας την ευκολότερη διέλευση της υπερηχητικής δέσμης. Με την περαιτέρω γήρανση, το ινομύωμα μπορεί να υποστεί κυστική εκφύλιση, απεικονιζόμενο σαν άνηχη περιοχή μεγάλης ακουστικής ενίσχυσης. Μπορεί να υπάρχουν τμήματα με υψηλή ηχογένεια και συσχετιζόμενη ακουστική σκιά από περιοχές ασβεστοποίησης που ποικίλλουν από μικρές εστιακές εναποθέσεις μέχρι εκτεταμένες ασβεστοποιήσεις, που συνηθέστερα απαντούν σε μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες. Συχνά τα ινομύωμα μπορούν να διαγνωσθούν υπερηχογραφικά από την μειωμένη ηχογένεια και την μείωση στην ταχύτητα διάδοσης της υπερηχητικής δέσμης, παρόλο που η ακριβής τους σχέση με την μήτρα είναι συγκεχυμένη. Σε περίπτωση σαρκωματώδους εξαλλαγής, η υπερηχογραφική εικόνα είναι ταυτόσημη με καλοήθεις όγκους. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να αποσαφηνήσει και να επιβεβαιώσει περιπτώσεις οι οποίες δεν είναι πρόδηλες υπερηχογραφικά [74].

Τέλος είναι σκόπιμο να υπενθυμισθεί ότι όχι σπάνια τα ινομύωμα παρουσιάζονται σε συσχέτιση με ενδομητρικό καρκίνο [103].

### **1.5.2.3. Ενδομητρικοί Πολύποδες**

Οι ενδομητρικοί πολύποδες αντιπροσωπεύουν περιοχές υπερβολικής ανάπτυξης αδένων και στρώματος του ενδομητρίου που καλύπτονται από ενδομητρικό επιθήλιο. Οι αλλοιώσεις μπορεί να είναι άμισχες ή μισχωτές, απαντούν συνήθως στον πυθμένα, και σε 20% των περιπτώσεων είναι πολλαπλές [74]. Συχνότερα είναι ασυμπτωματικοί και ανακαλύπτονται τυχαία κατά την διάρκεια υπερηχογραφικής εξέτασης ή χειρουργικής επέμβασης για άλλη αιτία. Όταν είναι συμπτωματικοί, εκδηλώνονται με κολπική αιμόρροια είτε βλεννώδεις εκκρίσεις. Όχι σπάνια, μπορεί να προβάλλουν από το έξω τραχηλικό στόμιο.

Οι πολύποδες υπερηχογραφικά απεικονίζονται συχνά ως εντοπισμένη περιοχή μη ειδικής αύξησης του ενδομητρικού πάχους. Η διακοιλιακή απεικόνιση πιθανόν να είναι χωρίς ευρήματα, ενώ στο συμβατικό διακολπικό υπερηχογράφημα η παρουσία ενός πολύποδα είναι πιθανή εάν υπάρχει εστιακά διατάραξη της ενδομητρικής παρυφής, ή παρουσιάζεται μια υπερηχογενής γραμμή η οποία περιβάλλει το κεντρικό ενδομητρικό σύμπλεγμα, είτε εάν το ενδομήτριο έχει μια σχετικά ομοιογενή ηχογένεια με ή χωρίς κυστικά διαστήματα [74,85]. Κατά άλλους συγγραφείς η ύπαρξη πολυπόδων είναι πιθανή όταν απεικονίζεται ενδοαυλική μάζα που περιβάλλεται από υγρό [124], ενώ η ενδο-μυομητρική παρυφή μπορεί να μην διαταράσσεται [107].

Ο Fleischer [66] αναφέρει ότι μπορεί να περιέχουν διάστικτες κυστικές περιοχές που αντιπροσωπεύουν σχετιζόμενα αδενικά στοιχεία εντός του πολύποδα. Η διενέργεια SIS είναι πιθανά αναγκαία ώστε να επιβεβαιωθεί η αρχική υπερηχογραφική εικόνα και να αναδειχθεί ο μίσχος ενός πολύποδα. Οι Caspi και συν. [125] εισήγαγαν την έννοια της “φωτεινής παρυφής” (*bright edge*) των ενδομητρικών πολυπόδων, η οποία κατ’ αυτούς είναι αξιόπιστος υπερηχογραφικός δείκτης ταυτοποίησης των πολυπόδων. Συγκεκριμένα, η παρουσία ενός πολύποδα υποσημαίνεται από δύο βραχείες υπερηχογενείς γραμμικές αντανakλάσεις οι οποίες παράγονται από την κάθετη διατομή της δέσμης του υπερήχου στο όριο ενδομητρίου – πολύποδα.

Οι ενδομητρικές νεοπλασίες συχνά παρερμηνεύονται σαν πολύποδες, και το αντίθετο, ενώ η διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει επίσης την ενδομητρική υπερπλασία ή τα υποβλεννογόνια ινομυώματα [74,85]. Τέλος, υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν ότι όπως και η ενδομητρική υπερπλασία, και οι ενδομητρικοί πολύποδες μπορεί να αποτελέσουν παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ενδομητρικού καρκινώματος [126-129].

#### **1.5.2.4. Αδενομύωση**

Η αδενομύωση αποτελεί μια όχι ιδιαίτερα σπάνια διαταραχή χαρακτηριζόμενη από παρουσία έκτοπων ενδομητρικών αδένων και στρώματος εντός του μυομητρίου (τουλάχιστον κατά 2,5 mm κάτωθεν της ενδο-μυομητρικής συμβολής υπό την βασική μεμβράνη). Ο όρος “εσωτερική ενδομητρίωση” κρίνεται πλέον αδόκιμος [74,130]. Η διαταραχή αυτή προκαλείται όταν το φυσιολογικό όριο μεταξύ ενδομητρικής βασικής μεμβράνης και μυομητρίου διασπάται, συνήθως σε τραυματισμό, εγκυμοσύνη, ενδομητρίτιδα στην λοχεία, ή καισαρική τομή. Σαν αποτέλεσμα της διάσπασης αυτής, ενδομητρικοί αδένες εισβάλλουν στο μυομήτριο, δημιουργώντας έκτοπους ενδομυομητρικούς αδένες που σχετίζονται με συνοδό μυομητρική υπερτροφία [131].

Δύο ξεχωριστές μορφές, η *διάχυτη* και η *εστιακή* έχουν περιγραφεί. Στην *διάχυτη μορφή*, εστίες αδενομύωσης είναι διεσπαρμένες εντός του μυομητρίου [132,133]. Στην *εστιακή μορφή* παρατηρούνται οζίδια αποτελούμενα από υπερτροφικό μυομήτριο και έκτοπο ενδομήτριο (το αποκαλούμενο *αδενομύωμα*). Η ιστολογική συχνότητα ανεύρεσης αδενομύωσης ποικίλλει από 5-70% ανάλογα με την σειρά, τα ιστολογικά κριτήρια και τον αριθμό των εξετασθεισών τομών [132,134,135]. Μακροσκοπικά, στην αδενομύωση αναγνωρίζεται μια διογκωμένη, σφαιρική ή ασύμμετρη μήτρα χαρακτηριζόμενη από πυκνό ακανόνιστα δεσμιδωτό μυομήτριο με κοιλότητες 0,5 – 10,0 mm. Η νόσος εντοπίζεται συνήθως στον πυθμένα της μήτρας [136].

Η αδενομύωση αποτελεί αίτιο μεγέθυνσης της μήτρας, μητρορραγίας και δυσμηνόρροιας. Η κλινική διάγνωση της αδενομύωσης απαιτεί ισχυρό κλινικό δείκτη



υποψίας λόγω της μη-ειδικής φύσης των συμπτωμάτων, ενώ η παρουσία ινομυωμάτων τα οποία συχνότατα συνυπάρχουν με αδеноμύωση δυσχεραίνει σημαντικά την διαφοροδιάγνωση. Άλλες γυναικολογικές καταστάσεις συνυπάρχουν με την αδеноμύωση σε ποσοστό 36-50% των περιπτώσεων [132]. ενώ έχει διαπιστωθεί ότι ενδομητρική υπερπλασία και καρκίνωμα παρατηρούνται συχνότερα σε γυναίκες με αδеноμύωση, υποσημαίνοντας την πιθανότητα ορμονικών επιδράσεων [131].

Στην διακολπική υπερηχογραφία, η αδеноμύωση αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες ψευδώς θετικής και ψευδώς αρνητικής διάγνωσης ινομυωμάτων, ενώ αντιπροσωπεύει τη συχνότερη τελική διάγνωση σε γυναίκες με ανακριβείς υπερηχογραφικές εκθέσεις για ινομυώματα [104]. Συνήθως παρατηρείται απλά διάχυτη αύξηση στο μέγεθος της μήτρας, χωρίς μεταβολή της ηχοδομής ή του ενδομητρικού περιγράμματος. Η εστιακή αδеноμύωση διαγιγνώσκεται όταν μια πτωχά καθορισμένη περιοχή παθολογικής ηχοδομής ανιχνεύεται μέσα στο μυομήτριο (αυξημένης ή μειωμένης ηχογένειας, περιλαμβάνοντας μυομητρικές κύστεις) [74]. Μια διαταραγμένη και ετερογενής μυομητρική ηχοδομή, αλλαγές στην 'υποενδομητρική άλω', ασαφώς περιγεγραμμένη εστία παθολογικής μυομητρικής ηχοδομής, καθώς και μια σφαιρική ή ασύμμετρη μήτρα μπορεί να οφείλονται σε αδеноμύωση [137,138]. Η παρουσία ετερογενών ζωνών στο μυομήτριο είναι επίσης ενδεικτική αδеноμύωσης [138]. Η σαφήνεια της απεικόνισης του ενδομητρίου δεν σχετίζεται απαραίτητα με την βαρύτητα της αδеноμύωσης [131].

Η υπερηχογραφική διάκριση της αδеноμύωσης από τα ινομυώματα έχει περιγραφεί από τους Fedele και συν. [138] που θεωρούν ότι η παρουσία ενός ετερογενούς – ανομοιογενούς εστιακού οζιδίου με δυσδιάκριτα όρια και κυστικά διαστήματα είναι δηλωτικά αδеноμυώματος. Διάχυτη παθολογία της μήτρας στην απουσία ινομυωμάτων στην διακολπική υπερηχογραφία υποδηλώνει αδеноμύωση [131]. Η διακολπική υπερηχογραφία μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική με τη μαγνητική τομογραφία για την διάγνωση της αδеноμύωσης σε γυναίκες χωρίς ινομυώματα, εντούτοις η δεύτερη φαίνεται να υπερέχει στην παρουσία τους [136]. Ειδικά σε γυναίκες όπου

υπάρχει ήδη κλινική υποψία αδеноμύωσης, η διακολπική υπερηχογραφία μπορεί να απότελέσει το πρωταρχικό μέσο διερεύνησης [139].

#### **1.5.2.5. Πυόμητρα - Ενδομητρικές Συλλογές**

Η ανεύρεση συλλογών ενδομητρικού υγρού στην διακολπική υπερηχογραφία παραδοσιακά αποτελούσε δυσοίωνα σημείο πιθανά σχετιζόμενο με κακοήθεια, και έχει συζητηθεί εκτενώς με αλληλοσυγκρουόμενα συχνά άρθρα [140-143]. Αρχικά οι Breckenridge και συν. [140] υποστήριξαν ότι στο 94% των ασθενών με συλλογές ενδομητρικού υγρού συνυπήρχε ενδομητρικό ή τραχηλικό καρκίνωμα. Λίγα χρόνια αργότερα οι McCarthy και συν. [141] επισημαίνουν ότι ακόμη και οι συχνότερες καλοήθειες ενδομητρικές διαταραχές μπορεί να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη ενδομητρικού υγρού. Ο Goldstein [144,145] διατύπωσε νωρίς τη θέση ότι η συλλογή ενδομητρικού υγρού στην μετεμηνόπαυση είναι συχνότερα διίδρωμα αποδιδόμενο σε τραχηλική στένωση (που συχνά αποτελεί έκφραση υπάρχουσας ατροφίας του τραχηλικού καναλιού στα πλαίσια μιας γενικευμένης ατροφίας των έσω γεννητικών οργάνων [146], και πρότεινε ότι το σημαντικό δεν είναι το υγρό από μόνο του, αλλά το πάχος και οι χαρακτήρες του περιβάλλοντος ενδομητρίου. Ένδειξη διερεύνησης και ιστολογικής τεκμηρίωσης για τον Goldstein αποτελεί ένα ύποπτο ενδομήτριο που πιθανόν περιβάλλει το ενδομητρικό υγρό, ενώ στην περίπτωση ανεύρεσης συλλογής στην παρουσία ομαλού και λεπτού “μη υπόπτου” ενδομητρίου, συμβουλεύει να επαναλαμβάνεται υπερηχογράφημα ελέγχου μετά τρίμηνο.

Στο πνεύμα αυτό κινήθηκαν και άλλοι συγγραφείς [4,147] Σε πρόσφατο άρθρο, οι Schmidt και συν. [146] τονίζουν τη σημασία της αξιολόγησης της ενδομητρικής μορφολογίας όταν διαπιστώνονται συλλογές, ιδιαίτερα της συμμετρίας και της ομαλότητας της παρυφής του ενδομητρίου, παράλληλα με το ενδομητρικό πάχος. Η παρουσία υπερηχογενούς υγρού (το οποίο μπορεί να είναι αίμα ή πύον) είναι εντούτοις παθολογική και χρήζει διερεύνησης [26].

Έχουν εντούτοις διατυπωθεί και αντίθετες απόψεις: Οι Zalel και συν. [148] και οι Krissi και συν. [149] αναφέρουν περιπτώσεις ενδομητρικού καρκινώματος σε συνδυασμό με ενδομητρικό υγρό και ελάχιστο πάχος ενδομητρίου (3.0 & 2.0 mm αντίστοιχα), και οι δύο συμπεραίνουν ότι η ιστολογική τεκμηρίωση είναι αναγκαία επί υπάρξεως ενδομητρικού υγρού, ανεξαρτήτως ενδομητρικού πάχους. Η διερεύνηση των ενδομητρικών συλλογών με διακολλπική υπερηχογραφία έχει κατεξοχήν ένδειξη, καθώς η εκτέλεση υστεροσκόπησης στην παρουσία πυόμητρας είναι δυνητικά επικίνδυνη (λόγω τεχνικών δυσκολιών και κινδύνων διασποράς φλεγμονώδους υλικού) και πρέπει να αποφεύγεται [150].

Είναι σκόπιμο να τονισθεί ότι η παρουσία ενδομητρικού υγρού βελτιστοποιεί την απεικόνιση του ενδομητρίου, μια κατάσταση την οποία κάποιοι συγγραφείς έχουν προσομοιάσει με “αυτόματη” υπέρηχο-υστερογραφία [146]. Τέλος, κατά σύμβαση, όταν πιστοποιείται η παρουσία υγρού στην ενδομητρικής κοιλότητας, η μέτρηση του ενδομητρικού πάχους περιλαμβάνει μόνο τις δύο εκατέρωθεν ενδομητρικές επιφάνειες και εξαιρεί το υγρό [96,151,152].

#### **1.5.2.6. Ατροφία Ενδομητρίου**

Η σημασία του ατροφικού ενδομητρίου είναι κεφαλαιώδης, καθώς αδιαμφισβήτητα αποτελεί την κύρια αιτία παθολογικής μετεμμηνοπαυσιακής αιμόρροιας [18,153], αποδιδόμενη σε αιμορραγική εξέλκωση του επιθηλίου [154,155]. Η ατροφία του ενδομητρίου παρατηρείται σημαντικά συχνότερα σε όσες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν λαμβάνουν ΘΟΥ [156].

Οι Goldstein και συν. [153] επεσήμανε νωρίς ότι η απουσία ικανού ενδομητρικού ιστού στην διακολλπική υπερηχογραφία (πάχος ενδομητρίου < 5,0 mm) επί μετεμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας σχετίζεται κατά κανόνα με ιστολογική διάγνωση ανεπαρκούς προς εκτίμηση υλικού. Οι Granberg και συν. [157] αναφέρουν ότι το μέσο ενδομητρικό πάχος σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία και ιστοπαθολογική διάγνωση ατροφίας είναι 3,4 mm. Παρόμοιες απόψεις απηχούν και άλλα

άρθρα [4,56,151] που συμφωνούν ότι στην ατροφία το ενδομητρικό πάχος κυμαίνεται σε πολύ στενό φάσμα, θεωρούν δε ότι όταν το ενδομητρικό πάχος είναι μικρότερο των 3,0 - 4,0 mm, δεν υπάρχει ανάγκη για ανατομορφολογική διερεύνηση, καθώς όλες οι περιπτώσεις συσχετίζονται με ενδομητρική ατροφία.

Εντούτοις, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υποτροπιάζουσα κολπική αιμόρροια, ο συνδυασμός πεπαχυσμένου ενδομητρίου και ιστολογικής διάγνωσης ατροφίας συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο για ενδομητρικό καρκίνο ή ατυπία [35]. Δηλαδή, όταν το ενδομήτριο ελέγχεται υπερηχογραφικά πεπαχυσμένο και η ιστοπαθολογική έκθεση αναφέρει ατροφικό ενδομήτριο σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία, πρέπει να γίνει υπερηχοστερογραφία, είτε υστεροσκοπικά καθοδηγούμενη βιοψία για να ληφθεί η ορθή διάγνωση. Το ίδιο πιθανώς πρέπει να γίνει όταν η βιοψία του ενδομητρίου δεν αναδεικνύει επαρκή ιστό για διάγνωση στην παρουσία παχυσμένου ενδομητρίου,  $\geq 8,0$  mm [35].

Αντίθετα με τις άλλες περιπτώσεις ατροφίας που χαρακτηρίζονται από χαμηλές τιμές ενδομητρικού πάχους, η κυστική ατροφία, συχνά συνδεδεμένη με λήψη ταμοξιφένης, αποτελεί αιτία φαινομενικής αύξησης του ενδομητρικού πάχους και ανεπαρκούς ιστολογικού υλικού μετά απόξεση. Εδώ, πολλαπλές ηχοανακλαστικές παρυφές δημιουργούνται εντός περιοχών μικροσκοπικής κυστικής εκφύλισης [97].

#### **1.5.2.7. Ενδομητρική Υπερπλασία**

Η ενδομητρική υπερπλασία (βλ. και Ενότητα 1.3.) αντιπροσωπεύει συχνή αιτία κολπικής αιμόρροιας στην περί- και μετεμμηνόπαυση και προκαλείται από μη αντισταθμιζόμενη οιστρογονική διέγερση [74]. Τυχόν παραγωγικά ενδομήτρια, αν και δεν είναι εξ ορισμού παθολογικά, εντούτοις δεν απαντώνται τυπικά στην εμμηνόπαυση [112].

Στην υπερηχογραφία η υπερπλασία παρουσιάζεται σαν εκσεσημασμένη ενδομητρική λωρίδα συνήθως ομοιογενής σε υφή, ή σαν πεπαχυσμένο, έντονα ανακλαστικό και καλώς περιγεγραμμένο ενδομητρικό περίγραμμα, και πιθανόν να μην

είναι διαφοροδιαγνώσιμη από ενδομητρικό πολύποδα ή καρκίνωμα, ακόμη και στην διακολπική απεικόνιση [74,158]. Οι Fistonc και συν. [159] δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά στο ενδομητρικό πάχος μεταξύ των ομάδων της υπερπλασίας και του καρκινώματος σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία. Οι Varner και συν. [160] μελετώντας μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ή χωρίς κολπική αιμόρροια, διαπιστώνουν ότι σε μετρούμενο πάχος ενδομητρίου 5,0 – 8,0 mm, το παραγωγικό ενδομήτριο δεν μπορεί να ξεχωρίσει από το αντίστοιχο υπερπλαστικό, η ακόμη και ένα αρχόμενο καρκίνωμα.

Με δεδομένη την σχετικά συχνή (μέχρι ποσοστού 50%) συνύπαρξη υπερπλασίας με ενδομητρικό καρκίνο, είναι αυτονόητο ότι η διακολπική υπερηχογραφία συχνά αδυνατεί να αναδείξει τον ενδομητρικό καρκίνο σε ένα υπόστρωμα υπερπλαστικού ενδομητρίου [51].

#### **1.5.2.8. Ενδομητρικός Καρκίνος**

Το σημείο που “προδίδει” την παρουσία ενδομητρικού καρκινώματος στην υπερηχογραφία, δεν είναι απλώς μια πάχυνση του ενδομητρίου, αλλά συνολικότερα η επισήμανση εστιακών ανωμαλιών και ηχογενών εστιών στο ενδομήτριο ή το μυομήτριο, είτε και η σύστοιχη μυομητρική παραμόρφωση [74,161]. Μπορεί επίσης να διαπιστωθούν εικόνες ανώμαλης περιοχής υψηλής αντανάκλασης με απώλεια της υποηχογενούς περιφερικής άλω [158]. Μετρούμενο ενδομητρικό πάχος > 15,0 mm είναι ιδιαίτερα ενδεικτικό ενδομητρικής κακοήθειας, αν και σπάνια τυχόν ενδομητρικοί πολύποδες μπορεί να αποτελούν το ανατομικό υπόβαθρο ενδομητρίων με πάχος > 15,0 mm [96]. Το μέσο πάχος ενδομητρίου μιας μεγάλης σειράς 759 ενδομητρικών καρκινωμάτων έφτανε τα 20,0 mm [162].

Τα περισσότερα ενδομητρικά καρκινώματα είναι διάχυτα ή εστιακά υπερηχογενή, όμως το 10-15% μπορεί να είναι ισοηχογενή [74]. Ποιοτικοί δείκτες έχουν επίσης προταθεί σαν ενδεικτικοί κακοήθειας, όπως η συσσώρευση υγρού στην ενδομητρική κοιλότητα, και η ανωμαλία της ενδο-μυομητρικής παρυφής [96]. Δεδομένου ότι

ένα καρκίνωμα μπορεί να είναι διεσπαρμένο σε ολόκληρη την ενδομητρική κοιλότητα είτε να παραμένει περιορισμένο σε έναν πολύποδα, όγκοι οι οποίοι περιορίζονται σε έναν πολύποδα ή σε μια μικρή περιοχή του ενδομητρίου μπορεί να διαλάβουν επί μακρό [65]. Γενικά, μη διαγνωστικές υπερηχογραφικές εικόνες είναι συχνές σε ενδομητρικές κακοήθειες ή προκακοήθειες, και σε περίπτωση που δεν διαγραφεί ολόκληρη η ενδομητρική κοιλότητα η εξέταση θα πρέπει να χαρακτηριστεί μη διαγνωστική [163]. Σε γυναίκες δηλαδή στις οποίες το ενδομήτριο δεν μπορεί να μετρηθεί, ο ενδομητρικός καρκίνος είναι συνηθέστερος [26]. Προχωρημένες νεοπλασίες είναι ευκολότερο να διαγνωσθούν από τις αρχόμενες [85] επειδή συχνά στην παρουσία διηθητικού καρκινώματος η ενδομητρική κοιλότητα απεικονίζεται δύσκολα [164].

Εάν υπάρχει τραχηλική στένωση, κατάσταση συχνή στην μετεμμηνόπαυση, πιθανότατα δεν εμφανίζεται κολπική αιμόρροια, το πρωταρχικό σύμπτωμα ενδομητρικής κακοήθειας. Εντούτοις, εάν μια ενδομητρική κακοήθεια αιμορραγήσει στην παρουσία τραχηλικής στένωσης, κατά την υπερηχογραφική εξέταση αυτό θα φανεί σαν “αυτόματη υπερηχο-υστερογραφία”, δεδομένου ότι το αίμα έχει πυκνότητα υγρού και τονίζει τα υπερηχογραφικά ευρήματα [65].

Οι Weber και συν. [165] μελετώντας ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου διαπίστωσαν σαφή αύξηση του ενδομητρικού πάχους και ετερογένεια της ενδομητρικής δομής, με ανώμαλο και πτωχά διαγεγραμμένο περίγραμμα. Στις περιπτώσεις όπου η υπερηχογραφία υπερεκτίμησε την μυομητρική διήθηση, αναδείχθηκε ιστολογικά συνυπάρχουσα αδеноμύωση ή ινομύωμα. Αντίθετα, όταν η μυομητρική διήθηση είχε υποεκτιμηθεί, ιστολογικά τεκμηριώθηκε πολύ αρχόμενο διηθητικό καρκίνωμα, συνυπάρχουσα αδеноμύωση, είτε βλεννώδης τύπος ενδομητρικού καρκινώματος με διήθηση του έξω ημίσεος του μυομητρίου. Οι Fleischer και συν. [66,166] σημειώνουν ότι η διατήρηση της υποενδομητρικής άλω συνήθως υποδηλώνει επιφανειακή επέκταση του νεοπλασματος, ενώ η διάσπαση ή η απουσία της είναι δηλωτική εν τω βάθει διήθησης. Η διήθηση δηλαδή πιθανολογείται από την απώλεια της ομοιομορφίας της “υποηχογενούς άλω”, με τους διηθητικούς όγκους να διαταράσσουν την ακε-

ραιότητα του υποηχογενούς εσώτερου μυομητρίου, ενώ οι μη διηθητικοί όγκοι το αφήνουν ανέπαφο [7]. Προβλήματα στην αποτίμηση της διαταραχής της “υποηχογενούς άλω” μπορούν να ανακύψουν όταν η τελευταία είναι δυσδιάκριτη, ή όταν το μυομήτριο ενισχύεται έντονα λόγω μυικής ατροφίας. Συνεπώς η εκτίμηση της πιθανής διήθησης πρέπει να γίνεται προσεκτικά επί ογκώδους καρκινικής νόσου είτε όταν το μυομήτριο είναι ιδιαίτερα λεπτό (< 10,0 cm) [80].

Στο ενδομητρικό καρκίνωμα Σταδίου II συνυπάρχει τραχηλική διήθηση, με αντίστοιχα πενιχρότερη πρόγνωση. Η επινέμεση του τραχήλου υποσημαίνεται από την ασάφεια απεικόνισης της ενδομητρικής άλω προς το τραχηλικό κανάλι [167]. Η διήθηση είναι δύσκολο να εκτιμηθεί όταν η μήτρα είναι ινομυωματώδης ή πολύ ευμεγέθης [37,167-169]. Κατά γενική συναίνεση το διακολπικό υπερηχογράφημα δεν είναι εξίσου ακριβές με την μαγνητική τομογραφία στην ανίχνευση τραχηλικής συμμετοχής [170]. Η υστέρηση του πρώτου αφορά περισσότερο στην αδυναμία ανίχνευσης της διήθησης (ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα) παρά στην υπερεκτίμηση της τραχηλικής συμμετοχής (ψευδώς θετικά αποτελέσματα) [171].

Η αξιόπιστη εκτίμηση της μυομητρικής διήθησης παρέχει προεγχειρητικά πληροφορίες για τον σχεδιασμό της επέμβασης, ή για εξατομικευμένη ακτινοθεραπεία [4]. Η δυνατότητα σταδιοποίησης του ενδομητρικού καρκίνου με την χρήση της διακολπικής υπερηχογραφίας έχει απασχολήσει εκτενώς την βιβλιογραφία. Σε μελέτες που συγκρίνουν την υπερηχογραφική με την διεγχειρητική σταδιοποίηση η ευαισθησία και η ειδικότητα της διακολπικής υπερηχογραφίας στην αποτίμηση της μυομητρικής διασποράς για ενδομητρικό καρκίνωμα Σταδίου I είναι περίπου 90% και 50% αντίστοιχα, τα ανάλογα ποσοστά για εν τω βάθει μυομητρική διήθηση είναι 85% και 65% αντίστοιχα [41,74]. Η απομακρυσμένη διασπορά, πέραν του ορογόνου δεν πιστοποιείται αξιόπιστα από την υπερηχογραφία [41,66,172]. Επιπλέον, “προκακοήθεις” καταστάσεις, όπως τα ινομύματα ή η αδενομύωση μπορεί να παραμορφώσουν το πρότυπο της μυομητρικής ηχοδομής και να περιπλέξουν την εκτίμηση του βαθμού της διήθησης.

Τέλος, οι Wang και συν. [40] ορθά επισημαίνουν ότι ένα λεπτό ή δυσδιάκριτο ενδομητρικό περίγραμμα δεν αποκλείει αξιόπιστα τον ενδομητρικό καρκίνο Τύπου II, ειδικά όταν συνδυάζεται και με άλλες υπερηχογραφικές ανωμαλίες.

#### **1.5.2.9. Σαρκώματα Μήτρας**

Με την εξαίρεση ορισμένων ωοθηκικών νεοπλασμάτων, τα σαρκώματα της μήτρας αντιπροσωπεύουν την πλέον θανατηφόρα ομάδα γυναικολογικών κακοηθειών, αν και ευτυχώς η επίπτωση τους δεν υπερβαίνει τις 2/100.000 γυναίκες [173]. Η ταξινόμηση των σαρκωμάτων γίνεται σύμφωνα με τον κυτταρικό τύπο και την προέλευση του ιστού από τον οποίο προέρχονται. *Ομόλογα* είναι εκείνα που προέρχονται από ιστούς που απαντώνται φυσιολογικά στην μήτρα, ενώ *Ετερόλογα* όσα απαρτίζονται από ιστούς που δεν ανευρίσκονται στην μήτρα. Ανάλογα με το πλήθος των κυτταρικών τύπων που διαθέτουν, χαρακτηρίζονται αντίστοιχα ως *Αμιγή* ή *Μεικτά* [17,173,174]. Στην κλινική πράξη τα συχνότερα απαντώμενα σαρκώματα σε σειρά συχνότητας είναι ο Ομόλογος ή Ετερόλογος Μεικτός Μυλλέρειος όγκος, το Λειομυοσάρκωμα, και το Ενδομητρικό Στρωματικό Σάρκωμα [17,173].

Βέβαιη διάγνωση σαρκωμάτων που στηρίζεται αποκλειστικά στην υπερηχογραφία είναι πιθανά ανέφικτη, δεδομένου ότι οι όγκοι αυτοί παρουσιάζουν μη ειδικά ευρήματα, όπως πολυποειδείς ενδομητρικές ή εξαρτηματικές μάζες, ή ενδο – μυομητρική πάχυνση [175]. Η απουσία τυπικού ηχομορφολογικού προτύπου, θα πρέπει να αναζητηθεί τόσο στην σπανιότητα της ομάδας αυτής νεοπλασμάτων σαν συνόλου, όσο και στην μεγάλη ιστολογική ετερογένεια των υπότυπων που την απαρτίζουν. Σε γενικές γραμμές, στην υπερηχογραφία της κλίμακας του γκρι (*gray scale*) τα σαρκώματα προκαλούν διάχυτη εκσεσημασμένη αύξηση του μεγέθους της μήτρας, ενώ ο όγκος τείνει να είναι υπερηχογενής με περιοχές κυστικής νέκρωσης [176].

Οι Salem και Wilson [177] προσομοιάζουν την υπερηχογραφική εμφάνιση των σαρκωμάτων με εκείνη ταχέως αυξανόμενων ή εκφυλισθέντων ινομυωμάτων, εκτός εάν υπάρχουν ενδείξεις τοπικής διήθησης ή απομακρυσμένων μεταστάσεων.



Οι Richenberg και Cooperberg [74] παρόμοια επισημαίνουν την απουσία τυπικών υπερηχογραφικών ευρημάτων στα σαρκώματα της μήτρας: τα εξαλλαγέντα ινομυώματα έχουν συχνά πανομοιότυπη εμφάνιση με εκείνη καλοήθων όγκων. Μπορεί να είναι ευμεγέθη, να έχουν ανομοιογενείς ή κυστικές περιοχές υπερηχογραφικά, και να μην είναι διακριτά από καλοήθη νόσο.

Δεδομένα για τις ποικίλλουσες υπερηχογραφικές μορφές αντλούνται κυρίως από αναφορές μεμονωμένων περιστατικών της βιβλιογραφίας, όπου τα σαρκώματα εμφανίζονται είτε ως καλώς περιγεγραμμένη μάζα της μήτρας με ετερογενείς συμπαγείς και κυστικές περιοχές και κεντρική καμπυλόγραμμη αβεστοποίηση [178], είτε ως μη ειδική πάχυνση ενδομητρίου [179], είτε σαν κυστική αλλοίωση με πολλαπλές κοιλότητες, πιθανή παρουσία διαφραγμάτων και ασαφή όρια [180], αβεστοποιημένη μάζα της μήτρας με παρουσία ασκίτη [181], ή τέλος σε περίπτωση στρωματικού σαρκώματος, σαν μυομητρικές σύνθετες κυστικές μάζες με ομαλά όρια που περιέχουν οζώδεις συμπαγείς περιοχές, κυστικά διαστήματα και παχέα διαφράγματα, είτε πολλαπλά μικρά μυομητρικά οζίδια με υποηχογενές περιφερικό δακτύλιο, πιθανώς με κεντρικά τοποθετημένες κυστικές περιοχές [182].

### **1.5.3. ΠΑΧΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ**

#### **1.5.3.1. Γενικά**

Το ενδομητρικό πάχος καθορίζεται σαν η απόσταση από τις εγγύς έως τις άπω παρυφές μεταξύ της υποηχογενούς άλω η οποία περιβάλλει το ενδομήτριο (η οποία αντιστοιχεί στην συμπαγή και σχετικά ανάγγεια εσωτερική στιβάδα του μυομητρίου), και στην περισσότερο υπερηχογενή διπλή ενδομητρική στιβάδα [183]. Κατά σύμβαση μετράται και αναφέρεται το συνδυασμένο πάχος της διπλής στιβάδας του πρόσθιου και οπίσθιου τοιχώματος (σε επιμήκη τομή του ενδομητρίου, χωρίς να υπολογίζεται τυχόν παρόν υγρό), στο ευρύτερο τμήμα του ενδομητρίου, πλησίον του πυθμένα, από βασική στιβάδα έως βασική στιβάδα σαν το συνολικό άθροισμα [65,112]. Συνεπώς, ο όρος “ενδομητρικό πάχος” ουσιαστικά αναφέρεται σε δύο

“ενδομήτρια” [184]. Η μέτρηση δεν πρέπει να περιλαμβάνει τυχόν ψευδοεικόνες (*artefacts*) από οπίσθια ενίσχυση [74]. Η υποηχογενής άλως η οποία περιβάλλει ενίοτε το ενδομήτριο δεν πρέπει να περιλαμβάνεται στις μετρήσεις [26,65]. Η βιβλιογραφία συμφωνεί ότι πρέπει να πραγματοποιούνται τουλάχιστον τρεις επαναληπτικές μετρήσεις του πάχους, και η τελική τιμή να προκύπτει από τον μέσο όρο τους.

Το μέσο ενδομητρικό πάχος στην μετεμμηνόπαυση είναι κατά πολύ λεπτότερο εκείνου των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Μια πάχυνση του ενδομητρίου είναι πιθανόν να οφείλεται σε υποβόσκουσα παθολογία, και κατά τις παλαιότερες μελέτες [100], όσο παχύτερο είναι το ενδομήτριο, τόσο αυξημένη η πιθανότητα σοβαρής παθολογίας. Το ενδομητρικό πάχος αυξάνεται προοδευτικά από το φυσιολογικό ενδομήτριο, στις καλοήθεις αλλοιώσεις, πολύποδες, και άτυπες αλλοιώσεις, εντούτοις υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη [152]. Η σωματοδομή της γυναίκας επιδρά επίσης στο ενδομητρικό πάχος, με τις πιο μεγαλόσωμες ασθενείς να έχουν τιμές αυξημένες κατά 1,0-2,0 mm [80], ενώ ακόμη και η παρουσία υπερβολικής ποσότητας βλέννης στον ενδομητρικό αυλό, που συνήθως αποτελεί φυσιολογική κατάσταση, ίσως απεικονισθεί ως παχυσμένο ενδομήτριο [97].

Στην απουσία παθολογίας ή οιστρογονικής επίδρασης, το ενδομήτριο περιορίζεται σε μια μονόστιβη κυτταρική μεμβράνη, ελάχιστους υποεπιθηλιακούς αδένες, και την βασική στιβάδα, η οποία σπάνια υπερβαίνει το 1,0 mm στο σχετικά συρρικνωμένο μονιμοποιημένο ιστολογικό παρασκευάσμα της μετεμμηνοπαυσιακής μήτρας. Εντούτοις οι μετρήσεις αυτές αφορούν ιστολογικά παρασκευάσματα, και οι υπερηχογραφικές μετρήσεις *in vivo* είναι πάντοτε μεγαλύτερες παρασκευασμάτων από πρόσφατα υστερεκτομηθείσες μήτρες [109,163], πιθανώς λόγω της παρουσίας της ενδοκοιλιακής παρυφής (*κεντρική ηχώ*), όπως επίσης και του διευρυμένου αγγειακού δένδρου. Συνεπώς οι υπερηχογραφικές μετρήσεις αντιπροσωπεύουν γενναιόδωρες αποτιμήσεις του ιστολογικού υποστρώματος [92]. Οι μετρήσεις της διακολπικής υπερηχογραφίας μπορεί να διαφέρουν περισσότερο από 2,0 mm ακόμη και στο 33% των εξεταζόμενων γυναικών, με μια πρόδηλη τάση της τελευταίας να

υπερεκτιμά το ενδομητρικό πάχος. Η διακολπική υπερηχογραφία μπορεί να χαρακτηρίσει λανθασμένα ένα παχυσμένο ενδομήτριο ως λεπτό στο 8% των περιπτώσεων, και να παρερμηνεύσει ένα λεπτό ενδομήτριο ως παχυσμένο μέχρι και στο 15% [185]. Ένας πιθανός μηχανισμός ο οποίος μπορεί να προκαλεί παχύ ενδομήτριο το οποίο δεν αποδίδεται σε οιστρογονικό ερεθισμό, είναι μια χρόνια μη ειδική φλεγμονή [91].

Με την προϋπόθεση επαρκούς εκπαίδευσης [186], η μέτρηση του ενδομητρικού πάχους παρουσιάζει καλή επαναληψιμότητα, τόσο μεταξύ του ίδιου εξεταστή όσο και μεταξύ διαδοχικών εξεταστών [115,163,187,188]. Η μέση τιμή ενδομητρικού πάχους των 3,2 mm αποτελεί καλή προσέγγιση για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς κολπική αιμόρροια [126,184,189-191]. Στην βιβλιογραφία διαπιστώνει κανείς μια πληθώρα κατώφλιων – ουδών ενδομητρικού πάχους τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί σαν ένδειξη περαιτέρω διερεύνησης. Αναμφίβολα υπάρχει ένας συμβιβασμός μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας [87,98,99,192]. Σχηματικά, όσο χαμηλότερος είναι ο ουδός ενδομητρικού πάχους που έχει προεπιλεγεί ως κατώφλιο, τόσο λιγότερες περιπτώσεις ενδομητρικού καρκίνου θα διαφύγουν, με αντίτιμο όμως την παραπομπή σε περαιτέρω έλεγχο σαφώς μεγαλύτερου πληθυσμού γυναικών χωρίς καρκίνο. Υψηλότερη τιμή κατώφλιου ασφαλείας ενδομητρικού πάχους οδηγεί σε απώλεια περισσότερων περιστατικών καρκίνου, περιορίζοντας όμως παράλληλα τον αριθμό των γυναικών που μη έχοντας καρκίνο θα παραπεμφθούν για περαιτέρω έλεγχο.

Από τις αρχές της προηγούμενης δεκαετίας, οπότε οι τεχνικές δυνατότητες της διακολπικής υπερηχογραφίας αναπτύχθηκαν σε ικανοποιητικό βαθμό και το θεωρητικό υπόβαθρο της μέτρησης του ενδομητρικού πάχους είχε ήδη τεθεί [154,155] αναπτύχθηκε μια ιδιαίτερα ογκώδης βιβλιογραφία που επιχείρησε μάλλον επιτυχώς, αλλά και με αρκετές αντιφάσεις να θέσει κοινώς αποδεκτά όρια – κατώφλια τιμών φυσιολογικού ενδομητρικού πάχους, αποσκοπώντας σε διαμόρφωση αξιόπιστων διαγνωστικών αλγόριθμων για τον αποκλεισμό ενδομητρικού καρκίνου.

Η σχετικά πρόσφατη μεταανάλυση των *Gupta και συν.* [94] πραγματεύεται το τεράστιο αυτό συγγραφικό έργο αξιολογώντας το κριτικά. Οι συγγραφείς συμπε-

ραίνουν ότι το όριο των 5,0 mm αποκλείει την ενδομητρική παθολογία με ικανοποιητική σιγουριά, μειώνοντας τον κίνδυνο νόσου κατά 84%.

Φαίνεται να υπάρχει σήμερα ομοφωνία στο ότι ο κίνδυνος ενδομητρικού καρκίνου σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία και ενδομήτριο μετρούμενο  $\leq 4,0$  mm είναι μικρότερος του 1% [18,30,35,162,192,193]. Ενδομητρική παθολογία αναδεικνύεται σε 60%-80% των γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία και ενδομήτριο  $\geq 5,0$  mm [31,85, 115,162,194], και σε 3-14% αυτών με ενδομήτριο  $\leq 4,0$  mm [31,87,115,152,162,168,194,195]. Παραθέτουμε στη συνέχεια παρατηρήσεις από σταχυολόγηση επίλεκτων άρθρων, με κύριο σκοπό να κατανοηθεί ο στοχαστικός – πιθανολογικός χαρακτήρας της έννοιας του ενδομητρικού πάχους και να γίνουν αντιληπτά τόσο τα ερωτήματα στα οποία απάντησε η παράμετρος αυτή, όσο και τα νέα ζητήματα τα οποία δημιούργησε.

Οι Smith–Bindman και συν. [192] δημοσίευσαν το 1988 μια πολυσυζητημένη μετα-ανάλυση με ισχυρή στατιστική τεκμηρίωση, η οποία αποτελεί ακόμη και σήμερα μελέτη αναφοράς. Συνολικά διαπίστωσαν ότι μετά από ένα “αρνητικό” διακολπικό υπερηχογράφημα (ενδομήτριο  $\leq 4,0$  mm) ο κίνδυνος για ενδομητρικό καρκίνο ελαττώνεται κατά 90%, ανεξάρτητα από την λήψη ΘΟΥ. Με χρήση του κατωφλίου των 5,0 mm για τον χαρακτηρισμό ενός ενδομητρίου ως παθολογικού, θα ανιχνευθεί το 96% των γυναικών με ενδομητρικό καρκίνο, με ποσοστό ψευδώς θετικών (1 – ειδικότητα) 39%. Ο κίνδυνος μη αναγνώρισης ενδομητρικού καρκίνου με στρατηγική αναμονής επί ενδομητρίου  $\leq 4,0$  χιλιοστών θα ήταν κατά τις συγγραφείς 2–6%. Στατιστικά, μια γυναίκα με κίνδυνο για ενδομητρικό καρκίνο πριν την εκτέλεση διακολπικού υπερηχογραφήματος 1%, που αντιστοιχεί με αυτό ασθενούς υπό ΘΟΥ που εμφανίζει παθολογική μητρορραγία, θα ελαττώσει τον κίνδυνό της στο 0,1% μετά ένα φυσιολογικό υπερηχογράφημα. Αντίστοιχα, μια γυναίκα με κίνδυνο ενδομητρικού καρκίνου πριν την εκτέλεση διακολπικού υπερηχογραφήματος 10%, (αντιστοιχεί στον κίνδυνο σε γυναίκα με παθολογική μητρορραγία που δεν χρησιμοποιεί ΘΟΥ), θα

ελαττώσει τον κίνδυνό της στο 1% μετά μια φυσιολογική εξέταση. Το ποσοστό ψευδώς θετικών ευρημάτων (δηλαδή η αναλογία γυναικών με φυσιολογικά ιστολογικά ευρήματα και ενδομήτριο  $\geq 5,0$  mm), ήταν υψηλότερο μεταξύ γυναικών υπό ΘΟΥ (23%) από τις μη λαμβάνουσες ΘΟΥ (8%).

Οι Sheikh και συν. [151] επισήμαναν ότι στην παρουσία κολπικής αιμόρροιας, πάχος ενδομητρίου  $> 5,0$  mm μπορεί να συσχετίζεται με οποιοδήποτε τύπο ιστού: αδρανής, παραγωγικό, υπερπλασία, πολύποδες ή καρκίνο, ενώ τυχόν υπερπλασίες ή νεοπλασίες δεν μπορούν να αποκλεισθούν επί ενδομητρίου  $< 4,0 - 5,0$  mm.

Η πιθανότητα ανεύρεσης ενδομητρικής παθολογίας αυξάνει παράλληλα με την αύξηση του ενδομητρικού πάχους όπως αυτό μετράται με το διακολπικό υπερηχογράφημα. Σχεδόν το 80% των γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία και πάχος  $> 5,0$  mm έχουν κάποιου είδους ενδομητρική παθολογία [85]. Οι Kupersic και συν. αναφέρουν ότι το ανατομικό υπόβαθρο ενδομητρικού πάχους  $\leq 8,0$  mm δεν αποκλείεται να είναι ανενεργό ενδομήτριο, και εάν οι γυναίκες αυτές δεν αιμορραγήσουν, η λήψη βιοψιών δεν είναι απαραίτητη. Ασθενείς που δεν λαμβάνουν εξωγενώς οιστρογόνα, καθώς και εκείνες οι οποίες λαμβάνουν συνεχή, συνδυασμένη οιστρογονική και προγεστερονική θεραπεία τυπικά έχουν ατροφικό ενδομήτριο, με λιγότερες του 15% να εμφανίζουν τιμές ενδομητρικού πάχους  $> 8,0$  mm [4]. Εντούτοις, στην μετα-ανάλυση των Tabor και συν. [196] η οποία πραγματεύεται την αξία της μέτρησης του ενδομητρικού πάχους σαν δοκιμασίας αποκλεισμού καρκίνου, οι συγγραφείς κρίνουν ότι το 4% των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στο οποίο κατέληξαν ήταν απαράδεκτα υψηλό ποσοστό, και προτρέπουν στην πραγματοποίηση βιοψίας σε όλες τις γυναίκες που αιμορραγούν. Σχετικό είναι το άρθρο των Breitkopf και συν. [197] το οποίο πραγματεύεται την ανίχνευση καλοήθους παθολογίας αποκλειστικά σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και διαπιστώνει ότι το κατώφλιο των 5,0 mm θα οδηγούσε σε απώλεια πολλών περιστατικών.

Οι Gull και συν. [35] παρακολουθώντας επί δεκαετία και πλέον την κλινική πορεία 257 γυναικών στις οποίες είχε εκτιμηθεί υπερηχογραφικά κατά την αρχική

εξέταση το ενδομητρικό πάχος, αναφέρουν ότι δεν διέλαθε κανένας ενδομητρικός καρκίνος στο υλικό τους για τις περιπτώσεις εκείνες όπου είχαν ληφθεί σαν ουδός τα 4,0 mm, ακόμη και για γυναίκες που παρακολουθήθηκαν επί ολόκληρο το ανωτέρω διάστημα. Οι ίδιοι συγγραφείς υπολόγισαν ότι για αυτό το δεκαετές διάστημα παρακολούθησης, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ενδομητρικού καρκίνου σε γυναίκες με ενδομητρικό πάχος > 4,0 mm ήταν 44,5, ενώ δεν ανιχνεύθηκε ενδομητρικός καρκίνος ή άτυπη υπερπλασία μέσα στα χρόνια αυτά σε γυναίκες που η κολπική αιμόρροια δεν υποτροπίασε. Περιέργως, ακόμη και εάν τα αρχικά ιστοπαθολογικά ευρήματα αγνοούνταν, οι συγγραφείς εξακολουθούσαν να διαπιστώνουν χαμηλό κίνδυνο ενδομητρικής ατυπίας για όσες γυναίκες με υποτροπιάζουσα αιμόρροια στο διάστημα παρακολούθησης είχαν λεπτό ενδομήτριο ( $\leq 4,0$  mm) στο αρχικό υπερηχογράφημα αναφοράς.

Σε πρόσφατη νέα μελέτη τους με εξίσου ισχυρή στατιστική τεκμηρίωση με την παλαιότερη, οι Smith-Bindman και συν. [61] συγκροτούν μια θεωρητική σειρά μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, και αποδεικνύουν στατιστικά ότι για μια μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα με κολπική αιμόρροια, ο κίνδυνος για ενδομητρικό καρκίνο είναι σχεδόν 7,3% εάν το ενδομήτριο είναι παχυσμένο (> 5,0 mm) και < 0,07% αν είναι λεπτό ( $\leq 5,0$  mm). Αντίστοιχα σε μια μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα χωρίς κολπική αιμόρροια, ο κίνδυνος για ενδομητρικό καρκίνο είναι σχεδόν 6,7% εάν το ενδομήτριο είναι παχυσμένο (> 11,0 mm) και 0,002% εάν είναι λεπτό ( $\leq 11,0$  mm). Καθώς η γυναίκα γηράσκει, ο κίνδυνός της για ενδομητρικό καρκίνο αυξάνεται για την οποιαδήποτε σταθερή τιμή ενδομητρικού πάχους. Για παράδειγμα, χρησιμοποιώντας τον ουδό των 11,0 mm, ο κίνδυνος από 4,1% στα 50 έτη φτάνει τα 9,3% στην ηλικία των 79 ετών. Σε μια μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα χωρίς κολπική αιμόρροια, εάν το ενδομήτριο ξεπερνά τα 11,0 mm θα πρέπει να συστηθεί βιοψία, καθώς ο κίνδυνος για ενδομητρικό καρκίνο φτάνει το 6,7%, ενώ για τιμές  $\leq 11,0$  mm δεν είναι αναγκαία βιοψία, καθώς ο κίνδυνος ενδομητρικού καρκίνου είναι εξαιρετικά χαμηλός. Η πιθανότητα

καρκίνου είναι σχεδόν 4,6% σε μια μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα με κολπική αιμόρροια εάν το ενδομήτριο είναι  $\geq 5,0$  mm, ενώ στην απουσία κολπικής αιμόρροιας, ένας ουδός της τάξης των 10,0 mm σχετίζεται με αντίστοιχο κίνδυνο για καρκίνο (δηλαδή τα  $\leq 10,0$  mm θεωρούνται φυσιολογικά). Πάχος ενδομητρίου  $> 11,0$  mm σε μια μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα χωρίς κολπική αιμόρροια συνεπάγεται πιθανότητα καρκίνου της τάξης του 6,7%, και είναι παρόμοιος εκείνου μιας μετεμμηνοπαυσιακής γυναίκας με κολπική αιμόρροια και αντίστοιχο πάχος  $> 5,0$  mm [61]. Η τελευταία μελέτη, η οποία έχει δεχθεί δριμεία κριτική [92,198] (– η Parsons μάλιστα την χαρακτηρίζει ως “μηδενιστική” (*nihilistic*) θίγει το καίριο ερώτημα του εάν θα πρέπει το κατώφλιο ενδομητρικού πάχους που χρήζει διερεύνησης να είναι ταυτόσημο σε συμπτωματικές και μη γυναίκες. Πιθανά πάντως θα ήταν φρόνιμο να μην αποτελέσει βάση τροποποιήσεων στους διαγνωστικούς αλγόριθμους μέχρι να υπάρξουν δεδομένα από μεγάλες τυχαίοποιημένες προοπτικές κλινικές μελέτες [198].

Ο Goldstein [65], τονίζει χαρακτηριστικά ότι η ανεύρεση λεπτής, διακριτής, καλά περιγεγραμμένης ενδομητρικής στιβάδας  $< 4,0$ – $5,0$  mm σε μια γυναίκα με μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία είναι εξίσου διαγνωστική όσο και το αρνητικό αποτέλεσμα οποιαδήποτε άλλης επεμβατικής διαγνωστικής μεθόδου στον αποκλεισμό ενδομητρικού καρκίνου, έχοντας 99% αρνητική προγνωστική αξία. Αυτό δεν συνεπάγεται ότι ένα παχυσμένο ενδομήτριο είναι παθολογικό: στην πραγματικότητα, η θετική προγνωστική αξία μιας ενδομητρικής ηχούς  $> 5,0$  mm είναι  $< 10\%$  για οποιαδήποτε παθολογία, και μόνο 4% για σοβαρή παθολογία (καρκίνο ή υπερπλασία). Το παλαιότερο άρθρο των Langer και συν. [199] απηχούσε αντίστοιχες απόψεις.

Ο Πίνακας 2 παραθέτει τα λειτουργικά χαρακτηριστικά (ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική διαγνωστική αξία) των ποικίλων τιμών πάχους ενδομητρίου στη διάγνωση ενδομητρικής παθολογίας όπως προκύπτουν από σχετικές δημοσιεύσεις, με απαρχή τις παλαιότερες.

Συγγραφείς & Έτος Δημοσίευσης	Ευαισθησία % (Detection Rate)	Ειδικότητα %	Θετική Προγ. Αξία %	Αρνητική Προγ. Αξία %	Κλινικά με Μητρορραγία	Κλινικ. χωρίς Μητρορραγία	Αριθμός ασθενών
Smith P, Bakos O 1991 [200]	100 (4mm)	61 (4mm)	39 (4mm)	100 (4mm)	ναι		45
Granberg S, Wikland M 1991 [201]			87,3 (5mm)		ναι		205
Dorum A, Kristensen GB 1993 [191]	80 (5mm)	60 (5mm)	26 (5mm)	94,4 (5mm)	ναι		100
Tongsong T, Pongnarisorn C 1994 [202]	100 (7mm)	46 (7mm)			ναι		177
Cacciatore B, Ramsay T 1994 [195]	95,7 (5mm)	45,5 (5mm)	64,7 (5mm)		ναι		45
Taipale P, Tarjanne H, 1994 [203]	100 (6mm)	43,4 (6mm)	19,2 (6mm)	100 (6mm)	ναι		353
Karlsson B, Granberg S 1994 [163]	94 (5mm)				ναι		105
Schramm T, Kurzl R 1995 [204]	62 (4mm)	50 (4mm)			ναι		195
Conoscenti G, Meir YJ 1995 [152]	95,2 (4mm)	49,4 (4mm)	57,3 (4mm)	93,5 (4mm)	ναι		149
Seelbach-Gobel B, Rempfen A 1995 [205]	94,9 (4mm)	53 (4mm)			ναι		232
Taviani A, Braccini S 1995 [206]	87,5 (5mm)	76 (5mm)	70 (5mm)	90,5 (5mm)	ναι		41
Karlsson B, Granberg S 1995 [162]	96 (4mm)- 94 (5mm)	68 (4mm)- 78 (5mm)	61(4mm)- 69 (5mm)	97(4mm)- 96 (5mm)	ναι		1168
Malinova M, Pehlivanov B 1995 (EJOGRB) [101]	100 (6mm)	64 (6mm)			ναι		118
Giusa-Chiferi MG, Goncalves WJ 1996 [56]	100 (8mm)	62,3 (8mm)	45,3 (8mm)	100 (8mm)	ναι		80
Haller H, Matejcic N 1996 [32]	95,8 (5mm)	45,5 (5mm)	71,9 (5mm)	88,2 (5mm)	ναι		81
Grigoriou O, Kalovidourous A 1996 [106]	98,2 (5mm)	97,8 (5mm)	93,7 (5mm)		ναι		250
Ferazzi E, Torri V 1996 [18]	98 (4mm)	36,2 (4mm)	16,7 (4mm)	99 (4mm)	ναι		930
Wolman I, Sagi J 1996 [100]	89 (5mm)	83 (5mm)			ναι		54
Gupta JK, Wilson S 1996 [207]	83 (5mm)	77 (5mm)	54		ναι		76
Pertl B, Lahousen M 1996 [208]	96 (6mm)	24 (6mm)	16 (6mm)	97 (6mm)	ναι	ναι	69
Volgger B, Alge A 1996 [209]	80 (6mm)	62 (6mm)			ναι	ναι	400
Malinova M, Pehlivanov B 1996 (IJO) [91]	99(5mm)	89(5mm)			ναι	ναι	284
Dijkhuizen FPHLJ, Brolmann HAM 1996 [98]	97 (3mm)	74 (3mm)			ναι		69
Gruboeck K, Jurkovic D 1996 [3]	100 (13mm)- 83,3 (15mm)		91,7 (13mm)- 54,5 (15mm)		ναι		97
Tsuda H, Kawabata M 1997 [183]	95 (3mm)	68,5 (3mm)	19,4 (3mm)	99,4 (3mm)		ναι	300
Mateos F, Zarauz R 1997 [210]	88,6	90,6	92		ναι		168
De Silva BY, Stewart K 1997 [211]	62	87,8			ναι		50
Smith-Bindman R, Kerlikowske K 1998 [192]	91-95			90 (4mm)			
Briley M, Lindsell DR 1998 [212]			29 (4mm)	95 (4mm)	ναι		182
Ivanov S, Kurlov T 1998 [213]	88,6 (5mm)	90,6 (5mm)			ναι		84
Weber G, Merz E 1998 [31]	94 (5mm)	48 (5mm)	69 (5mm)	87 (5mm)	ναι		159
Gerber B, Krause A 1999 [214]	92,5 (5mm)	71 (5mm)	75,6 (5mm)	90,9 (5mm)	ναι		1198
Bakour SH, Dwarakanath LS 1999 [30]	92,9 (4mm)		24,1 (4mm)	97,6 (4mm)	ναι		96



Garuti G, Sambruni I 1999 [87]	95,1 (4mm)- 83,8 (8mm)	54,8(4mm)- 81.3 (8mm)	63,7 (4mm)- 79,4 (8mm)		ναι		419
Buyuk E, Durmusoglu F 1999 [215]	67 (5mm)	49 (5mm)			ναι		54
Curcic A, Segedi D 2000 [216]	93,1 (3mm)	66,7 (3mm)			ναι		35
Dueholm M, Forman A 2001 [217]	92	62	80	82	ναι		470
Fleischer AC, Wheeler JE 2001 [68]	17 (6mm)	98 (6mm)	2 (6mm)	>99 (6mm)	ναι		1792
Sousa R, Silvestre M 2001 [86]	77,8 (4mm)	93,3 (4mm)	63,6 (4mm)	96,6 (4mm)	ναι		69
Epstein E, Skoog L 2002 [218]	88 (10,5mm)	61(10,5mm)			ναι		83
Randelzhofer B, Prompler HJ 2002 [123]	97,9 (5mm)- 87,3 (10mm)	33,2(5mm)- 71,2(10mm)	38,1 (5mm)- 56,1 (10mm)	97,4 (5mm)- 93,1 (10mm)	ναι		321
Gull B, Karlsson B 2003 [35]	100 (4mm)	60 (4mm)	25 (4mm)	100 (4mm)	ναι		339
Epstein E. 2004 [55]	67-78	88-100			ναι		
Gambacciani M, Monteleone P 2004 [9]			για καρκίνο 0.7		ναι	ναι	850
Bruchim I, Biron-Shental T 2004 [29]	96 (6mm) – 100 (5mm)	53 (6mm)- 33 (5mm)			ναι		95

**Πίνακας 2: Παρά το πλήθος των μελετών, συμπεράσματα είναι δύσκολο να εξαχθούν λόγω των διαφορετικών κατωφλίων (ουδών) ενδομητρικού πάχους, ανομοιογενούς σχεδιασμού, μεθοδολογίας και στατιστικών αναλύσεων των μελετών, ελλιπών στοιχείων, και κυρίως επειδή οι περισσότεροι συγγραφείς αναφέρονται ασαφώς σε ενδομητρική παθολογία ενώ ελάχιστοι αναφέρονται ειδικά στον ενδομητρικό καρκίνο.**

Σε κλινικό επίπεδο, η πιθανότητα να υποκρύπτεται τραχηλικός καρκίνος σε μια γυναίκα με μετεμηνοπαυσιακή μητρορραγία και λεπτό ενδομήτριο είναι μάλλον αυξημένη, καθώς είναι λιγότερο πιθανό να εντοπίζεται στο ενδομήτριο η παθολογική εστία. Επαναλαμβάνεται τέλος ότι όποτε το ενδομήτριο είναι δυσδιάκριτο ή μη μετρήσιμο η εξέταση θεωρείται ως μη διαγνωστική, και πρέπει να χρησιμοποιούνται επιπρόσθετες μέθοδοι διερεύνησης του ενδομητρίου [26].

### **1.5.3.2. Πάχος ενδομητρίου και Φαρμακευτικές Επιδράσεις**

#### **1.5.3.2.1. Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης**

Υπάρχει ποικιλία αναφορών για τις επιπτώσεις της θεραπείας υποκατάστασης στην υπερηχογραφική εικόνα της μήτρας και ενδομητρίου [74]. Η αιτία θα αναζητηθεί στις μεταβολές σε δραστικές φαρμακευτικές ουσίες και δόσεις που περιέχονται στα κυκλοφορούντα φαρμακευτικά σκευάσματα, ενώ οι αλλαγές στις οδηγίες

(*guidelines*) που απευθύνονται στην ιατρική κοινότητα από τις επιστημονικές εταιρίες υπό το φως αποτελεσμάτων διαφόρων μελετών έχουν επίσης σημαντικό αντίκτυπο. Είναι πάντως κοινά αποδεκτό ότι η παράμετρος που μεταβάλλεται σημαντικά είναι το πάχος του μετεμμηνοπαυσιακού ενδομητρίου, ενώ το μυομήτριο παραμένει ουσιαστικά ανεπηρέαστο [219].

Τιμή ενδομητρικού πάχους 8,0 mm θεωρείται από πολλούς σαν το ανώτατο φυσιολογικό όριο [80,113,220,221]. Εντούτοις μέχρι και 20% των γυναικών εκείνων που χρησιμοποιούν μη συνεζευγμένα οιστρογόνα έχουν ενδομητρικό πάχος > 8,0 mm [4]. Αναμφισβήτητα, ασθενείς που λαμβάνουν ΘΟΥ έχουν μεγαλύτερο εύρος ενδομητρικού πάχους από εκείνες που δεν λαμβάνουν εξωγενώς ορμόνες [108].

Το μέσο ενδομητρικό πάχος σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία υπό διαδοχική ΘΟΥ, είναι μεγαλύτερο από εκείνων με μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία που δεν λαμβάνουν διαδοχική ΘΟΥ [57]. Σε γυναίκες υπό διαδοχική ΘΟΥ, το πάχος του ενδομητρικού τοιχώματος μπορεί να μεταβάλλεται με κάθε φάση του κύκλου, και είναι λεπτότερο μετά την έκθεση στην προγεστερόνη [97]. Προκειμένου να προτυποποιηθούν οι μετρήσεις, οι μετρήσεις του διακολπικού υπερηχογραφήματος πρέπει να γίνονται κατά προτίμηση στο πρώτο ήμισυ του κύκλου [57]. Παχυσμένο ενδομήτριο που δεν μεταβάλλεται υπό προγεστερονική θεραπεία, μπορεί να υποκρύπτει παθολογία [184]. Η μεταανάλυση των Smith–Bindman *και συν.* [192] έδειξε ότι η διακολπική υπερηχογραφία ήταν περισσότερο αξιόπιστη σε γυναίκες που δεν λάμβαναν ΘΟΥ. Παθολογικό ενδομητρικό πάχος σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία που δεν λαμβάνουν διαδοχική ΘΟΥ, συνεπάγεται μεγαλύτερη πιθανότητα ενδομητρικής νόσου από γυναίκες που δεν λαμβάνουν ΘΟΥ [156,192]. Μη αναμενόμενη μητρορραγία σε μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα υπό αγωγή υποκατάστασης πρέπει να διερευνάται ανεξαρτήτως υπερηχογραφικά καθοριζόμενης τιμής ενδομητρικού πάχους, καθώς παθολογία μπορεί να βρεθεί με τιμή < 4,0 mm, ακόμη και χωρίς αιμορραγία [222,223]. Οι Tercanli *και συν.* [224] σχολιάζουν ότι σε ασθενείς υπό θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης η μέτρηση του ενδομητρικού πάχους είναι

αναξιόπιστη λόγω των κυκλικών αλλαγών τις οποίες συχνά υφίσταται το ενδομήτριο. Βοηθητική στην περίπτωση αυτή θεωρούν την εκτίμηση της ενδο-μυομητρικής παρυφής. Ο Fleischer [80] τονίζει ότι υπο οποιοδήποτε τύπο ΘΟΥ, η ηχοδομή και υφή του ενδομητρίου πρέπει να παραμένουν ομαλές.

Η σημαντική διαφορά των σχημάτων ΘΟΥ τα οποία περιέχουν τιβολόνη είναι η απουσία διέγερσης του ενδομητρίου [25], και οι παρατηρούμενες αλλαγές στο πάχος είναι στατιστικά μη σημαντικές [225]. Το ζήτημα πάντως θέσπισης καθολικά απόδεκτου κατώφλιου ενδομητρικού πάχους για τις λαμβάνουσες ΘΟΥ ασθενείς, ουσιαστικά παραμένει. Σε πρόσφατη εργασία τους, οι Epstein και Valentin [26] συνοψίζουν ότι το κατώφλιο των 5,0 mm είναι εφαρμόσιμο ανεξαρτήτως της χρήσης ΘΟΥ, αν και συνδέεται με υψηλότερο δείκτη ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε γυναίκες υπό ΘΟΥ.

#### **1.5.3.2.2. Ταμοξιφένη**

Η ταμοξιφένη αποτελεί μη στεροειδικό μερικό οιστρογονικό αγωνιστή με ένδειξη στη θεραπεία (και σπανιότερα στην πρόληψη) γυναικών με καρκίνο μαστού. Το φάσμα των επιδράσεων της στην μήτρα ποικίλλει από επιθηλιακή μεταπλασία, υπερπλασία ή ακόμη και καρκίνωμα [74]. Το διακολλπικό υπερηχογράφημα μπορεί να αναδείξει πεπαχυσμένο, ανώμαλο κυστικό ενδομήτριο. Κυστικές αλλοιώσεις στην υποενδομητρική ζώνη (η αποκαλούμενη “*κυστική ατροφία*”) χωρίς επιθηλιακές διαταραχές έχουν επίσης τεκμηριωθεί. Η υστερο-υπερηχογραφία (HSG) βοηθά στην διαφοροδιάγνωση μεταξύ ενδομητρικών πολυπόδων και μιας παθολογικής ενδο-μυομητρικής συμβολής (υποενδομητρικής ζώνης).

Οι Bese και συν. [226] έδειξαν ότι οι λαμβάνουσες ταμοξιφένη ασθενείς, πέφαν του παχύτερου ενδομητρίου, παρουσιάζουν μια υπερηχογραφική εικόνα αυτού προσομοιάζουσα με ενδομητρική νεοπλασία, και προτείνουν ότι η ασυμφωνία μεταξύ των υπερηχογραφικών ευρημάτων και του ιστολογικού υπόβαθρου μπορεί να είναι απότοκη του οιδήματος του στρώματος. Ο Fleischer [80] θεωρεί ότι η παρουσία διά-

στικτων κυστικών διαστημάτων στο εσωτέρο μυομήτριο πιθανώς αντιπροσωπεύει επανενεργοποιηθέντα αδενомуώματα, ενώ οι κυστικές περιοχές εντός του ενδομητρίου πιθανώς αντιστοιχούν σε αποφραχθέντες αδένες εντός κάποιου πολύποδα. Για λαμβάνουσες ταμοξιφένη μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς, το κατώφλιο που θεωρείται ότι αξιόπιστα αποκλείει τον ενδομητρικό καρκίνο φτάνει τα 8-9 mm [9,57,227].

Στην επαγρύπνηση για τον κίνδυνο ενδομητρικής νεοπλασίας σε γυναίκες υπό ταμοξιφένη, η ανεύρεση αυξημένου ενδομητρικού πάχους είναι ασαφούς σημασίας [228]. Αν και οι υπάρχουσες μέχρι σήμερα ενδείξεις δεν τεκμηριώνουν την χρήση οιασδήποτε διαγνωστικής μεθόδου (υπερηχογραφίας, υστεροσκόπησης, ενδομητρικής βιοψίας, ή κλασματικής απόξεσης) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφένη στην απουσία κολπικής αιμόρροιας [64,229,230-234], στον Ελλαδικό χώρο η τρέχουσα προσέγγιση γυναικών οι οποίες βρίσκονται σε μακροχρόνια αγωγή υπό ταμοξιφένη πιθανά παραμένει ο ανά εξάμηνο προληπτικός υπερηχογραφικός έλεγχος μήτρας και ενδομητρίου, με βιοψία στις ύποπτες περιπτώσεις [74]. Η τελευταία γνωμοδότηση της Αμερικανικής Επιτροπής Γυναικολογικής Ογκολογίας με αριθμό 336 (ACOG Committee Opinion 336, June 2006) [228] είναι ασαφής, υποδεικνύοντας ότι “οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφένη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα ενδομητρικής υπερπλασίας ή καρκίνου” – αντίθετα, η προηγούμενη οδηγία που αντικαταστάθηκε (ACOG Committee Opinion 232, April 2000) [235] συνιστούσε ρητά μην υποβάλλονται οι γυναίκες υπό ταμοξιφένη σε ενδομητρική βιοψία εκτός εάν έχουν αιμορραγήσει [65]. Οι Gerber και συν. [234] χαρακτηρίζουν μάλιστα την επιπρόσθετη διερεύνηση στις περιπτώσεις αυτές αδικαιολόγητη, λόγω των μη αμελητέων σχετικών κινδύνων. Οι υστεροσκοπικά λαμβανόμενες βιοψίες μάλλον αντιπροσωπεύουν πλέον αξιόπιστη και αποδοτική μέθοδο αρχικής διερεύνησης ασθενών υπό ταμοξιφένη που αιμορράγησαν [57].

Η ραλοξιφένη, επίσης μέλος της ομάδας των SERMS (Specific Estrogen Receptor Modulators) θεωρείται γενικά ασφαλής για το ενδομήτριο, αν και σποραδικά

αναφέρονται περιπτώσεις υπερηχογραφικών σημείων υπερπλασίας ή πολυπόδων στις οποίες η ακόλουθη ιστολογική διερεύνηση επιβεβαίωσε τις υπερηχογραφικές ενδείξεις [236].

#### **1.5.4. ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΑ ΜΕΤΡΙΚΑ – ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ**

Σε αντίθεση με την μονοσήμαντη μέτρηση του ενδομητρικού πάχους στην περι- και μετεμηνόπαυση, η συνδυασμένη αποτίμηση μετρικών και μορφολογικών παραμέτρων φαίνεται να βελτιώνει όχι μόνο την δυνατότητα πρόγνωσης παθολογικών ευρημάτων, αλλά κυρίως την επιλεκτικότητα της υπερηχογραφικής εξέτασης του ενδομητρίου [8]. Και αυτό επειδή από την στιγμή που θα υποψιασθεί ο υπερηχογραφιστής κάποια ανωμαλία, ο μεγαλύτερος περιορισμός της υπερηχογραφίας ουσιαστικά αποτελεί η ανυπαρξία μιας παθολογικής ηχοδομής ή τιμής ενδομητρικού πάχους για την ανάδειξη κακοήθειας [152].

Οι Sheth και συν. [126] ήταν από τους πρώτους που υπέδειξαν ότι η παρουσία κύστεων εντός του ενδομητρίου πιθανώς να συσχετίζεται με καλοήθεις αιτίες αιμορραγίας, όπως πολύποδες, ενώ περιοχές με μικτή υπερ- και υποηχογένεια συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας. Η ηχοδομή του ενδομητρίου έχει από παλιά μελετηθεί ως δείκτης ενδομητρικής παθολογίας. Οι Hulka και συν. [237] μελώντας αναδρομικά μετεμηνόπαυσιακές γυναίκες διαπίστωσαν ότι τα κυστικά διαστήματα στο ενδομήτριο ήταν προγνωστικά παρουσίας πολυπόδων, ότι η ενδομητρική υπερπλασία συχνά αναδεικνυόταν υπερηχογενής, και ότι το ενδομητρικό καρκίνωμα απεικονιζόταν ετερογενές, εντούτοις με σημαντική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των διαγνώσεων. Οι Atri και συν. [238] θεωρούν ότι αν και η παρουσία κυστικών αλλαγών είναι υπέρ καλοήθους κατάστασης, τυχόν κακοήθεια δεν μπορεί να αποκλεισθεί αξιόπιστα. Αυτή είναι πιθανή στην παρουσία ασαφώς περιγεγραμμένου και ακανόνιστου ενδομητρίου.

Πολλές μελέτες έχουν ενσωματώσει την ηχομορφολογική ανάλυση με σκοπό την βελτίωση της υπερηχογραφικής εκτίμησης του ενδομητρίου [8,31,123,159,204,

205,209,214]. Διάφορα ηχομορφολογικά κριτήρια έχουν αναλυθεί: η ενδομητρική δομή (ομοιογενής, ανομοιογενής, κυστική), η ενδο-μυομητρική παρυφή (κανονική ή ακανόνιστη), η ηχογένεια του ενδομητρίου, η παρουσία ενδοκοιλιακού υγρού, η παρουσία κεντρικής ηχούς, κ.α.

Το 1995 οι *Seelbach–Gobel και συν.* [205] μελετώντας την χαμηλή ειδικότητα των 4,0 mm ενδομητρικού πάχους σαν ουδού αποκλεισμού σοβαρής παθολογίας, σχολίασαν ότι η τελευταία μπορεί να αυξηθεί με την ενσωμάτωση μορφολογικών παραμέτρων, όπως η ανομοιογένεια της δομής, η ανώμαλη οριοθέτηση, είτε η απώλεια της κεντρικής ενδομητρικής μέσης ηχούς.

Σύγχρονο του προηγούμενου είναι το άρθρο των *Weigel και συν.* [8] με τον εύγλωττο τίτλο “*Μέτρηση του ενδομητρικού πάχους: Είναι άραγε αυτό το μόνο που έχουμε να κάνουμε για την υπερηχογραφική εκτίμηση του ενδομητρίου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες;*”. Οι συγγραφείς κρίνουν ότι στην αποτίμηση της “γκρίζας ζώνης” των 3,0-10,0 mm ενδομητρικού πάχους, η ομοιογένεια, η χαμηλή ηχογένεια, καθώς και μια υπερηχογραφικά απεικονιζόμενη κεντρική ηχώ μεταξύ συμμετρικών ενδομητρικών στιβάδων είναι ενδεικτικές απουσίας ενδομητρικής παθολογίας, ενώ η ετερογένεια και η υψηλή ηχογένεια υποσημαίνουν παθολογικές αλλαγές. Την ίδια περίοδο οι *Volgger και συν.* [209] σχολιάζουν ότι το ηχομορφολογικό πρότυπο υπερτερεί της μονήρους αποτίμησης του ενδομητρικού πάχους και δεν πρέπει να αγνοείται, ενώ οι *Fistonik και συν.* [159] ανακοινώνουν 100% ευαισθησία στην πρόγνωση ενδομητρικού καρκινώματος με χρήση της παραμέτρου της ανώμαλης ενδο-μυομητρικής παρυφής.

Σε μια από τις πληρέστερες παλαιότερες δημοσιεύσεις, οι *Weber και συν.* [31] με συνεκτίμηση της ενδομητρικής μορφολογίας και της ομαλότητας της ενδομητρικής παρυφής παράλληλα με το ενδομητρικό πάχος, καταλήγουν σε ευαισθησία 97%, ειδικότητα 65%, και θετική και αρνητική προγνωστική αξία της τάξης του 80% και 94% στην ανίχνευση ενδομητρικής παθολογίας. Οι συγγραφείς εντούτοις επισημαίνουν ότι ένας αριθμός περιστατικών με ανώμαλη ενδομητρική παρυφή ανέδειξαν φυσιολογική

ιστολογική εξέταση, και συνεπώς η πρώτη δεν αποτελεί αδιάψευστο σημείο κακοήθειας. Τόσο η αδενική – κυστική, όσο και η αδενωματώδης υπερπλασία, τονίζουν, μπορεί να συσχετίζονται στην απουσία καρκινώματος με ετερογενή ενδομητρική μορφολογία, όπως και με ακανόνιστη ενδομητρική παρυφή. Επίσης αναφέρουν ότι σε σύγκριση με το ενδομητρικό πάχος, η ενδομητρική μορφολογία και τα χαρακτηριστικά της παρυφής από μόνα τους δεν αυξάνουν την διαγνωστική αξιοπιστία της διακολπικής υπερηχογραφίας στην διάγνωση ενδομητρικής παθολογίας.

Σε πιο πρόσφατη μελέτη γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία [151], οι συγγραφείς κατηγοριοποίησαν τη μορφολογία του ενδομητρίου είτε σαν ομοιογενή, ή εστιακά αυξημένης ηχογένειας, διάχυτα αυξημένης ηχογένειας, είτε ως διάχυτα ανομοιογενή, ενώ παράλληλα αξιολογήθηκε το ενδομητρικό πάχος. Η ανομοιογένεια της ενδομητρικής υφής παρατηρήθηκε σε όλα τα περιστατικά με πάχος ενδομητρίου < 6,0 mm, και σε σχεδόν όλα με πάχος > 6,0 mm. Επίσης, η ενδομητρική υφή ήταν ομοιογενής σε όλα τα περιστατικά με που ιστολογικά τεκμηριώθηκε ενδομητρική ατροφία ή ανεπαρκές προς διάγνωση υλικό, με πάχος ενδομητρίου < 6,0 mm. Οι συγγραφείς συνιστούν ιστολογική διερεύνηση οποιουδήποτε ενδομητρίου  $\geq$  6,0 mm το οποίο παρουσιάζει εστιακά ή διάχυτα αυξημένη ηχογένεια, ή διάχυτη ανομοιογένεια.

Οι Epstein και συν. [218] αναφέρουν ότι η κακοήθεια μπορεί να πιθανολογηθεί όταν παρατηρείται ανώμαλη ενδο-μυομητρική σύζευξη, είτε ανομοιογενής ενδομητρική υφή. Η ενδομητρική μορφολογία παρουσίασε στη μελέτη αυτή την χαμηλότερη ευαισθησία από όλες τις παραμέτρους που εξετάστηκαν, αλλά η διαγνωστική της ικανότητα συμμεταβαλλόταν με τις τιμές του ενδομητρικού πάχους: σε τιμές > 15,0 mm, αυτή αντιπροσώπευε το ασφαλέστερο κριτήριο πιθανολόγησης καρκίνου.

Οι Randelzhofner και συν. [123] πραγματοποιώντας πολυπαραγοντική ανάλυση της αξίας των ηχομορφολογικών κριτηρίων του ενδομητρίου σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή αιμόρροια, καταλήγουν σε ένα διαγνωστικό μοντέλο βασισμένο σε ηχομορφολογικά και μετρικά κριτήρια για την διαφοροποίηση του ενδομητρίου. Το

κριτήριο της ενδομητρικής δομής ήταν το σημαντικότερο στο υλικό τους για την διαφοροποίηση της κακοήθειας, ακολουθούμενο από εκείνα της ενδομητρικής-μυομητρικής παρυφής και του ενδομητρικού πάχους. Σχηματικά, η πιθανότητα κακοήθειας ήταν 2,8% εάν το ενδομητρικό πάχος ήταν  $\leq 10,0$  mm με ομοιογενή ενδομητρική ηχοδομή και ομαλή παρυφή ενδομητρίου – μυομητρίου, για να φτάσει το 94,2% για πάχος ενδομητρίου  $> 10,0$  mm, ετερογενή ενδομητρική δομή, και ανώμαλη ενδο-μυομητρική παρυφή. Οι ομοιογενείς μικροκυστικές και μακροκυστικές δομές συσχετίζονταν με καλοήθεις διαγνώσεις στις περισσότερες περιπτώσεις. Οι συγγραφείς αξιολόγησαν την ενδομητρική δομή σε περιπτώσεις με πάχος  $< 3,0$  mm αποκλειστικά ως ομοιογενή, πιστεύοντας ότι η ηχομορφολογική ανάλυση είναι αναξιόπιστη σε περιπτώσεις ιδιαίτερα λεπτών ενδομητρίων.

Η εξακρίβωση της ηχογένειας, ομοιογένειας, και της παρουσίας και εντόπισης της “κεντρικής ηχούς” η οποία σε φυσιολογικό ενδομητρικό υπόστρωμα αποτελεί την συμμετρική, μη διακοπτόμενη κατοπτρική ανάκλαση των ενδομητρικών επιφανειών του αυλού είναι κεφαλαιώδης [92], και συνεχίζει να αναφέρεται σαν αποτελεσματική μεθοδος ανάδειξης εστιακών ενδομητρικών αλλοιώσεων [125], όπως και η ενδομητρική ηχογένεια και υφή, με την χρήση της συμβατικής υπερηχογραφίας [239].

Συμπερασματικά, η προσθήκη μορφολογικών ποιοτικών χαρακτηριστικών στα ποσοτικά μετρικά ευρήματα κατά την εκτίμηση του ενδομητρίου φαίνεται ότι πράγματι βελτιώνει την ειδικότητα και την αρνητική προγνωστική αξία της διακολπικής υπερηχογραφίας [96], αν και ο βαθμός στον οποίο η τελευταία ωφελείται από την συνεκτίμησή τους ποικίλλει και ποσοτικοποιείται δυσχερώς. Οι Epstein και Valentin αποτιμούν κριτικά την συνεισφορά των σχετικών μελετών, διαπιστώνοντας ότι τα συμπεράσματά τους είναι ενίοτε αντιφατικά, συχνά με αλληλεπικαλυπτόμενα απότέλεσματα μεταξύ καλοήθων και κακοήθων καταστάσεων [26].

### **1.5.5. ΠΙΘΑΝΑ ΛΑΘΗ ΣΤΗΝ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ**



Ακόμη και στα πλέον έμπειρα χέρια, η διακολπική υπερηχογραφία πιθανά να παρουσιάσει αναξιόπιστα αποτελέσματα. Αυτό οφείλεται συνήθως σε ανακριβείς μετρήσεις, είτε σε επιπόλαιες και αυθαίρετες γενικεύσεις μίας μοναδικής γραμμικής μετρησης για την συνολική αξιολόγηση του ενδομητρίου [240].

Οι ανακριβείς μετρήσεις του ενδομητρίου αποτελούν και την συχνότερη αιτία λάθους. Το σχήμα του ενδομητρίου είναι μη-γεωμετρικό, και εάν το εύρος του θεωρηθεί ως προσθιοπίσθιο πάχος διπλής στιβάδας, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της τιμής του ενδομητρικού πάχους. Επιπρόσθετα, τα υποβλεννογόνια καθώς και μερικά ενδοτοιχωματικά ινομύματα παραμορφώνουν το ενδομήτριο, καθιστώντας δυσχερή τη μέτρηση του πάχους κατά τον επιμήκη άξονα. Η ηχοδομή και υφή του ενδομητρίου πρέπει πάντα να συνυπολογίζεται. Διαφορές στην σωματοδομή των ασθενών, ανατομικές παραλλαγές της μήτρας, ανόμοιο πάχος ανάμεσα στις δύο στιβάδες του ενδομητρίου, καθώς και τυχούσα συννοσηρότητα της ασθενούς πιθανά να επηρεάσουν τις λαμβανόμενες μετρήσεις [240].

Όπως και όλες οι άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες, η διακολπική υπερηχογραφία δεν είναι άμοιρη προβλημάτων επαναληψιμότητας – μεταβλητότητας μεταξύ του ίδιου ή διαφορετικών εξεταστών (*intra- and interobserver variability*) [115,163].

Η τήρηση καθορισμένου και πιθανά χρονοβόρου πρωτοκόλλου κατά την εκτέλεση διακολπικής υπερηχογραφίας είναι χρήσιμη, όχι με την έννοια της προσκόλλησης σ' αυτό, αλλά της προσπάθειας αποφυγής παραλήψεων: Αρχικά διερευνάται ολόκληρο το ενδομήτριο, τόσο σε προσθιοπίσθια όσο και εγκάρσια επίπεδα, πριν καθοριστεί το πάχος του στο οβελιαίο επίπεδο κοντά στον πυθμένα. Ακόλουθα αναζητώνται αλλαγές στην ηχοδομή, όπως υπερηχογενείς μάζες στο ενδομήτριο που μπορεί να περιέχουν διάστικτες κυστικές περιοχές, υπερηχογενείς περιοχές που αντιπροσωπεύουν πολύποδες, ή υποηχογενείς μάζες που διαστρεβλώνουν το ενδομήτριο πιέζοντάς το από την εσωτερη στιβάδα του μυομητρίου και αντιπροσωπεύουν υποβλεννογόνια ινομύματα. Τέλος, για τις γυναίκες που λαμβάνουν κυκλική οιστρογονοπρογεστερονική ΘΟΥ, οι μετρήσεις πρέπει να διενεργούνται την ίδια χρονική

φάση του κύκλου, δεδομένου ότι έχουν αναφερθεί διαφορές έως και 3,0 mm στην διάρκειά του [4,240].

### **1.5.6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΨΗ**

Η διερεύνηση επεισοδίων μετεμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας αποτελεί αναμφίβολα την συχνότερη ένδειξη για έλεγχο του ενδομητρίου με διακολπική υπερηχογραφία στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [66]. Η θέση του Goldstein *“Η αξία και η συμβολή του διακολπικού υπερηχογραφήματος έγκειται στην υψηλή αρνητική προγνωστική του αξία, την ικανότητά του δηλαδή να αναδείξει ποια γυναίκα στερείται περίσσειας ενδομητρικού ιστού, και συνεπώς μπορεί με ασφάλεια να αποφύγει τις διαδικασίες βιοψίας, και τους συναφείς κινδύνους, έξοδα και δυσφορία”* [65] συνοψίζει σχηματικά όσα έχουν παρατεθεί έως τώρα. Ο Fleischer [66], τονίζει ότι η θετική προγνωστική αξία ανεύρεσης ενδομητρίου > 6,0 mm είναι μικρότερη από την αρνητική προγνωστική του αξία (ικανότητα αποκλεισμού νόσου), και συνεπώς η διακολπική υπερηχογραφία έχει άριστη ικανότητα αποκλεισμού παθολογίας, αλλά μικρότερη ακρίβεια στο να πιθανολογήσει ιστολογικά επιβεβαιωμένη παθολογία όταν το ενδομήτριο παρουσιάζεται παχυσμένο.

Το ενδομήτριο δεν θα πρέπει να μετράται απλά “επειδή βρίσκεται εκεί”. Η μόνη λογική στην τακτική μέτρηση του ενδομητρίου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, είναι η αντίληψη ότι η πρώιμη διάγνωση ενός ασυμπτωματικού ενδομητρικού καρκίνου θα προλάβει τον θάνατο ή σύνθετους θεραπευτικούς χειρισμούς. Εντούτοις σε ορισμένες συνθήκες η μέτρηση του ενδομητρίου μπορεί να είναι άσκοπη [198]. Τις ενστάσεις αυτές ενστερνίζονται και οι Epstein και Valentin, που θεωρούν ότι μια αξιόπιστη εκτίμηση της πιθανότητας ενδομητρικού καρκίνου βοηθά στην επιλογή του κατάλληλου χρόνου εκτέλεσης βιοψίας σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο για ενδομητρικό καρκίνο, όπως επίσης μπορεί να ματαιώσει τη διαγνωστική διερεύνηση γυναικών με χαμηλό κίνδυνο για καρκίνο, αλλά με υψηλό εγχειρητικό κίνδυνο [26].

Ο Fleischer, πρωτεργάτης της διακολπικής υπερηχογραφίας σχηματοποιεί τις ενστάσεις του στην αδιάκριτη χρήση της υπερηχογραφίας, ανεξαρτήτως παρουσίας συμπτωμάτων ή μη, κυρίως μητρορραγιών, στα ακόλουθα: *“Παρά την υψηλή αρνητική προγνωστική αξία της, η διακολπική υπερηχογραφία μπορεί να μην είναι αποτελεσματική διαδικασία διαλογής για ανίχνευση ενδομητρικής παθολογίας σε μη θεραπευόμενες μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς στερούμενες συμπτωμάτων”* [68]. Η χρήση της διακολπικής υπερηχογραφίας σαν μεθόδου διαλογής ενδομητρικής παθολογίας σε ασυμπτωματικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δημιουργεί 93,2% ψευδώς θετικά αποτελέσματα, οπότε οι περισσότερες από τις γυναίκες αυτές υποβάλλονται σε επεμβατικές διαγνωστικές διαδικασίες δεύτερης γραμμής άσκοπα [9]. Περαιτέρω, το άγχος που συνοδεύει την πιθανότητα ανάδειξης νόσου, θα μπορούσε πρακτικά να εξουδετερώσει τα πλεονεκτήματα της μη επεμβατικότητας της διακολπικής υπερηχογραφίας.

Ο Goldstein διαπιστώνει ότι η τυχαία και συμπτωματική ανεύρεση μιας “μη-λεπτής” ενδομητρικής άλω δεν έχει διερευνηθεί κατάλληλα, και δεν θα πρέπει αυτόματως να αποτελεί το έναυσμα για επεμβατική λήψη ιστού [65]. Εάν όλες οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ελεύθερες συμπτωμάτων υποβληθούν σε διακολπική υπερηχογραφία, θα ανακαλυφθεί κάποιος αριθμός κακοηθειών που πιθανότατα θα είναι βιολογικά σχετικώς αδρανείς όγκοι. Δεν είναι καθόλου βέβαιο ισχυρίζεται ο συγγραφέας, ότι αν ενεργήσουμε βάσει των ευρημάτων και εξαιρέσουμε τους καρκίνους αυτούς, θα μεταβάλλουμε την έκβασή τους [164]. Οι Osmer και συν. [241] αναφέρουν ότι γυναίκες με ασυμπτωματικούς ενδομητρικούς καρκίνους που ανιχνεύθηκαν τυχαία στην διακολπική υπερηχογραφία παρουσιάζουν σημαντικά μικρότερη μέση μυομητρική διήθηση, και σαφώς καλύτερα διαφοροποιημένους όγκους από εκείνες με άτυπη μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία. Κατ’ αυτούς οι ασθενείς με σιωπηλές ενδομητρικές κακοήθειες έχουν μικρότερη επίπτωση μυομητρικής διήθησης. Εκείνο που δεν έχει καθοριστεί, τονίζουν, είναι το εάν η μεγάλη συχνότητα ανίχνευσης όγκων υψηλού βαθμού διαφοροποίησης (Grade I) αντικατοπτρίζει και κα-

λύτερη βιολογική συμπεριφορά των όγκων αυτών. Στη λογική αυτή, δεν είναι απίθανο ο πραγματικός λόγος για τον οποίο κάποιες γυναίκες δεν έχουν συμπτώματα είναι επειδή οι όγκοι “τους” δεν είναι επιθετικοί, και στην πραγματικότητα μπορεί να μη βλάψουν ποτέ την ασθενή. Αντίστοιχα, ένας πτωχά διαφοροποιημένος όγκος μπορεί να είναι έτσι εξαρχής (κλωνική νόσος), και γι αυτό οδήγησε σε μητρορραγία σε πρώιμο στάδιο. Ρηξικέλευθες απόψεις είχαν εκφράσει και οι Gerber και συν. [28] ισχυριζόμενοι ότι δεν υπάρχει κανένα όφελος στην πρόγνωση και επιβίωση ασυμπτωματικών ασθενών με ενδομητρικό καρκίνο ο οποίος ανιχνεύθηκε με διακολπική υπερηχογραφία σε σύγκριση με συμπτωματικές ασθενείς με κολπική αιμόρροια χρονολογούμενη λιγότερο των 8 εβδομάδων. Παρατήρησαν επίσης ότι γυναίκες οι οποίες επιδημιολογικά βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για ενδομητρικό καρκίνο τείνουν να απόφεύγουν τον προληπτικό έλεγχο με διακολπική υπερηχογραφία. Τονίζουν, ότι ο προληπτικός έλεγχος με διακολπική υπερηχογραφία συχνά καταλήγει σε άσκοπες χειρουργικές επεμβάσεις, οι οποίες σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και έξοδα.

Θα ήταν άδικο να παραλείψουμε τους προβληματισμούς του Bourne [164], διατυπωμένους αρκετά πρώιμα (1995), ο οποίος πιθανολόγησε ότι οι υπερηχογραφικές εικόνες δεν θα υποκαταστήσουν ποτέ την ιστολογική εξέταση των εξαιρεθέντων ιστών. Σημειώνει χαρακτηριστικά ότι αποδεχόμενοι την παθολογοανατομική εξέταση ως μέθοδο αναφοράς απέναντι στην οποία αντιπαραβάλλεται το υπερηχογράφημα, θεωρούμε ότι το τμήμα ιστού που εξετάζεται στο μικροσκόπιο είναι αντιπροσωπευτικό του συνόλου της αλλοίωσης. Επιπρόσθετα, η εκτίμηση των ιστολογικών και κυτταρολογικών ευρημάτων είναι υποκειμενική, και αναμένεται να παρατηρηθούν σημαντικές παρεκκλίσεις στην αποτίμηση των αποτελεσμάτων. Εφόσον ακόμη και παθολογοανατόμοι μπορεί να διαφωνούν για το εάν μια αλλοίωση αντιπροσωπεύει άτυπη υπερπλασία ή καρκίνο, μάλλον δεν μπορούμε να αναμένουμε καλύτερες επιδόσεις από το υπερηχογράφημα. Πιθανώς ο σκοπός μιας υπερηχογραφικής μελέτης είναι να δώσει μια εκτίμηση του κινδύνου σχετικά με την πιθανή παρουσία παθολογίας ώστε να αποφασισθεί αν είναι αναγκαία επεμβατική διερεύνηση [164]. Σχετικά,

και η Parsons σχολιάζει ότι το υπερηχογράφημα αδυνατεί να ταυτοποιήσει ιστολογικά ένα λειτουργικό (αυτόματα ή προκλητά) μετεμμηνοπαυσιακό ενδομήτριο [112].

Σε γυναίκες που παρουσιάζονται με μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία, το ζητούμενο είναι να διαχωριστούν εκείνες με καλοήθεις καταστάσεις από αυτές με κακοήθεια. Ποικίλλες παρατηρήσεις προαναφέρθηκαν: οι κακοήθεις όγκοι είναι πιθανότερο να συνδυάζονται με παχυσμένο υπερηχογενές ενδομήτριο, να είναι ευμεγέθεις, οπίσθια μετατοπισμένοι και να στερούνται υποενδομητρικής ζώνης [242]. Σε μια αναδρομική μελέτη [172] ανευρέθηκαν κυστικές αλλαγές στο 76% των καλοήθων καταστάσεων που παρουσιάστηκαν με ενδομητρική πάχυνση, όμως παρόμοιες αλλαγές εμφανίστηκαν και στο 24% των ενδομητρικών κακοηθειών. Στην πλειοψηφία των ενδομητρικών κακοηθειών το ενδομητρικό περίγραμμα ήταν πτωχά διαγεγραμμένο, αλλά το 40% των περιπτώσεων παρουσιάζεται σαν καλά οριοθετούμενη ενδομητρική πάχυνση. Οι περισσότεροι ενδομητρικοί όγκοι είναι τουλάχιστον κατά ένα μέρος υπερηχογενείς. Το 10% εκείνο το οποίο είναι ισόηχο είναι βέβαια εξαιρετικά δύσκολο να ανιχνευθεί [74]. Μια πιθανή εξήγηση για τις πολυάριθμες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν φυσιολογικό ενδομήτριο αλλά παρουσιάζουν επεισόδια αυτόματης αιμορραγίας, είναι και η παρουσία συστηματικών διαταραχών (υπέρταση, διαβήτης, διαταραχές αιμόστασης) [33].

Παρά τα όσα αναφέρθηκαν, το ενδομητρικό πάχος πιθανά εξακολουθεί και σήμερα να αντιπροσωπεύει το εγκυρότερο υπερηχογραφικό κριτήριο πρώιμης ανίχνευσης ενδομητρικών νεοπλασμάτων [4]. Με τη μέτρηση του ενδομητρικού πάχους το ενδομητρικό καρκίνωμα διαγιγνώσκεται με υψηλή ευαισθησία, αλλά χαμηλή ειδικότητα [123]. Παράλληλα, η μετρούμενη από την διακολπική υπερηχογραφία μυομητρική διήθηση αντικατοπτρίζει με ικανοποιητική προσέγγιση την πραγματική του ιστολογικού παρασκευάσματος [166]. Η θέση των Gull και συν. [243] ότι ασυμπτωματικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ανεξάρτητα εάν είναι χρήστριες ΘΟΥ με ενδομητρικό πάχος 5,0-7,0 mm δεν χρειάζονται περαιτέρω έλεγχο αλλά πρέπει να υποβληθούν

σε επαναληπτικό υπερηχογράφημα εάν παρουσιάσουν μητρορραγία, αν και διατυπωμένη από δεκαετίας, δεν απέχει ουσιαστικά από την σημερινές αντιλήψεις.

Εντούτοις, στην μετα-ανάλυση των Tabor και συν. [196] επισημαίνεται ότι η υπερηχογραφική μέτρηση του ενδομητρικού πάχους σε συμπτωματικές (με κολπική αιμόρροια) γυναίκες προκειμένου να αποφευχθεί η επέμβαση κλασματικής απόξεσης μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε 4% ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Κατ' αυτούς, η προκαταρτική χρήση υπερηχογραφήματος θα οδηγήσει σε απώλεια περιστατικών. Σκεπτικισμός είναι δικαιολογημένος όταν το ενδομητρικό πάχος δεν μπορεί να μετρηθεί: *“Ένα ενδομήτριο το οποίο δεν μπορεί να μετρηθεί με την διακολπική υπερηχογραφία σε μια μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα, θα πρέπει να θεωρείται παθολογικό, και η ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται για διενέργεια απόξεσης”*, κατέληξαν μεταξύ άλλων προ δεκαετίας οι ερευνητές της *“Nordic Multicenter Study”* [162]. Αν και τα σημερινά πρωτόκολλα είναι ελαφρά διαφοροποιημένα, αδιαπραγμάτευτη παραμένει η θέση των Epstein και συν. [81] ότι κανείς δεν πρέπει να εφησυχάζει με ιστολογική διάγνωση “ανεπαρκούς υλικού” σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία και ενδομήτριο  $\geq 10.0$  mm, οι οποίες και θα πρέπει να διερευνώνται υστεροσκοπικά.

Εν κατακλείδι, η θέση των Brooks και συν. [113] *“Περισσότερο τα συμπτώματα από τα ίδια τα υπερηχογραφικά ευρήματα θα πρέπει να συνεχίσουν να καθοδηγούν τους κλινικούς στην αξιολόγηση των μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών”*, εξακολουθεί να αποτελεί αλάνθαστη “πυξίδα”.

## **2. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΤΜΗΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ**

### **2.1. ΓΕΝΙΚΑ**

Από εικοσαετίας και πλέον έγινε σταδιακά αντιληπτή η ανάγκη ανάπτυξης συστημάτων μορφομετρίας, αλληλεπιδρώντων συστημάτων αναγνώρισης προτύπου (*Pattern recognition systems*) και υποβοηθούμενης από υπολογιστή διάγνωσης (*Computer Assisted Diagnosis*) στην απεικονιστική του ενδομητρίου [244]. Εντούτοις, αφενός η ποικιλότητα των προσεγγίσεων, και αφετέρου η έλλειψη συναίνεσης στην χρήση περιγραφικών όρων για καλοήθεις και κακοήθεις αλλοιώσεις από τους παρατηρητές, οδήγησαν σε μέτρια αποτελέσματα και συχνά σε αντιφατικές διαγνώσεις και συμπεράσματα [245].

Το “δακτυλικό αποτύπωμα” μιας υπερηχογραφικής εικόνας είναι το ιστογράμμα της, που απεικονίζει την σχετική συχνότητα των αποχρώσεων του γκρι στην ολόκληρη της. Η μέση τιμή του ιστογράμματος σχετίζεται με την φωτεινότητα που γίνεται αντιληπτή από το σύνολο της εικόνας, ενώ η τυπική απόκλιση (*standard deviation*) σχετίζεται με την αντίθεση της εικόνας. Για παράδειγμα, εάν οι τιμές του γκρι κατανέμονται κοντά στην μέση τιμή, η αντίθεση (*contrast*) της εικόνας είναι χαμηλή, ενώ εάν οι εντάσεις είναι διεσπαρμένες ευρύτερα, η αντίθεση που γίνεται αντιληπτή μέσα στην εικόνα είναι έντονη. Σαν αποτέλεσμα η μέση τιμή του ιστογράμματος μιας συμβατικής υπερηχογραφικής εικόνας ανευρίσκεται κυρίως στην κατώτερη περιοχή της διαθέσιμης κλίμακας των αποχρώσεων του γκρι [117]. Όπως και στις υπόλοιπες απεικονιστικές εφαρμογές, το υπερηχογράφημα υπόκειται σε μια σειρά ψευδοεικόνων (*artefacts*), τα οποία υποβαθμίζουν την ποιότητα της εικόνας και περιορίζουν την διαγνωστική αξιοπιστία.

Στην ιατρική απεικονιστική, η ποιότητα της εικόνας μπορεί να αξιολογηθεί αντικειμενικά σε σχέση με τη δυνατότητα ανίχνευσης και ταυτοποίησης αλλοιώσεων. Ο κύριος περιοριστικός παράγοντας στην οπτική αναγνώριση αλλοιώσεων στην υ-

περηχογραφική απεικόνιση αποτελεί ο θόρυβος, που προκαλεί δυσκολία στην ανίχνευση του σήματος κάποιας αλλοίωσης. Ο θόρυβος είναι μια μορφή πολλαπλασιαζόμενου παρασίτου που παραποιεί την υπερηχογραφική απεικόνιση, καθιστώντας δύσκολη την οπτική παρατήρηση. Ο θόρυβος ελαττώνει την αντίθεση της εικόνας και την σε λεπτομέρειες ανάλυση, αλλοιώνει την υφή των ιστών, διαταράσσει την εικόνα μικρών αλλοιώσεων χαμηλής αντίθεσης, και κάνει συνεχείς δομές να φαίνονται διακεκομμένες. Ακόμη και πεπειραμένοι ακτινολόγοι συχνά αδυνατούν να εξάγουν συμπεράσματα από μια αλλοιωμένη υφή [246]. Η χρήση φίλτρων ελάττωσης του θορύβου (*speckle*) βελτιώνει την οπτική αντίληψη και αυξάνει - ενίοτε σημαντικά - την αξιοπιστία της κλινικής διάγνωσης. Η χρήση φίλτρων που χρησιμοποιούν τοπική στατιστική (*local statistics*) όπως η μέση τιμή και η διακύμανση, φίλτρων που χρησιμοποιούν ομοιογενείς περιοχές απόκρυψης γύρω από ένα εικονοστοιχείο (*pixel*), καθώς και γεωμετρικών φίλτρων μπορεί να βελτιώσει συνολικά την αποτίμηση της ποιότητας της εικόνας [246].

Στις ψηφιακές εικόνες, η υφή αντικατοπτρίζει τονικά (*tonal*, ένταση των εικονοστοιχείων της εικόνας - *intensities of image pixels*) και δομικά (*structural*, χωρική κατανομή των εντάσεων των εικονοστοιχείων - *spatial distribution of pixel intensities*) χαρακτηριστικά [247,248]. Η ανάλυση υφής αναφέρεται σε αλγόριθμους που ποσοτικοποιούν το περιεχόμενο υφής μιας εικόνας, που είτε μπορεί, είτε όχι να γίνει αντιληπτό με την όραση. Δεδομένου ότι οι εικόνες στην ιατρική απεικόνιση περικλείουν διάφορες ιδιότητες των βιολογικών δομών, η ανάλυση στις ιατρικές εικόνες είναι σε θέση να αποδώσει ποσοτικές παραμέτρους, που αφορούν την δομή, μορφολογία και κατάσταση των βιολογικών ιστών [249].

Οι τεχνικές ανάλυσης εικόνας χρησιμοποιούν ακτινολογικές εικόνες της καθημερινής διαγνωστικής πρακτικής, και βασίζονται σε έναν συνδυασμό μαθηματικών υπολογισμών με δεδομένα που περιλαμβάνονται στην εικόνα [247]. Η υφή (*texture*) της εικόνας περιλαμβάνει αναπόσπαστες μ' αυτήν πληροφορίες, και χρησιμοποιείται για τον χαρακτηρισμό των απεικονιζόμενων αντικειμένων στις ιατρικές εικόνες. Η α-



νάλυση των παραμέτρων υφής είναι πολύτιμη στην αύξηση των διαθέσιμων πληροφοριών των υπερηχογραφικών εικόνες σε σχέση με το ιστοπαθολογικό υπόβαθρο. Η ηχογένεια και η ηχοδομή παρέχουν χρήσιμα δεδομένα στην εκτίμηση των υπερηχογραφικών εικόνων [250].

Ενώ η κλινική εκτίμηση βασίζεται στην ποιοτική αξιολόγηση του σχήματος και των χαρακτηριστικών της παρυφής των συμπαγών αλλοιώσεων, μεγάλο τμήμα της “βασισζόμενης σε υπολογιστή” ανάλυσης αξιολογεί στατιστικά την υφή της εικόνας ή ιστογράμματα των εικόνων. Η διαφορετική μεθοδολογία μεταξύ υπολογιστή και κλινικού, κάνει συχνά δύσκολη την αποτίμηση του τρόπου που οι ποικίλες παράμετροι του υπολογιστή συνδέονται με τα κλινικά και βιολογικά χαρακτηριστικά των συμπαγών αλλοιώσεων [245].

Στην υπερηχογραφική απεικονιστική του μαστού, από τις αρχές της προηγούμενης δεκαετίας παρατηρήθηκαν αξιόλογες προσπάθειες ανάπτυξης συστημάτων ανάλυσης υπερηχογραφικής υφής προς βελτιστοποίηση της διακριτικής ικανότητας καλοήθων - κακοήθων αλλοιώσεων [251]. Αναπτύχθηκαν συστήματα ποσοτικού ιστοικού υπερηχογραφικού χαρακτηρισμού [252,253], και κατόπιν τα πρώτα αρχέγονα συστήματα αυτοματοποιημένης υπερηχογραφικής διάγνωσης [254]. Οι εξελίξεις που ακολούθησαν οδήγησαν στη διάγνωση ογκιδίων μαστού με υπερηχογραφική ανάλυση υφής, χρήσης μετασχηματισμού κυματίου και νευρωνικών κυκλωμάτων [255-257] και ανάπτυξη συστημάτων – αλγορίθμων CAD (*computer assisted diagnosis*) με ρύθμιση ανεξαρτήτων παραμέτρων για την διαφοροδιάγνωση καλοήθων–κακοήθων αλλοιώσεων του μαστού [245,250,258,259].

Στην υπερηχογραφική απεικόνιση των αγγείων, ενδιαφέρουσα είναι η προσέγγιση των Christodoulou και συν. οι οποίοι ανέπτυξαν ένα σύστημα αποτίμησης πολλαπλών χαρακτηριστικών και ταξινομήσεων των καρωτιδικών πλακών υλοποιούμενο σε τρία βήματα “εκπαίδευσης” του συστήματος, και ισάριθμα επακόλουθα βήματα ταξινόμησης νέων πλακών [260]. Σημαντικές αντίστοιχες προσπάθειες έχουν

γίνει σε υπερηχογραφικές εφαρμογές του ήπατος [261], του προστάτη [263], και άλλων οργάνων.

## **2.2. ΤΜΗΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΑΥΤΟΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ**

Όπως διαπίστωσαν νωρίς οι Grunfeld *και συν.* [264] και οι Bergh *και συν.* [265], η περιγραφή και ταξινόμηση της ενδομητρικής μορφολογίας στην υπερηχογραφία βασίζεται στο πρότυπο της ηχογένειας του ενδομητρικού ιστού σε σχέση με το περιβάλλον μυομήτριο. Η ποιοτική περιγραφή του ενδομητρίου επηρεάζεται από την προσωπική-υποκειμενική εκτίμηση. Η αμερόληπτη αξιολόγηση παρεμποδίζεται από την ανυπαρξία ικανοποιητικών αντικειμενικών παραμέτρων που θα παρείχαν ποσοτικό καθορισμό. Δεδομένης της αξίας των χαρακτηριστικών υφής στην αποτίμηση του ενδομητρίου, και αποσκοπώντας στην εξουδετέρωση της υποκειμενικότητας που προκαλείται από την ποιοτική εκτίμηση, είναι αυτονόητα τα οφέλη από την χρήση αντικειμενικών μορφολογικών χαρακτηριστικών, αυτοματοποιημένων τεχνικών, και υποβοηθούμενης από υπολογιστή ανάλυσης υφής.

Στην συνέχεια παρατίθενται οι κυριότερες προσπάθειες αυτοματοποιημένης διάγνωσης σε υπερηχογραφικές εφαρμογές του ενδομητρίου. Είναι σκόπιμο να διευκρινισθεί απαρχής ότι όλοι οι αλγόριθμοι που περιγράφονται έχουν δημιουργηθεί για χρήση σε εφαρμογές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, άρα αναφέρονται στο (συνήθως ελεύθερο παθολογίας) προεμμηνοπαυσιακό ενδομήτριο, ενώ μέχρι τώρα καμία προσπάθεια δεν έχει ανακοινωθεί στην κατεύθυνση διαφοροποίησης καλοήθους-κακοήθους ενδομητρικού ιστού, ή την εξέταση του μετεμμηνοπαυσιακού ενδομητρίου όπως αυτά απεικονίζονται στην δισδιάστατη διακολπική gray scale υπερηχογραφία.

Οι Leibovitz *και συν.* το 1998 [266] δημοσίευσαν τα αποτελέσματα τους στην ανάπτυξη λογισμικού που αξιολογούσε την ενδομητρική ηχογένεια σε σχέση με εκείνη του μυομητρίου, βασισμένο στην επεξεργασία των δεδομένων των επιπέδων

του γκρι της μέσης επιμήκους τομής της μήτρας. Αρχικά, η ενδομητρική περιοχή ενδιαφέροντος (ROI, *Region Of Interest*) καθοριζόταν στο ανώτερο τμήμα της μητριάας κοιλότητας ως μία επιμηκυσμένη τετράγωνη περιοχή κάθετη στην μέση ενδοκοιλιακή γραμμή. Η παρακείμενη περιοχή του μυομητρίου καθόριζε το επίπεδο αναφοράς της φωτεινότητας. Η ενδομητρική περιοχή ενδιαφέροντος αναλυόταν κατά μήκος του προσθιοπίσθιου μητριάου άξονα, σαν μια ομάδα από λεπτές λωρίδες (αντιστοιχούσες σε ένα εικονοστοιχείο – *pixel*) κατευθυνόμενες παράλληλα στην μέση γραμμή της κοιλότητας. Ο “Σχετικός Συντελεστής Ηχογένειας Ενδομητρίου – Μυομητρίου” (*Endometrial / Myometrial Relative Echogenicity Coefficient*) υπολογιζόταν για κάθε λωρίδα με γραφική αναπαράσταση συνάρτησης της απόστασης από την μέση γραμμή της κοιλότητας. Την περιοχή κάτω από την ROC καμπύλη (*Receiver Operating Characteristics curve*) του σχετικού συντελεστή ηχογένειας ενδομητρίου – μυομητρίου μέσα στα όρια του ολικού ενδομητρικού εύρους, οι ερευνητές καθόρισαν ως “Συνολική Περιοχή” (*Total Area*) και την χρησιμοποίησαν ως μέτρο της ενδομητρικής ηχογένειας. Την παράμετρο αυτοί μέτρησαν κατά την διάρκεια του φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου 9 γυναικών, και σε 29 γυναίκες υποβαλλόμενες σε εξωσωματική γονιμοποίηση λόγω υπογονιμότητας, και διαπίστωσαν σημαντική γραμμική αύξηση της παραμέτρου αυτής με την πρόοδο των ημερών στους ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Συμπέραναν έτσι ότι η “Συνολική Περιοχή” μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αξιοπιστία στην χρονοθέτηση του ενδομητρίου ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων.

Οι Fancin και συν. σε δύο διαδοχικές δημοσιεύσεις το 1999 και το 2000 [267,268] που πραγματεύονταν την ηχογένεια του ενδομητρίου αποσκοπώντας στη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων σε προγράμματα εμβρυομεταφοράς στα πλαίσια εξωσωματικής γονιμοποίησης, έκαναν χρήση ενός λογισμικού ηλεκτρονικού υπολογιστή (Iôtec 3.1; IôDP, Paris, France) το οποίο είχε ειδικά σχεδιαστεί για την εκτίμηση του ενδομητρικού πάχους και ηχογένειας. Οι επιμήκεις εικόνες του ενδομητρίου οι οποίες τις οποίες οι συγγραφείς είχαν λάβει με χρήση ηχοβολέα 7.5 MHz, ψηφιοποιήθηκαν και αναλύθηκαν με την βοήθεια του λογισμικού, το οποίο πραγ-

ματοποίησε πολλαπλές εγκάρσιες τομές κατά μήκος αντιπροσωπευτικών διατομών της ενδομητρικής επιφάνειας. Το σύστημα κατόπιν επιτέλεσε ανάλυση των απόχρωσεων του γκρι (*gray level*), και οι μέσες τιμές των αποτελεσμάτων αναπαραστάθηκαν γραφικά. Η ενδομητρική ηχογένεια υπολογίστηκε σαν το ποσοστό της έκτασης της υπερηχογενούς μετατροπής σε σχέση με το συνολικό πάχος του ενδομητρίου. Από ποιοτικής άποψης, οι συγγραφείς θεώρησαν την υπερηχογραφική απεικόνιση της ενδομητρικής υφής σαν υπερηχογενή όταν οι τιμές της ηχογένειας ξεπερνούσαν τις αντίστοιχες τιμές του περιβάλλοντος ενδομητρίου κατά  $\geq 10\%$ . Η παρυφή του ενδομητρίου καθορίστηκε αυθαίρετα σαν τα έξω όρια της υπερηχογενούς ενδομητρικής – μυομητρικής παρυφής. Το πάχος του ενδομητρίου υπολογίστηκε σαν η μεγαλύτερη απόσταση ανάμεσα στα έξω όρια των εγγύς και άπω ενδομητρικών διαχωριστικών γραμμών. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η υποβοηθούμενη από υπολογιστή μέθοδος ανάλυσης εικόνας αυτή, βελτίωσε τόσο την αξιοπιστία όσο και την αντικειμενικότητα των μετρήσεών τους. Είναι εντούτοις σκόπιμο να επισημανθούν, τα ειδικά χαρακτηριστικά των ασθενών στις τελευταίες της ομάδας αυτής, στοιχείο αναμενόμενο από την ίδια τη φύση των προγραμμάτων εξωσωματικής γονιμοποίησης. Συγκεκριμένα οι ασθενείς ήταν αυστηρά επιλεγμένες, έχοντας ηλικία έως 38 έτη, και παρουσίαζαν φυσιολογική απεικόνιση της μήτρας τόσο στην υστεροσκόπηση όσο και κατά την υπερηχογραφική εξέταση (απουσία ινομυωμάτων, αδενομύωσης ή πολυπόδων). Επιπρόσθετα οι γυναίκες εκείνες των οποίων η θέση της μήτρας δεν επέτρεπε ικανοποιητική απεικόνιση της μήτρας στη διακολπική υπερηχογραφία (π.χ. μήτρα σε οπίσθια κλίση και κάμψη), αλλά και εκείνες με εμφανώς ανώμαλη απεικόνιση του μυομητρίου δεν περιελήφθησαν στην μελέτη. Στην πράξη, η διαλογή λειτούργησε κατά τέτοιο τρόπο που πιθανότατα βελτίωσε τις επιδόσεις του προαναφερθέντος λογισμικού.

Οι Yang και συν. [269], ανέπτυξαν και αυτοί μια εφαρμογή προοριζόμενη για τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, και συγκεκριμένα έναν αλγόριθμο για την εκτίμηση της κίνησης του ενδομητρίου σε μια ακολουθία υπερηχογραφικών εικόνων.

Αξιολόγη, αν και αφορά τρισδιάστατη εφαρμογή, είναι η προσέγγιση των Pierson και συν. [270] που υπέθεσαν ότι οι αλλαγές στην απεικόνιση του ενδομητρίου μπορούν να ανιχνευθούν από ταξινομημένες σε χρονική αλληλουχία εικόνες που καλύπτουν ένα πλήρη εμμηνορρυσιακό κύκλο, και ανέπτυξαν ένα πρόγραμμα τρισδιάστατης υπερηχογραφίας όπου οι αλλαγές στο ενδομητρικό πρότυπο ανιχνεύθηκαν με αλληλοδιάδοχες αναλύσεις της παρυφής της ενδομητρικής επιφάνειας.

Υποβοηθούμενη από υπολογιστή ανάλυση της ηχοδομής B-mode υπερηχογραφικών εικόνων ενδομητρίου σε κτηνιατρική όμως εφαρμογή, συναντά κανείς και στο διαδύκτιο ([www.vetmed.uni-muenchen.de](http://www.vetmed.uni-muenchen.de), συντάκτης Schmauder S.) με τη χρήση λογισμικού τύπου PEPE v1.0, το οποίο αξιολόγησε το μέσο επίπεδο της γκρι απόχρωσης, την βαθμίδωση και ομοιογένεια της εικόνας. Εξ όσων γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν δημοσιευθείσες εργασίες όπου το συγκεκριμένο λογισμικό συνέβαλε σε αντίστοιχες έρευνες στον άνθρωπο.



**ΕΙΔΙΚΟ**

**ΜΕΡΟΣ**





### **3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

#### **3.1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ (ΥΛΙΚΟ)**

Στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής, πραγματοποιήθηκε μια μη-τυχαιοποιημένη μονοκεντρική προοπτική μελέτη με συμμετοχή της Γυναικολογικής Κλινικής και του Κλινικού Εργαστηρίου Ακτινολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών, καθώς και του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής του Πανεπιστημίου Πατρών. Σε χρονικό διάστημα 18 μηνών (Ιούνιος 2004 έως και Νοέμβριος 2005) πραγματοποιήθηκαν διακολπικά υπερηχογραφήματα σε 153 περί- ή μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες, οι οποίες είχαν προγραμματισθεί να υποβληθούν στο χρονικό αυτό διάστημα σε διενέργεια μειζόνων ή ελασσόνων χειρουργικών επεμβάσεων στην Γυναικολογική Κλινική Νοσοκομείου. Βάσει πρωτοκόλλου, το μεσοδιάστημα το οποίο μεσολαβούσε από την διενέργεια των διακολπικών υπερηχογραφημάτων έως την πραγματοποίηση των επεμβάσεων δεν υπερέβαινε τις δύο ημέρες, ώστε να προληφθούν αλλαγές στην ηχομορφολογία του ενδομητρίου.

Ως περιεμμηνοπαισιακές χαρακτηρίστηκαν γυναίκες μεγαλύτερες των 40 ετών οι οποίες παρουσίαζαν αμηνόρροια 3-11 μηνών, ή πλήρη απορρύθμιση του κύκλου για εκείνες χωρίς αμηνόρροια, μετά τον αποκλεισμό εγκυμοσύνης. Μετεμμηνοπαισιακές, θεωρήθηκαν οι γυναίκες εκείνες που ήταν μεγαλύτερες των 40 ετών και οι οποίες δεν είχαν εμμηνορρυσία για διάστημα τουλάχιστον έτους πριν την χρονική στιγμή της διερεύνησής τους, στην απουσία εγκυμοσύνης.

Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών αποτελούσαν η λήψη φαρμακευτικής αγωγής Ταμοξιφένης και Θεραπείας Ορμονικής Υποκατάστασης οποιουδήποτε τύπου και κάθε γυναικολογική επέμβαση που θα μπορούσε να επηρεάσει το ενδομήτριο για ένα διάστημα των τελευταίων 10 μηνών, καθώς τυχόν διενεργούμενες υπερηχογραφικές εξετάσεις στο χρονικό αυτό παράθυρο μετά την διενέργεια επεμβάσεων υπολείπονται σε αξιοπιστία [271]. Τυχόν προηγηθείσα επέμβαση καταστροφής του ενδομητρίου (ablation), καθώς και η δεύτερη (εκκριτική) φάση του κύκλου για τις περιεμμηνοπαισιακές γυναίκες αποτελούσαν επίσης κριτήρια αποκλεισμού. Ασθενείς ημερήσιας

νοσηλείας οι οποίες είχαν υποβληθεί σε διακολλικό υπερηχογράφημα πρόσφατα και δεν έγινε δυνατό λόγω φόρτου εργασίας των Κλινικών να επαναληφθεί το διακολλικό υπερηχογράφημα ενδονοσοκομειακά, επίσης εξαιρέθηκαν – λόγω του γεγονότος αυτού υπήρξε κάποια επιλογή του δείγματος καθώς οι ασθενείς δεν ήταν διαδοχικές.

Από τις 153 γυναίκες που συμπεριελήφθησαν αρχικά στην μελέτη, και οι οποίες υπεβλήθησαν σε δισδιάστατο διακολλικό “gray scale” υπερηχογράφημα, εξαιρέθηκαν από την περαιτέρω μελέτη 46 γυναίκες για τους παρακάτω λόγους (Πίνακας 3):

<b>ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΕΞΑΙΡΕΣΗΣ</b>	<b>ΑΡΙΘΜΟΣ (n)</b>
Υποβέλτιστη απεικόνιση ενδομητρίου λόγω σωματοδομής ή κλίσης μήτρας	24
Αναβολή χειρουργικής επέμβασης, ή διενέργειά της μετά παρέλευση 2ημέρου από την εκτέλεση του υπερηχογραφήματος	13
Διενέργεια χειρουργικής επέμβασης η οποία δεν απέδωσε ενδομητρικό ιστό (εκπυρήνιση ινομυωμάτων, ωθηκεκτομή, κωνοειδής εκτομή)	5
Μη αντιστρεπτή απώλεια υπερηχογραφικών δεδομένων	4
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	46

**Πίνακας 3: Αιτίες εξαίρεσης ασθενών στις οποίες πραγματοποιήθηκε διακολλικό υπερηχογράφημα από την περαιτέρω ανάλυση.**

Το σκεπτικό του αποκλεισμού για την πρώτη κατηγορία του Πίνακα 2, ήταν ότι λόγω της ανάγκης διασφάλισης επαρκούς ποιότητας του πρωτογενούς υπερηχογραφικού υλικού εξετάσεις ασθενών στις οποίες δεν επιτεύχθηκε ικανοποιητική απεικόνιση του ενδομητρίου κρίθηκαν υποβέλτιστες, και για αυτές δεν αξιοποιήθηκε καμία υπερηχογραφική εικόνα στη βάση δεδομένων, ανεξάρτητα από την ιστολογική διάγνωση. Στις υπόλοιπες κατηγορίες του Πίνακα 2, για διάφορους λόγους είτε δεν υπήρξε τελικά διαθέσιμος ενδομητρικός ιστός προς διενέργεια Παθολογοανατομικής εξέτασης ώστε να είναι δυνατή η αντιπαραβολή των ευρημάτων του υπερηχογραφήματος, είτε τα υπερηχογραφήματα διενεργήθηκαν σε χρόνο που υπερέβαινε τις 2

ημέρες πριν την χειρουργική επέμβαση, οπότε τα ευρήματά τους ήταν δυνητικά αναξιόπιστα.

Συνεπώς, το υλικό της μελέτης απετέλεσαν οι εναπομείνουσες 107 ασθενείς, οι οποίες είχαν μέση ηλικία τα 54,34 έτη, διάμεση ηλικία τα 53 έτη και εύρος ηλικιακού φάσματος από 40 έως 81 έτη. Τριάντα οκτώ ασθενείς ήταν περιεμμηνοπαυσιακές (35,5% του συνόλου), και οι υπόλοιπες εξήντα εννέα ήταν μετεμμηνοπαυσιακές (64,5% αντίστοιχα). Οι κύριες ενδείξεις για τις χειρουργικές επεμβάσεις αναλύονται στον Πίνακα 4, όπου είναι πρόδηλη η επικράτηση των επεισοδίων μητρορραγίας ως κυρίας ένδειξης.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ (n)	ΠΟΣΟΣΤΟ %
Πέρι- ή Μετεμμηνοπαυσιακή κοιλιακή αιμόρροια (μηνομηρορραγίες, δυσλειτουργική αιμορραγία)	69	64,49
Ινομύωματα μήτρας	22	20,56
Τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες	4	3,74
Χαλάρωση πυελικού εδάφους (πρόπτωση μήτρας, κυστεοκήλη)	3	2,80
Εξαρτηματικές μάζες	2	1,87
Διάφορα	7	6,54
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>107</b>	<b>100%</b>

**Πίνακας 4: Ενδείξεις για την διενέργεια μειζόνων ή ελασσόνων χειρουργικών επεμβάσεων στις ασθενείς της μελέτης.**

Αναφορικά με τις χειρουργικές επεμβάσεις, 56 ασθενείς (52,33% του συνόλου) υπεβλήθησαν σε επέμβαση κοιλιακής υστερεκτομής (μετά ή άνευ εξαρτημάτων), 49 ασθενείς (45,81% του συνόλου) υπεβλήθησαν σε επέμβαση κλασματικής διαστολής και απόξεσης, ενώ δύο ασθενείς σε επέμβαση κοιλιακής υστερεκτομής (1,86% αντίστοιχα). Καμία ασθενής της μελέτης δεν υποβλήθηκε σε λαπαροσκοπικές ή υστεροσκοπικές επεμβάσεις.

Σχετικά με τις ιστολογικές διαγνώσεις, και σε ότι αφορά το ενδομήτριο και το στρώμα της μήτρας, σε 87 ασθενείς (81,3% του συνόλου) αναδείχθηκε καλοήθης

παθολογία, ενώ σε 20 ασθενείς (18,7% του συνόλου) τεκμηριώθηκε κακοήθεια. Σε ότι αφορά τις παθολογοανατομικές εκθέσεις, η εστίαση στα ιστολογικά ευρήματα του ενδομητρίου, έγινε δεδομένου ότι μόνο το τελευταίο αποτέλεσε το αντικείμενο της μελέτης, και σε εκείνο κυρίως επικεντρώθηκε η διενέργεια του διακολλτικού υπερηχογραφήματος. Οι ιστοπαθολογικές εκθέσεις συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

ΤΕΛΙΚΕΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΕΙΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ (n)	ΠΟΣΟΣΤΟ %
<b>ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ</b>	<b>20</b>	<b>18,7</b>
Αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου	18	16,82
Λειομυοσάρκωμα	1	0,93
Καρκινοσάρκωμα (Malignant Mixed Mullerian Tumor)	1	0,93
<b>ΚΑΛΟΗΘΕΙΕΣ</b>	<b>87</b>	<b>81,3</b>
Δυσλειτουργικό/Λειτουργικό ενδομήτριο (παραγωγικό/εκκριτικό)	22	20,56
Ενδομητρικοί πολύποδες	21	19,62
Ενδομητρική ατροφία	19	17,75
Απλή ή σύνθετη τυπική ενδομητρική υπερπλασία	8	7,47
Ανεργό ενδομήτριο	5	4,67
Ενδομητρίτις	3	2,80
Μη χαρακτηριζόμενο ιστολογικά καλόηθες ενδομήτριο	9	8,46
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>107</b>	<b>100%</b>

**Πίνακας 5: Παθολογοανατομικά ευρήματα σε ότι αφορά την ιστολογία του ενδομητρίου στις ασθενείς της μελέτης.**

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι δεν υπήρξαν ασθενείς με (προκαρκινωματώδη) άτυπη ενδομητρική υπερπλασία. Σχετικά με τις ιστολογικές εκθέσεις, πρέπει επίσης να επισημανθεί η ανεύρεση ινομυωμάτων σε 29 ασθενείς (27,10% του συνόλου), αδеноμύωσης σε 14 ασθενείς (13,08% του συνόλου), και τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών σε 5 ασθενείς (4,67% αντίστοιχα). Η διαπίστωση αρκετών περιπτώσεων εκκριτικού ενδομητρίου κατά την ιστολογική εξέταση, παρά το ότι γυναίκες στην δεύτερη φάση του κύκλου είχαν βάσει πρωτοκόλλου αποκλεισθεί, θα πρέπει να αναζητηθεί στην απορρύθμιση του κύκλου τους.

## **3.2. ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **3.2.1. ΓΕΝΙΚΑ**

Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε πάνω στην αρχή της διαίρεσης του συνολικού δείγματος των 107 γυναικών σε δύο διαφορετικά υποσύνολα: μια πρώτη “εκπαιδευτική” (*training*) βάση δεδομένων, συγκροτούμενη από 65 γυναίκες, και μια δεύτερη βάση “ελέγχου” ή “αξιολόγησης” (*testing*) απαρτιζόμενη από 42 γυναίκες. Η πρώτη βάση δεδομένων αποσκοπεί στην εκπαίδευση και τον καθορισμό των μοντέλων, ενώ η δεύτερη, η οποία χρησιμοποιεί περιστατικά “άγνωστα”, που δεν χρησιμοποιήθηκαν στην πρώτη βάση, έχει στόχο την αξιολόγηση της αξιοπιστίας και των λειτουργικών χαρακτηριστικών των μοντέλων που δημιουργήθηκαν.

Ο διαχωρισμός αυτός του δείγματος σε δύο διαφορετικές βάσεις δεδομένων πραγματοποιήθηκε προκειμένου να ελεγχθεί και επαληθευθεί η ορθότητα του ιστοικού χαρακτηρισμού (ταξινόμηση κάθε περίπτωσης σαν καλοήθειας είτε κακοήθειας) η οποία παρέχεται από τους προτεινόμενους αλγορίθμους.

Η τεχνική αυτή αποτελεί δόκιμη μέθοδο αξιολόγησης σχημάτων ταξινόμησης [272,273], ενώ η αναλογία καλοηθειών-κακοηθειών και το πλήθος των ασθενών σε καθεμιά από τις βάσεις αυτές καθορίζεται έτσι ώστε η εκπαίδευση των μοντέλων να έχει γενικευμένο χαρακτήρα, δηλαδή τα αποτελέσματα να είναι αξιόπιστα και αντικειμενικά και να ισχύουν για το γενικό πληθυσμό και όχι μόνο για το δείγμα εκπαίδευσης που χρησιμοποιείται, ενώ η αξιολόγηση των μοντέλων να βασίζεται σε ικανοποιητικό δείγμα καλοηθειών-κακοηθειών ώστε οι δείκτες αξιολόγησης να είναι όσο το δυνατόν αξιόπιστοι. Στην παρούσα μελέτη θεωρήθηκε αναγκαίο η βάση εκπαίδευσης να αποτελείται από 60,8% του συνόλου των ασθενών, εκ των οποίων 23,1% κακοήθειες και 76,9% καλοήθειες, ενώ η βάση αξιολόγησης από το υπόλοιπο 39,2% του συνόλου, εκ των οποίων 11,9% κακοήθειες και 88,1% καλοήθειες.

### **3.2.2. ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ**

Όλες οι υπερηχογραφικές εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν συνεργατικά από έναν πεπειραμένο ακτινολόγο και τον υποψήφιο διδάκτορα. Χρησιμοποιήθηκε ένα σύγχρονο υπερηχογραφικό μηχάνημα ATL HDI 3500 με διακολλπική κεφαλή 5-9 MHz (δηλαδή συχνότητα μεταβαλλόμενη στην περιοχή των 5 έως 9 MHz). Παρόλο που το συγκεκριμένο μηχάνημα στερείται κάποιων αλγορίθμων διαχείρισης και επεξεργασίας εικόνας, αυτό δε θεωρήθηκε μειονέκτημα για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης η οποία απαιτούσε ανεπεξέργαστες εικόνες (αρχικές εικόνες). Όπως προαναφέρθηκε, τα υπερηχογραφήματα πραγματοποιήθηκαν 48 ώρες ή λιγότερο πριν τη διενέργεια των χειρουργικών επεμβάσεων.

Επιλέχθηκε ο αλγόριθμος “Gynecology/Fertility/Pelvis” των επιλογών των προγραμμάτων. Ορισμένες ρυθμίσεις όπως το Δυναμικό Εύρος (Dynamic Range) και ο Ρυθμός των Πλαισίων (Frame Rate) προκαθορίζονταν από το λογισμικό του μηχανήματος, ενώ η ενίσχυση, η αντίθεση, το βάθος και η εστίαση ρυθμιζονταν κατά την εξέταση ώστε να εξατομικευθούν στην κάθε ασθενή (διαφορές σε ανατομία, ποσότητα λιπώδους ιστού, τυχούσα πρόπτωση πυελικού εδάφους). Όταν το ενδομήτριο γινόταν ικανοποιητικά και επαρκώς ορατό, χρησιμοποιούταν η λειτουργία εστίασης (*zoom*), ώστε να ληφθεί μια κατάλληλη μεγέθυνση της εικόνας.

Αναφορικά με την τεχνική της εξέτασης, αρχικά πραγματοποιούταν αποτίμηση ολόκληρου του ενδομητρίου, τόσο στην προσθιοπίσθια (επιμήκη) τομή, όσο και σε κάθετη (στεφανιαία). Κατόπιν, υπολογιζόταν το ενδομητρικό πάχος, μετρούμενο στο παχύτερο τμήμα του ενδομητρίου (το οποίο έχει προηγουμένως καθοριστεί με σάρωση του ενδομητρίου από κέρας σε κέρας) κοντά στον πυθμένα, και από το εξωτερικό τμήμα του ενδομητρίου της μίας πλευράς στο αντίστοιχο της άλλης πλευράς. Το ενδομητρικό πάχος μετρήθηκε σαν το μέγιστο πάχος της διπλής στιβάδας στην μέση οβελιαία τομή, και όταν τυχόν το ενδομήτριο περιβαλλόταν από υποηχογενή άλω, αυτή δεν περιλαμβανόταν στις μετρήσεις. Τουλάχιστον τρεις μετρήσεις ενδομητρικού

πάχους πραγματοποιήθηκαν, και υπολογιζόταν η μέση τιμή.

Ακολουθούσε επιπρόσθετη εκτίμηση της μήτρας από κέρασ σε κέρασ, από τον πυθμένα προς τον τράχηλο, και από την πρόσθια στην οπίσθια κατεύθυνση ώστε να εντοπισθούν πιθανές εστιακές ή διάχυτες μεταβολές στην ενδομητρική υφή. Κάθε εικόνα εκτιμήθηκε αρχικά σχετικά με την ορατότητα του ενδομητρίου, την ομοιογένεια, τις κύστες και τυχόν παρεκτόπιση από υποβλεννογόνια ινομύματα. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στην ηχογένεια του ενδομητρικού περιγράμματος (παρουσία ή απουσία πολύστιβου προτύπου), καθώς και σε πιθανή παρουσία εστιακών αλλοιώσεων, όπως πολυπόδων.

Οι υπερηχογραφικές εικόνες, σε μορφή (*format*) αρχείου DICOM καταγράφηκαν ψηφιακά σε βάθος εικονοστοιχείου (*pixel depth*) 8 bits και σε μέγεθος εικονοστοιχείου (*pixel size*) 768x576, και αποθηκεύτηκαν σε μαγνητικό οπτικό δίσκο (*magneto optical disk*) ώστε να αναλυθούν στην συνέχεια.

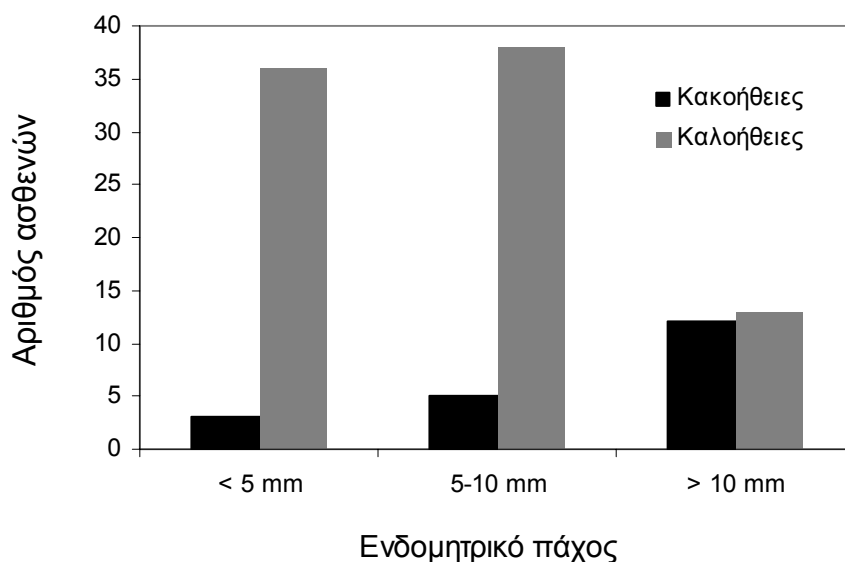
Ακολούθησε επισταμένη συνεργατική μελέτη από μια έμπειρη ακτινολόγο (διαφορετική από τον ιατρό που πραγματοποίησε τα διακολπικά υπερηχογραφήματα) και τον υποψήφιο διδάκτορα που απασκοπούσε στην επιλογή της πλέον άρτιας και αντιπροσωπευτικής επιμήκους ενδομητρικής υπερηχογραφικής λήψης, ώστε να σχηματισθεί η αρχική βάση δεδομένων της μελέτης. Κριτήριο επιλογής ήταν η παρουσία ευδιάκριτου ενδομητρίου, από το έσω τραχηλικό στόμιο έως τον πυθμένα της μήτρας, ενώ και οι δύο εκτιμητές δεν είχαν γνώση των ιστολογικών διαγνώσεων. Για τις ασθενείς εκείνες οι οποίες υπεβλήθησαν σε επέμβαση υστερεκτομής αφού είχε προηγηθεί επέμβαση απόξεσης, χρησιμοποιήθηκαν υπερηχογραφικές εικόνες οι οποίες είχαν ληφθεί πριν την απόξεση.

Κατά την φάση αυτή εξαιρέθηκαν 24 ασθενείς (η πρώτη κατηγορία του Πίνακα 3) λόγω υποβέλτιστης ενδομητρικής απεικόνισης, καθώς και οι ασθενείς των υπόλοιπων κατηγοριών του Πίνακα 3 – σε αυτές δεν υπήρξε διαθέσιμος ενδομητρικός ιστός για παθολογοανατομική εξέταση. Η σχέση μεταξύ ενδομητρικού πάχους ( $t$ ) και ιστολογικών διαγνώσεων παρουσιάζεται στον Πίνακα 6 και απεικονίζεται γραφικά

στο Σχήμα 1.

Ενδομητρικό Πάχος (mm)	Καλοήθειες	Κακοήθειες
t < 5	36	3
t μεταξύ [5-10]	38	5
t > 10	13	12
Σύνολο	87	20

**Πίνακας 6:** Συσχέτιση μεταξύ ενδομητρικού πάχους και ιστολογικών διαγνώσεων.



**Σχήμα 1:** Ιστόγραμμα που παρουσιάζει τη σχέση μεταξύ τιμών ενδομητρικού πάχους και παθολογοανατομικών ευρημάτων καλοήθειας ή κακοήθειας του ενδομητρίου. Είναι πρόδηλο το υψηλό ποσοστό ασθενών οι οποίες υπάγονται στην “γκρίζα ζώνη” των 5 έως 10 χιλιοστών ενδομητρικού πάχους, ενώ όπως αναμένεται, όσο μεγαλύτερο είναι το τελευταίο, τόσο μεγαλύτερη η επίπτωση του ενδομητρικού καρκίνου.

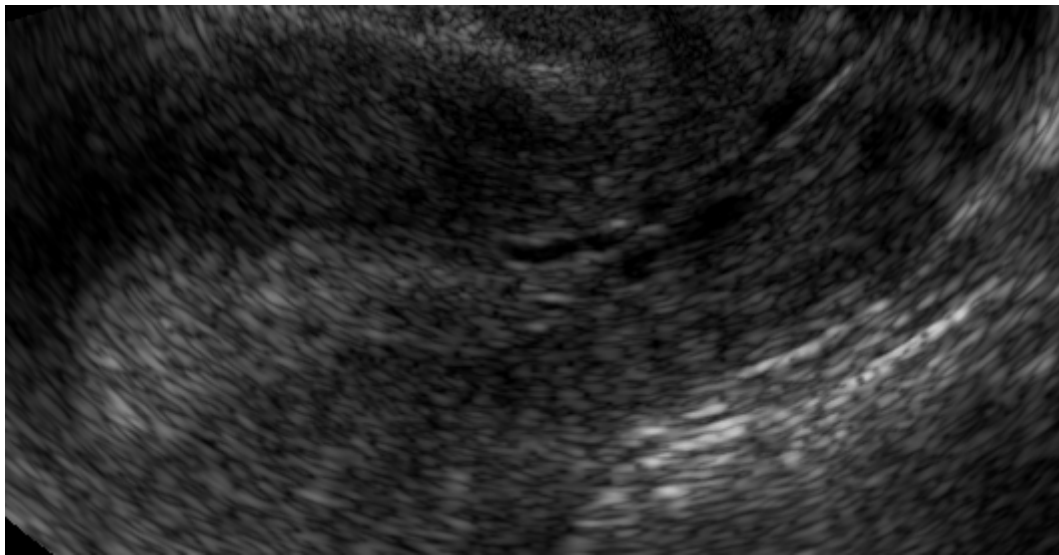


### **3.2.3. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΕΙΚΟΝΑΣ ΜΕ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΚΥΜΑΤΙΟΥ**

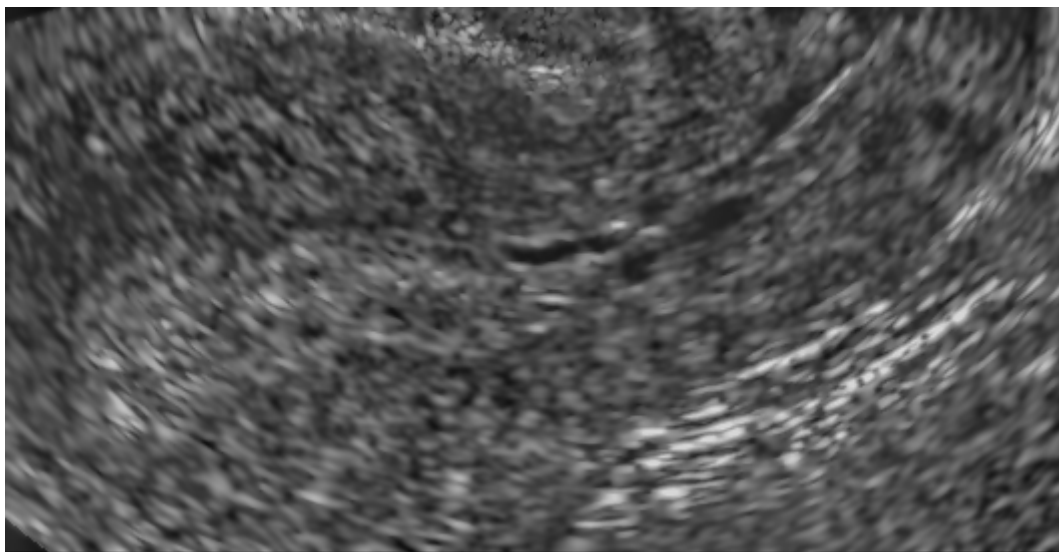
Όπως προαναφέρθηκε αναλυτικά στην Υποενότητα 1.5.1.3., οι εικόνες της δισδιάστατης B-mode υπερηχογραφίας παρουσιάζουν συχνά ανομοιογένεια στην ένταση, που δημιουργείται από τη διαφορετική (ανισότροπη) εξασθένιση της υπερηχητικής δέσμης μέσα στο ανθρώπινο σώμα. Το χαρακτηριστικό αυτό όχι μόνο περιπλέκει την οπτική αντίληψη των εικόνων, αλλά επίσης διαταράσσει και υποβαθμίζει τις διαδικασίες τμηματοποίησης και ανάλυσης εικόνας, ιδιαίτερα δε τον υπολογισμό ποσοτικών μετρήσεων.

Κατά την μελέτη μας χρησιμοποιήθηκε μια τεχνική επεξεργασίας εικόνας, προκειμένου να ενισχύσει την αντίθεση σημαντικών χαρακτηριστικών και να διευκολύνει την διαδικασία τμηματοποίησης. Κάθε εικόνα της βάσης δεδομένων της μελέτης επεξεργάστηκε με μια τοπικά προσαρμοζόμενη μέθοδο μετασχηματισμού κυματίου (*locally adaptive wavelet based technique*) [256,274], η οποία έχει υλοποιηθεί στο εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής του Πανεπιστημίου Πατρών. Η μελέτη βασίζεται σε τοπικό μετασχηματισμό των τιμών του πλάτους της βάρθρωσης (*gradient magnitude values*) σε πολλαπλά επίπεδα ανάλυσης (*multiscale analysis*) που παρέχονται από την μέθοδο υπερπλήρους δυαδικού μετασχηματισμού κυματίου (*redundant dyadic wavelet transform*). Η ενίσχυση της αντίθεσης πραγματοποιείται εφαρμόζοντας ένα τοπικά γραμμικό τελεστή (*local linear operator*) στις τιμές βάρθρωσης σε πολλαπλά επίπεδα ανάλυσης στο πεδίο συχνότητων. Οι τέσσερις πρώτες κλίμακες συχνότητας (*frequency scales*) χρησιμοποιούνται για να ενισχύσουν χαρακτηριστικά της εικόνας διαφορετικού μεγέθους, όπως το περίγραμμα του ενδομητρίου, η απεικόνιση της υποενδομητρικής άλω κτλ.

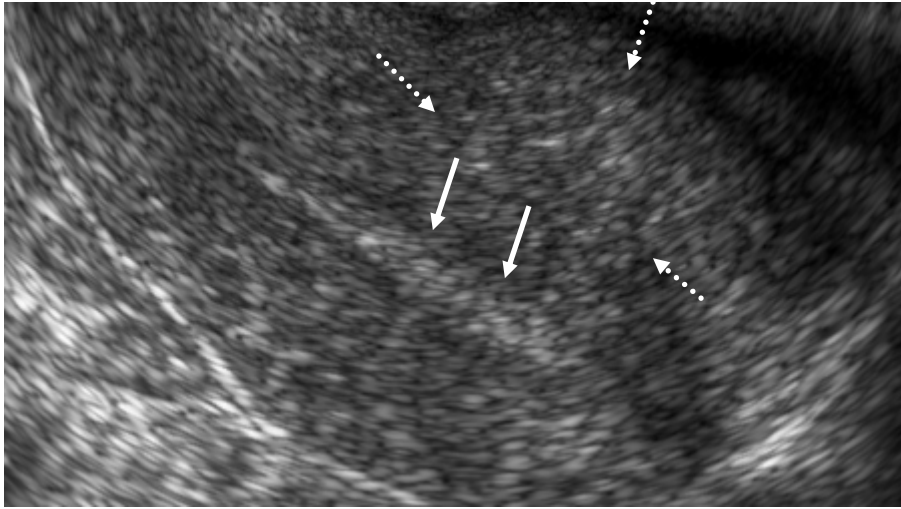
Οι Εικόνες 2 και 3 αποτελούν παραδείγματα εφαρμογής της τοπικά προσαρμοζόμενης τεχνικής μετασχηματισμού κυματίου σε δύο αντιπροσωπευτικές περιπτώσεις κακοηθειών της βάσης δεδομένων, μιας περίπτωσης ενδομητρικού αδενοκαρκινώματος, και μιας σαρκώματος μήτρας.



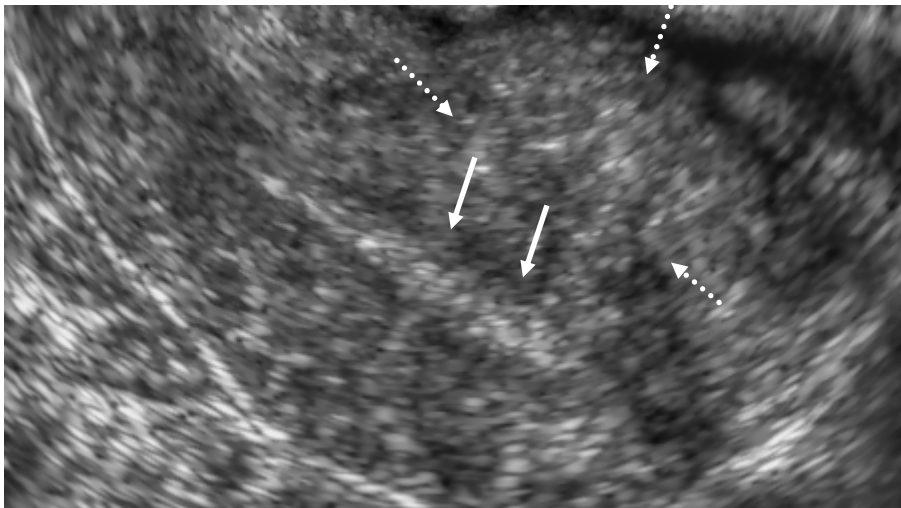
**Εικόνα 2(α): Αρχική υπερηχογραφική εικόνα ενδομητρίου αδενοκαρκινώματος ενδομητριοειδούς τύπου.**



**Εικόνα 2(β): Αντίστοιχη της 2(α) επεξεργασμένη εικόνα που λαμβάνεται μετά την εφαρμογή της τοπικής προσαρμοστικής μεθόδου μετασχηματισμού κυματίου, και στην οποία είναι εμφανέστερη η διατάραξη της υποενδομητρικής άλω.**



**Εικόνα 3(α): Αρχική υπερηχογραφική λήψη μιας σπάνιας περίπτωσης λειομυοσαρκώματος (όγκος μεσεγχυματογενούς προέλευσης που δεν εξορμάται από το ενδομήτριο, Υποενότητα 1.5.2.9.) όπου είναι έκδηλη η διαταραχή του περιγράμματος της μήτρας από τον ευμεγέθη όγκο. Τα διακεκομμένα βέλη δείχνουν το λειομυοσάρκωμα, ενώ τα συνεχή την προκαλούμενη ελάχιστη διατάραξη της ενδομητρικής παρυφής.**



**Εικόνα 3(β): Η αντίστοιχη επεξεργασμένη εικόνα αποδίδει σαφώς περισσότερες πληροφορίες για την επιφάνεια επαφής ενδομητρίου-λειομυοσαρκώματος.**

Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου επεξεργασίας στην βελτίωση της οπτικής αντίληψης σημαντικών παραμέτρων των υπερηχογραφικών εικόνων εκτιμήθηκε από την αξιολόγηση της απόδοσης βάσει Μελέτης Προτίμησης (*Preference Study*) μεταξύ δύο παρατηρητών (μιας ακτινολόγου και του υποψήφιου διδάκτορα). Περαιτέρω, οι επιδράσεις της μεθόδου επεξεργασίας σχετικά με το χαρακτηρισμό του ενδομητρικού ιστού, βασισμένο σε ποσοτικά χαρακτηριστικά υφής τα οποία έχουν εξαχθεί από τον υπολογιστή (*computer extracted textural features*) αποτιμήθηκε με την χρήση ROC (*Receiver Operating Characteristic*) ανάλυσης.

Ένα πρόγραμμα απεικόνισης ιατρικών ψηφιακών εικόνων (*image visualization tool*), το οποίο αναπτύχθηκε από το Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής του Πανεπιστημίου Πατρών [255,275] χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της τεχνικής επεξεργασίας και την διαδικασία τμηματοποίησης η οποία περιγράφεται στην επόμενη Ενότητα. Το πρόγραμμα αυτό έχει υλοποιηθεί ειδικά για την απεικόνιση ιατρικών ψηφιακών εικόνων και προσφέρει καθολική και τοπικά προσαρμοζόμενη εφαρμογή μετασχηματισμού κυματίου (*global and adaptive wavelet functionality*), παράλληλα με τις συμβατικές απεικονιστικές λειτουργίες (*conventional visualization operations*) όσον αφορά τη διαχείριση της ιατρικής εικόνας (πχ. μετρήσεις αποστάσεων, μεγέθυνση/σμίκρυνση).

Πρέπει να διευκρινισθεί ότι στην μελέτη αυτή δεν χρησιμοποιήθηκαν αλγόριθμοι μείωσης του θορύβου εικόνας (φίλτρα - *de speckling algorithms*). Η τελευταία μεθοδολογία αποτελεί δόκιμη τεχνική ανάδειξης χαρακτηριστικών υπερηχογραφικών εικόνων σε πληθώρα εφαρμογών τα τελευταία χρόνια [276,277], και δεν υπάγεται στις τεχνικές ανάλυσης χαρακτηριστικών υφής (*texture analysis*).

### **3.2.4. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕΤΑΞΥ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΑΡΧΙΚΩΝ ΕΙΚΟΝΩΝ (ΜΕΛΕΤΗ ΠΡΟΤΙΜΗΣΗΣ)**

Όπως προαναφέρθηκε, προκειμένου να διερευνηθούν τα αποτελέσματα της τεχνικής επεξεργασίας εικόνας βάσει μετασχηματισμού κυματίου στη βελτίωση της απεικόνισης των χαρακτηριστικών της εικόνας και συνακόλουθα στην διαδικασία τμηματοποίησης, πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα μια μελέτη προτίμησης στις εικόνες της βάσης εκπαίδευσης (training dataset) μεταξύ μιας ακτινολόγου και του υποψήφιου διδάκτορα. Η επισκόπηση των εικόνων πραγματοποιήθηκε σε μια γενικής χρήσης οθόνη LCD (FlexScan L985EX, EIZO NANAO Corporation, Ishikawa, Japan), χρησιμοποιήθηκε δε το προαναφερθέν [255,275] πρόγραμμα απεικόνισης ιατρικών εικόνων για τη διαχείριση και την προβολή των εικόνων. Κατά την διαδικασία ανάγνωσης των υπερηχογραφικών εικόνων, ο φωτισμός του χώρου ελαττώθηκε και διατηρήθηκε σταθερός, ενώ δεν υπήρξε προκαθορισμός ή περιορισμός για τον χρόνο ανάγνωσης ή την απόσταση οθόνης – παρατηρητή.

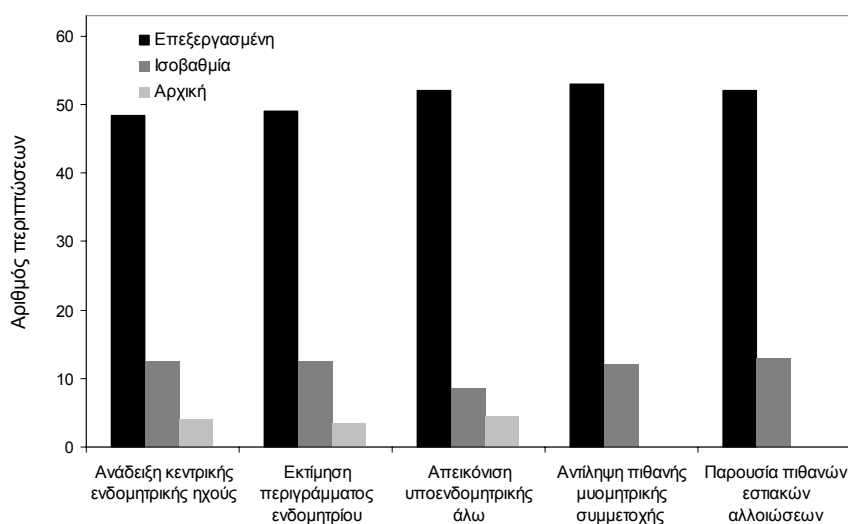
Η μελέτη προτίμησης πραγματοποιήθηκε ανάμεσα στις αρχικές και στις επεξεργασμένες εικόνες και επικεντρώθηκε σε παραμέτρους - χαρακτηριστικά όπως η σαφήνεια της κεντρικής ενδομητρικής ηχούς, η εκτίμηση του περιγράμματος του ενδομητρίου, η απεικόνιση της υποενδομητρικής άλω (subendometrial halo), η αξιολόγηση πιθανής μυομητρικής συμμετοχής, και παρουσίας εστιακών αλλοιώσεων. Μια κλίμακα τριών βαθμών (1: η επεξεργασμένη εικόνα είναι προτιμητέα, 0: η αρχική και η επεξεργασμένη εικόνα είναι ισόβαθμες, και -1: η αρχική εικόνα είναι προτιμητέα) χρησιμοποιήθηκε για κάθε μια διαφορετική παράμετρο. Προκειμένου να συγκριθούν οι αρχικές και οι επεξεργασμένες εικόνες, οι αποκρίσεις αναλύθηκαν στατιστικά με μια μη παραμετρική στατιστική δοκιμασία (*two-tailed sign test*) [278].

Αποσκοπώντας στην εξουδετέρωση πιθανής επίδρασης των αποκρίσεων των παρατηρητών, χρησιμοποιήθηκαν *k*-tests (*Cohen's coefficient of agreement*) [279]. Αυτό κρίθηκε αναγκαίο, δεδομένου ότι οι επεξεργασμένες εικόνες ήταν εύκολα αναγνωρίσιμες από τις αρχικές, γεγονός που αυτόματα καθιστούσε “μη-τυφλό” τον

χαρακτήρα της συγκριτικής εκτίμησης. Συγκεκριμένα, το  $\kappa$ -test πραγματοποιήθηκε στις αποκρίσεις των παρατηρητών για κάθε ένα χαρακτηριστικό, ώστε να πιστοποιηθεί ότι υπήρξε στατιστικά σημαντική συμφωνία μεταξύ των δύο παρατηρητών (*inter-observer agreement*).

Επιπρόσθετα, το  $\kappa$ -test πραγματοποιήθηκε προκειμένου να εκτιμηθεί η ενδογενής επαναληψιμότητα των αποκρίσεων (*intra-observer agreement*). Για το σκοπό αυτό, κάθε παρατηρητής επανεκτίμησε το μισό δείγμα των εικόνων της βάσης εκπαίδευσης (αρχικές και επεξεργασμένες), τέσσερις μήνες αργότερα.

Το παρακάτω γράφημα (Σχήμα 2) συνοψίζει τα αποτελέσματα της μελέτης προτίμησης που διενεργήθηκε ανάμεσα στις αρχικές και τις επεξεργασμένες εικόνες και επικεντρώθηκε στις ακόλουθες παραμέτρους (α) την ανάδειξη της κεντρικής ενδομητρικής ηχούς – συμπλέγματος, (β) την εκτίμηση του περιγράμματος του ενδομητρίου, (γ) την απεικόνιση της υποενδομητρικής άλω, (δ) την αντίληψη πιθανής μυομητρικής συμμετοχής και τέλος (ε) της παρουσίας πιθανών εστιακών αλλοιώσεων. Όπως προκύπτει, στην μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων, αξιολογήθηκε ότι οι επεξεργασμένες εικόνες ήταν πλέον ευδιάκριτες, παρείχαν περισσότε-



**Σχήμα 2: Αποτελέσματα της μελέτης προτίμησης που διενεργήθηκε ανάμεσα στις αρχικές και τις επεξεργασμένες εικόνες και επικεντρώθηκε σε πέντε παραμέτρους.**

ρες πληροφορίες, και συνακόλουθα προτιμήθηκαν. Το εύρος προτίμησης για τις επεξεργασμένες εικόνες κυμάνθηκε από 75,0% έως 82,0% του δείγματος, ανάλογα με την επιμέρους παράμετρο της εικόνας. Ειδικότερα, αναφορικά με την αποτίμηση πιθανής μιομητρικής συμμετοχής η προτίμηση για τις επεξεργασμένες εικόνες έφτασε το 82,0%, για την απεικόνιση της υποενδομητρικής άλω και τυχόν εστιακών αλλοιώσεων το 80,0%, τέλος για τον καθορισμό του περιγράμματος του ενδομητρίου και της νοερής απεικόνισης της κεντρικής ενδομητρικής ηχούς η προτίμηση για τις επεξεργασμένες εικόνες έφτασε το 75,0%.

Η βελτιωμένη απεικόνιση που αποδόθηκε από την τεχνική επεξεργασίας ήταν στατιστικά υψηλά σημαντική ( $p < 0,0001$ ) για το σύνολο των μελετώμενων χαρακτηριστικών. Περαιτέρω, η συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών (inter-observer agreement) ήταν ισχυρή ( $0,63 \leq \kappa \leq 0,67$ , ανάλογα με το αξιολογούμενο χαρακτηριστικό), και στατιστικά σημαντική ( $p < 0,001$ ). Η επαναληψιμότητα – συμφωνία για τον ίδιο παρατηρητή ήταν πολύ μεγάλη ( $0,75 \leq \kappa \leq 0,79$  και  $0,72 \leq \kappa \leq 0,76$  για κάθε παρατηρητή αντίστοιχα) και στατιστικά σημαντική ( $p < 0,001$ ).

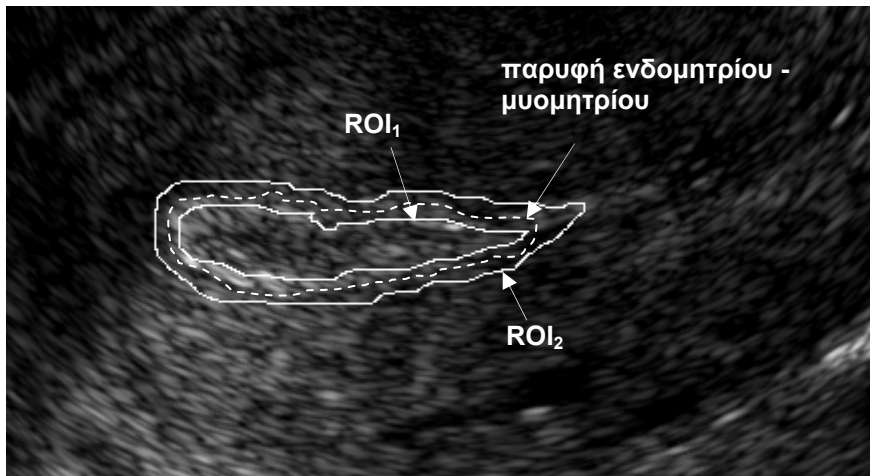
### **3.2.5. ΤΜΗΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ**

Σε μια συνεργατική μελέτη, μια ακτινολόγος σε σύμφωνη εκτίμηση με τον υποψήφιο διδάκτορα σχεδίασαν υποκειμενικά με το χέρι τα ίχνη δύο περιοχών ενδιαφέροντος (*Regions of Interest* – ROIs) σε καθεμιά από τις αρχικές και επεξεργασμένες εικόνες της βάσης δεδομένων. Αμφότεροι αγνοούσαν τις ιστολογικές διαγνώσεις που αντιστοιχούσαν στην κάθε εικόνα. Η πρώτη περιοχή ενδιαφέροντος, ROI<sub>1</sub>, αντιστοιχεί στο ενδομήτριο χωρίς να περιλαμβάνει τα εξώτερα όριά του, ενώ η δεύτερη, ROI<sub>2</sub>, περιλαμβάνει το ενδομήτριο μαζί με την εγγύς παρακείμενη περιοχή του μυομητρίου (δηλαδή, ενδομήτριο μαζί με στιβάδα που εμπερικλείει την παρυφή ενδομητρίου – μυομητρίου, ενδομήτριο και υποενδομητρική άλως). Ειδικότερα, τα ROI<sub>1</sub> και ROI<sub>2</sub> σχεδιάστηκαν εκατέρωθεν της ενδο-μυομητρικής παρυφής σε κατά προσέγγιση ομοίως ίσες αποστάσεις.

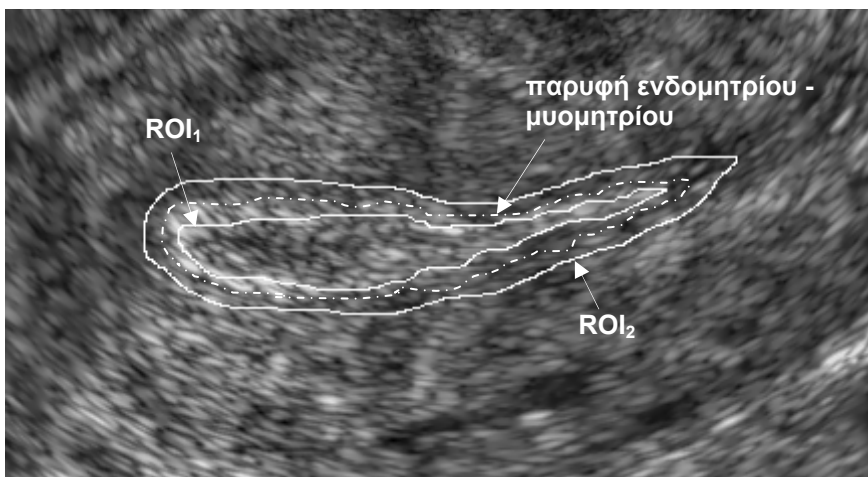
Οι περιοχές αυτές ενδιαφέροντος (ROIs) δεν είναι σταθερές, αλλά μεταβάλλονται δυναμικά από ενδομήτριο σε ενδομήτριο, σε κλινική αντιστοιχία με την ανατομική ποικιλότητα από άτομο σε άτομο για την κάθε συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Προκειμένου να διερευνηθούν οι ιδιότητες και τα χαρακτηριστικά υφής της στιβάδας που περικλείει την παρυφή ενδομητρίου – μυομητρίου, αξιολογήθηκε και μια τρίτη περιοχή ενδιαφέροντος (ROI<sub>3</sub>), που προέκυψε με αφαίρεση των δύο προηγούμενα σχεδιασμένων περιοχών ενδιαφέροντος (ROI<sub>2</sub>-ROI<sub>1</sub>), όπως αναφέρθηκε προηγούμενα.

Η Εικόνα 4 απεικονίζει τμηματοποιημένες με το χέρι περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) σε μία από τις αρχικές 4(α) και στην αντίστοιχη επεξεργασμένη εικόνα 4(β). Είναι πρόδηλο ότι οι καθορισθείσες περιοχές ενδιαφέροντος που αντιστοιχούν στις αρχικές και τις επεξεργασμένες εικόνες δεν είναι ταυτόσημες.





**Εικόνα 4(α):** Οι δύο τμηματοποιηθείσες περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) των οποίων η χάραξη έγινε με το χέρι που αντιστοιχούν στο ενδομήτριο χωρίς να περιλαμβάνονται τα όριά του (ROI<sub>1</sub>), και το ενδομήτριο μαζί με την παρακείμενη περιοχή του μυομητρίου (ROI<sub>2</sub>) σε μία ανεπεξέργαστη εικόνα. Η διακεκομμένη γραμμή αντιστοιχεί στην παρυφή ενδομητρίου-μυομητρίου. (Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε τελικά παραγωγικό ενδομήτριο).



**Εικόνα 4(β):** Οι δύο τμηματοποιηθείσες περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) των οποίων η χάραξη έγινε με το χέρι που αντιστοιχούν στο ενδομήτριο χωρίς να περιλαμβάνονται τα όριά του (ROI<sub>1</sub>), και το ενδομήτριο μαζί με την παρακείμενη περιοχή του μυομητρίου (ROI<sub>2</sub>) στην αντίστοιχη επεξεργασμένη εικόνα. Η διακεκομμένη γραμμή αντιστοιχεί στην παρυφή ενδομητρίου-μυομητρίου. (Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε τελικά παραγωγικό ενδομήτριο).

### **3.2.6. ΕΠΑΝΑΛΗΨΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΤΜΗΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗΣ**

Προκειμένου να αξιολογηθεί η ενδογενής επαναληψιμότητα (*intra-observer variability - reproducibility*) της διαδικασίας της τμηματοποίησης, οι 130 περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs, 65 ROI<sub>1</sub> και 65 ROI<sub>2</sub>) σκιαγραφήθηκαν “τυφλά” με το χέρι δύο φορές (μετά παρέλευση δύο μηνών), συνεργατικά από μια ακτινολόγο και τον υποψήφιο διδάκτορα, σε καθεμία από τις αρχικές και τις επεξεργασμένες εικόνες της βάσης δεδομένων. Και πάλι, και οι δύο παρατηρητές αγνοούσαν τις ιστολογικές διαγνώσεις (τους είχαν αποκρυφεί τα ονόματα).

Χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο της αλληλεπικάλυσης μεταξύ των δύο τμηματοποιημένων περιοχών ενδιαφέροντος (*area overlap criterion*) σαν δείκτης, που ορίστηκε ως ο λόγος της τομής των δύο τμηματοποιημένων ROIs προς την ένωσή τους. Η επαναληψιμότητα ορίστηκε ως το ποσοστό των περιπτώσεων οι οποίες εμφάνιζαν τιμή αλληλεπικάλυσης που υπερέβαινε το 80%. Προκειμένου να αποτιμηθεί εάν οι διαφορές μεταξύ των δύο τμηματοποιημένων περιοχών ενδιαφέροντος είναι στατιστικά σημαντικές ή όχι, εφαρμόστηκε μια μη-παραμετρική στατιστική δοκιμασία (*Wilcoxon signed ranks test*) [278] με επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$ .

Για τις αρχικές εικόνες οι τιμές επαναληψιμότητας κατά την τμηματοποίηση των ROI<sub>1</sub> και ROI<sub>2</sub> ήταν 83,0% (54 από τα 65) και 85,0% (55 από τα 65), αντίστοιχα, για τις επεξεργασμένες εικόνες, οι αντίστοιχες τιμές επαναληψιμότητας ήταν 92,0% (60 από τα 65) και 91,0% (59 από τα 65). Οι διαφορές μεταξύ των δύο περιοχών κατά την διαδικασία τμηματοποίησης των ROI<sub>1</sub> και ROI<sub>2</sub> δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ούτε για τις αρχικές ( $p=0,2438$  και  $0,3054$ , αντίστοιχα) ούτε για τις επεξεργασμένες εικόνες ( $p=0,5464$  και  $0,3396$ , αντίστοιχα).

### **3.2.7. ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ (FEATURES)**

Στις ψηφιακές εικόνες, η υφή αντικατοπτρίζει τονικές (ένταση των εικονοστοιχείων) και δομικές (χωρική κατανομή της έντασης των εικονοστοιχείων) ιδιότητες. Η “*ανάλυση υφής*” αναφέρεται σε αλγόριθμους που ποσοτικοποιούν τις ιδιότητες αυτές, αντανακλώντας το περιεχόμενο και τα στοιχεία υφής που δεν είναι πάντα αντιληπτά από το ανθρώπινο οπτικό σύστημα. Δεδομένου ότι στην ιατρική απεικόνιση οι εικόνες περιλαμβάνουν πολλαπλές ιδιότητες των βιολογικών δομών, η ανάλυση υφής των εικόνων αυτών παρέχει ποσοτικές πληροφορίες σχετικές με τα χαρακτηριστικά, τη μορφολογία και τις ιδιότητες των δομών αυτών.

Πληθώρα χαρακτηριστικών έχουν προταθεί για την ποσοτικοποίηση της υφής από ιατρικές εικόνες. Τα χαρακτηριστικά αυτά σχετίζονται με ιδιότητες της υφής όπως η *λεπτότητα*, *τραχύτητα*, *ομαλότητα/ομοιογένεια*, *περιοδικότητα*, *ανομοιογένεια* και *κατευθυντικότητα* [280].

Τα χαρακτηριστικά αυτά ανάλογα με τη μέθοδο εξαγωγής τους διαχωρίζονται σε *χαρακτηριστικά στατιστικής (statistical)*, *χαρακτηριστικά μοντέλων (model based)* και *χαρακτηριστικά από τεχνικές φιλτραρίσματος (signal processing based)*. Η σημασία των προαναφερθέντων χαρακτηριστικών έγκειται στην αντικειμενική αξιολόγηση της υφής και κατά συνέπεια στην παροχή επιπρόσθετης διαγνωστικής πληροφορίας. Στην παρούσα εργασία διερευνήθηκαν χαρακτηριστικά στατιστικής πρώτης και δεύτερης τάξης τα οποία έχουν επιτυχώς εφαρμοσθεί σε υπερηχογραφικές εικόνες για το χαρακτηρισμό ιστού [250,262,281].

### **3.2.8. ΕΞΑΓΩΓΗ ΠΟΣΟΤΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ**

Πριν την εξαγωγή ποσοτικών χαρακτηριστικών από τις περιοχές ενδιαφέροντος, τόσο οι αρχικές όσο και οι επεξεργασμένες εικόνες κανονικοποιήθηκαν, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η εξάρτηση της ενδομητρικής υπερηχογραφικής απεικόνισης από τυχαίες επιδράσεις της σωματοδομής των ασθενών. Ειδικότερα, για κάθε εικόνα υπολογίσθηκε η Μέση Τιμή των επιπέδων του γκρι  $\mu$ , και η Τυπική Απόκλιση  $\sigma$ . Η κανονικοποίηση επιτεύχθηκε ελαττώνοντας την τιμή των επιπέδων του γκρι για κάθε εικονοστοιχείο (*pixel*) κατά την μέση τιμή  $\mu$  και διαιρώντας την τιμή του αποτελέσματος δια της τυπικής απόκλισης  $\sigma$ . Οι τροποποιημένες τιμές των επιπέδων του γκρι επαναδιατάχθησαν (*rescaled*) σε εύρος τιμών του [0, 255] (δηλαδή βάθος εικονοστοιχείου 8 bits).

Τριάντα δυο (32) χαρακτηριστικά υφής εξήχθησαν από κάθε μια από τις καθορισθείσες περιοχές ενδιαφέροντος ( $ROI_1$ ,  $ROI_2$  και  $ROI_3$ ), σε κάθε μια από τις αρχικές και τις επεξεργασμένες εικόνες, με την χρήση στατιστικών αλγορίθμων ανάλυσης υφής πρώτης και δεύτερης στατιστικής τάξης (*first and second order statistics texture analysis algorithms*) [282-284] (*Παράρτημα, Ενότητες 6.2.1. και 6.2.2.*). Τα εξαχθέντα χαρακτηριστικά είναι σε θέση να ποσοτικοποιήσουν τα εγγενή χαρακτηριστικά υφής (*inherent textural properties*) των καθορισθεισών περιοχών ενδιαφέροντος.

### **3.2.8.1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΥΦΗΣ: ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΠΡΩΤΗΣ ΤΑΞΗΣ**

Η στατιστική ανάλυση πρώτης τάξης (*first order statistics textural features*) παρέχει διαφορετικά στατιστικά χαρακτηριστικά (4 στατιστικές ροπές - *moments*) του ιστογράμματος της έντασης μιας εικόνας [283]. Εξαρτώνται μόνο από τις συγκεκριμένες τιμές των εικονοστοιχείων (pixels), και όχι από την αλληλεπίδραση ή την ταύτιση γειτονικών τιμών εικονοστοιχείων.

Στην μελέτη αυτή, υπολογίστηκαν τέσσερα χαρακτηριστικά υφής στατιστικής πρώτης τάξης από κάθε μια περιοχή ενδιαφέροντος (ROI), και συγκεκριμένα: η Μέση τιμή των επιπέδων του γκρι (*Mean value of gray levels*), η Τυπική Απόκλιση των επιπέδων του γκρι (*Standard Deviation of gray levels*), η Λοξότητα (*Skewness*), και η Κύρτωση (*Kurtosis*).

### **3.2.8.2. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΥΦΗΣ: ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΤΑΞΗΣ**

Ο Πίνακας Συνύπαρξης των Επιπέδων του γκρι (*Gray Level Co-occurrence Matrix - GLCM*) αντιπροσωπεύει ένα καθιερωμένο ισχυρό στατιστικό εργαλείο για την εξαγωγή πληροφοριών υφής δεύτερης στατιστικής τάξης από εικόνες [283,284]. Ο Πίνακας Συνύπαρξης των Επιπέδων του γκρι χαρακτηρίζει την χωρική κατανομή των επιπέδων του γκρι (*spatial distribution of gray levels*) στις επιλεγείσες περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs). Δηλαδή ο Πίνακας Συνύπαρξης περιγράφει το πόσες φορές (συχνότητα) δύο γειτονικά εικονοστοιχεία υπάρχουν στην υπό εξέταση περιοχή ενδιαφέροντος, δεδομένης μιας συγκεκριμένης διεύθυνσης (πχ.  $0^{\circ}$  ή  $135^{\circ}$ ) διερεύνησης της επαναληψιμότητας της συνύπαρξης των δύο γειτονικών εικονοστοιχείων. Κάθε στοιχείο θέσης ( $i,j$ ) του GLCM καθορίζει την συνδυασμένη πυκνότητα πιθανότητας της εμφάνισης (*joint probability density of the occurrence*) των επιπέδων του γκρι  $i$  και  $j$  σε μια συγκεκριμένη διεύθυνση-προσανατολισμό (*orientation*)  $\theta$  και καθορισμένη απόσταση (*distance*)  $d$  αναμεταξύ τους. Συνεπώς, για διαφορετικές τιμές  $\theta$  και  $d$ , διαφορετικά GLCM προκύπτουν για κάθε επιλεγείσα περιοχή ενδιαφέροντος (ROI).

Κατά την μελέτη αυτή, τέσσερα GLCMs που αντιστοιχούσαν σε τέσσερις διαφορετικές κατευθύνσεις (*directions*  $\theta=0^{\circ}$ ,  $45^{\circ}$ ,  $90^{\circ}$  και  $135^{\circ}$ ) και μία απόσταση (*distance*  $d= 1$  εικονοστοιχείο – *pixel*), υπολογίσθηκαν για κάθε μια από τις επιλεγείσες περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs). Δεκατέσσερα χαρακτηριστικά προέκυψαν από κάθε GLCM. Ειδικότερα, τα χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν ήταν: *Angular Second Moment, Contrast, Correlation, Variance, Inverse Difference Moment, Sum Average, Sum Variance, Sum Entropy, Entropy, Difference Entropy, Information Measure of Correlation 1, Information Measure of Correlation 2, Shade* και *Promenance*.

Προέκυψαν τέσσερις τιμές για κάθε χαρακτηριστικό, που αντιστοιχούν στους τέσσερις Πίνακες (*Matrices*). Υπολογίστηκε η μέση τιμή και το εύρος των τεσσάρων αυτών τιμών, απαρτίζοντας ένα σύνολο είκοσι οκτώ χαρακτηριστικών υφής στατιστικής δεύτερης τάξης (*second order textural features*). Τα τριάντα δύο χαρακτηριστι-

κά υφής (πρώτης και δεύτερης στατιστικής τάξης) που εξήχθησαν από κάθε περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) των αρχικών και των επεξεργασμένων εικόνων χρησιμοποιήθηκαν σαν στοιχεία εισόδου (*input*) της ανάλυσης παλινδρόμησης (*logistic regression analysis*) ώστε να καθορισθεί το καλύτερο και πλέον διαφοροδιαγνωστικό υποσύνολο χαρακτηριστικών που είναι σε θέση να διαφοροποιούν τον καλοήθη από τον κακοήθη ενδομητρικό ιστό. Οι ιστολογικές εκθέσεις (παθολογοανατομικά ευρήματα) σχετικά με την ανάδειξη καλοήθους ή κακοήθους ενδομητρικής παθολογίας χρησιμοποιήθηκαν σαν πίνακας αληθείας (*Truth Table*).

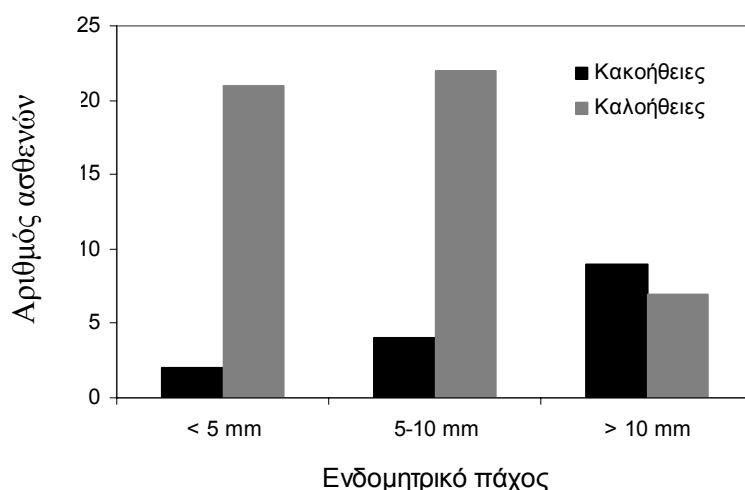
### **3.2.9. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΟ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟ ΙΣΤΟΥ**

Όπως προαναφέρθηκε, για το χαρακτηρισμό του ενδομητρικού ιστού το συνολικό δείγμα των 107 ασθενών χωρίστηκε σε δύο υποσύνολα, το δείγμα “εκπαίδευσης” (*training*) και το δείγμα “αξιολόγησης” (*testing*). Το δείγμα εκπαίδευσης είναι απαραίτητο για τη δημιουργία των μοντέλων εκτίμησης του χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού, όπως αναλυτικά περιγράφεται στην επόμενη παράγραφο, ενώ το δείγμα αξιολόγησης είναι απαραίτητο για το έλεγχο της αξιοπιστίας των μοντέλων σε ασθενείς, υπερηχογραφικές εικόνες των οποίων δεν έχουν χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία των μοντέλων.



### **3.2.9.1. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ**

Για τη δημιουργία των μοντέλων εκτίμησης της κακοήθειας χρησιμοποιήθηκε το δείγμα εκπαίδευσης το οποίο απαρτίζεται από 65 ασθενείς, από τις οποίες 50 ασθενείς είχαν αποδεδειγμένα (από ιστολογική διάγνωση) καλοήγη ενδομητρικό ιστό, και οι υπόλοιπες 15 είχαν κακοήθειες (ενδομητρικά καρκινώματα, σαρκώματα μητρας, ή μικτούς όγκους). Η μέση τιμή ενδομητρικού πάχους ήταν για τις καλοήθειες 7,8 mm και για τις κακοήθειες 12,5 mm. Η σχέση μεταξύ ενδομητρικού πάχους και ιστολογικών διαγνώσεων απεικονίζεται γραφικά στο Σχήμα 3.



**Σχήμα 3: Ιστόγραμμα που παρουσιάζει τη σχέση μεταξύ τιμών ενδομητρικού πάχους και παθολογοανατομικών ευρημάτων καλοήθειας ή κακοήθειας του ενδομητρίου στο δείγμα εκπαίδευσης.**

Στο δείγμα εκπαίδευσης εφαρμόστηκε μια ανάλυση παλινδρόμησης (*Logistic regression analysis*) [285] προκειμένου να καθορισθεί το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών υφής (περιγραφητές - *descriptors*) που είναι σε θέση να διαφοροδιαγνώσει τον καλοήγη από τον κακοήγη ενδομητρικό ιστό. Ειδικότερα, εφαρμόστηκε η “*forward stepwise*” μέθοδος επιλογής χαρακτηριστικών της ανάλυσης παλινδρόμησης με τη χρήση ενός στατιστικού λογισμικού πακέτου (*NCSS Statistical Software 2004, Kaysville, Utah, USA*). Κατά τη μέθοδο αυτή στο παλίνδρομο μοντέλο (μαθηματική συνάρτηση που δίνει την πιθανότητα κακοήθειας ενδομητρικού ιστού) αρχικά

εισάγεται το χαρακτηριστικό υφής που διαφοροποιεί όσο το δυνατόν περισσότερους καλοήθεις από κακοήθεις ενδομητρικούς ιστούς. Στη συνέχεια ελέγχονται όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί δύο ποσοτικών χαρακτηριστικών, που αποτελούνται από το πρώτο χαρακτηριστικό που έχει εισαχθεί στο μοντέλο και ένα από τα υπόλοιπα (τριάντα ένα) χαρακτηριστικά, ως προς το ποσοστό διαφοροποίησης καλοηθών από κακοήθεις ενδομητρικούς ιστούς. Ο συνδυασμός με τη μεγαλύτερη ικανότητα διαφοροποίησης (ακρίβεια) αποτελεί και το παλίνδρομο μοντέλο το οποίο βασίζεται σε δύο χαρακτηριστικά υφής. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται ώσπου να εισαχθούν στο μοντέλο επτά χαρακτηριστικά υφής (βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών υφής στο δείγμα εκπαίδευσης).

Προκειμένου να εκτιμηθεί το αποτέλεσμα της διαδικασίας τμηματοποίησης (συνεισφορά των διαφόρων ROIs) στη διαδικασία χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού, δημιουργήθηκαν διαφορετικά μοντέλα ανάλυσης παλινδρόμησης (*logistic regression models*) για τις αρχικές εικόνες. Επιπρόσθετα, αποσκοπώντας στη διερεύνηση της επίδρασης της συγκεκριμένης τεχνικής επεξεργασίας στην διαδικασία χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού, δημιουργήθηκαν επιπρόσθετα μοντέλα ανάλυσης παλινδρόμησης για τις επεξεργασμένες εικόνες.

Για κάθε σύνολο δεδομένων (αρχικές και επεξεργασμένες εικόνες), κατασκευάστηκαν διαφορετικά μοντέλα για την κάθε περιοχή ενδιαφέροντος (ROI). Ειδικότερα, δημιουργήθηκαν τρία (3) παλίνδρομα μοντέλα, το καθένα χρησιμοποιώντας σαν στοιχεία εισόδου (*inputs*) τα ίδια τριάντα δύο (32) χαρακτηριστικά υφής (*textural features*) που εξήχθησαν από τα ROI<sub>1</sub>, ROI<sub>2</sub> και ROI<sub>3</sub> αντίστοιχα. Ένα επιπρόσθετο μοντέλο παλινδρόμησης δημιουργήθηκε συνδυάζοντας τα 32 χαρακτηριστικά υφής που εξήχθησαν από το ROI<sub>1</sub>, και τα 32 χαρακτηριστικά υφής που εξήχθησαν από το ROI<sub>3</sub>. Εφεξής, το μοντέλο αυτό θα αναφέρεται σαν αυτό που αντιστοιχεί στο (ROI<sub>1</sub>/ROI<sub>3</sub>).

Τα προαναφερθέντα μοντέλα προέκυψαν στην μορφή λογαριθμικών συναρτήσεων (λογάριθμος του λόγου πιθανοτήτων κακοήθειας προς καλοήθεια), ως

ακολουθως:

$$\text{logit}(p) = \log_e \left( \frac{\text{Prob}(Y = y_1)}{\text{Prob}(Y = y_2)} \right) = \beta_0 + \sum_{s=1}^n \beta_s X_s \quad (1)$$

όπου  $X_s$  είναι οι ανεξάρτητες μεταβλητές (χαρακτηριστικά),  $n$  είναι ο αριθμός των χαρακτηριστικών (*descriptors*) στο μοντέλο,  $Y$  είναι η δυαδική εξαρτώμενη μεταβλητή (παθολογία), η οποία λαμβάνει δύο δυνατές τιμές  $y_1$  (1: κακοήθεια) και  $y_2$  (2: καλοήθεια),  $\beta_0$  είναι η τομή (*intercept*), και  $\beta_s$  είναι οι συντελεστές παλίνδρομης ανάλυσης (*logistic regression coefficients*). Από τις τιμές αυτές του λογαρίθμου  $\text{logit}(p)$ , η εκτιμώμενη πιθανότητα κακοήθειας ( $p$ ) για τον ιστό που απεικονίζεται σε ένα ROI παρέχεται από την ακόλουθη συνάρτηση:

$$p = \frac{\exp[\text{logit}(p)]}{1 + \exp[\text{logit}(p)]} \quad (2)$$

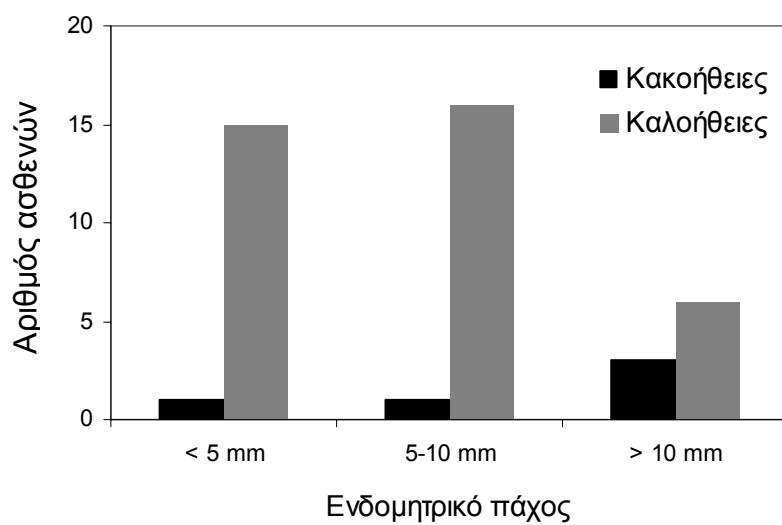
Η επίδοση (*performance*) καθενός μοντέλου αποτιμήθηκε με τη χρήση ROC ανάλυσης, συγκεκριμένα με την εκτίμηση του εμβαδού κάτω από τη ROC καμπύλη ( $Az$ ) και του αντίστοιχου τυπικού σφάλματος (SE) [286], βασισμένοι στις τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας που υπολογίστηκαν για τα διάφορα κατώφλια πιθανότητας της κακοήθειας. Η συγκριτική εκτίμηση πραγματοποιήθηκε μεταξύ μοντέλων που δημιουργήθηκαν από χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από: (α) τις αρχικές περιοχές ενδιαφέροντος (*original ROIs*), (β) τις επεξεργασμένες περιοχές ενδιαφέροντος (*processed ROIs*), και (γ) τις αρχικές και τις αντίστοιχες επεξεργασμένες περιοχές ενδιαφέροντος. Επιπρόσθετα, για τη συγκριτική μελέτη της απόδοσης των μοντέλων χρησιμοποιήθηκε το 93,3% της ευαισθησίας (δηλαδή ο σωστός χαρακτηρισμός των

14 από τα 15 κακοήθη ενδομήτρια) για να υπολογισθεί η ειδικότητα καθενός μοντέλου.

### **3.2.9.2. ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ**

Η συνολική επίδοση της προτεινόμενης μεθόδου στη διαφοροδιάγνωση του ενδομητρικού καρκίνου από το μη-κακόηθες ενδομήτριο (φυσιολογικό ενδομήτριο και καλοήθης ενδομητρική παθολογία) αξιολογήθηκε σε μια δεύτερη, επικυρωτική (*testing*) βάση δεδομένων, απαρτιζόμενη από 42 περιπτώσεις, διαφορετικές από εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν για να δημιουργηθεί η βάση δεδομένων εκπαίδευσης των μοντέλων παλινδρόμησης. Ειδικότερα, η βάση αυτή δεδομένων συγκροτήθηκε από 37 περιπτώσεις καλοήθους ενδομητρικού ιστού τα χαρακτηριστικά των οποίων συγκριθήκαν με 5 περιπτώσεις ενδομητρικού καρκίνου. Περιστατικά ενδομητρικών σαρκωμάτων ή μικτών ενδομητρικών όγκων δεν υπήρξαν στη δεύτερη αυτή βάση. Οι μέσες τιμές ενδομητρικού πάχους ήταν για τις καλοήθειες (7,5 mm) και για τις κακοήθειες (11,6 mm). Η σχέση μεταξύ ενδομητρικού πάχους και ιστολογικών διαγνώσεων απεικονίζεται γραφικά στο Σχήμα 4.

Η απόδοση και των οκτώ παλινδρομων μοντέλων στην ανίχνευση ενδομητρικού καρκίνου στη δεύτερη αυτή βάση δεδομένων αξιολογήθηκε ως προς την ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια. Αξιόπιστα με ικανοποιητική ακρίβεια χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού θεωρούνται τα μοντέλα που επιτυγχάνουν τη μέγιστη ευαισθησία (100%) με τη μεγαλύτερη δυνατή τιμή ειδικότητας.



**Σχήμα 4:** Ιστόγραμμα που παρουσιάζει τη σχέση μεταξύ τιμών ενδομητρικού πάχους και παθολογοανατομικών ευρημάτων καλοήθειας ή κακοήθειας του ενδομητρίου στο δείγμα αξιολόγησης.

### **3.2.9.3. ΚΛΙΝΙΚΟ ΟΦΕΛΟΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ**

Σαν βάση δεδομένων στην οποία μελετήθηκε το κλινικό όφελος της μεθόδου στην ορθή διάγνωση του ενδομητρικού ιστού (κακοήθης παθολογία είτε φυσιολογικό ενδομήτριο - καλοήθης παθολογία) χρησιμοποιήθηκε η επικυρωτική (*testing*) βάση δεδομένων (δείγμα αξιολόγησης). Όπως αναλυτικά αναφέρθηκε στην προηγούμενη Ενότητα, η βάση αυτή απαρτίζεται από 42 περιπτώσεις (διαφορετικές από εκείνες της βάσης δεδομένων εκπαίδευσης) και συγκεκριμένα από 37 περιπτώσεις καλοήθους ενδομητρικού ιστού και 5 περιπτώσεις ενδομητρικού καρκίνου.

Η μελέτη αυτή διενεργήθηκε από ένα παρατηρητή (ακτινολόγο), και ο χαρακτηρισμός του ενδομητρίου ως κακοήθους είτε φυσιολογικού – καλοήθους βασίστηκε στην αποτίμηση των ίδιων παραμέτρων που αξιολογήθηκαν κατά τη Μελέτη Προτίμησης (Ενότητα 3.2.4.), δηλαδή την ευδιακρίτοτητα (α) ανάδειξης της κεντρικής ενδομητρικής ηχούς – συμπλέγματος, (β) εκτίμησης του περιγράμματος του ενδομητρίου, (γ) απεικόνισης της υποενδομητρικής άλω, (δ) αντίληψης πιθανής μυομητρικής συμμετοχής και τέλος (ε) παρουσίας πιθανών εστιακών αλλοιώσεων.

Πρακτικά, η “υποβοήθηση εκτίμησης κακοήθειας” αυτή, σημαίνει ότι ο παρατηρητής – ακτινολόγος εξετάζει την εικόνα του δείγματος, σχηματίζει μια αρχική, διαμορφωτική απόφαση και συνυπολογίζει τα αποτελέσματα της προτεινόμενης μεθόδου, πριν λάβει την οριστική απόφαση στην πιθανολόγηση της καλοήθειας ή κακοήθειας του ενδομητρικού ιστού για την εικόνα αυτή.

Η προτεινόμενη μέθοδος βασίζεται στο μοντέλο παλινδρόμησης που επιτυγχάνει τη βέλτιστη ακρίβεια χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού με τη μέγιστη δυνατή ευαισθησία και θα αναζητηθεί μεταξύ των τεσσάρων αναπτυχθέντων μοντέλων που βασίζονται στις αρχικές εικόνες και των τεσσάρων αναπτυχθέντων μοντέλων που βασίζονται στις επεξεργασμένες εικόνες.

## **4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **4.1. ΑΠΟΔΟΣΗ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ**

Ο Πίνακας 7 παρέχει τα καλύτερα παλινδρόμα μοντέλα (*logistic regression models*), όπως αυτά επιλέχθηκαν από την “*forward stepwise*” μέθοδο επιλογής χαρακτηριστικών υφής που εξήχθησαν από τις περιοχές ενδιαφέροντος ROI<sub>1</sub>, ROI<sub>2</sub> και ROI<sub>3</sub>, όπως επίσης και από το μοντέλο το οποίο συνδυάζει τα χαρακτηριστικά από τα ROI<sub>1</sub> και ROI<sub>3</sub> (ROI<sub>1</sub>/ROI<sub>3</sub>), υπό μορφή λογαριθμικών *logit(p)* συναρτήσεων, τόσο για τις αρχικές όσο και για τις επεξεργασμένες εικόνες. Όλα τα χαρακτηριστικά τα οποία εισήχθησαν στα παλινδρόμα μοντέλα (*regression models*) είναι στατιστικά σημαντικά [*Wald-test* για κάθε συντελεστή παλινδρόμησης (*regression coefficient*),  $p < 0,05$ ].

Όπως παρατηρείται στον Πίνακα 7, τα χαρακτηριστικά που περικλείονται στα μοντέλα παλινδρόμησης διαφοροποιούνται ανάλογα με τις επιλεγθείσες περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs), υποδεικνύοντας ότι κάθε ROI διαθέτει ενδογενώς διαφορετικές ιδιότητες χαρακτηριστικών υφής (*inherent textural properties*). Συνεπώς, διαφορετικά βέλτιστα υποσύνολα χαρακτηριστικών υφής μπορούν να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να διαφοροποιήσουν μεταξύ κακοήθους και καλόηθους ιστού, τόσο για τις αρχικές, όσο και για τις επεξεργασμένες εικόνες. Συγκεκριμένα, αναφορικά τόσο με τις πρώτες, όσο και τις δεύτερες, το παλινδρόμο μοντέλο που αντιστοιχούσε στο ενδομητριο μαζί με τη στιβάδα που περιείχε την παρυφή ενδομητρίου – μυομητρίου (ROI<sub>2</sub>), είναι διαφορετικό από το αναδρομικό μοντέλο που δημιουργήθηκε συνδυάζοντας χαρακτηριστικά από τις δύο αυτές περιοχές (ROI<sub>1</sub>/ROI<sub>3</sub>), υποδεικνύοντας ότι οι δύο αυτές περιοχές διαθέτουν διαφορετικές εγγενείς ιδιότητες υφής. Επιπρόσθετα, τα παλινδρόμα μοντέλα που αντιστοιχούν σε κάθε ROI διαφοροποιούνται μεταξύ των αρχικών και των επεξεργασμένων εικόνων. Αυτό οφείλεται στο ότι η τεχνική επεξεργασίας μεταβάλλει τις ενδογενείς ιδιότητες υφής (*inherent textural properties*) των συγκεκριμένων περιοχών των εικόνων.



Εικόνα	ROI για εξαγωγή χαρακτηριστικών	Καλύτερο μοντέλο παλινδρόμησης (logistic regression model) ως προς το $\text{logit}(p)$ :
Αρχική	ROI <sub>1</sub>	$-17.22 + 0.03 \times M\_SHA + 31.38 \times M\_SUM\_ENT + 49.79 \times R\_IDM - 65.89 \times R\_IMCA1 + 15.11 \times R\_SUM\_AV - 0.98 \times R\_SUM\_VAR - 0.37 \times SD$
	ROI <sub>2</sub>	$33.06 + 2.22 \times M\_VAR + 143.84 \times R\_ENT - 176.68 \times R\_IMCA1 + 33.02 \times R\_SUM\_AV - 77.62 \times R\_SUM\_ENT - 0.89 \times SD + 15.13 \times R\_VAR$
	ROI <sub>3</sub>	$-50.87 - 0.87 \times MEA + 18.82 \times M\_SUM\_AV - 0.50 \times M\_SUM\_VAR - 43.61 \times R\_IMCA1 - 201.52 \times R\_SUM\_ENT + 12.24 \times SKEW - 0.24 \times R\_SHA$
	ROI <sub>1</sub> /ROI <sub>3</sub>	$-67.36 + 0.14 \times MEA_{ROI1} + 63.61 \times M\_COR_{ROI3} + 0.04 \times M\_SHA_{ROI1} - 144.36 \times R\_IDM_{ROI3} + 139.33 \times R\_IMCA2_{ROI3} + 37.39 \times R\_SUM\_AV_{ROI3} - 227.41 \times R\_SUM\_ENT_{ROI3}$
Επεξεργασμένη	ROI <sub>1</sub>	$-229.92 - 42.28 \times M\_CON - 116.58 \times M\_COR + 455.80 \times M\_DIF\_ENT + 247.35 \times M\_IDM + 0.08 \times M\_SUM\_VAR - 140.17 \times R\_DIF\_ENT + 0.12 \times R\_PRO$
	ROI <sub>2</sub>	$-5.57 - 2.67 \times KURT + 0.18 \times MEA + 82.08 \times M\_ASM + 0.14 \times M\_SHA - 82.04 \times R\_DIF\_ENT + 0.43 \times R\_SHA - 2.04 \times R\_SUM\_VAR$
	ROI <sub>3</sub>	$-93.94 + 0.11 \times MEA + 132.34 \times M\_ASM - 33.23 \times M\_CON + 258.06 \times M\_DIF\_ENT + 10.98 \times R\_CON - 109.24 \times R\_IDM + 169.17 \times R\_SUM\_ENT$
	ROI <sub>1</sub> /ROI <sub>3</sub>	$-67.32 + 0.12 \times MEA_{ROI3} + 99.39 \times M\_ASM_{ROI3} - 23.57 \times M\_CON_{ROI1} + 179.09 \times M\_DIF\_ENT_{ROI1} + 9.11 \times R\_CON_{ROI3} - 123.40 \times R\_IDM_{ROI3} + 0.03 \times R\_PRO_{ROI1}$

Πρώτης τάξης χαρακτηριστικά υψής: MEA, Mean Value; SD, Standard Deviation; SKEW, Skewness; KURT, Kurtosis;  
 Δεύτερης τάξης χαρακτηριστικά υψής: ASM, Angular Second Moment; CON, Contrast; COR, Correlation; VAR, Variance; IDM, Inverse Difference Moment; SUM\_AV, Sum Average; SUM\_VAR, Sum Variance; ENT, Entropy; SUM\_ENT, Sum Entropy; DIF\_ENT, Difference Entropy; IMCA1, Information Measure of Correlation 1; IMCA2, Information Measure of Correlation 2; SHA, Shade; PRO, Promenance; M\_ , μέση τιμή; R\_ , εύρος τιμών;  
 ROI<sub>1</sub>, ενδομήτριο, χωρίς να περιλαμβάνει το ενδομητρικό όριο  
 ROI<sub>2</sub>, ενδομήτριο, μαζί με στιβάδα που περικλείει την παραυφή ενδομητρίου-μυομητρίου  
 ROI<sub>3</sub>, στιβάδα που περικλείει την παραυφή ενδομητρίου-μυομητρίου  
 ROI<sub>1</sub>/ROI<sub>3</sub>, μοντέλο που δημιουργείται συνδυάζοντας χαρακτηριστικά από το ενδομήτριο και τη στιβάδα που περικλείει την παραυφή ενδομητρίου-μυομητρίου

**Πίνακας 7: Βέλτιστα παλίνδρομα μοντέλα, όπως αυτά επιλέχθηκαν από την “forward stepwise” μέθοδο επιλογής χαρακτηριστικών υψής που εξήχθησαν από τις περιοχές ενδιαφέροντος ROI<sub>1</sub>, ROI<sub>2</sub> και ROI<sub>3</sub>, όπως επίσης και από το μοντέλο το οποίο συνδυάζει τα χαρακτηριστικά από τα ROI<sub>1</sub> και ROI<sub>3</sub> (ROI<sub>1</sub>/ROI<sub>3</sub>).**

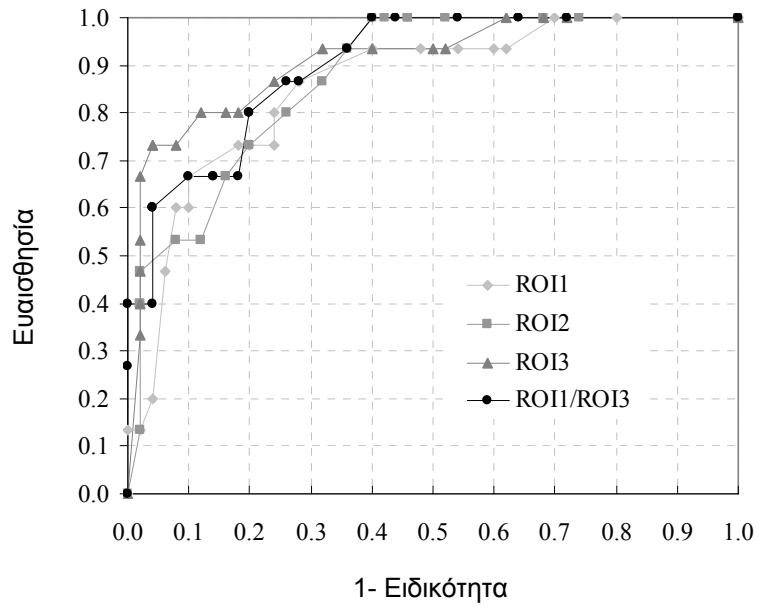
Στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται οι τιμές του  $A_z$  και τα αντίστοιχα τυπικά σφάλματα (SE) που επιτεύχθηκαν από τα καλύτερα παλίνδρομα μοντέλα όπως αυτά επιλεχθήκαν από την “*forward stepwise*” μέθοδο επιλογής χαρακτηριστικών υφής, που αντιστοιχούν στα  $ROI_1$ ,  $ROI_2$ ,  $ROI_3$  και  $ROI_1/ROI_3$ , τόσο για τις αρχικές όσο και τις επεξεργασμένες εικόνες. Οι αντίστοιχες ROC καμπύλες παρουσιάζονται στο Σχήμα 5. Στο δείγμα εκπαίδευσης των αρχικών (ανεπεξεργαστων) υπερηχογραφικών εικόνων, οι επιδόσεις των παλίνδρομων μοντέλων διαφοροποιούνται ανάλογα με την επιλεγείσα περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) – Σχήμα 5(α). Η καλύτερη επίδοση επιτεύχθηκε από χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από την περιοχή ενδιαφέροντος που περιέχει την παρυφή ενδομητρίου – μυομητρίου ( $ROI_3$ ). Η τιμή του  $A_z$  ήταν  $0,901 \pm 0,055$ , παρέχοντας 68,0% ειδικότητα σε 93,3% επίπεδο ευαισθησίας. Στο δείγμα εκπαίδευσης των επεξεργασμένων εικόνων, η επιδόσεις των παλίνδρομων μοντέλων εξαρτήθηκαν επίσης από τις επιλεγείσες περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) – Σχήμα 5(β). Ειδικότερα, η καλύτερη επίδοση επιτεύχθηκε από το μοντέλο που δημιουργήθηκε συνδυάζοντας χαρακτηριστικά από το ενδομήτριο και την ζώνη που περιείχε την παρυφή ενδομητρίου – μυομητρίου ( $ROI_1/ROI_3$ ). Η τιμή του  $A_z$  ήταν  $0,956 \pm 0,038$ , παρέχοντας 86,0% ειδικότητα για 93,3% επίπεδο ευαισθησίας.

Περαιτέρω, η επίδοση των παλίνδρομων μοντέλων που αντιστοιχούσαν στην κάθε περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) διαφοροποιούταν, αναφορικά με τις αρχικές ή τις επεξεργασμένες εικόνες. Συγκεκριμένα, τα μοντέλα που αντιστοιχούσαν στη βάση δεδομένων των επεξεργασμένων εικόνων παρουσίαζαν βελτιωμένες επιδόσεις σχετικά με τα (αντίστοιχα) μοντέλα της βάσης δεδομένων των ανεπεξεργαστων, αρχικών εικόνων. Η μέγιστη βελτίωση στις επιδόσεις των παλίνδρομων μοντέλων μεταξύ επεξεργασμένων και αρχικών εικόνων επιτεύχθηκε για το  $ROI_1$ , παρέχοντας βελτίωση στην τιμή του  $A_z$  κατά 0,078 και στην ειδικότητα κατά 22% (δηλαδή 11 ενδομήτρια από το σύνολο των 50 καλοήθων χαρακτηρίστηκαν σωστά), για το επίπεδο ευαισθησίας του 93,3%.

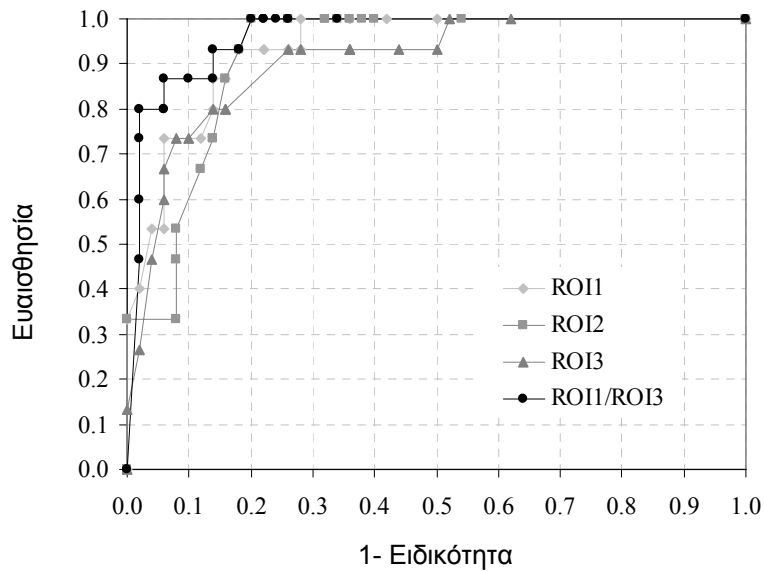
Εικόνα	ROI	$A_z$	SE
Αρχική	ROI <sub>1</sub>	0.859	0.064
	ROI <sub>2</sub>	0.874	0.061
	ROI <sub>3</sub>	0.901	0.055
	ROI <sub>1</sub> /ROI <sub>3</sub>	0.900	0.055
Επεξεργασμένη	ROI <sub>1</sub>	0.937	0.045
	ROI <sub>2</sub>	0.918	0.051
	ROI <sub>3</sub>	0.909	0.053
	ROI <sub>1</sub> /ROI <sub>3</sub>	0.956	0.038

ROI<sub>1</sub>, ενδομήτριο, χωρίς να περιλαμβάνει το ενδομητρικό όριο  
ROI<sub>2</sub>, ενδομήτριο, μαζί με στιβάδα που περικλείει την παρυφή ενδομητρίου-μυομητρίου  
ROI<sub>3</sub>, στιβάδα που περικλείει την παρυφή ενδομητρίου-μυομητρίου  
ROI<sub>1</sub>/ROI<sub>3</sub>, μοντέλο που δημιουργείται συνδυάζοντας χαρακτηριστικά από το ενδομήτριο και τη στιβάδα που περικλείει την παρυφή ενδομητρίου-μυομητρίου

**Πίνακας 8: Εμβαδόν κάτω από τη ROC καμπύλη ( $A_z$ ) και τυπικό σφάλμα (SE) που επιτυγχάνεται από τα παλίνδρομα μοντέλα τα οποία αντιστοιχούν στα ROI<sub>1</sub>, ROI<sub>2</sub>, ROI<sub>3</sub>, και ROI<sub>1</sub>/ROI<sub>3</sub>, για τις αρχικές και τις επεξεργασμένες εικόνες.**



(α)



(β)

**Σχήμα 5: ROC καμπύλες που αντιστοιχούν στα καλύτερα παλίνδρομα μοντέλα τα οποία εξήχθησαν από  $ROI_1$ ,  $ROI_2$ ,  $ROI_3$  και  $ROI_1/ROI_3$  για τις αρχικές (α), και επεξεργασμένες (β) εικόνες του δείγματος εκπαίδευσης.**

Πραγματοποιήσαμε τέλος, σύγκριση της απόδοσης των προτεινόμενων μοντέλων υποβοηθούμενης από υπολογιστή που βασίζονται στην ανάλυση υφής με την επίδοση του ακτινολόγου στο χαρακτηρισμό του ενδομητρικού ιστού. Η μελέτη αυτή διενεργήθηκε πάνω στο δείγμα εκπαίδευσης: οι επιδόσεις των μοντέλων συγκρίθηκαν με την υποκειμενική αξιολόγηση του ακτινολόγου που παρέχεται από την συνδυασμένη αποτίμηση της τιμής του ενδομητρικού πάχους από το διακολλπικό υπερηχογράφημα, παράλληλα με ειδικά ποιοτικά μορφολογικά υπερηχογραφικά κριτήρια (*σαφήνεια της κεντρικής ενδομητρικής ηχούς, εκτίμηση του περιγράμματος του ενδομητρίου, απεικόνιση της υποενδομητρικής άλω, πιθανολόγηση μυομητρικής συμμετοχής και παρουσίας εστιακών αλλοιώσεων*).

Η μελέτη του ακτινολόγου που βασίστηκε στις παραπάνω παραμέτρους είχε τιμή ευαισθησίας 86,7%, ειδικότητας 50,0% και ακρίβειας 58,5%. Οι χαμηλές τιμές ειδικότητας και ακρίβειας δείχνουν ότι το δείγμα εκγύμνασης που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των μοντέλων παρουσιάζει δυσκολίες ως προς το χαρακτηρισμό του ενδομητρικού ιστού. Η βελτίωση η οποία επιτυγχάνεται από το καλύτερο παλίνδρομο υπολογιστικό μοντέλο στις αρχικές εικόνες (χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από τη στιβάδα που περικλείει την παρυφή ενδομητρίου – μυομητρίου) σε ευαισθησία ήταν 6,6%, (δηλαδή ένα περισσότερο κακόηθες ενδομήτριο χαρακτηρίσθηκε σωστά), στην ειδικότητα ήταν 18,0% (δηλαδή 9 περισσότερα καλοήθη ενδομήτρια χαρακτηρίσθηκαν σωστά), και στην ακρίβεια ήταν 15,3% (δηλαδή, 10 περισσότερα ενδομήτρια χαρακτηρίσθηκαν σωστά).

## **4.2. ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ**

Στον Πίνακα 9 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αξιοπιστίας των μοντέλων εκτίμησης κακοήθειας του ενδομητρικού ιστού στο δείγμα αξιολόγησης (42 ασθενείς). Συγκεκριμένα, τα μοντέλα που βασίζονται στις αρχικές υπερηχογραφικές εικόνες ανιχνεύουν 4 στους 5 ενδομητρικούς καρκίνους (80% ευαισθησία), ενώ διαφοροποιούνται ως προς την ειδικότητα με καλύτερη απόδοση στα μοντέλα που βασίζονται σε ποσοτικά χαρακτηριστικά υψής από τις περιοχές ενδιαφέροντος ROI<sub>3</sub> και συνδυασμό χαρακτηριστικών από τα ROI<sub>1</sub> και ROI<sub>3</sub>. Όσον αφορά τα μοντέλα που βασίζονται στις επεξεργασμένες εικόνες, δύο μοντέλα επιτυγχάνουν βέλτιστη ανίχνευση των ενδομητρικών καρκίνων (100% ευαισθησία), αυτά που βασίζονται σε ποσοτικά χαρακτηριστικά από τις περιοχές ενδιαφέροντος ROI<sub>1</sub> και συνδυασμό χαρακτηριστικών από ROI<sub>1</sub> και ROI<sub>3</sub>.

Επίσης, τα ανωτέρω μοντέλα διαφοροποιούνται ως προς την ειδικότητα με αποτέλεσμα να διαφοροποιείται η ακρίβεια χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού με βέλτιστο μοντέλο αυτό που βασίζεται στο συνδυασμό των ποσοτικών χαρακτηριστικών υψής από τις περιοχές ενδιαφέροντος ROI<sub>1</sub> και ROI<sub>3</sub>. Η ακρίβεια χαρακτηρισμού και η ειδικότητα που επιτυγχάνονται είναι 85,7% και 83,8% αντίστοιχα.

Εικόνα	ROI	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	Ακρίβεια (%)
Αρχική	ROI <sub>1</sub>	80	56,8	59,5
	ROI <sub>2</sub>	80	64,9	66,7
	ROI <sub>3</sub>	80	73,0	73,8
	ROI <sub>1</sub> /ROI <sub>3</sub>	80	73,0	73,8
Επεξεργασμένη	ROI <sub>1</sub>	100	78,4	81,0
	ROI <sub>2</sub>	80	78,4	78,6
	ROI <sub>3</sub>	80	75,7	76,2
	ROI <sub>1</sub> /ROI <sub>3</sub>	100	83,8	85,7

**Πίνακας 9: Αξιοπιστία μοντέλων ως προς την ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια χαρακτηρισμού ενδομητρικού ιστού που επιτυγχάνεται από τα παλίνδρομα μοντέλα τα οποία αντιστοιχούν στα ROI<sub>1</sub>, ROI<sub>2</sub>, ROI<sub>3</sub> και ROI<sub>1</sub>/ROI<sub>3</sub>, για αρχικές και επεξεργασμένες εικόνες στο δείγμα αξιολόγησης.**

### **4.3. ΚΛΙΝΙΚΟ ΟΦΕΛΟΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ**

Η προτεινόμενη μέθοδος βασίζεται στο παλινδρομο μοντέλο με τη καλύτερη απόδοση (ROC μελέτη) κατά τη δημιουργία του καθώς και στη βέλτιστη αξιοπιστία του ως προς την ακρίβεια χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού. Συγκεκριμένα, το βέλτιστο μοντέλο βασίζεται σε ποσοτικά χαρακτηριστικά που εξάγονται από δύο περιοχές ενδιαφέροντος του ενδομητρικού ιστού (ROI<sub>1</sub> και ROI<sub>3</sub>), οι οποίες σχεδιάζονται από ιατρό (ακτινολόγο ή/και γυναικολόγο) στις επεξεργασμένες εικόνες βάσει αλγορίθμου μετασχηματισμού κυματίου (Πίνακας 9, επεξεργασμένη εικόνα από ROI<sub>1</sub>/ROI<sub>3</sub>).

Στους Πίνακες 10 και 11 παρουσιάζονται αντίστοιχα η εκτίμηση της διάγνωσης στο δείγμα αξιολόγησης που απαρτίζεται από ασθενείς με κακοήθη (5/42) και καλοήθη (37/42) ενδομητρικό ιστό, αντίστοιχα. Συγκεκριμένα, στη δεύτερη και τρίτη στήλη παρουσιάζονται η πιθανότητα κακοήθειας (%) από το μοντέλο παλινδρόμησης που προκύπτει από ποσοτικά χαρακτηριστικά των περιοχών ROI<sub>1</sub> και ROI<sub>3</sub> στις επεξεργασμένες εικόνες (Πίνακας 7) και η εκτίμηση της διάγνωσης χρησιμοποιώντας ως ελάχιστη τιμή πιθανότητας κακοήθειας (κατώφλιο) την πιθανότητα 50%, αντίστοιχα. Στην επόμενη στήλη παρουσιάζεται η εκτίμηση της διάγνωσης από ακτινολόγο, ενώ στην τελευταία στήλη δίνεται η εκτίμηση της διάγνωσης του ακτινολόγου με πληροφορία την πιθανότητα κακοήθειας και την εκτίμηση της διάγνωσης από την προτεινόμενο μέθοδο (υποβοηθούμενη εκτίμηση της διάγνωσης).



<b>Ασθενείς με κακοήθη ενδομητρικό ιστό</b>				
<b>A/A</b>	<b>Πιθανότητα κακοήθειας (%) βάσει της μεθόδου</b>	<b>Εκτίμηση διάγνωσης βάσει της μεθόδου</b>	<b>Εκτίμηση διάγνωσης από ακτινολόγο</b>	<b>Υποβοηθούμενη εκτίμηση διάγνωσης</b>
1	56.0	Κακοήθεια	Κακοήθεια	Κακοήθεια
2	78.0	Κακοήθεια	Κακοήθεια	Κακοήθεια
3	63.9	Κακοήθεια	Κακοήθεια	Κακοήθεια
4	72.9	Κακοήθεια	Κακοήθεια	Κακοήθεια
5	89.8	Κακοήθεια	Κακοήθεια	Κακοήθεια

**Πίνακας 10: Εκτίμηση διάγνωσης στο δείγμα αξιολόγησης από ασθενείς με κακοήθη ενδομητρικό ιστό βάσει: (α) του μοντέλου παλινδρόμησης που προκύπτει από ποσοτικά χαρακτηριστικά των περιοχών ROI<sub>1</sub>/ROI<sub>3</sub>, (β) του ακτινολόγου και (γ) του ακτινολόγου με πληροφορία την πιθανότητα κακοήθειας και την εκτίμηση της διάγνωσης από την μέθοδο.**

Στον Πίνακα 10 η δεύτερη στήλη δείχνει ότι όλα τα περιστατικά της επικυρωτικής βάσης δεδομένων όπου ιστολογικά αναδείχθηκε κακοήθεια αξιολογήθηκαν σωστά ως κακοήθη από την μέθοδο (η πιθανότητα κακοήθειας υπερβαίνει το 50% για το καθένα απ' αυτά). Δεδομένου ότι και η υποκειμενική εντύπωση του ακτινολόγου συνηγορούσε υπέρ κακοήθειας για όλα τα περιστατικά (τρίτη στήλη), συνακόλουθα και η υποβοηθούμενη εκτίμηση (τέταρτη στήλη) διέγινε ορθά την κακοήθεια στο σύνολο των περιστατικών.

**Ασθενείς με καλοήγη ενδομητρικό ιστό**

<b>A/A</b>	<b>Πιθανότητα κακοήθειας (%) βάσει της μεθόδου</b>	<b>Εκτίμηση διάγνωσης βάσει της μεθόδου</b>	<b>Εκτίμηση διάγνωσης από ακτινολόγο</b>	<b>Υποβοηθούμενη εκτίμηση διάγνωσης</b>
1	36.7	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
2	0.0	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
3	71.1	<b>Κακοήθεια</b>	<b>Κακοήθεια</b>	<b>Κακοήθεια</b>
4	39.5	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
5	36.2	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
6	0.0	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
7	70.5	<b>Κακοήθεια</b>	<b>Κακοήθεια</b>	<b>Κακοήθεια</b>
8	0.0	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
9	46.5	Καλοήθεια	Κακοήθεια	Καλοήθεια
10	35.9	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
11	60.3	<b>Κακοήθεια</b>	<b>Κακοήθεια</b>	<b>Κακοήθεια</b>
12	31.7	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
13	40.4	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
14	42.1	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
15	82.6	<b>Κακοήθεια</b>	<b>Κακοήθεια</b>	<b>Κακοήθεια</b>
16	39.2	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
17	0.0	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
18	44.9	Καλοήθεια	Κακοήθεια	Κακοήθεια
19	37.8	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
20	39.4	Καλοήθεια	Κακοήθεια	Καλοήθεια
21	0.0	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
22	38.8	Καλοήθεια	Κακοήθεια	Καλοήθεια
23	30.2	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
24	32.0	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια

25	37.6	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
26	0.0	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
27	38.7	Καλοήθεια	Κακοήθεια	Καλοήθεια
28	58.2	<b>Κακοήθεια</b>	<b>Κακοήθεια</b>	<b>Κακοήθεια</b>
29	23.5	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
30	32.9	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
31	0.0	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
32	53.5	<b>Κακοήθεια</b>	<b>Κακοήθεια</b>	<b>Κακοήθεια</b>
33	30.6	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
34	33.2	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια
35	38.1	Καλοήθεια	Κακοήθεια	Καλοήθεια
36	48.7	Καλοήθεια	<b>Κακοήθεια</b>	<b>Κακοήθεια</b>
37	0.0	Καλοήθεια	Καλοήθεια	Καλοήθεια

**Πίνακας 11: Εκτίμηση διάγνωσης στο δείγμα αξιολόγησης από ασθενείς με καλοήγη ενδομητρικό ιστό βάσει: (α) του μοντέλου παλινδρόμησης που προκύπτει από ποσοτικά χαρακτηριστικά των περιοχών ROI<sub>1</sub>/ROI<sub>3</sub>, (β) του ακτινολόγου και (γ) του ακτινολόγου με πληροφορία την πιθανότητα κακοήθειας και την εκτίμηση της διάγνωσης από την μέθοδο.**

Ο Πίνακας 11 αναφέρεται στα περιστατικά με ιστολογικά τεκμηριωμένη καλοήθεια. Από την δεύτερη στήλη προκύπτει ότι η μέθοδος ταξινομεί λανθασμένα ως κακοήγη 6 περιστατικά (η πιθανότητα κακοήθειας υπερβαίνει το 50% για το καθένα απ' αυτά), γεγονός που προσδίδει στη μέθοδο τιμή ειδικότητας 83,8% (ορθός χαρακτηρισμός των 31 από τα 37 ενδομήτρια). Η υποκειμενική εκτίμηση από τον ακτινολόγο οδηγεί σε λανθασμένη ταξινόμηση 13 περιστατικών καλοήθειας ως κακοήθων, το οποίο με την σειρά του προσδίδει στην υποκειμενική εκτίμηση από τον παρατηρητή ειδικότητα 64,9% (ορθός χαρακτηρισμός των 24 από τα 37 καλοήγη ενδομήτρια). Όλα τα έξι περιστατικά που ταξινομήθηκαν λανθασμένα από τη μέθοδο (δεύτερη στήλη), αξιολογήθηκαν λανθασμένα ως κακοήγη υποκειμενικά και από τον ακτινο-

λόγο (τρίτη στήλη), και συνεπώς αξιολογούνται ως κακοήθη και στην τέταρτη στήλη της υποβοηθούμενης εκτίμησης διάγνωσης.

Από τον Πίνακα 11 προκύπτει ότι υπήρξε ταύτιση του ακτινολόγου και της μεθόδου σε 30 ασθενείς. Η μέθοδος δεν οδήγησε τον ακτινολόγο σε καμία επιπλέον λανθασμένη διάγνωση από εκείνες που ούτως ή άλλως θα πραγματοποιούσε με την υποκειμενική του κρίση, ενώ σε πέντε ασθενείς ο ακτινολόγος δέχτηκε την εκτίμηση της (καλοήθους) διάγνωσης από τη μέθοδο και έδωσε τελικά σωστή διάγνωση, ενώ αυτή ήταν αρχικά λανθασμένη. Τέλος, σε δύο ασθενείς, ο ακτινολόγος βασίστηκε αποκλειστικά στη δική του εκτίμηση και έδωσε τελικά λανθασμένη διάγνωση.

Συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα ως προς την ευαισθησία, ειδικότητα και την ακρίβεια χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού παρουσιάζονται στον Πίνακα 12. Το κλινικό όφελος της μεθόδου είναι ότι αύξησε την ειδικότητα κατά 13,5% χωρίς να μειώσει την ευαισθησία με αποτέλεσμα να αυξηθεί η ακρίβεια χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού κατά 12,0%.

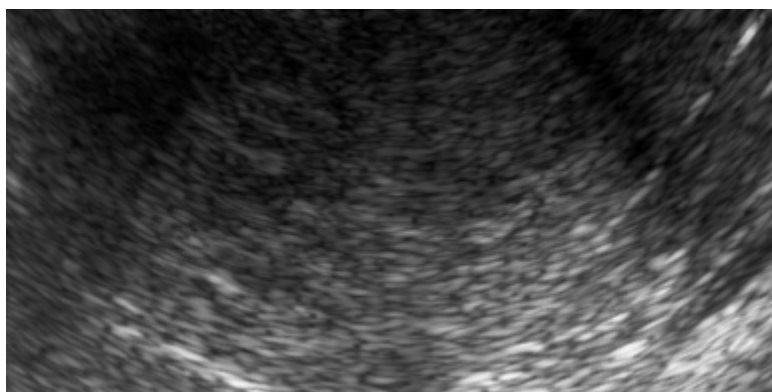
<b>Μέθοδος Διάγνωσης</b>	<b>Ευαισθησία (%)</b>	<b>Ειδικότητα (%)</b>	<b>Ακρίβεια (%)</b>
<b>Εκτίμηση διάγνωσης από ακτινολόγο</b>	100	64,9	69,0
<b>Υποβοηθούμενη εκτίμηση διάγνωσης</b>	100	78,4	81,0

**Πίνακας 12: Διακυμάνσεις των τιμών ειδικότητας και ακρίβειας διάγνωσης στο χαρακτηρισμό του ενδομητρικού ιστού για σταθερό ποσοστό ευαισθησίας 100%, μεταξύ υποβοηθούμενης και μη διάγνωσης.**

#### **4.4. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ**

Στην ενότητα αυτή παρατίθενται ορισμένα αξιοπρόσεκτα παραδείγματα, ενδεικτικά της συμβολής και συμπεριφοράς της προτεινόμενης μεθόδου στο έργο του ιστοικού χαρακτηρισμού. Όλες οι περιπτώσεις που ακολουθούν προέρχονται από τη βάση δεδομένων εκπαίδευσης (*training*).

Η μέθοδος ανίχνευσε την μοναδική περίπτωση κακοήθειας της βάσης δεδομένων εκπαίδευσης όπου η αρχική διάγνωση διέλαθε, και παρουσιάζεται στην Εικόνα 5. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε μέσης/χαμηλής διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου.

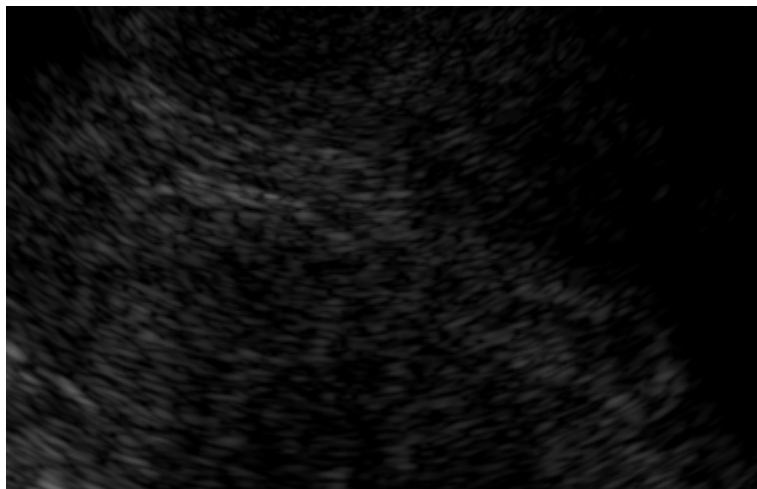


***Εικόνα 5: Υπερηχογραφική απεικόνιση μέσης/χαμηλής διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωματος ενδομητρίου, με ασαφопоίηση των ορίων (ανεπεξεργαστη εικόνα).***

Ας σημειωθεί ότι η μέθοδος αστόχησε στη μοναδική περίπτωση λειομυοσαρκώματος (Εικόνα 3) το οποίο λαθεμένα ταξινόμησε ως καλόηθες. Τα σαρκώματα δεν εξορμώνται από το ενδομήτριο, αντλώντας την εμβρυογενετική τους προέλευση από το μεσέγγυμα. Μόνο η προσεκτική ιστολογική εξέταση με καταμέτρηση του αριθμού των μιτώσεων είναι σε θέση να διαφοροδιαγνώσει ένα λειομυοσάρκωμα από ένα κοινό λειομύωμα (*ινομύωμα*). Η υποβοηθούμενη από υπολογιστή διάγνωση στηρίχθηκε στην περίπτωση αυτή σε χαρακτηριστικά της περιοχής ROI<sub>1</sub>. Ας σημειωθεί ότι εδώ το περίγραμμα της εξεργασίας ήταν αρκετά ομαλό, και η κλινική εντύπωση είναι εκείνη καλοήθειας.

Δύο περιστατικά καλοηθειών τα οποία ταξινομήθηκαν από τη μέθοδο λανθασμένα ως κακοήθειες και αξίζουν σχολιασμό αφορούν σε:

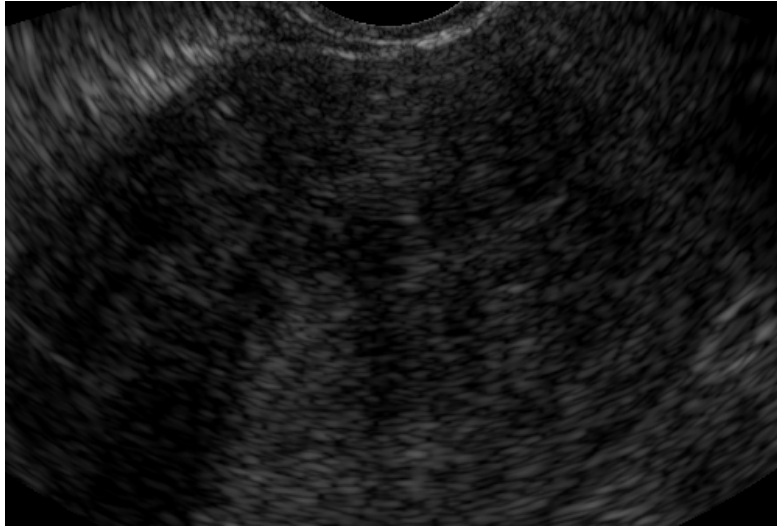
**(α)** Περίπτωση σύνθετης υπερπλασίας χωρίς ατυπία σε έδαφος ινομυωματώδους μήτρας (Εικόνα 6). Όπως προαναφέρθηκε στην Ενότητα 1.3., και παρόμοια με την περίπτωση του λειομυοσαρκώματος, η διάκριση των περιπτώσεων ενδομητρικής υπερπλασίας ως τυπικής ή άτυπης επιτυγχάνεται μόνο με παθολογοανατομική εξέταση (συχνά, ακόμη και εδώ, τα ευρήματα είναι αμφιλεγόμενα). Πιθανά, ορθός ιστοκός χαρακτηρισμός τέτοιων περιπτώσεων που βασίζεται σε οποιαδήποτε απεικονιστική μέθοδο αποτελεί τυχαίο γεγονός. Αν και η συγκεκριμένη ασθενής αντιμετωπίστηκε συντηρητικά, όπως κάθε περίπτωση σύνθετης υπερπλασίας χωρίς ατυπία, η περίπτωση αξίζει σχολιασμού δεδομένου του προκακώθους δυναμικού της παρεμφερούς, άτυπης ενδομητρικής υπερπλασίας.



**Εικόνα 6:** Αρχική υπερηχογραφική εικόνα περίπτωσης σύνθετης υπερπλασίας χωρίς ατυπία επί εδάφους ινομυωματώδους μήτρας.

**(β)** Περίπτωση αδеноμύωσης επί ινομυωματώδους μήτρας. Στην Υποενότητα 1.5.2.4. συζητήθηκαν τα σύνθετα διαγνωστικά προβλήματα του κλινικού στην ορθή αξιολόγηση μιας αδеноμυωτικής ινομυωματώδους μήτρας, αποδιδόμενα στη διαταραχή της υποενδομητρικής άλω σε ένα όργανο του οποίου το τυπικό περίγραμμα και

ηχομορφολογικό πρότυπο έχει ήδη διαταραχθεί. Η Εικόνα 7 αντικατοπτρίζει αυτή την περίπτωση η οποία ταξινομήθηκε λαθεμένα από τη μέθοδο ως κακοήθεια.



***Εικόνα 7: Ανεπεξέργαστη εικόνα αδеноμωτικής ινομυωμάτωσης μήτρας.***

## **5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Στην διδακτορική αυτή διατριβή διερευνήθηκε το εφικτό της εφαρμογής υποβοηθούμενης από υπολογιστή ανάλυσης με την χρήση χαρακτηριστικών υφής για τον χαρακτηρισμό του ενδομητρικού ιστού όπως αυτός απεικονίζεται στην δισδιάστατη διακοιπτική υπερηχογραφία της κλίμακας των τόνων του γκρι (*gray scale*). Επιλέγησαν τα χαρακτηριστικά υφής που εξάγονται από υπολογιστή, λόγω της πιστοποιημένης δυνατότητάς τους να αναλύουν την υφή στις υπερηχογραφικές εικόνες [250,251,262,260].

Χρησιμοποιήθηκε μια τεχνική επεξεργασίας βασισμένη σε μετασχηματισμό κυματίου προκειμένου να ενισχύσει την αντίθεση σημαντικών παραμέτρων της εικόνας, και να χαρακτηρίσει πολλαπλές περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) από τις οποίες θα εξαχθούν χαρακτηριστικά υφής. Η “*forward stepwise*” μέθοδος επιλογής χαρακτηριστικών της ανάλυσης παλινδρόμησης εφαρμόστηκε στην συνέχεια προκειμένου να καθορίσει τον βέλτιστο συνδυασμό χαρακτηριστικών υφής, και να χαρακτηρίσει τον ενδομητρικό ιστό. Οι εγγενείς ιδιότητες υφής των πολλαπλών περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs) στην υπερηχογραφική εικόνα εκτιμήθηκαν ποσοτικά, και αποτιμήθηκε η συνεισφορά ενός έκαστου ROI στο έργο του χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού.

Για τον σκοπό αυτό, δημιουργήθηκαν ξεχωριστά υπολογιστικά παλίνδρομα μοντέλα (*logistic regression models*), με το καθένα να αντιστοιχεί σε μία από τις τρεις επιλεγθείσες περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) της αρχικής εικόνας. Δημιουργήθηκε ένα επιπρόσθετο παλίνδρομο μοντέλο (*regression model*) συνδυάζοντας χαρακτηριστικά υφής που εξάγονται από το ενδομήτριο (ROI<sub>1</sub>) και χαρακτηριστικά υφής που εξάγονται από τον μανδύα που περιλαμβάνει την παρυφή ενδομητρίου-μυομητρίου (ROI<sub>3</sub>). Περαιτέρω, προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση της τεχνικής επεξεργασίας στο έργο του χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού, τα προαναφερθέντα τέσσερα παλίνδρομα μοντέλα δημιουργήθηκαν εκ νέου και για τις επεξεργασμένες εικόνες.



Κάθε περιοχή ενδιαφέροντος των υπερηχογραφικών εικόνων διαθέτει ανεξάρτητες πληροφορίες υφής οι οποίες μπορεί να έχουν σχέση με το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών ικανών να διαφοροποιήσουν τον καλόηθη από τον κακοήθη ενδομητρικό ιστό. Για τις αρχικές εικόνες, η στιβάδα που περικλείει την παρυφή ενδομητρίου – μυομητρίου (ROI<sub>3</sub>) παρουσιάζει την καλύτερη ικανότητα διαχωρισμού (ευαισθησία 93,3%, ειδικότητα 68,0% και ακρίβεια 73,8%). Αυτό υπαινίσσεται ότι η στιβάδα της παρυφής αυτής παρέχει σημαντικές πληροφορίες υφής, οι οποίες είναι σε θέση να διαφοροποιήσουν αποτελεσματικά το καλόηθες από το κακόηθες ενδομήτριο, παράλληλα με το παράμετρο της ομαλότητας της ενδο-μυομητρικής παρυφής η οποία και αποτελεί εδραιωμένο δείκτη μυομητρικής διήθησης [7].

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, το μυομήτριο δομείται από τρεις διακριτές υπερηχογραφικές στιβάδες, την εξωτερική, την μεσαία και την εσωτερική. Η μεσαία στιβάδα είναι η πλέον υπερηχογενής, και διαχωρίζεται από την εξωτερική στιβάδα από το τοξοειδές αρτηριακό και φλεβικό πλέγμα. Η εσωτερική στιβάδα (υποενδομητρική άλως – *subendometrial halo*) απαρτίζεται από πυκνά διατεταγμένες κυρίως κυκλοτερείς και λιγότερο επιμήκεις λείες μυικές ίνες [287]. Η στιβάδα αυτή (*archimyometrium* ή *stratum subvasculare*) είναι υποηχογενής στην διακολλική υπερηχογραφία, αλλά στην MRI είναι πλέον ευδιάκριτη σαν μια στεφάνη χαμηλής έντασης σήματος, γνωστή σαν ‘ζώνη συμβολής’ (*junctional zone*) [139]. Στις T2 ακολουθίες της MRI, η ‘ζώνη συμβολής’ χαρακτηρίζεται από χαμηλής έντασης σήμα που περιβάλλει το υψηλής έντασης σήμα της ενδομητρικής ζώνης. Το εξώτερο μυομήτριο έχει ένα ενδιάμεσης έντασης σήμα στην MRI [287].

Σαν ‘φυσιολογική’ ορίζεται η ‘ζώνη συμβολής’ εκείνη που είναι κανονική σε εμφάνιση στην MRI ή σε υψηλής ευκρίνειας υπερηχογράφημα και έχει πάχος 5 mm ή και λιγότερο [287]. Από δεκαπενταετίας οι Cagnazzo και συν. παρατήρησαν ότι στον ενδομητρικό καρκίνο η μυομητρική διήθηση μπορεί να υποτεθεί από την απώλεια της ομοιογένειας της υποενδομητρικής άλως [7], ενώ λίγο αργότερα οι Weber και συν. [165] αντιλήφθηκαν ότι στον ενδομητρικό καρκίνο, είτε υπάρχει είτε όχι μυομητρική

συμμετοχή, η υποηχογενής υποενδομητρική άλως είναι περισσότερο εκσεσημασμένη όταν συνυπάρχει αδενομύωση. Οι Reinhold και συν. [137] έδειξαν ότι μια 'ζώνη συμβολής' μετρούμενη  $> 12$  mm είναι ιδιαίτερα ενδεικτική αδενομύωσης, ενώ ως σημειωθεί ότι εξ ορισμού και τα υποβλεννογόνια ινομυώματα αναπτύσσονται στην υποενδομητρική αυτή άλω.

Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι η 'ζώνη συμβολής' είναι ορμονοεξαρτώμενη, και ότι πιθανά στη διάρκεια του γεννητικού κύκλου κάτω από την επίδραση ωοθηκικών ορμονών να συμβαίνει μεταπλασία των ενδομητρικών στρωματικών κυττάρων σε μυοκύτταρα και το αντίθετο, στο επίπεδο της παρυφής ενδομητρίου-μυομητρίου [288]. Σε μελέτες γυναικείων γεννητικών κύκλων με MRI διαπιστώθηκαν κυκλικές μεταβολές στο πάχος της 'ζώνης συμβολής' μεταξύ των ημερών 8-16, ενώ καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας με αντισυλληπτικά δισκία ή GnRH ανάλογα προκάλεσε ασαφопоίηση στην MRI των μυομητρικών ζωνών – όπως παρατηρείται στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αντίθετα η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης οδήγησε σε επανεμφάνιση της τυπικής ζωνικής απεικόνισης [287,289].

Οι επιδόσεις των παλίνδρομων μοντέλων στο έργο του χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού βελτιώθηκαν σημαντικά όταν εφαρμόστηκε η βασισμένη σε μετασχηματισμό κυματίου τεχνική πριν τη διαδικασία της τμηματοποίησης. Ειδικότερα, το παλίνδρομο μοντέλο που δημιουργήθηκε συνδυάζοντας χαρακτηριστικά εξαγμένα από το ενδομήτριο και την στιβάδα που περικλείει την παρυφή ενδομητρίου – μυομητρίου ( $ROI_1/ROI_3$ ) των επεξεργασμένων εικόνων πέτυχε ευαισθησία 93,3%, ειδικότητα 86,0% και ακρίβεια 87,7%.

Η καλή αυτή επίδοση θα μπορούσε να αποδοθεί σε:

- Στην ακριβέστερη χάραξη των περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs) που επιτεύχθηκε με την ενίσχυση της αντίθεσης του ενδομητρίου στις επεξεργασμένες εικόνες.
- Στην σημαντική βελτίωση που επιτεύχθηκε από την τεχνική επεξεργασίας στην απεικόνιση των χαρακτηριστικών της υπερηχογραφικής εικόνας. Η μελέ-

τη προτίμησης που διεξάχθηκε ανάμεσα στις αρχικές και τις επεξεργασμένες εικόνες σχετικά με πολλαπλές παραμέτρους τους, ανέδειξε την ανωτερότητα της τεχνικής επεξεργασίας που βασίζεται σε μετασχηματισμό κυματίου. Συγκεκριμένα, η προτίμηση για τις επεξεργασμένες εικόνες κυμάνθηκε από 75,0% έως 82,0% του δείγματος εκπαίδευσης, ανάλογα με την παράμετρο της εικόνας. Όπως προαναφέρθηκε, η επιλεγείσα περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) επηρεάζει σημαντικά το αποτέλεσμα του χαρακτηρισμού του ιστού. Συνεπώς, η βελτιωμένη απεικόνιση των υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών της εικόνας έχει σαν συνέπεια περισσότερο ακριβή τμηματοποίηση των περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs), με συνακόλουθα βελτιωμένο ιστικό χαρακτηρισμό.

- Στην υπόθεση δύο διαφορετικών περιοχών, που αντιστοιχούν στο ενδομήτριο (ROI<sub>1</sub>) και στην στιβάδα – μανδύα που περιλαμβάνει την παρυφή ενδομητρίου – μυομητρίου (ROI<sub>3</sub>), αναδεικνύοντας σημαντικές διαφορές στις πληροφορίες υψής, με αποτέλεσμα τον βελτιωμένο χαρακτηρισμό του ενδομητρίου, σε σύγκριση με την συγχώνευση των δύο περιοχών σε μία (που αντικατοπτρίζει το ROI<sub>2</sub>).

Η προτεινόμενη μέθοδος εισηγείται ότι ενδομήτριο και ο μανδύας που περιβάλλει την παρυφή ενδομητρίου – μυομητρίου πρέπει να μελετώνται ως ξεχωριστές περιοχές στις επεξεργασμένες εικόνες. Η σύνθεση χαρακτηριστικών υψής από τις δύο αυτές περιοχές παρέχει τον βέλτιστο χαρακτηρισμό του ενδομητρίου.

Αν και θα ήταν σκόπιμο να συγκριθούν τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής με εκείνα που αναφέρονται από άλλους συγγραφείς στην προσπάθεια αύξησης της ειδικότητας της διακολπικής υπερηχογραφίας, αυτό είναι πιθανά ανέφικτο λόγω ανομοιοτήτων στο σχεδιασμό και το υλικό των μελετών (μέγεθος, χαρακτηριστικά ασθενών), χρήσης υπερηχογραφικών μηχανημάτων διαφορετικών γενεών, στις ανόμοιες υπερηχογραφικές παραμέτρους που εκτιμήθηκαν, και στην ποικιλότητα των στατιστικών αναλύσεων [8,31,123,151,159]. Εντούτοις, δεν υπάρχει δημοσιευμένη μελέτη η

οποία να επιχειρεί υποβοηθούμενο από υπολογιστή χαρακτηρισμό του ενδομητρικού ιστού.

Προκειμένου να παρακαμφθεί αυτή η δυσκολία, πραγματοποιήσαμε σύγκριση της επίδοσης της προτεινόμενης υποβοηθούμενης από υπολογιστή ανάλυσης υφής στον χαρακτηρισμό του ενδομητρικού ιστού, με την αντίστοιχη διακριτική ικανότητα που επιτυγχάνει ακτινολόγος με συνδυασμένη αποτίμηση υποκειμενικών και αντικειμενικών κριτηρίων του ενδομητρίου. Η βελτίωση η οποία επιτυγχάνεται από το καλύτερο παλίνδρομο υπολογιστικό μοντέλο στις αρχικές εικόνες σε ευαισθησία ήταν 6,6%, στην ειδικότητα 18,0%, και στην ακρίβεια ήταν 15,3%.

Το καλύτερο παλίνδρομο υπολογιστικό μοντέλο στις επεξεργασμένες εικόνες (συνδυασμός χαρακτηριστικών εξαγμένων από δύο περιοχές που αντιστοιχούν στο ενδομήτριο και στιβάδα η οποία περικλείει την παρυφή ενδομητρίου μυομητρίου παρείχε μια υψηλά σημαντική βελτίωση σε όλους τους δείκτες που μελετήθηκαν (ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια). Συγκεκριμένα, η βελτίωση στην ευαισθησία ήταν 6,6%, (δηλαδή ένα περισσότερο κακόηθες ενδομήτριο χαρακτηρίστηκε σωστά), στην ειδικότητα ήταν 36,0% (δηλαδή 18 περισσότερα καλοήθη ενδομήτρια χαρακτηρίστηκαν σωστά), και στην ακρίβεια ήταν 29,2% (δηλαδή, 19 περισσότερα ενδομήτρια χαρακτηρίστηκαν σωστά).

Ο αξιοπιστία της μεθόδου στο έργο του ιστικού χαρακτηρισμού εκτιμήθηκε στη βάση δεδομένων αξιολόγησης. Τεκμηριώθηκε έτσι, τόσο η υψηλή ευαισθησία των μοντέλων (80% για εκείνα που βασίζονται στις αρχικές υπερηχογραφικές εικόνες και 100% για δύο μοντέλα των επεξεργασμένων εικόνων) όσο και η βελτίωση της ειδικότητας των μοντέλων, και για τους δύο τύπους εικόνων, σε όσα μοντέλα αξιοποιούν συνδυασμό ποσοτικών χαρακτηριστικών υφής από τις περιοχές ενδιαφέροντος ROI<sub>1</sub> και ROI<sub>3</sub>. Το βέλτιστο μοντέλο βασίζεται σε ποσοτικά χαρακτηριστικά που εξάγονται από δύο περιοχές ενδιαφέροντος του ενδομητρικού ιστού (ROI<sub>1</sub> και ROI<sub>3</sub>), οι οποίες σχεδιάζονται από ιατρό στις επεξεργασμένες βάσει αλγορίθμου μετασχηματισμού κυματίου εικόνες.

Στον προσδιορισμό του κλινικού οφέλους της μεθόδου, όλα τα περιστατικά της επικυρωτικής βάσης δεδομένων όπου ιστολογικά αναδείχθηκε κακοήθεια αξιολογήθηκαν σωστά ως κακοήθη από την μέθοδο. Τα περιστατικά όμως αυτά είχαν αξιολογηθεί σαν κακοήθη και στην υποκειμενική αξιολόγηση του παρατηρητή, και έτσι δεν υπήρξε κάποιο αντιληπτό όφελος. Εντούτοις, για εκείνα τα περιστατικά της ίδιας βάσης με ιστολογικά τεκμηριωμένη καλοήθεια, η μέθοδος απέδωσε τιμή ειδικότητας 83,8%, την ίδια στιγμή που η υποκειμενική εκτίμηση από τον ακτινολόγο παρουσίασε ειδικότητα 64,9%. Η μέθοδος δεν οδήγησε τον παρατηρητή σε καμία επιπρόσθετη λανθασμένη διάγνωση από εκείνες που ούτως ή άλλως θα πραγματοποιούσε με την υποκειμενική του εκτίμηση, ενώ σε πέντε ασθενείς ο ακτινολόγος δέχτηκε την εκτίμηση της (καλοήθους) διάγνωσης από τη μέθοδο και έδωσε τελικά σωστή διάγνωση, ενώ αυτή ήταν αρχικά λανθασμένη. Αξιοπρόσεκτο είναι ότι σε δύο ασθενείς όπου ο παρατηρητής βασίστηκε αποκλειστικά στη δική του εκτίμηση έδωσε λανθασμένη διάγνωση.

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα, με αύξηση της ειδικότητας κατά 13,5% χωρίς ελάττωση της ευαισθησίας, με αποτέλεσμα να αυξηθεί η ακρίβεια χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού κατά 12,0%, αντικατοπτρίζουν και το τελικό κλινικό όφελος της μεθόδου.

Συμπερασματικά, η προτεινόμενη υποβοηθούμενη από υπολογιστή ανάλυση υφής των εικόνων της διακολπικής υπερηχογραφίας, συνδυασμένη με παλίνδρομη υπολογιστική ανάλυση (*logistic regression analysis*), ανέδειξε υποσχόμενα αποτελέσματα στον διαχωρισμό του καλοήθους από τον κακοήθη ενδομητρικό ιστό, και θα μπορούσε, σαν μελλοντική προοπτική να αποτελέσει βάση για πλέον ορθολογικές αποφάσεις, ιδιαίτερα σε σχέση με το ποιες ασθενείς υψηλού κινδύνου μπορούν με σχετική ασφάλεια να αποφύγουν επεμβατικές διαγνωστικές διαδικασίες.

Η χρήση της μεθοδολογίας παρουσιάζει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα στην εκτίμηση του ενδομητρίου, τα οποία είναι πρόδηλα ακόμη και στον μη πεπειραμένο υπερηχογραφιστή. Ο εξεταστής θα εκτιμήσει την σαφέστερη ανάδειξη των ορίων του

ενδομητρίου και της υποενδομητρικής άλω, την βελτιωμένη απεικόνιση του γραμμικού ή μη-γραμμικού ενδομητρικού προτύπου, που αντιπροσωπεύουν σταθερές ιδιότητες. Αν και πιθανόν ορισμένοι τύποι παθολογικών καταστάσεων δεν ωφελούνται από την βελτιωμένη ανάλυση, εντούτοις η μεθοδολογία σταθερά διευκολύνει την συνολική ενδομητρική αποτίμηση.

Παράλληλα είναι προφανή τα πλεονεκτήματα από την εισαγωγή επιπρόσθετων, πέραν του ενδομητρικού πάχους ποσοτικών δεικτών. Τη στιγμή που τα προβλήματα επαναληψιμότητας μετρήσεων και ευρημάτων, τόσο μεταξύ του ίδιου όσο και μεταξύ διαφορετικών υπερηχογραφιστών (*intra- and inter- observer variability and reproducibility*), εξακολουθούν να αποτελούν ανοιχτό ζήτημα, η εισαγωγή αντικειμενικών παραμέτρων και συνιστωσών αντιπροσωπεύει θετική προοπτική, όπως έχει αποδείξει η εμπειρία της Doppler υπερηχογραφίας.

Οι τεράστιες εξελίξεις στο λογισμικό και την τεχνολογία των νεότερων υπερηχογραφικών μηχανημάτων που επιτελούνται καθημερινά, οδηγούν σε λήψη ευκρινέστερων εικόνων διακολλικών υπερηχογραφημάτων στους τόνους του γκρι, επιτρέποντας έτσι στον κλινικό ασφαλέστερες διαγνώσεις. Εντούτοις, θα μπορούσε να αποτελέσει θετική εξέλιξη η ενσωμάτωση στις επόμενες γενιές μηχανημάτων λογισμικού ικανού να σκιαγραφεί αυτόματα περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) ταυτόσημες ή παραπλήσιες αυτών που περιγράφηκαν προηγουμένως, αποσκοπώντας στην μεγιστοποίηση των λαμβανόμενων πληροφοριών.

Αναμφισβήτητα, τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, παρόλο που η μελέτη πάσχει από κάποιους περιορισμούς, όπως η συγκρότηση του δείγματος από περιεμμηνοπαυσιακές αλλά και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες δεν παρουσίαζαν όλες μητρορραγία. Οι παραπάνω συνθήκες πιθανότατα αντικατοπτρίζουν ανομοιογένεια στην ενδομητρική υφή, δεδομένου ότι σε αρκετές ιστολογικές εκθέσεις αναφέρθηκαν λειτουργικά ενδομήτρια. Επιπρόσθετα, οι χειρουργικές επεμβάσεις δεν ήταν πανομοιότυπες, καθώς σε επέμβαση κλασματικής διαστολής και απόξεσης υπεβλήθη το 45,81% του συνόλου, ενώ σε υστερεκτομή το 54,19%. Όπως ανα-

φέρθηκε και στην Ενότητα 1.4.2.2 η μειωμένη ευαισθησία και ειδικότητα των επεμβάσεων κλασματικής διαστολής και απόξεσης σε σχέση με την υστερεκτομή είναι δεδομένη, εντούτοις για τους σκοπούς της μελέτης ενοποιήθηκαν τα δεδομένα από τις δύο επεμβάσεις, λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος. Τέλος, το δείγμα των ασθενών πιθανότατα δεν ήταν αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού λόγω παραπομπής στο Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο της μελέτης μας περιστατικών που παρουσίαζαν διαγνωστικές δυσκολίες, η επιλογή αυτή του δείγματος αντικατοπτρίζεται και στο ασυνήθιστα υψηλό ποσοστό κακοηθειών (18,7%) στις γυναίκες του δείγματός μας.

Απαιτείται αναμφίβολα περαιτέρω μελέτη προκειμένου να βελτιωθεί η συνολική επίδοση της προτεινόμενης μεθόδου. Οι μελλοντικές προσπάθειες θα εστιαστούν στην επικύρωση της προτεινόμενης μεθόδου με εφαρμογή της σε μεγαλύτερο πληθυσμό γυναικών, καθώς και με χρήση περισσότερων του ενός υπερηχογραφικών μηχανημάτων νεότερης γενιάς.

Η τεχνική επεξεργασίας που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη αυτή αναδείχθηκε ως πρωταρχικής σημασίας για το χαρακτηρισμό του ενδομητρικού ιστού. Η τεχνική αυτή ενισχύει την αντίθεση πολλαπλών μεγεθών χαρακτηριστικών της εικόνας. Εντούτοις, ο θόρυβος (παράσιτα - *speckle*), ο οποίος κυριαρχεί σε όλων των τύπων τις υπερηχογραφικές εικόνες εξαρτάται άμεσα από το σήμα (*signal*), και συνεπώς ενισχύθηκε και αυτός. Η περαιτέρω μελέτη θα επικεντρώσει επίσης στην ανάπτυξη μιας τεχνικής επεξεργασίας η οποία θα στοχεύει στην ελάττωση του θορύβου εικόνας, πριν την ενίσχυση αντίθεσης των υπερηχογραφικών εικόνων.

Επιπρόσθετος σκοπός είναι η διερεύνηση της πιθανής αύξησης στην διαγνωστική ακρίβεια του διακολλητικού υπερηχογραφήματος με τον συνδυασμό εξαγμένων από υπολογιστή χαρακτηριστικών υψής με χαρακτηριστικά κατεύθυνσης - προσανατολισμού (*orientation features*) για την ανάδειξη της ανομοιογένειας στην παρυφή ενδομητρίου – μυομητρίου.





## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Για τις Ευρωπαϊκές γυναίκες ο καρκίνος του σώματος της μήτρας αποτελεί το τέταρτο συχνότερο νεόπλασμα και την δέκατη σε σειρά αιτία θανάτου από καρκίνο. Ανεξάρτητα από το εάν η διακολπική υπερηχογραφία (TVS) αποτελεί δόκιμο μέσο διαλογής (screening) για την ανίχνευση ενδομητρικού καρκίνου σε ασυμπτωματικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, εντούτοις κυριαρχεί στους διαγνωστικούς αλγόριθμους διερεύνησης κάθε μητρορραγίας προς αποκλεισμό του καρκίνου αυτού.

Παράλληλα με τα πιθανά οφέλη από την ενσωμάτωση τεχνικών Υπερηχοϋστερογραφίας (SIS) και Doppler στην ενδομητρική απεικόνιση, η δισδιάστατη “gray scale” διακολπική υπερηχογραφία οφείλει μεγάλο μέρος της προόδου της στην ώθηση από τις εξελίξεις της τεχνολογίας. Μετά την εισαγωγή των διακολπικών ηχοβολέων πολλαπλών συχνοτήτων (multifrequency) και της “αρμονικής” (harmonic) απεικόνισης, τα σύγχρονα υπερηχογραφικά μηχανήματα διαθέτουν επιλογές λογισμικού για ενίσχυση της ανάλυσης της αντίθεσης δομών, λεπτών ρυθμίσεων για εξέταση διαφορετικών τύπων ιστών, πολλαπλού εύρους εστίασης, μετάδοσης της δέσμης σε πλάγια διεύθυνση ως προς το ακουστικό παράθυρο, κ.α. Τα παραπάνω, καθώς και φίλτρα μείωσης του θορύβου βελτιστοποιούν την απεικόνιση του ενδομητρίου διευκολύνοντας την αποτίμησή του, ακόμη και στα χέρια άπειρων εξεταστών.

Το πάχος της διπλής ενδομητρικής στιβάδας αποτελεί ιστορικά τον πλέον αδιαμφισβήτητο ποσοτικό δείκτη ενδομητρικού καρκίνου, ειδικά στην παρουσία μετεμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας. Η συνδυασμένη μελέτη της ενδομητρικής μορφολογίας και πάχους παρέχει περισσότερες πληροφορίες, ειδικά στην αποτίμηση της “γκρίζας ζώνης” των 4-10 χιλιοστών ενδομητρικού πάχους, αν και τα ευρήματα των “μορφολογικών” αυτών μελετών δεν υπήρξαν πάντα σταθερά.

Με δεδομένη τη σημασία της μορφολογίας στην αποτίμηση του ενδομητρικού ιστού, και αποσκοπώντας στην υπέρβαση του υποκειμενικού χαρακτήρα της ποιοτικής εκτίμησης της υπερηχογραφικής εικόνας, θα ήταν χρήσιμη η εφαρμογή αυτοματοποιημένων τεχνικών που αξιολογούν αντικειμενικά μορφολογικά χαρακτηριστικά, όπως η υποβοηθούμενη από υπολογιστή ανάλυση υφής, (“computerized texture analysis”).

Στις ψηφιακές εικόνες, η υφή αντικατοπτρίζει τονικές (ένταση των εικονοστοιχείων) και δομικές (χωρική κατανομή της έντασης των εικονοστοιχείων) ιδιότητες. Η “ανάλυση υφής” αναφέρεται σε αλγόριθμους που ποσοτικοποιούν περιεχόμενο και στοιχεία υφής που πιθανόν, ή όχι, να γίνονται αντιληπτά με το γυμνό μάτι. Δεδομένου ότι στην ιατρική απεικόνιση οι εικόνες περιλαμβάνουν πολλαπλές ιδιότητες των βιολογικών δομών, η ανάλυση υφής των εικόνων αυτών παρέχει ποσοτικές πληροφορίες σχετικές με τα χαρακτηριστικά, τη μορφολογία και τις ιδιότητες των δομών αυτών.

Σχήματα ταξινόμησης στηριζόμενα στην υφή έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε ποικιλία υπερηχογραφικών εφαρμογών. Η βασισμένη σε υπολογιστή αποτίμηση εικόνων του ενδομητρίου έχει βρει κυρίως εφαρμογή στη Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή, αλλά δεν έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση ενδομητρικών κακοηθειών στην δισδιάστατη υπερηχογραφία.

Σκοπός της διδακτορικής αυτής διατριβής είναι η αξιολόγηση του εφικτού της υποβοηθούμενης από υπολογιστή ανάλυσης υφής του ενδομητρικού ιστού όπως απεικονίζεται σε δισδιάστατες “gray scale” υπερηχογραφικές εικόνες. Περαιτέρω, διερευνήθηκε το αποτέλεσμα μιας τεχνικής επεξεργασίας βασισμένης σε μετασχηματισμό κυματίου (wavelet) στη διαδικασία τμηματοποίησης και χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού.

## **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Εκατόν πενήντατρείς περί- και μεταμνηνοπαυσιακές γυναίκες με ή χωρίς κολπική αιμόρροια οι οποίες θα υποβάλλονταν σε επέμβαση κλασματικής διαστολής

και απόξεσης ή υστερεκτομής περιελήφθησαν σε μια προοπτική μη τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο της Πάτρας. Γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό αφαίρεσης (ablation) του ενδομητρίου, λήψης ταμοξιφένης ή Θεραπείας Ορμονικής Υποκατάστασης δεν περιελήφθησαν, ενώ σαρανταέξι από τις αρχικά περιληφθείσες γυναίκες αποκλείστηκαν σε κατοπινή φάση της ανάλυσης για διάφορους λόγους. Ο πληθυσμός της μελέτης τελικά απαρτίστηκε από 107 γυναίκες με διάμεση ηλικία τα 53 έτη, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες επικρατούσαν στο δείγμα (64,5% του συνόλου), ενώ οι περισσότερες γυναίκες παρουσίαζαν κολπική αιμόρροια.

Πενηνταέξι γυναίκες υπεβλήθησαν σε επέμβαση κοιλιακής υστερεκτομής, σαρανταεννέα σε κλασματική διαστολή και απόξεση και δύο σε επέμβαση κολπικής υστερεκτομής. Οι χειρουργικές αυτές επεμβάσεις παρείχαν τις ιστολογικές διαγνώσεις και πραγματοποιήθηκαν σε χρόνο που δεν ξεπερνούσε τις 48 ώρες από τη διενέργεια δισδιάστατου gray scale διακολπικού υπερηχογραφήματος με χρήση ενός μηχανήματος ATL HDI 3500 εξοπλισμένου με διακολπικό ηχοβολέα C5-9 MHz. Ένας πεπειραμένος ακτινολόγος, σε συνεργασία με τον υποψήφιο διδάκτορα πραγματοποίησε όλες τις εξετάσεις μεταβάλλοντας τις βασικές ρυθμίσεις του μηχανήματος (ενίσχυση, λαμπρότητα, αντίθεση, βάθος) ώστε να επιτευχθεί κατά το δυνατό καλύτερη απεικόνιση του ενδομητρίου. Το πάχος του τελευταίου μετρήθηκε σαν το μέγιστο εύρος της ενδομητρικής λωρίδας στη μέση οβελιαία τομή, στο παχύτερο πυθμενικό τμήμα του ενδομητρίου, ενώ τυχόν περιβάλλουσα υποηχογενής άλως εξαιρέθηκε. Επιπρόσθετα, αξιολογήθηκε η μορφολογία του ενδομητρίου. Για την περαιτέρω ανάλυση, οι υπερηχογραφικές εικόνες σε ψηφιακή μορφή DICOM εγγράφηκαν ψηφιακά με βάθος εικονοστοιχείου (pixel depth) 8 bits και μέγεθος εικονοστοιχείου (pixel size) 768 x 578 σε ένα οδηγό μαγνητικού δίσκου (magneto optical drive).

Ακολούθησε μια συνεργατική μελέτη από μια ακτινολόγο και τον υποψήφιο διδάκτορα ώστε να επιλεχθεί η πλέον αντιπροσωπευτική λήψη από το σύνολο εκείνων της κάθε εξέτασης, με κριτήριο επιλογής τη βέλτιστη απεικόνιση του ενδομητρίου.

Τα ευρήματα των ιστολογικών εκθέσεων τα οποία αφορούσαν το ενδομήτριο και το στρώμα της μήτρας αντιπροσώπευσαν τον πίνακα αληθείας (truth table) και αντιπαραβολής της μελέτης: Συνολικά διαγνώσθηκαν είκοσι κακοήθειες, συγκεκριμένα δέκα οκτώ περιπτώσεις ενδομητρικού καρκίνου, μία περίπτωση λειομυοσαρκώματος, καθώς και μία Κακοήθους Μεικτού Μυλλέριου όγκου. Ογδόντα επτά γυναίκες (81,3%) είχαν καλοήγη παθολογία: λειτουργικό ενδομήτριο (παραγωγικό ή εκκριτικό) αναδείχθηκε σε 22 γυναίκες, πολύποδες ενδομητρίου σε 21, ενδομητρική ατροφία σε 19, και τυπική (απλή ή σύνθετη) ενδομητρική υπερπλασία σε 8. Ιστολογική διάγνωση μη-λειτουργικού ενδομητρίου τεκμηριώθηκε σε 5 γυναίκες και ενδομητρίτιδας σε 3, οι υπόλοιπες εκθέσεις δεν ήταν αξιοσημείωτες.

Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε πάνω στην αρχή της διαίρεσης του συνολικού δείγματος των 107 γυναικών σε δύο διαφορετικά υποσύνολα: μια πρώτη “εκπαιδευτική” (training) βάση δεδομένων, συγκροτούμενη από 65 γυναίκες, και μια δεύτερη βάση “ελέγχου” ή “αξιολόγησης” (testing) απαρτιζόμενη από 42 γυναίκες. Η πρώτη βάση δεδομένων αποσκοπεί στην εκπαίδευση και τον καθορισμό των μοντέλων, ενώ η δεύτερη, η οποία χρησιμοποιεί περιστατικά “άγνωστα” και μη χρησιμοποιηθέντα στην πρώτη βάση, έχει στόχο την αξιολόγηση της αξιοπιστίας και των λειτουργικών χαρακτηριστικών των μοντέλων που δημιουργήθηκαν.

Οι εικόνες επεξεργάστηκαν με μια τεχνική ενίσχυσης βασισμένη στον μετασχηματισμό κυματίου. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου επεξεργασίας στην βελτίωση της οπτικής αντίληψης σημαντικών παραμέτρων των υπερηχογραφικών εικόνων εκτιμήθηκε από την αξιολόγηση της απόδοσης βάσει Μελέτης Προτίμησης, όπου τεκμηριώθηκε η βελτιωμένη απεικόνιση που αποδόθηκε από την τεχνική επεξεργασίας. Ακόλουθα, σε μια συνεργατική μελέτη αναγνωρίστηκαν τρεις περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs), συγκεκριμένα μια όπου περικλειόταν αμιγές ενδομήτριο, μια το ενδομήτριο μαζί με το παρακείμενο μυομήτριο, και μια την στιβάδα που περιλαμβάνει την παρυφή ενδομητρίου-μυομητρίου, σε κάθε μια από τις αρχικές και επεξεργασμένες εικόνες. Για την εφαρμογή της τεχνικής επεξεργασίας και την διαδικασία τμηματοποίησης

χρησιμοποιήθηκε ένα πρόγραμμα απεικόνισης ψηφιακών ιατρικών εικόνων το οποίο αναπτύχθηκε από το Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής του Πανεπιστημίου Πατρών.

Πριν την εξαγωγή ποσοτικών χαρακτηριστικών από τις περιοχές ενδιαφέροντος, οι αρχικές και οι επεξεργασμένες εικόνες κανονικοποιήθηκαν. Τριάντα δυο χαρακτηριστικά υψής εξήχθησαν από κάθε μια από τις καθορισθείσες περιοχές ενδιαφέροντος ( $ROI_1$ ,  $ROI_2$  και  $ROI_3$ ), σε κάθε μια από τις αρχικές και τις επεξεργασμένες εικόνες, με την χρήση στατιστικών αλγορίθμων ανάλυσης υψής πρώτης και δεύτερης στατιστικής τάξης. Τα εξαχθέντα χαρακτηριστικά είναι σε θέση να ποσοτικοποιήσουν τα εγγενή χαρακτηριστικά υψής των καθορισθεισών περιοχών ενδιαφέροντος.

Για τη δημιουργία των μοντέλων εκτίμησης της κακοήθειας χρησιμοποιήθηκε το δείγμα εκπαίδευσης στο οποίο εφαρμόστηκε μια ανάλυση παλινδρόμησης (Logistic regression analysis) προκειμένου να καθοριστεί το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών υψής που είναι σε θέση να διαφοροδιαγνώσει τον καλοήθη από τον κακοήθη ενδομητρικό ιστό. Ειδικότερα, εφαρμόστηκε η "forward stepwise" μέθοδος επιλογής χαρακτηριστικών της ανάλυσης παλινδρόμησης με τη χρήση ενός στατιστικού λογισμικού πακέτου. Προκειμένου να εκτιμηθεί η συνεισφορά των διαφόρων περιοχών ενδιαφέροντος στη διαδικασία χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού, δημιουργήθηκαν διαφορετικά μοντέλα ανάλυσης παλινδρόμησης τόσο για τις αρχικές όσο και τις επεξεργασμένες εικόνες. Η επίδοση καθενός μοντέλου αποτιμήθηκε με τη χρήση ROC ανάλυσης.

Η συνολική επίδοση της προτεινόμενης μεθόδου στη διαφοροδιάγνωση του ενδομητρικού καρκίνου από το μη-κακόηθες ενδομήτριο αξιολογήθηκε στη δεύτερη, επικυρωτική βάση δεδομένων. Στη βάση αυτή μελετήθηκε το κλινικό όφελος της μεθόδου στην ορθή διάγνωση του ενδομητρικού ιστού υπό τη μορφή "υποβοηθούμενης εκτίμησης κακοήθειας".

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Από τον έλεγχο της απόδοσης των μοντέλων εκτίμησης κακοήθειας, προκύπτει ότι τα χαρακτηριστικά που περιλαμβάνονται στα μοντέλα παλινδρόμησης διαφοροποιούνται ανάλογα με τις επιλεγθείσες περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs), υποδεικνύοντας ότι κάθε μια απ' αυτές διαθέτει ενδογενώς διαφορετικές ιδιότητες χαρακτηριστικών υφής. Συνεπώς, ξεχωριστά βέλτιστα υποσύνολα χαρακτηριστικών υφής μπορούν να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να διαφοροποιήσουν μεταξύ κακόηθους και καλόηθους ιστού, τόσο για τις αρχικές, όσο και για τις επεξεργασμένες εικόνες. Τόσο για τις πρώτες, όσο και για τις δεύτερες, το παλίνδρομο μοντέλο που αντιστοιχούσε στο ενδομήτριο μαζί με τη σιβάδα που περιείχε την παρυφή ενδομητρίου – μυομητρίου ( $ROI_2$ ), είναι διαφορετικό από το παλίνδρομο μοντέλο που δημιουργήθηκε συνδυάζοντας χαρακτηριστικά από τις δύο αυτές περιοχές ( $ROI_1/ROI_3$ ), υποδεικνύοντας ότι οι δύο αυτές περιοχές διαθέτουν διαφορετικές εγγενείς ιδιότητες υφής. Τα παλίνδρομα μοντέλα που αντιστοιχούν σε κάθε ROI διαφοροποιούνται μεταξύ των αρχικών και των επεξεργασμένων εικόνων επειδή η τεχνική επεξεργασίας μεταβάλλει τις ενδογενείς ιδιότητες υφής των συγκεκριμένων περιοχών των εικόνων.

Στο δείγμα εκπαίδευσης των αρχικών (ανεπεξεργαστων) υπερηχογραφικών εικόνων, οι επιδόσεις των παλινδρομων μοντέλων διαφοροποιούνται ανάλογα με την επιλεγείσα περιοχή ενδιαφέροντος. Η καλύτερη επίδοση επιτεύχθηκε από χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από την περιοχή ενδιαφέροντος που περιέχει την παρυφή ενδομητρίου – μυομητρίου ( $ROI_3$ ). Η τιμή του Az ήταν  $0,901 \pm 0,055$ , παρέχοντας 68,0% ειδικότητα σε 93,3% επίπεδο ευαισθησίας. Στο δείγμα εκπαίδευσης των επεξεργασμένων εικόνων, οι επιδόσεις των παλινδρομων μοντέλων εξαρτήθηκαν επίσης από τις επιλεγείσες περιοχές ενδιαφέροντος, όπου η καλύτερη επίδοση επιτεύχθηκε από το μοντέλο που δημιουργήθηκε συνδυάζοντας χαρακτηριστικά από το ενδομήτριο και την ζώνη που περιείχε την παρυφή ενδομητρίου – μυομητρίου ( $ROI_1/ROI_3$ ). Η τιμή του Az ήταν  $0,956 \pm 0,038$ , παρέχοντας 86,0% ειδικότητα για 93,3% επίπεδο ευαισθησίας.

Η επίδοση των παλίνδρομων μοντέλων που αντιστοιχούσαν στην κάθε περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) διαφοροποιούταν, αναφορικά με τις αρχικές ή τις επεξεργασμένες εικόνες, με τα μοντέλα που αντιστοιχούσαν στη βάση δεδομένων των επεξεργασμένων εικόνων παρουσίαζαν βελτιωμένες επιδόσεις. Η μέγιστη βελτίωση στις επιδόσεις των παλίνδρομων μοντέλων μεταξύ επεξεργασμένων και αρχικών εικόνων επιτεύχθηκε για το ROI<sub>1</sub>, παρέχοντας βελτίωση στην τιμή του Az κατά 0,078 και στην ειδικότητα κατά 22%, για το επίπεδο ευαισθησίας του 93,3%.

Ο αξιοπιστία της μεθόδου στο έργο του ιστοικού χαρακτηρισμού εκτιμήθηκε στη βάση δεδομένων αξιολόγησης. Εκεί τεκμηριώθηκε η βέλτιστη ευαισθησία (100%) με υψηλή ειδικότητα (78,4% και 83,8%) για δύο από τα τέσσερα μοντέλα που βασίζονται στις επεξεργασμένες εικόνες και αξιοποιούν ποσοτικά χαρακτηριστικά υφής από τις περιοχές ενδιαφέροντος ROI<sub>1</sub> και ROI<sub>3</sub>. Το βέλτιστο μοντέλο βασίζεται σε ποσοτικά χαρακτηριστικά που εξάγονται από δύο περιοχές ενδιαφέροντος του ενδομητρικού ιστού (ROI<sub>1</sub> και ROI<sub>3</sub>), οι οποίες σχεδιάζονται από τον παρατηρητή στις επεξεργασμένες βάσει αλγορίθμου μετασχηματισμού κυματίου εικόνες.

Αποτιμώντας το κλινικό όφελος της μεθόδου διαπιστώνουμε ότι όλα τα περιστατικά της επικυρωτικής βάσης δεδομένων όπου ιστολογικά αναδείχθηκε κακοήθεια αξιολογήθηκαν σωστά ως κακοήθη από την μέθοδο. Επειδή όμως τα περιστατικά αυτά είχαν αξιολογηθεί σαν κακοήθη και στην υποκειμενική αξιολόγηση του παρατηρητή, δεν υπήρξε κάποιο αντιληπτό όφελος. Εντούτοις, για εκείνα τα περιστατικά της βάσης αυτής όπου τεκμηριώθηκε ιστολογικά καλοήθεια, η μέθοδος απέδωσε τιμή ειδικότητας 83,8%, την ίδια στιγμή που η υποκειμενική εκτίμηση από τον ακτινολόγο παρουσίασε ειδικότητα 64,9%. Η μέθοδος δεν οδήγησε τον παρατηρητή σε καμία επιπρόσθετη λανθασμένη διάγνωση από εκείνες που ούτως ή άλλως θα πραγματοποιούσε με την υποκειμενική του εκτίμηση, ενώ σε πέντε ασθενείς ο ακτινολόγος δεχτηκε την εκτίμηση της (καλοήθους) διάγνωσης από τη μέθοδο και έδωσε τελικά σωστή διάγνωση, ενώ αυτή ήταν αρχικά λανθασμένη. Αξιοπρόσεκτο είναι ότι σε δύο

ασθενείς όπου ο παρατηρητής βασίστηκε αποκλειστικά στη δική του εκτίμηση έδωσε λανθασμένη διάγνωση.

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα, αύξηση της ειδικότητας κατά 13,5% χωρίς ελάττωση της ευαισθησίας, με αποτέλεσμα να αυξηθεί η ακρίβεια χαρακτηρισμού του ενδομητρικού ιστού κατά 12%, αντικατοπτρίζουν και το τελικό κλινικό όφελος της μεθόδου.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η παρούσα διδακτορική διατριβή υποδεικνύει το εφικτό της χρήσης υποβοηθούμενων από υπολογιστή αλγορίθμων ανάλυσης υφής στο χαρακτηρισμό του ενδομητρικού ιστού όπως αυτός απεικονίζεται στην διδιάστατη gray scale υπερηχοτομογραφία. Κάθε μια από τις καθορισθείσες περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) διαθέτει ανεξάρτητες πληροφορίες και χαρακτηριστικά υφής οι οποίες θα μπορούσαν να έχουν σχέση με το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών ικανών να χαρακτηρίσουν τον ενδομητρικό ιστό. Η ανάλυση έδειξε ότι η περιοχή της υποενδομητρικής άλω (ROI<sub>3</sub>), εκτός από το ότι εμπεριέχει πληροφορίες για την ακεραιότητα και κανονικότητα της παρυφής ενδομητρίου-μυομητρίου (ενδεικτικού στοιχείου παρουσίας κακοήθειας κατά πολλούς συγγραφείς), περικλείει επιπρόσθετες πληροφορίες υφής με υψηλή διακριτική ικανότητα.

Η απόδοση των παλίνδρομων μοντέλων στο έργο του ιστικού χαρακτηρισμού βελτιώθηκε σημαντικά όταν πριν την τμηματοποίηση εφαρμόστηκε η βασισμένη στον μετασχηματισμό κυματίου τεχνική επεξεργασίας. Ειδικότερα, το παλίνδρομο μοντέλο που δημιουργήθηκε συνδυάζοντας χαρακτηριστικά από τις περιοχές ROI<sub>1</sub>/ROI<sub>3</sub> των επεξεργασμένων εικόνων πέτυχε την καλύτερη επίδοση. Η υψηλή αυτή αποτελεσματικότητα θα πρέπει να αποδοθεί (α) στον ακριβέστερο καθορισμό των περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs) που επιτεύχθηκε με την ενίσχυση της αντίθεσης του ενδομητρίου στις επεξεργασμένες εικόνες, (β) στις επιπρόσθετες πληροφορίες υφής που αναδείχθηκαν από την τεχνική επεξεργασίας, η οποία απέδωσε χαρακτηριστικά με



υψηλότερη διακριτική ικανότητα, και τέλος (γ) στην υπόθεση των δύο διακριτών περιοχών, που αντιστοιχούν στα  $ROI_1$  και  $ROI_3$  και αποτυπώνουν σημαντικές διαφορές στις πληροφορίες υφής, με απόρροια τον βελτιωμένο χαρακτηρισμό του ενδομητρίου σε σύγκριση με τον συμψηφισμό των δύο περιοχών σε μία (αντίστοιχα την  $ROI_2$ ).

Η προτεινόμενη μέθοδος εισηγείται ότι το ενδομήτριο και η ενδο-μυομητρική παρυφή πρέπει να αναλύονται χωριστά, ως διακριτές περιοχές στις επεξεργασμένες εικόνες. Ο συνδυασμός χαρακτηριστικών υφής από τις ξεχωριστές περιοχές παρέχει βελτιωμένα αποτελέσματα στον ενδομητρικό χαρακτηρισμό.

Θα ήταν πιθανά χρήσιμη η αντιπαραβολή και σύγκριση των αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής με εκείνα προηγούμενων προσπαθειών βελτιστοποίησης την λειτουργικών χαρακτηριστικών (ευαισθησίας και ειδικότητας) της δισδιάστατης διακολπικής υπερηχογραφίας. Εντούτοις αυτό είναι μάλλον ανέφικτο λόγω ανομοιογένειας στο δείγμα (μέγεθος, χαρακτηριστικά γυναικών), τα ποικίλα υπερηχογραφικά κριτήρια που αξιολογήθηκαν και την πληθώρα των διενεργηθεισών στατιστικών αναλύσεων. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχει δημοσιευμένη μελέτη βασισμένου σε υπολογιστή ιστικού χαρακτηρισμού του ενδομητρίου όπως αυτό απεικονίζεται στην διακολπική υπερηχογραφία.

Η προτεινόμενη πιλοτική βασισμένη σε υπολογιστή προσέγγιση για αντικειμενικό χαρακτηρισμό του ενδομητρικού ιστού, παρουσίασε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αν και κάποιες ανομοιότητες στο δείγμα, όπως η ενσωμάτωση τόσο περί- όσο και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, γυναικών με και χωρίς κολπική αιμόρροια, αλλά και δύο κύριων τύπων χειρουργικών επεμβάσεων αποτελούν πιθανώς παράγοντες που παρεμπόδισαν την ανάδειξη ισχυρότερων στατιστικών συσχετίσεων.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υποδεικνύουν ότι οι τεχνικές ανάλυσης υφής μπορούν αποτελεσματικά να συμβάλλουν στο χαρακτηρισμό του ενδομητρίου στη διακολπική υπερηχογραφία, και ότι οι βασισμένοι στην υπερηχογραφία αλγόριθμοι διάγνωσης του ενδομητρικού καρκίνου μπορούν να ωφεληθούν από την ενσωμάτωση

λογισμικού ανάλυσης υφής στις επερχόμενες γενεές υπερηχογραφικών μηχανημάτων.

## **SUMMARY**

### **INTRODUCTION**

*Cancer of the corpus uteri represents the fourth commonest neoplasm among European women and the tenth most common cause of death attributed to cancer. Irrespective whether the use of transvaginal ultrasonography (TVS) as a screening tool for detecting endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women is warranted, TVS dominates most diagnostic algorithms in assessing metrorrhagias to exclude this cancer.*

*Alongside the potential benefits stemming from the integration of Saline Infusion Sonography) and Doppler modalities in endometrial imaging, gray scale TVS showed remarkable advances in the previous decades, largely attributed to the evolution in computer sciences. Following the introduction of multifrequency transvaginal probes and harmonic imaging, modern scanners are equipped with software options that enhance the resolution or the contrast between different structures, fine tune while assessing different types of tissue, implement different depth of focusing, transmit the ultrasonic beam in oblique directions to the acoustic window; all these features, in addition to de-speckle filters optimize the endometrial depiction, facilitating its assessment, even in the hands of moderately skilled operators.*

*Double stripe endometrial thickness has illustrated a remarkable robustness over time as a quantitative indicator of endometrial cancer, especially in the presence of postmenopausal bleeding. The combined consideration of endometrial morphology and thickness has proven particularly beneficial, especially in the assessment of the 4-10 mm endometrial thickness “grey zone”, although the findings of the “morphologic” studies haven’t always been consistent.*

*Given the importance of morphology in assessing endometrial tissue, and aiming to overcome the inherent subjectivity of the qualitative consideration of ultrasonic images, implementation of automated techniques assessing objective morphologic features such as “computerized texture analysis” would be beneficial.*

*In digital images, texture reflects tonal (intensities of image pixels) and structural (spatial distribution of pixel intensities) properties. Texture analysis refers to algorithms that quantify texture content that may, or may not, be visually perceived. Since medical images capture various properties of biological structures, texture analysis of medical images can provide quantitative metrics relevant to structure, morphology and status of biological tissues.*

*Texture based classification schemes have been successfully implemented in a variety of ultrasound applications. Computerized TVS assessment of endometrial morphology, has been applied mainly in assisted reproduction techniques; however, computerized texture analysis has not been implemented for diagnosing endometrial malignancies in grey scale TVS.*

*The aim of this study is to investigate the feasibility of computerized texture analysis in characterizing endometrial tissue as depicted in 2D grey scale TVS images. Furthermore, we assess the effect of a wavelet-based image processing technique in the segmentation and subsequent characterization tasks of endometrial tissue.*

## **MATERIALS AND METHODS**

*One hundred and fifty three perimenopausal and postmenopausal women with or without vaginal bleeding scheduled for fractionated dilatation and curettage (D&C) or hysterectomy were enrolled in a prospective, non-randomized study conducted in Patras Medical School and the Univeristy Hospital of Patras. Hormone replacement therapy and tamoxifen medication, former endometrial ablation represented exclusion criteria, while forty-six of the initially enrolled patients were*

*excluded from the subsequent analysis for various reasons. Thus, the study population comprised of 107 patients, whose median age was 53 years; postmenopausal women were more prevalent (64.5% of total); while most women presented with vaginal bleeding.*

*Fifty six women sustained abdominal hysterectomy, forty nine D&C, and two vaginal hysterectomy. Those surgical interventions yielded the pathology diagnoses, and were performed no more than 48 hours later from a 2d gray scale TVS, using an ATL HDI 3500 imager, equipped with a C 9-5 probe.*

*One experienced radiologist together with the author performed all exams. For each patient, scan settings (dynamic range, gain, brightness, contrast and focus) were adjusted to obtain a clear depiction of the endometrium. Endometrial thickness was measured as the maximal double layer thickness in mid sagittal section, at the thickest area of the endometrium near the fundus, and from the outermost border of both sides of the endometrium. If a hypoechoic halo surrounded the endometrium, it was disregarded. Additional evaluation of the endometrial morphology was undertaken. For subsequent analysis, ultrasonic images, in DICOM format, were digitally recorded with 8 bits pixel depth and 768x576 pixels size on a magneto optical drive.*

*A collaborative reading by a radiologist and the author, both blinded to the histological diagnoses, was undertaken to select the most representative longitudinal image for each patient's dataset illustrating a distinctly visible endometrium from the internal cervical os to the fundus, and minimal shadowing artefacts.*

*Histological reports represented the truth table and comparison of the study. In total, twenty cases of malignant pathology were documented: eighteen pertained to endometrial adenocarcinomas, one was a leiomyosarcoma and one was a malignant mixed mullerian tumor – carcinosarcoma. Eighty-seven women (81.3%) had benign pathology; proliferative or secretory endometria were detected in 22 women, endometrial polyps in 21, endometrial atrophy in 19, simple or complex*

*typical endometrial hyperplasia in 8. Non-functional endometrium was detected in 5 women and endometritis in 3; all other reports were insignificant.*

*In analyzing the data, we divided the initial sample of the 107 women in two different subsets: a first, “training” dataset, comprising of 65 women, and a second, “testing” or “evaluating” dataset, comprising of 42 women. The first subset aims in determining and training the models, while the second, which uses “unknown” cases, not implemented in the first subset, serves in the evaluation of the reliability and the functional characteristics of the created models.*

*Each image of the dataset was processed with a locally adaptive wavelet based technique. The effectiveness of this processing technique in augmenting visual perception of several parameters of the ultrasound images was evaluated by means of a Preference Study that documented the improved depiction yielded by the processing technique. Subsequently, in a collaborative study, three different regions of interest (ROIs) were identified in each one of the original and processed images: one comprising of the endometrium without the endo-myometrial border, one consisting of the endometrium plus the proximal myometrium, and one comprising of the endometrial-myometrial interface. An image visualization tool, developed in the Department of Medical Physics, Patras School of Medicine, was used for the application of the processing technique and for the segmentation procedure described subsequently. This tool is domain-specific to medical imaging and provides global and adaptive wavelet functionality, in addition to conventional visualization operations*

*Prior to extracting quantitative characteristics from the ROIs, the initial and the processed images were normalized. Thirty-two (32) textural features were extracted from each one of the determined ROIs ( $ROI_1$ ,  $ROI_2$  and  $ROI_3$ ) on both original and processed images, employing first and second order statistics texture analysis algorithms. The extracted features are capable of quantifying the inherent textural properties of the determined ROIs.*

*Logistic regression analysis was applied to determine the optimal subset of textural features (descriptors) capable of differentiating benign from malignant endometrial tissue. Specifically, the forward stepwise feature selection method of the logistic regression analysis was performed using a statistical software package. To assess the contribution of the various ROIs in the tissue characterization procedure, several different logistic regression models were created, both for the initial and for the processed images. Each model's performance was assessed with the use of ROC analysis.*

*The overall performance of the suggested method in distinguishing endometrial cancer from non-malignant endometrium, was assessed in the second, "validation" dataset. In the latter we evaluated the clinical benefit of the method in endometrial assessment, in the form of an "assisted speculation of malignancy".*

## **RESULTS**

*The study of the malignancy assessment models performance illustrates that the features included in the logistic regression models are differentiated with respect to the selected ROI, suggesting that each ROI is characterized by different inherent textural properties. Thus, different optimal subsets of textural features (descriptors) can be used to differentiate between malignant and benign tissue for both original and processed images. Furthermore, for both original and processed datasets, the regression model corresponding to the endometrium plus layer containing endometrial-myometrial interface ( $ROI_2$ ) is different from the regression model produced by combining features from the same two regions ( $ROI_1/ROI_3$ ), suggesting that these two regions possess independent inherent textural properties. Additionally, the textural features included in regression models corresponding to each ROI are differentiated with respect to the original and processed images, because the procession technique alters the inherent textural properties of the particular areas of the images.*

*In the case sample of the initial (non-processed) ultrasound images, performance of the regression models is differentiated depending on the selected ROI. The best performance is achieved by features extracted from the layer that contains endometrial-myometrial interface (ROI<sub>3</sub>). The Az value is 0.901±0.055, providing 68.0% specificity at 93.3% sensitivity. For the processed images dataset, the performance of the regression models also depends on the selected ROI. Specifically, the best performance is obtained by the model produced combining features from the endometrium and the layer encompassing endometrial-myometrial interface (ROI<sub>1</sub>/ROI<sub>3</sub>). The Az value is 0.956±0.038, providing 86.0% specificity at 93.3% sensitivity.*

*Furthermore, the performance of regression models corresponding to each ROI is differentiated with respect to original and processed images. In particular, the models corresponding to the processed dataset demonstrate increased performance with respect to the models of the original dataset. The highest improvement in regression models' performance between processed and original ROI is achieved for ROI<sub>1</sub>, yielding improvement in Az value of 0.078 and in specificity of 22% at the 93.3% sensitivity level.*

*The reliability of the method in the task of tissue characterization was assessed in the "testing" dataset. We documented the optimal sensitivity (100%) with high specificity (78.4% and 83.8%) for two of the four models that were based in the processed images and exploit quantitative textural features from ROI<sub>1</sub> and ROI<sub>2</sub>. The best model is based in quantitative characteristics extracted from two ROIs of endometrial tissue (ROI<sub>1</sub> and ROI<sub>3</sub>), delineated by the observer in the wavelet processed images.*

*Appraising its clinical benefit, this method characterized correctly as malignant all the cases of the testing dataset where malignancy was histologically documented. Nonetheless, since those cases were considered as malignant by the observer's subjective interpretation, there was no evident benefit. However for those*



*cases of this database where benignity was stated at the pathology report, the method yielded specificity value 83.8% while the corresponding value from the subjective radiologist's assessment was 64.9%. The method didn't lead the observer to any additional false interpretations from those he would perform in any case, while in five cases the radiologist accepted the method's suggestion of the (benign) diagnosis and finally gave the correct diagnosis, despite initially it was incorrect. Of note is that in the two cases the observer disregarded the method's suggestion, he gave an erroneous diagnosis.*

*The cumulative results, illustrating a 13.5% enhancement of specificity, without decrease in sensitivity, leading to increased endometrial characterization by 12%, reflect the eventual clinical benefit of the method.*

## **DISCUSSION**

*This study demonstrates the feasibility of computerized texture analysis in characterizing endometrial tissue, as depicted in 2D grey scale TVS. Each one of the determined ROIs possesses independent textural information that could have a bearing on the optimal subset of features capable of differentiating malignant from benign endometrial tissue. Data analysis illustrated that the area of subendometrial halo (ROI<sub>3</sub>) bears the best discriminating performance. This suggests that this layer, besides encompassing information of endometrial-myometrial interface regularity – a possible indicator of myometrial invasion – also captures texture of high discriminating power.*

*The performance of the regression models with respect to tissue characterization was significantly improved when the wavelet-based processing technique was applied prior to the segmentation task. Specifically, the regression model produced by combining features extracted from ROI<sub>1</sub>/ROI<sub>3</sub> of the processed images has achieved the highest performance. This high performance may be attributed to: (a) more accurate ROIs' delineation obtained by endometrial contrast*

*enhancement in the processed images, (b) the additionally revealed textural information provided by the processing technique yielding features with higher discriminating ability, (c) the hypothesis of two separate regions, corresponding to ROI<sub>1</sub> and ROI<sub>3</sub>, capturing significant differences in textural information, resulting in improved endometrial characterization, as compared to merging the two regions into one (reflecting ROI<sub>2</sub>). As suggested by the proposed method, the endometrium and the endometrial-myometrial interface layer should be separately analyzed as distinct regions in processed images. Combining textural features from the distinct regions provides improved performance in endometrial characterization.*

*It would be useful to compare the results obtained from this study with results reported aiming to increase TVS's specificity. However, this might not be feasible, due to inhomogeneities in the case samples used (size, patients' characteristics, etc.), the sonographic criteria assessed, and the variability in statistical analyses performed. Moreover, there is no published study of computerized characterization of endometrial tissue, as depicted in TVS.*

*The proposed computerized approach for objective characterization of endometrial tissue has shown promising preliminary results. However, some shortcomings in the case sample, like the inclusion of perimenopausal and postmenopausal individuals, of women with and without vaginal bleeding, and of two main types of surgical interventions possibly precluded the elevation of stronger statistical correlations.*

*The results of this study suggest that texture analysis techniques can effectively enhance endometrial characterization in TVS, while endometrial cancer diagnostic algorithms might benefit from the integration of texture analysis software in the forthcoming generations of ultrasound imagers.*

## **Ευχαριστώ**

Τον Καθηγητή μου κ. **Γιώργο Κουρούνη**, στον οποίο ανήκει η πατρότητα του θέματος.

Τον Καθηγητή κ. **Γιώργο Παναγιωτάκη** για την καθοδήγησή του σε όλες της φάσεις του πονήματος.

Τους φίλους συνεργάτες του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής του Πανεπιστημίου Πατρών, **Σπύρο Σκιαδόπουλο**, **Άννα Καραχάλιου**, **Γιάννη Μπονιάτη** και **Φίλιππο Σακελλαρόπουλο** χωρίς την επιμονή και εργασία των οποίων θα είχαν γίνει ελάχιστα.

Την Επίκουρη Καθηγήτρια κα. **Λένα Κωσταρίδου** για τα καίρια σχόλια της.

Την Λέκτορα κα. **Χριστίνα Καλογεροπούλου** για τις λύσεις που προσέφερε στην αποσαφήνιση εννοιών και την βοήθειά της στις κοπιαστικές συνεργατικές μελέτες.

Τέλος, **όλο το προσωπικό** του Κλινικού Εργαστηρίου Ακτινολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών για την πρόθυμη συνεργασία του.

## **Ιδιαίτερα προσέφεραν και τους ευχαριστώ**

Οι φίλοι ακτινολόγοι **Γιώργος Τερζής** και **Αθηνά Χρυσανθοπούλου** με την πολύωρη, ακούραστη συνεργασία μας στην εκτέλεση των υπερηχογραφημάτων.

Η φίλη ακτινολόγος **Μαρία Καραμεσίνη** με την καταλυτική της βοήθεια στις πρακτικές δυσκολίες που ανέκυψαν.

Οι φίλοι επιστήμονες **Παναγιώτης Τσίγκανος** και **Γιώργος Μανδέλος** που μοιράστηκαν απλόχερα τις εξειδικευμένες γνώσεις στην ηλεκτρονική.



## **9. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**

### **9.1. Τύποι Υπερηχογραφίας**

Η δισδιάστατη υπερηχογραφική εικόνα προέρχεται από αντανάκλασεις της δέσμης των κρυστάλλων της κεφαλής του υπερήχου οι οποίες επιστρέφουν στον ηχοβολέα. Αυτές ενισχύονται, μετατρέπονται, και κατόπιν χαρτογραφούνται μέσω μιας καμπύλης επεξεργασίας της εικόνας η οποία συσχετίζει την ένταση της κάθε ηχούς με μια ένταση σκίασης του γκρι. Όσο εντονότερη η ένταση της ηχούς, τόσο λαμπρότερη και εντονότερη η σκίαση του γκρι.

Καθώς λαμβάνεται η κάθε αντανάκλαση, διατάσσεται κατά μήκος μιας γραμμής στην υπερηχογραφική απεικόνιση. Η θέση όπου απεικονίζεται κατά μήκος της γραμμής αυτής σχετίζεται με το βάθος εκείνο απ' όπου η αντανάκλαση προέρχεται.

#### **9.1.1. Αρμονική Απεικόνιση (Harmonic Imaging)**

Οι ιστοί δεν διαδίδουν μόνο αντανάκλασεις με την ονομαστική συχνότητα μετάδοσης, αλλά επίσης και με διπλή, τριπλή, τετραπλή, κοκ (αρμονικές) συχνότητες, ως αποτέλεσμα ενός φυσικού φαινομένου το οποίο ονομάζεται “μη-γραμμική διάδοση” (*non-linear propagation*). Η κωδικοποιημένη αρμονική απεικόνιση προσφέρει καλύτερη αντίθεση στην κλίμακα του γκρι συγκρινόμενη με την συμβατική υπερηχογραφική απεικόνιση. Η τεχνική αυτή έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς των οποίων η σωματοδομή υποβαθμίζει την υπερηχογραφική εικόνα, επηρεάζεται δε λιγότερο από τυχόν ψευδοεικόνες (*artefacts*).

#### **9.1.2. Φασματικό (Spectral) Doppler**

Η απεικονιστική με Doppler βασίζεται στην φασματική ανάλυση του σήματος της μεταβολής της διεύθυνσης των κινούμενων αντανάκλαστικών επιφανειών εντός του μελετούμενου όγκου. Η φασματική απεικόνιση σαρώνει από δεξιά προς τα αριστερά και απεικονίζει τη φασματική κατανομή των συστατικών στοιχείων της συχνότητας του φαινομένου Doppler στη διάρκεια του χρόνου. Οι τιμές συχνότητας ή ταχύτητας απεικονίζονται στον κάθετο άξονα, και ο χρόνος στον οριζόντιο. Το εύρος των συστατικών δεσμών απεικονίζεται σαν αποχρώσεις του γκρι. Όσο λαμπρότερη η σκιά, τόσο μεγαλύτερο το εύρος.

Η απεικόνιση με Doppler μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνη της, συνήθως όμως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την αντίστοιχη δισδιάστατη εικόνα. Η δισδιάστατη εικόνα διαθέτει ένα δείκτη (κέρσορα) Doppler ο οποίος καθορίζει την θέση της Doppler υπερηχητικής δέσμης σε σχέση με την δισδιάστατη υπερηχογραφική εικόνα. Ο δείκτης κατεύθυνσης της ροής μπορεί να ευθυγραμμισθεί με την κατεύθυνση της ροής εντός του αγγείου ώστε να προσδιορισθεί η γωνία του φαινομένου Doppler. Το σύστημα χρησιμοποιεί μια γωνία Doppler ώστε να επιτύχει τη διαβάθμιση (*calibration*) της απεικόνισης της ταχύτητας του Doppler.

#### **9.1.3. Pulsed Wave Doppler (PW Mode)**

Ένας κέρσορας ενδεικτικού όγκου υποδεικνύει σε ποιο σημείο κατά μήκος της υπερηχητικής δέσμης πραγματοποιείται η φασματική ανάλυση, ενώ ένας δείκτης κατεύθυνσης της ροής προστίθεται επίσης στον ενδεικτικό όγκο.

#### **9.1.4. Color Flow Mode (CFM Mode)**

Η έγχρωμη απεικόνιση χρησιμοποιεί τις αρχές του Doppler για να δημιουργήσει μια έγχρωμη εικόνα. Η κωδικοποίηση της “έγχρωμης” ροής παρέχει πληροφορίες για την ταχύτητα ροής του αίματος, τη διεύθυνση, ποιότητα και χρονισμό. Οι πληροφορίες αυτές χρησιμοποιούνται για να επιπροβληθεί μια “έγχρωμη” εικόνα πάνω στην κλίμακα του γκρι της δισδιάστατης εικόνας. Η έγχρωμη απεικόνιση βοηθά στην ανίχνευση διαταραχών της ροής του αίματος και εντοπισμού του όγκου στόχου για τη φασματική ανάλυση του Doppler παλμικού κύματος. Το Doppler παλμικού κύματος παρέχει τις πλέον ακριβείς πληροφορίες για την κορυφαία ταχύτητα όταν ο άξονας της υπερηχητικής δέσμης και ο άξονας της ροής είναι σχεδόν παράλληλοι. Η συσχέτιση αυτή ανάμεσα στην ακρίβεια των μετρήσεων και την

γωνία, ισχύει και για το Color Doppler, αλλά δεν είναι τόσο σημαντική όσο στο Pulsed Wave Doppler. Δεδομένου δηλαδή ότι το Color Doppler δεν είναι ειδικά σχεδιασμένο να ανιχνεύει απόλυτη ταχύτητα, δεν εξαρτάται από την προσπίπτουσα γωνία στον ίδιο βαθμό όσο το Pulsed Wave Doppler. Η παθολογική ροή μπορεί να ανιχνευθεί, με τα συμπεράσματα να εξάγονται από την έγχρωμη ροή που προκύπτει από μια σχεδόν κάθετη διεύθυνση.

#### **9.1.5. Power Doppler Mode (PD Mode)**

Η χρήση του Color Doppler παρουσιάζει μειονεκτήματα κυρίως στην ανάδειξη πολύ χαμηλών ταχυτήτων, όπως η νεοαγγείωση των κακοήθων όγκων. Το Power Doppler στοχεύει να αναιρέσει το πρόβλημα αυτό, με την ανάδειξη παρόμοιων χαμηλών ταχυτήτων ροής. Στα πλεονεκτήματά του συγκρινόμενο με το Color Doppler συγκαταλέγονται:

- Η μικρότερη εξάρτησή του από την προσπίπτουσα γωνία
- Οι λιγότερες ψευδοεικόνες (*artefacts*)
- Η μικρότερη εξάρτησή του από τη διεύθυνση της ροής
- Η δυνατότητα χρήσης του σε περιοχές όπου συναντώνται ιδιαίτερα βραδείες ροές

Σε αντίθεση με το Color Doppler, χρησιμοποιείται για την έγχρωμη αντιστοίχιση μια διαφορετική φυσική παράμετρος της ανακλώμενης υπερηχητικής δέσμης, έτσι ώστε η ακρίβεια του “χρωματισμού” να είναι υπέρτερη. Η υπερηχητική αγγειογραφία αναλύει το εύρος και το Color Doppler τη συχνότητα μετακίνησης της αντανάκλασης.

Το Power Doppler δημιουργεί μια έγχρωμη εικόνα χρησιμοποιώντας τις αρχές του Doppler. Η εικόνα αυτή επιπροβάλλεται πάνω σε μια δισδιάστατη B-mode εικόνα. Η εικόνα του Power Doppler παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ενέργεια (Power) της κίνησης των κυττάρων του αίματος. Το εύρος των σημάτων του Color Doppler μετρώνται και απεικονίζονται με ειδική κωδικοποίηση χρώματος. Το Power Doppler μπορεί να συνδυασθεί με το φασματικό Doppler.

#### **9.1.6. Τρισδιάστατη απεικόνιση**

Η δισδιάστατη απεικόνιση με τη συμβατική gray scale υπερηχογραφία της ανατομίας των οργάνων, η οποία από τη φύση της έχει τρεις διαστάσεις, περιορίζει τη δυνατότητα για αντίληψη και ποσοτικοποίηση τυχόν παθολογίας, και είναι εν μέρει υπεύθυνη για την υποκειμενικότητα των γνωματεύσεων, τόσο στη διάγνωση, όσο και στην εκτίμηση της πορείας μιας νόσου. Η προσθήκη ενός “τρίτου πλάνου” (του στεφανιαίου στην απεικόνιση της μήτρας, του μέσου στην εκτίμηση του εμβρυϊκού εγκεφάλου, κ.α.) αυξάνει σημαντικά την δυνατότητα ενδεδεχούς χωρικής αποτίμησης των δομών. Οι τρεις σκοποί της τρισδιάστατης απεικόνισης είναι:

- Να παράσχουν ένα σύνολο από σημεία δεδομένων, και να τα αποθηκεύσουν ως ένα “όγκο” για κατοπινή διάταξη σε πολυεπίπεδη απεικόνιση
- Να διευκρινίσουν τις σχέσεις στον χώρο μεταξύ των εξεταζόμενων δομών
- Να επιτύχουν γραμμικές και ογκομετρικές μετρήσεις

Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια εικόνα η οποία σε συγκεκριμένες μορφές παρουσί-ασης (πχ μορφή “αναπαράστασης” - rendered mode) προσομοιάζει περισσότερο με φωτο-γραφία απ’ ότι μια τυπική δισδιάστατη εικόνα. Τα τρία βασικά επίπεδα – “πλάνα” στην τρισ-διάστατη απεικόνιση είναι:

Plane A: επίμηκες δηλαδή οβελιαίο, οριζόντιο (*longitudinal, sagittal, horizontal*)

Plane B: εγκάρσιο δηλαδή αξονικό (*transverse, axial*)

Plane C: στεφανιαίο δηλαδή μετωπιαίο (*coronal, frontal*)

Παράλληλα, κάθε λοξό πλάνο παρέχει λοξή, επικλινή και στρεβλωμένη απεικόνιση.

#### **9.1.7. Τετραδιάστατη απεικόνιση**

Όταν στην τρισδιάστατη υπερηχογραφία προστεθεί η συνιστώσα του χρόνου, τότε έχουμε την “πραγματικού χρόνου” (*real time*) τρισδιάστατη εικόνα, που αποκαλείται επίσης τετραδιάστατη απεικόνιση. Η τεχνολογία αυτή επιτρέπει στον εξεταστή να παρατηρήσει την κίνηση την ίδια στιγμή σχεδόν που πραγματοποιείται (*real time*).

## **9.2. Χαρακτηριστικά Υφής: Στατιστική Πρώτης και Δεύτερης Τάξης (First and Second order Textural Features)**

### **9.2.1. Χαρακτηριστικά Υφής: Στατιστική Πρώτης Τάξης**

Απλοί στατιστικοί δείκτες μπορούν να υπολογισθούν οι οποίοι περιγράφουν την υφή της εικόνας ή μιας περιοχής ενδιαφέροντος (πχ. περιοχή ενδομήτριου) της εικόνας. Για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης τα παρακάτω χαρακτηριστικά υφής στατιστικής πρώτης τάξης υπολογίσθηκαν από το ιστόγραμμα των τιμών - επιπέδων του γκρι:

$$\text{Mean Value} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad (1)$$

$$\text{Standard Deviation} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2} \quad (2)$$

$$\text{Skewness} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left[ \frac{x_i - \mu}{\sigma} \right]^3 \quad (3)$$

$$\text{Kurtosis} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left[ \frac{x_i - \mu}{\sigma} \right]^4 \quad (4)$$

όπου  $N$  αντιπροσωπεύει τον αριθμό των εικονοστοιχείων (pixels) και  $x_i$  εκφράζει την τιμή στην κλίμακα του γκρι του εικονοστοιχείου  $i$ .

### **9.2.2. Χαρακτηριστικά Υφής: Στατιστική Δεύτερης Τάξης**

Χαρακτηριστικά Υφής Στατιστικής Δεύτερης Τάξης που εξάγονται από τους Πίνακες Συνύπαρξης τιμών του γκρι (Grey Level Co-occurrence Matrices, GLCMs) [274,275]

►  $N_g$  : Number of distinct gray levels in the quantized image

►  $p(i, j)$  :  $(i, j)$ th entry in a normalized gray-tone spatial-dependence matrix,  $= \frac{P(i, j)}{R}$

►  $p_x(i)$  :  $i$  th entry in the marginal-probability matrix obtained by summing the rows of  $p(i, j)$ ,

$$p_x(i) = \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j)$$

►  $p_y(j)$  :  $j$  th entry in the marginal-probability matrix obtained by summing the rows of  $p(i, j)$ ,

$$p_y(j) = \sum_{i=1}^{N_g} p(i, j)$$

►  $\sum_i$  και  $\sum_j$  :  $\sum_i$  και  $\sum_j$  αντίστοιχα

$$\blacktriangleright p_{x+y}(k) = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{\substack{j=1 \\ i+j=k}}^{N_g} p(i, j), k = 2, 3, \dots, 2N_g$$

$$\blacktriangleright p_{x-y}(k) = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{\substack{j=1 \\ |i-j|=k}}^{N_g} p(i, j), k = 0, 1, \dots, N_g - 1$$

Λαμβάνοντας υπόψη τις παραπάνω ορισμούς / εξισώσεις καθορίζονται τα ακόλουθα χαρακτηριστικά υφής στατιστικής δεύτερης τάξης:

$$\text{Angular Second Moment} = \sum_i \sum_j \{ p(i, j) \}^2$$

(5)

$$\text{Contrast} = \sum_{n=0}^{N_g-1} n^2 \left\{ \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{\substack{j=1 \\ |i-j|=n}}^{N_g} p(i, j) \right\}$$

(6)

$$\text{Correlation} = \frac{\sum_i \sum_j (i, j) p(i, j) - \mu_x \cdot \mu_y}{\sigma_x \cdot \sigma_y}$$

(7)

όπου:  $\mu_x, \mu_y, \sigma_x$  και  $\sigma_y$  είναι οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις των  $p_x$  και  $p_y$

$$\text{Variance} = \sum_i \sum_j (i - \mu)^2 \cdot p(i, j)$$

(8)

όπου:  $\mu = \mu_x = \mu_y$  για συμμετρικούς πίνακες.

$$\text{Inverse Difference Moment} = \sum_i \sum_j \frac{1}{1+(i-j)^2} \cdot p(i, j)$$

(9)

$$\text{Sum Average} = \sum_{i=2}^{2N_g} i \cdot p_{x+y}(i)$$

(10)

$$\text{Sum Variance} = \sum_{i=2}^{2N_g} (i - f_8)^2 \cdot p_{x+y}(i)$$

(11)

$$\text{Sum Entropy} = - \sum_{i=2}^{2N_g} p_{x+y}(i) \cdot \log\{ p_{x+y}(i) \}$$

(12)

$$\text{Entropy} = - \sum_i \sum_j p(i, j) \cdot \log( p(i, j) )$$

(13)

$$\text{Difference Entropy} = - \sum_{i=0}^{N_g-1} p_{x-y}(i) \cdot \log\{ p_{x-y}(i) \}$$

(14)

$$\text{Information Measure of Correlation 1} = \frac{HXY - HXY1}{\max\{HX, HY\}}$$

(15)

$$\text{Information Measure of Correlation 2} = (1 - \exp[-2.0 \cdot (HXY2 - HXY)])^{1/2}$$

(16)



όπου:  $HXY = -\sum_i \sum_j p(i, j) \cdot \log(p(i, j))$

$HX$  και  $HY$  οι εντροπίες των  $p_x$  και  $p_y$  αντίστοιχα

$$HXY1 = -\sum_i \sum_j p(i, j) \cdot \log\{p_x(i) \cdot p_y(j)\}$$

$$HXY2 = -\sum_i \sum_j p_x(i) \cdot p_y(j) \cdot \log\{p_x(i) \cdot p_y(j)\}$$

$$Shade = \sum_i \sum_j (i + j - \mu_x - \mu_y)^3 \cdot p(i, j)$$

(17)

$$Promenace = \sum_i \sum_j (i + j - \mu_x - \mu_y)^4 \cdot p(i, j)$$

(18)

## **10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Research on the Menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organisation, WHO Technical Report Series No. 866, 1996.
2. Χριστοδουλάκος Γ. Κλιμακτήριος–Εμμηνόπαυση, Στο: Κρεατσά Γ. *Σύγχρονη Γυναικολογία*, εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα 1998, σελ 380-5.
3. Gruboeck K, Jurkovic D, Lawton F, Savvas M, Tailor A, Campbell S. The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 272–6.
4. Kupersic S, Kurjak A, Hadjer E. Ultrasonic assessment of the postmenopausal uterus. *Maturitas* 2002; 41: 255–67.
5. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Carcinoma of the Endometrium, in *Cancer Principles and Practice of Oncology*, JB Lippincott Co, ed., 3<sup>rd</sup> Ed. Philadelphia, Penn. 1989: 1134-44.
6. Stenchever MA, Droegemuebler W, Herbst AL, Mishell DR. *Comprehensive Gynecology*, 4<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby; 2001. p. 919-54.
7. Cagnazzo G, D' Addario V, Martinelli G, Lastilla G. Depth of myometrial invasion in endometrial cancer: preoperative assessment by transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 40–3.
8. Weigel M, Friese K, Strittmatter H-J, Melcher F. Measuring the thickness – is that all we have to do for sonographic assessment of endometrium in postmenopausal women? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 97–102.
9. Gambacciani M, Monteleone P, Ciaponi M, Sacco A, Genazzani AR. Clinical usefulness of endometrial screening by ultrasound in asymptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 48: 421-4.
10. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: A clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1640-4.
11. Sonoda Y, Barakat RR. Screening and the prevention of gynecologic cancer: Endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 363-77.
12. Disaia PJ, Creasman W. *Clinical Gynecologic Oncology* (6<sup>th</sup> edn.). Mosby – Year Book: St Louis, MO: 2002.
13. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001; 15: 341-54.
14. Λάζαρης ΔΠ, Ροδολάκης ΑΙ. Καρκίνος του Ενδομητρίου, στο Μιχαλάς ΣΠ., *Επίτομη Μαιευτική και Γυναικολογία*, Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2000, σελ 579-91.
15. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 63-9.
16. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55-65.

17. Κονιδάρης Σ. Παθήσεις Σώματος Μήτρας, στο Κρεατσάς Γ. *Σύγχρονη Γυναικολογία*, εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα 1998, σελ 269-76.
18. Ferazzi 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; 7: 315-21.
19. Speroff L. Endometrial cancer – surprising reports. *Maturitas* 2005; 51: 329-33.
20. Parazzini F, La Vecchia C, Bocciolone I, Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 1-16.
21. Anderson B, Connor JP, Andrews JI, Davis CS, Buller RE, Sorosky JI, Benda JA. Obesity and prognosis of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1171-8.
22. Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff LC, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, Brinton LA. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 607-15.
23. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone – replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-51.
24. De Vries CS, Bromley SE, Thomas H, Farmer RD. Tibolone and endometrial cancer: a cohort and nested case control study in the UK. *Drug Saf* 2005; 28: 241-9.
25. Yazigi R, Sahid S, Contreras L, Rodriguez T. Carcinoma of the endometrium in patients treated with tibolone. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 568-70.
26. Epstein E, Valentin L. Managing women with postmenopausal bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 125-43.
27. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-51.
28. Gerber B, Krause A, Muller H, Reimer T, Kulz T, Kundt G, Friese K. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur J Cancer* 2001; 37: 64–71.
29. Bruchim I, Biron–Shental T, Altaras MM, Fishman A, Beyth Y, Tepper R, Aviram R. Combination of Endometrial Thickness and time since menopause in predicting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound* 2004; 32: 219-23.
30. Bakour SH, Dwarakanath LS, Khan KS, Newton JR, Gupta JK. The diagnostic accuracy of ultrasound scan in predicting endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 447-51.
31. Weber G, Merz E, Bahlmann F, Rosch B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 265-70.
32. Haller H, Matejic N, Rukavina B, Krasevic M, Rupcic S, Mozetic D. Transvaginal sonography and hysteroscopy in women with postmenopausal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54: 155-9.
33. Loverro G, Bettocchi S, Cormio G, Nicolardi V, Greco P, Vimercati A, Selvaggi L. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *Maturitas* 1999; 33: 139-44.

34. Feldman S, Cook EF, Harlow BL, Berkowitz RS. Predicting endometrial cancer among older women who present with abnormal vaginal bleeding. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 376-81.
35. 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; 188: 401-8.
36. FIGO Gynaecological Oncology Committee, Rio de Janeiro, October 1988.
37. Gabrielli S, Marabini A, Bevini M, Linsalata I, Falco P, Milano V, Zantadeschi B, Bovicelli A, Stagnozzi R, Caccatore B, Gubbini G, Bovicelli L. Transvaginal sonography vs. hysteroscopy in the preoperative staging of endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 443-6.
38. Douchi T, Ijuin M, Ijuin T, Ijuin Y. Relationship of ultrasonographic endometrial thickness and uterine size to bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 48: 219-23.
39. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-12.
40. Wang J, Wieslander C, Hansen G, Cass I, Vasilev S, Holschneider CH. Thin endometrial echo complex on ultrasound does not reliably exclude type 2 endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 120-5.
41. DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, Spagnolo D, Belloni C, Garancini P, Taccagni GL. Estimating the depth of myometrial involvement by endometrial carcinoma: efficacy of transvaginal sonography vs MR imaging. *AJR* 1993; 160: 533-8.
42. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD. Determinants of survival of surgically staged patients with endometrial carcinoma histologically confined to the uterus: Implications for therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 655-9.
43. Ludwig H : Prognostic factors in endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1995 ; 49 (Suppl), S1-7.
44. Lehtovirta P, Cacciatore B, Ylostalo P. Serum CA 125 levels and sonography in the preoperative assessment of myometrial invasion of endometrial cancer. *BJOG* 1994; 101: 532-5.
45. Disaia PJ, Creasman W, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrence patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1009-15.
46. Piver MS, Lele SB, Barlow JJ. Paraortic lymph node evaluation in stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 97-100.
47. Creasman WT, Boronow RC, Morrow CP, DiSaiaPJ, Blessing J. Adenocarcinoma of the endometrium – Its metastatic lymph node potential. *Gynecol Oncol* 1976; 4: 239-43.
48. Cullen Ts, ed. *Cancer of the uterus: Its pathology, symptomatology, diagnosis and treatment: also the pathology of diseases of the endometrium*. New York: D. Appleton and C., 1900.
49. Gusberg SB, Kaplan AL. Precursors of corpus cancer IV. Adenomatous hyperplasia as stage 0 carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 662-78.

50. Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor lesions of endometrial carcinoma. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 5<sup>th</sup> ed. New York: Springer-Verlag; 2002: 467-500.
51. Merisio C, Beretta R, De Ioris A, Caterina Pultrone D, Rolla M, Giordano G, Tateo S, Melpignano M. Endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 122: 107-11.
52. Davidson KG, Dubinsky TJ. Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal vaginal bleeding. *Radiol Clin North Am*. 2003; 41: 769-80.
53. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, Bitterman P, Kurman RJ. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol* 1995; 26: 1260-7.
54. Spiegel GW. Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 417-32.
55. Epstein E. Management of postmenopausal bleeding in Sweden: a need for increased use of hysterosonography and hysteroscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 89-95.
56. Giusa-Chiferi MG, Goncalves WJ, Baracat EC, Cavalcanti de Albuquerque Neto L, Bortoletto CCR, Rodrigues de Lima G. Transvaginal ultrasound, uterine biopsy and hysteroscopy for postmenopausal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 55: 39-44.
57. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Investigation of post-menopausal bleeding. A national clinical guideline*. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2002 Sep. 25 p. (SIGN publication; no. 61).
58. Ettinger B, Li DK, Klein R. Unexpected vaginal bleeding and associated gynecologic care in postmenopausal women using hormone replacement therapy: comparison of cyclic versus continuous combined schedules. *Fertil Steril* 1998; 69: 865-9.
59. Bongers MY, Mol BWJ, Brodmann HAM. Current treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Maturitas* 2004; 47: 159-74.
60. Κουρούνης ΓΣ. Μικροδιηθητικό καρκίνωμα τραχήλου μήτρας, στο Κουρούνης ΓΣ. *Παθολογία Κατώτερου Γεννητικού Συστήματος – Κολποσκόπηση*, Αθήνα 2004, σελ 223-30.
61. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 558-61.
62. Medverd JR, Dubinsky TJ. Cost analysis model: US versus endometrial biopsy in evaluation of peri- and postmenopausal abnormal vaginal bleeding. *Radiology* 2002; 222: 619-27.
63. Jones K, Bourne T. The feasibility of a 'one stop' ultrasound-based clinic for the diagnosis and management of abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 517-21.
64. Timmerman D, Deprest J, Bourne T, Van den Berghe I, Collins WP, Vergote I. A randomized trial on the use of ultrasonography or office hysteroscopy for endometrial assessment in postmenopausal patients with breast cancer who were treated with tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 62-70.
65. Goldstein SR. The endometrial echo revisited: Have we created a monster? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1092-6.

66. Fleischer AC. New insights into transvaginal sonography of endometrial disorders. *Ultrasound Quarterly* 2001; 17: 11-9.
67. Archer DF, Mc Intyre-Seltman K, Wilborn WW Jr, Dowling EA, Cone F, Creasy GW, Kafrisen ME. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 317-20.
68. Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, Hendrix SL, Grabill S, Kravitz B, Mc Donald B. An assessment of the value of ultrasonographic screening for postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 70-4.
69. Kurjak A, Kupersic S. Transvaginal colour Doppler and pelvic tumor vascularity: Lesions learned and future challenges. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 1-15.
70. Jurkovic D, Geipiel A, Gruboeck K, Jauniaux E, Natucci M, Campbell S. Three dimensional ultrasound for the assessment of uterine morphology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 233-7.
71. Kupersic S, Kurjak A, Zodan T. Staging of the endometrial carcinoma by three-dimensional power Doppler ultrasound. *Gynaecol Perinatol* 1998; 8: 1-7.
72. Wilailak S, Jirapinyo M, Theppisai U. Transvaginal Doppler sonography: is there a role for this modality in the evaluation of women with postmenopausal bleeding? *Maturitas* 2005; 50: 111-6.
73. Chan FY, Chau MT, Pun TC, Lam C, Ngan HY, Leong L, Wong RL. Limitations of transvaginal sonography and color Doppler imaging in the differentiation of endometrial carcinoma from benign lesions. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 623-8.
74. Richenberg J, Cooperberg P. Ultrasound of the uterus. In Callen PW, ed *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4<sup>th</sup> edn. Philadelphia: Saunders, 2000: 814-47.
75. Weinraub Z, Maymon R, Shulman A, Bukovsky J, Kratochwil A, Lee A, Herman A. Three-dimensional saline contrast hysterosonography and surface rendering of uterine cavity pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 277-82.
76. Goldberg BB, Liu JB, Kuhlman K, Merton DA, Kurtz AB. Endoluminal Gynecologic ultrasound: Preliminary results. *J. Ultrasound Med* 1991; 10: 583-90.
77. Hurst BS, Tucker KE, Awoniyi CA, Schlaff WD. Endoscopic ultrasound. A new instrument for laparoscopic surgery. *J Reprod Med* 1996; 41: 67-70.
78. Senoh D, Yanagihara T, Hata T. Clinical application of intrauterine sonography with high-frequency, real time miniature transducer in gynecologic disorders. Preliminary report. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 108-13.
79. Senoh D, Tanaka H, Akiyama M, Yanagihara T, Hata T. Saline infusion contrast intrauterine sonographic assessment of the endometrium with high-frequency, real time miniature transducer in normal menstrual cycle: a preliminary report. *Hum Reprod* 1999; 14: 2600-3.
80. Fleischer AC. Transvaginal sonography of endometrial disorders: an overview. *Radiographics* 1998; 18: 923-30.
81. 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.
82. Englund S, Ingelman-Sundberg A, Westin B. Hysteroscopy in diagnosis and treatment of uterine bleeding. *Gynecologia* 1957; 143: 217-22.

83. Valle RF. Hysteroscopic evaluation of patients with abnormal uterine bleeding. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 521-6.
84. Stoval TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 405-9.
85. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Transvaginal sonography, saline contrast sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of women with postmenopausal bleeding and endometrium >5mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 157-62.
86. Sousa R, Silvestre M, Almeida e Sousa L, Falcao F, Dias I, Silva T, De Oliveira C, Oliveira HM. Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding – A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 856-62.
87. Garuti G, Sambruni I, Cellani F, Garzia D, Alleva P, Luerti M. Hysteroscopy and transvaginal sonography in postmenopausal women with uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 65: 25-33.
88. Bernard JP, Rizk E, Camatte S, Robin F, Taurelle R, Leceru F. Saline contrast sonohysterography in the preoperative assessment of benign intrauterine disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 145-9.
89. Bronz L, Suter T, Rusca T. The value of transvaginal sonography with and without saline instillation in the diagnosis of uterine pathology in pre- and postmenopausal bleeding or suspect sonographic findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 8: 53-8.
90. Bonilla MF, Raga F, Osborne NG, Blanes J, Coelho F. Three-dimensional hysterosonography for the study of endometrial tumors: comparison with conventional transvaginal sonography, hysterosalpingography and hysteroscopy. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 245-52.
91. Malinova M, Pehlivanov B. Transvaginal sonography and progesterone challenge for identifying endometrial pathology in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 52: 49-53.
92. Parsons AK. Opinion: Resetting endometrial thresholds: we should avoid double standards. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 495-9.
93. Fiorica JV, Hoffman MS, Roberts WS, Lapolla JP, Cavanagh D. Detection of endometrial carcinoma: clinical judgment versus histologic examination. *South Med J* 1990; 83: 759-60.
94. Gupta JK, Chien PFW, Voit D, Clark J, Khan K. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta – analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 799-816.
95. Dubinsky TJ, Parvey HR, Maklad N. The role of transvaginal sonography and endometrial biopsy in the evaluation of peri- and postmenopausal bleeding. *AJR* 1997; 169: 145-9.
96. Dubinsky T. Value of Sonography in the Diagnosis of Abnormal Vaginal Bleeding. *J Clin Ultrasound* 2004; 32: 348-53.
97. Fleischer AC. Sonographic assessment of endometrial disorders. *Semin Ultrasound CT MR* 1999; 20: 259-66.

98. Dijkhuizen FP, Broilmann HA, Potters AE, Bongers MY, Heintz AP. The accuracy of Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of Endometrial Abnormalities. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 345-9.
99. Guner H, Tiras MB, Karabacak O, Sarikaya H, Erdem M, Yildirim M. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography might reduce endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding: a prospective study. *Aus N Z Obstet Gynecol* 1996; 36: 175-8.
100. Wolman I, Sagi J, Ginat S, Jaffa AJ, Hartoov J, Jedwab G. The sensitivity and specificity of vaginal sonography in detecting endometrial abnormalities in women with postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 79-82.
101. Malinova M, Pehlivanov B. Transvaginal sonography and endometrial thickness in patients with postmenopausal uterine bleeding. *Eur J Ob Gyn Repr Biol* 1995; 58: 161-5.
102. Smith–Leventin M, Blickstein I, Albrecht–Shach AA, Goldman RD, Gurewitsch E, Streltsoff J, Chevenak FA. Quantitive assessment of gray-level perception: observers' accuracy is dependant on density differences. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 346-9.
103. Nasri MN, Shepherd JH, Setchell ME, Lowe DG, Chard T. The role of vaginal scan in measurement of endometrial thickness in postmenopausal women. *BJOG* 1991; 98: 470-5.
104. Harmanli OH, Bevilacqua SA, Dandolu V, Chatwani AJ, Hernandez E. Adenomyosis interferes with accurate ultrasonographic detection of uterine leiomyomas. *Arch. Gynecol. Obstet* 2005; 273: 146-9.
105. Testa AC, Fruscella E, Ludovisi M, De Vincenzo R, Malaggesse M, Corrado G, Basso D, Scambia G, Ferrandina G. The role of sonographic examination in the follow-up of gynecological neoplasms. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 696-703.
106. Grigoriou O, Kalovidouros A, Papadias C, Antoniou G, Antonaki V, Giannikos L. Transvaginal sonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Maturitas* 1996; 23: 9–14.
107. Dijkhuizen FP, De Vries LD, Mol BW, Broilmann HA, Peters HM, Moret E, Heintz AP. Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonography for the detection of intracavitary abnormalities in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 372-6.
108. Levi CS, Holt SC, Lyons EA, Lindsay DJ, Dashefsky SM. Normal Anatomy of the Female Pelvis. In Callen PW, ed *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4<sup>th</sup> edn. Philadelphia: Saunders, 2000: 781-814.
109. Fleischer AC, Kalemeris GC, Machin JE, Entman SS, James AE Jr. Sonographic depiction of normal and abnormal endometrium with histopathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1986; 5: 445–52.
110. Tetlow RL, Richmond I, Manton DJ, Greenman J, Turnbull LW, Killick SR. Histological analysis of the uterine junctional zone as seen by transvaginal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 188-93.
111. Ijland MM, Evers JL, Dunselman GA, Hoogland HJ. Endometrial wavelike activity, endometrial thickness, and ultrasound texture in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1998; 70: 279-83.
112. Parsons AK. Evaluation of postmenopausal endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 295-300.



113. Brooks SE, Yeatts-Peterson M, Baker SP, Reuter KL. Thickened endometrial stripe and/or endometrial fluid as a marker of pathology: Fact or fancy? *Gynecol Oncol* 1996; 63: 19-24.
114. Nasri MN, Coast GJ. Correlation of ultrasound findings and endometrial histopathology in postmenopausal women. *BJOG* 1989; 96: 1333-8.
115. Epstein E, Valentin L. Intraobserver and interobserver reproducibility of ultrasound measurements of endometrial thickness in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 486-91.
116. Neele SJM, Marchien Van Baal W, Van der Mooren MJ, Kessel H, Coen Netelenbos JC, Keneman P. Ultrasound assessment of the endometrium in healthy, asymptomatic early postmenopausal women: saline infusion sonohysterography versus transvaginal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 254-29.
117. Gebel M, Bleck J, Schmitt KJ, Breitkopf P, Sutcliffe P. Photopic Ultrasound Imaging—An Adaptive Technique Based on the Physiology of Vision. *Electromedica* 2000; 68: 59–64.
118. Sauerbrei E, Nazarian L, Douville C, Haerten R, Ingram R, Norka V. Advances in B-Mode Imaging - Photopic™ and SieFlow™ Ultrasound. *Electromedica* 2000; 68: 127–34.
119. Nelson TR, Pretorius DH, Hull A, Riccabona M, Sklansky S, James G. Sources and impact of artefacts on clinical three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 374-83.
120. Baldwin MT, Dudiak KM, Marks CA. Focal Intracavitary Masses Recognized with the Hyperechoic Line Sign at Endovaginal US and Characterized with Hysterosonography. *Radiographics* 1999; 19: 927-35.
121. Duffield C, Gerscovich EO, Gillen MA, McGahan JP, Truskinovsky A. Endometrial and endocervical micro echogenic foci: sonographic appearance with clinical and histologic correlation. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 538-90.
122. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 967-73.
123. Randelzhofer B, Prompler HJ, Sauerbrei W, Madjar H, Emons G. Value of sonomorphological criteria of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: a multivariate analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 62-8.
124. Hall DA, Yodel IC. Ultrasound evaluation of the uterus. In Callen PW, ed *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 3<sup>rd</sup> edn. Philadelphia: Saunders, 1994: 584-614.
125. Caspi B, Appelman Z, Goldchmit R, Ashkenazi M, Haruvy Y, Hagay Z. The bright edge of the endometrial polyp. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 327–30.
126. Sheth S, Hamper UM, Kurman RJ. Thickened endometrium in the postmenopausal woman: sonographic - pathologic correlation. *Radiology* 1993; 187: 135–9.
127. Sherman AI, Brown S. The precursors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 947-56.
128. Petterson B, Adami HO, Lindgren A, Hesselius I. Endometrial polyps and hyperplasia as risk factors for endometrial carcinoma. A case-control study of curettage specimens. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 653-9.

129. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, Degani R, Hagay Z. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115: 206-10.
130. Zaloudek C, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. In Kurmann, RJ (ed) *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Springer-Verlag, New York 1994, pp.487-527.
131. Hulka CA, Hall DA, McCarthy K, Simeone JF. Sonographic findings in patients with adenomyosis: Can Sonography assist in predicting extent of disease? *AJR* 2002; 179: 379-83.
132. Azziz R. Adenomyosis: current perspectives. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1989; 16: 221-35.
133. McCausland AM, McCausland VM. Depth of endometrial penetration in adenomyosis helps determine outcome of rollerball ablation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1786-93.
134. Siegler AM, Camillien L. Adenomyosis: Clinical perspectives. *J Reprod Med* 1994; 39: 841-53.
135. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 312-22.
136. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, Uzan S. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Human Reproduction* 2001; 16: 2427-33.
137. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Atri M, Zakarian R, Claude Y, Liang L, Seymour RJ. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 1996; 199: 151-8.
138. Fedele L, Bianchi S, Dorta M, Brioschi D, Zanotti F, Vercellini P. Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of diffuse adenomyosis. *Fertil Steril* 1992; 58: 94-7.
139. Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: A review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 569-82.
140. Breckenridge JW, Kurtz AB, Ritchie WG, Macht EL. Postmenopausal uterine fluid collection: indicator of carcinoma. *Am J Radiol* 1982; 139: 529-34.
141. McCarthy KA, Hall DA, Kopans DB, Swann CA. Postmenopausal fluid collections: always an indicator of malignancy? *J Ultrasound Med* 1986; 5: 647-49.
142. Carlson JA, Arger P, Thompson S, Carlson EJ. Clinical and pathologic correlation of endometrial cavity fluid detected by ultrasound in the postmenopausal patient. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 119-23.
143. Pardo J, Kaplan B, Nitke S, Ovadia J, Segal J, Neri A. Postmenopausal intrauterine fluid collection: correlation between ultrasound and hysteroscopy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 224-6.
144. Goldstein SR. *Endovaginal Ultrasound*, 2<sup>nd</sup> edn, 1991 NY, John Wiley & Sons, pp 206-7.
145. Goldstein SR. Postmenopausal endometrial fluid collections revisited: look at the doughnut rather than the hole. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 738-40.

146. Schmidt T, Nawroth F, Breidenbach M, Hoopmann M, Mallmann P, Valter MM. Differential indication for histological evaluation of endometrial fluid in postmenopause. *Maturitas* 2005; 50: 177-81.
147. Vuento MH, Pirhonen JP, Makinen JI, Tyrkko JE, Laippala PJ, Gronroos M, Salmi TA. Endometrial fluid accumulation in asymptomatic postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 37-41.
148. Zalel Y, Tepper R, Cohen I, Goldberger S, Beyth Y. Clinical significance of endometrial fluid collections in asymptomatic postmenopausal women. *J Ultrasound Med* 1996; 15: 513-5.
149. Krissi H, Bar-Hava I, Orvieto R, Levy T, Ben-Rafael Z. Endometrial carcinoma in a postmenopausal woman with atrophic endometrium and intra-cavitary fluid: A case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77: 245-7.
150. Loffer FD. Contraindications and complications of hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 445-55.
151. Sheikh M, Sawhney S, Khurana A, Al-Yatama M. Alteration of sonographic texture of the endometrium in post-menopausal bleeding - A guide to further management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 1006-10.
152. Conoscenti G, Meir YJ, Fischer-Tamaro L, Maieron A, Natale R, D' Ottavio G, Rustico M, Mandruzzato G. Endometrial assessment by transvaginal sonography and histological findings after D&C in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 108-15.
153. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(1 Pt 1): 119-23.
154. Fleischer AC, Gordon AN, Kepple DM, Entman SS. Transvaginal scanning of the endometrium. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 337-49.
155. Fleischer AC, Kepple DM, Entman SS. Transvaginal Sonography of uterine disorders. In: Timor-Trisch IE, Rottem S, eds. *Transvaginal sonography*. New York: Elsevier Science Publishing Co., Inc., 1991: 116-25.
156. Granberg S, Ylostalo P, Wikland M, Karlsson B. Endometrial sonographic and histologic findings in women with and without hormonal replacement therapy suffering from postmenopausal bleeding. *Maturitas* 1997; 27: 35-40.
157. Granberg S, Wikland M, Norstrom A. Endovaginal ultrasound scanning to identify bladder tumors as the source of vaginal bleeding in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 63-5.
158. Ferreri S, Chiappa A, Cassolini GM, Fantoni A, Panazzolo A. Use of transvaginal ultrasonography in the early diagnosis of endometrial neoplasia. *Minerva Ginecol* 1993; 45: 343-8.
159. Fistonc I, Hodek B, Klaric P, Jokanovic L, Grubisic G, Ivcevic-Bakulic T. Transvaginal sonographic assessment of premalignant and malignant changes in the endometrium in postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 431-5.
160. Varner RE, Sparks JM, Cameron CD, Roberts LL, Soong SJ. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 195-9.

161. Auslender R, Bornstein J, Dirnfeld M, Kogan O, Atad J, Abramovici H. Vaginal ultrasonography in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 426–8.
162. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding – A Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488-94.
163. Karlsson B, Granberg S, Ridell B, Wikland M. Endometrial thickness as measured by transvaginal sonography: interobserver variation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 320–5.
164. Bourne TH. Opinion: Evaluating the endometrium of postmenopausal women with transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 75-80.
165. Weber G, Merz E, Bahlmann F, Mitze M, Weikel W, Knapstein PG. Assessment of myometrial infiltration and preoperative staging by transvaginal ultrasound in patients with endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 362-7.
166. Fleischer AC, Dudley BS, Entman SS, Baxter JW, Kalemeris GC, James AE Jr. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: sonographic assessment. *Radiology* 1987; 162: 307-10.
167. Karlsson B, Norstrom A, Granberg S, Wikland M. The use of endovaginal ultrasound to diagnose invasion of endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 35–39.
168. Cacciatore B, Lehtovirta P, Wahlstrom T, Ylostalo P. Preoperative sonographic evaluation of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 133-7.
169. Gordon AN, Fleischer AC, Reed GW. Depth of myometrial invasion in endometrial cancer: preoperative assessment by transvaginal sonography. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 321-7.
170. Schnall MD. Magnetic resonance evaluation of uterine malignancies. *Semin Ultrasound CT MR* 1994; 15: 27-37.
171. Artner A, Bosze P, Gonda G. The value of ultrasound in Preoperative Assessment of the Myometrial and Cervical invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 147–51.
172. Georgiev DB, Chernev T, Netzov V, Dimova DN. Preoperative sonographic evaluation in patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 47: 147-50.
173. Ροδολάκης ΑΙ, Σαρκώματα Μήτρας, στο Μιχαλά Σ., *Επίτομη Μαιευτική και Γυναικολογία*, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, 2000, 592-596.
174. Hendrickson MR, Kempson RL. Pure mesenchymal neoplasm of the uterine corpus. In Fox H, ed. *Obstetrical and gynaecological pathology*, 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1987: 411-56.
175. Chen CD, Huang CC, Wu CC, Tseng GC, Lao CN, Lin GT, Hsieh CY, Hsieh FJ. Sonographic characteristics in low-grade endometrial stromal sarcoma: a report of two cases. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 165-8.
176. Hata K, Hata T, Maruyama R, Hirai M. Uterine sarcoma: can it be differentiated from uterine leiomyoma with Doppler ultrasonography? A preliminary report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 101-4.

177. Salem S., Wilson SR, Gynecologic Ultrasound, In Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, eds, *Diagnostic Ultrasound*, vol. I, 3<sup>rd</sup> edn. St Louis, Missouri: Elsevier Mosby 2005: 527-89.
178. Pekindil G, Tuncyurek O, Orguc S, Inceboz U, Kandiloglu AR, Caglar H. A case of endometrial stromal sarcoma with curvilinear calcification. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 318-21.
179. Gonzalez Bosquet E, Sunol M, Callejo J, Laila JM. Uterine adenosarcoma diagnosed following hysteroscopic resection of an intrauterine tumour. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 415-7.
180. Perez-Montiel D, Salmeron AA, Dominguez Malagon H. Multicystic endometrial stromal sarcoma. *Ann Diagn Pathol* 2004; 8: 213-218.
181. Lin JW, Ko SF, Ng SH, Eng HL, Changchien CC, Huang CC. Primary osteosarcoma of the uterus with peritoneal osteosarcomatosis: CT features. *Br J Radiol* 2002; 75: 772-4.
182. Toprak U., Pasaoglu E., Karademir MA, Gulbay M. Sonographic, CT, and MRI findings of endometrial stromal sarcoma located in the myometrium and associated with peritoneal inclusion cyst. *AJR* 2004; 182: 1531-3.
183. Tsuda H, Kawabata M, Kawabata K, Yamamoto K, Umesaki N. Improvement of Diagnostic Accuracy of Transvaginal Ultrasound for Identification of Endometrial Malignancies by Using Cutoff Level of Endometrial Thickness Based in Length of Time Since Menopause. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 35-7.
184. Bourne T, Hamberger L, Hahlin M, Granberg S. Ultrasound in gynecology: endometrium – Review article. *Int J of Gynecology & Obstetrics* 1997; 56: 115-27.
185. Saha TK, Amer SA, Biss J, Thakare H, Williams S, Farell CT, Calvert J. The validity of transvaginal ultrasound measurement of endometrial thickness: a comparison of ultrasound measurement with direct anatomical measurement. *BJOG* 2004; 111: 1419-1424.
186. Bredella MA, Feldstein VA, Filly RA, Goldstein RB, Callen PW, Genant HK. Measurement of endometrial thickness at US in multicenter drug trials: value of central quality assurance reading. *Radiology* 2000; 217: 516-20.
187. Wolman I, Amster R, Hartoov J, Gull I, Kupfermintz M, Lessing JB, Jaffa AJ. Reproducibility of transvaginal ultrasonographic measurements of endometrial thickness in patients with postmenopausal bleeding. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46:191-4.
188. Emanuel MH, Ankum WM, Verdel MJC, Hart AAM. The reproducibility of the results of transvaginal sonography of the uterus in patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 346-9.
189. Granberg S, Friberg LG, Norstrom A, Wikland M. Endovaginal ultrasound scanning of women with postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 1988; 7: 283-9.
190. Bourne TH, Campbell S, Steer CV, Royston P, Whitehead MI, Collins WP. Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis: A preliminary report. *Gynecol Oncol* 1990; 3: 253-59.
191. Dorum A, Kristensen GB, Langebrekke A, Sornes T, Skaar O. Evaluation of endometrial thickness measured by endovaginal ultrasound in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 116-9.

192. Smith–Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein V, Subak L, Schneider J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal Ultrasound to Exclude Endometrial Cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280: 1510-7.
193. Botsis D, Kassanos D, Pyrgiotis E, Zourlas PA. Vaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1992; 19: 189-92.
194. Epstein E, Valentin L. Rebleeding and abnormal endometrial growth in women with postmenopausal bleeding and endometrial thickness < 5mm managed by dilatation and curettage or ultrasound follow-up: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 499–504.
195. Cacciatore B, Ramsay T, Lehtovirta P, Ylostalo P. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 413-6.
196. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 663–70.
197. Breitkopf DM, Frederickson RA, Snyder RR. Detection of benign endometrial masses by endometrial stripe measurement in premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 120-5.
198. Jurkovic D, Alfirevic Z. Difficult scan question 2: Endometrial thickness in asymptomatic women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 203.
199. Langer RD, Pierce JJ, O` Hanlan KA, Johnson SR, Espeland MA, Trabala JF, Bomabei UM, Merino MJ, Scully RE. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1792-8.
200. Smith P, Bakos O, Heimer G, Ulmsten U. Transvaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 591-4.
201. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norstrom A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(1 Pt 1): 47-52.
202. Tongsong T, Pongnarisorn C, Mahanuphap P. Use of vaginosonographic measurements of endometrial thickness in the identification of abnormal endometrium in peri- and postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 479-82.
203. Taipale P, Tarjanne H, Heinonen UM. The diagnostic value of transvaginal sonography in the diagnosis of endometrial malignancy in women with peri- and postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 819-23.
204. Schramm T, Kurzl R, Schweighart C, Stuckert–Klein AC. Endometriumkarzinom und Vaginalsonographie: Untersuchungen zur diagnostischen Validat. [Article in German] *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995; 55: 65-72.
205. Seelbach–Gobel B, Rempen A, Kristen P. Transvaginaler Ultraschall am Endometrium in der Postmenopause. [Article in German] *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995; 55: 59-64.
206. Taviani A, Braccini S, Toniazzi P, Pantani P, Costamagna V, Gambini G, Pancanti V. Transvaginal echography in patients with postmenopausal metrorrhagia. [Article in Italian] *Mineva Ginecol* 1995; 47: 369-72.
207. Gupta JK, Wilson S, Desai P, Hau C. How should we investigate women with postmenopausal bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 475-9.

208. Pertl B, Lahousen M, Pieber D, Heydarfadai HJ, Giulliani A. Value of ultrasound in early detection of endometrial carcinoma. [Article in German] *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1996; 36: 14-20.
209. Volgger B, Alge A, Windbichler G, Zeimet AG, Muller-Holzner E, Marth C. Ultrasound morphologic evaluation of the postmenopausal endometrium. A prospective study. [Article in German] *Gynakol Gegurtshilfliche Rundsch* 1996; 36: 21-8.
210. Mateos F, Zarauz R, Seco C, Rayward JR, del Barrio P, Aguirre J, Bajo JM. Assessment with transvaginal ultrasonography of endometrial thickness in women with postmenopausal bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18: 504-7.
211. De Silva BY, Stewart K, Steven JD, Sathanandan M. 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 postmenopausal bleeding. *J Obstet Gynecol.* 1997; 17: 399-402.
212. Briley M, Lindsell DR. The role of transvaginal ultrasound in the investigation of women with post-menopausal bleeding. *Clin Radiol* 1998; 53: 502-5.
213. Ivanov S, Kurlov T, Diankova TS, Kurlov A, Katerinski K, Ivanov S. The evaluation of the transvaginal ultrasonography of endometrial thickness in women with postmenopausal bleeding and suspected endometrial carcinoma. [Article in Bullgarian] *Acush Ginekol* 1998; 37: 23-4.
214. Gerber B, Krause A, Kuelz T, Quasmeh A, Reimer Y, Friese K. Stellenwert der Vaginosonographie in der Abklärung von Postmenopausenblutungen. [Article in German] *Zentrabl Gynakol* 1999; 121: 143-8.
215. 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.
216. Curcic A, Segedi D, Belopavlovic Z, Petrovic D. Transvaginal sonography of the postmenopausal endometrium. [Article in Croatian] *Med Pregl* 2000; 53: 59-63.
217. Dueholm M, Forman A, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography in evaluating the uterine cavity in postmenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 54-61.
218. Epstein E, Skoog L, Isberg P-E, 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, 20: 370-76.
219. Zalud I, Conway C, Schulman H, Trinca D. Endometrial and myometrial thickness and uterine blood flow in postmenopausal women: The influence of hormonal replacement therapy and age. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 737-41.
220. Lin MS, Gosink B, Wolf SI, Feldesman MR, Stuenkel CA, Braby PS, Pretorius DH. Endometrial thickness after menopause. Effect of hormone replacement. *Radiology* 1991; 180: 427-32.
221. Levine D, Gosink B, Johnson LA. Change in endometrial thickness in postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Radiology* 1995; 197: 603-8.
222. Holbert TR. Transvaginal ultrasonographic measurement of endometrial thickness in postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1334-8.

223. Archer DF, Lobo RA, Land HF, Pickar JH. A comparative study of transvaginal uterine ultrasound and endometrial biopsy for evaluating the endometrium of postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Menopause* 1999; 6: 201-8.
224. Tercanli S, Hosli I, Holzgreve W. Ultrasound endometrium diagnosis. [Article in German] *Ther Umsch* 1996; 53: 455-66.
225. Kurtay G, Berker B, Demirel C. Transvaginal ultrasonographic assessment of the endometrium in asymptomatic, postmenopausal women using different HRT regimens containing tibolone or estrogen. *J Reprod Med* 2004; 49: 893-8.
226. Bese T, Kosebay D, Demirkiran F, Arvas M, Bese N, Mandel N. Ultrasonographic appearance of endometrium in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 67: 157-62.
227. Suh-Burgmann EJ, Goodman A. Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoxifen. *Ann Intern Med* 1999; 20131; 127-35.
228. ACOG Committee Opinion 336, June 2006. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1475-7.
229. Cecchini S, Ciatto S, Bonardi R, Grazzini G, Mazzota A. Endometrial ultrasonography – An alternative to invasive assessment in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Tumori* 1996; 82: 38-9.
230. Tepper R, Beyth Y, Altaras MM, Zalel Y, Shapira J, Cordoba M, Cohen I. Value of sonohysterography in asymptomatic postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 386-91.
231. Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RC, Dillon P, Dixon JM. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *Clin Oncol* 1999; 17: 2050-4.
232. Berliere M, Charles A, Galant C, Donnez J. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 40-4.
233. Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, Saigo PE, Venkatraman E, Hudis C, Hoskins WJ. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3459-63.
234. Gerber B, Krause A, Muller H, Reimer T, Kulz T, Makovitzky J, Kundt G, Friese K. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3464-70.
235. ACOG Committee Opinion 232, April 2000. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 1-3.
236. Tsalikis T, Zepiridis I, Zafrakas M, Dinas K, Bontis J. Endometrial lesions causing uterine bleeding in postmenopausal women receiving raloxifene. *Maturitas* 2005; 51: 215-8.
237. Hulka CA, Hall DA, McCarthy K, Simeone JF. Endometrial polyps, hyperplasia, and carcinoma in postmenopausal women: differentiation with endovaginal sonography. *Radiology* 1994; 191: 755-8.
238. Atri M, Nazarnia S, Aldis AE, Reinhold C, Bret PM, Kintzen G. Transvaginal US appearance of endometrial abnormalities. *Radiographics* 1994; 14: 483-92.



239. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Ameye L, De Brabanter J, Van Huffel S, Timmerman D. Ultrasound assessment of endometrial thickness and endometrial polyps in women on hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1249-53.
240. Fleischer AC. Optimizing the accuracy of transvaginal sonography of the endometrium. *N Engl J Med* 1997; 337: 1839-40.
241. Osmers RGW, Osmers M, Kuhn W. Prognostic value of transvaginal sonography in asymptomatic endometrial cancers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 103-7.
242. Carter JR, Lau M, Saltzman AK, Hartenbach EM, Chen MD, Johnson PR, Fowler JM, Carlson JW, Carson LF, Twiggs LB. Gray scale and color flow Doppler characterization of uterine tumors. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 835-40.
243. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Wikland M, Granberg S. Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 322-7.
244. Hoffken H, Peschke W, Heberling D, Rummel HH, Mayer G, Schmitt J. Considerations on computer – assisted pattern recognition in the endometrium. [Article in German] *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1983; 43: 182-8.
245. Seghal CM, Cary TW, Kangas SA, Weinstein SP, Schultz SM, Arger PH, Conant EF. Computer – Based margin analysis of breast sonography for differentiating malignant and benign masses. *J Ultrasound Med* 2004; 23:1201-9.
246. Loizou C, Pattichis CS, Istepanian R, Pantziaris M, Kyriacou E, Tyllis T, Nicolaidis A, Ultrasound Image Quality Evaluation. *ITAB 2003, Proc of the 4<sup>th</sup> Annual IEEE Conf on International Technology Applications in Biomedicine*. Birmingham UK, 138141, 2003.
247. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol* 2004; 59: 1061-9.
248. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Trans System Man Cybernetics* 1998; 19: 1264-74.
249. Bocchi L, Coppini G, De Dominicis R, Valli G. Tissue characterization from X-ray images. *Med Eng Phys* 1997; 19: 336-42.
250. Bader W, Bohmer S, Van Leeuwen P, Hackmann J, Westhof G, Hatzmann W. Does texture analysis improve breast ultrasound prediction? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 311-6.
251. Garra BS, Krasner BH, Horii SC, Ascher S, Mun SK, Zeman RK. Improving the distinction between benign and malignant breast lesions: The value of sonographic texture analysis. *Ultrason Imaging* 1993; 15: 267-85.
252. Allison JW, Barr LL, Massoth RJ, Berg GP, Krasner BH, Garra BS. Understanding the process of quantitative tissue characterization. *Radiographics* 1994; 14: 1099-108.
253. Krasner BH, Garra BS, Mun SK. US tissue characterization workstation: applications and design. *Radiographics* 1994; 14: 1415-22.
254. Richter K, Heywang-Kobrunner SH, Winzer KJ, Schmitt KJ, Prihoda H, Froberg HD, Guski H, Gregor P, Blohmer JU, Fobbe F, Doinghaus K, Lohr G, Hamm B. Detection of malignant and benign breast lesions with an automated US system: Results in 120 cases. *Radiology* 1997; 205: 823-30.
255. Sakellaropoulos P, Costaridou L, Panayiotakis G. Using component technologies for web based wavelet enhanced mammographic image visualization. *Med Inform* 2000; 25:

171-81.

256. Sakellaropoulos P, Costaridou L, Panayiotakis G. A wavelet-based spatially adaptive method for mammographic contrast enhancement. *Phys Med Biol* 2003; 48: 787-803.

257. Chen DR, Chang RF, Kuo WJ, Chen MC, Huang YL. Diagnosis of breast tumors with sonographic texture analysis using wavelet transform and neural networks. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 1301-10.

258. Chen CM, Chou YH, Han KC, Hung GS, Tiu CM, Chiou HJ, Chiou SY. Breast lesions on sonograms: computer-aided diagnosis with nearly setting-independent features and artificial neural networks. *Radiology* 2003; 226: 504-14.

259. Huang YL, Kuo SJ, Chang CS, Liu YK, Moon WK, Chen DR. Image retrieval with principal component analysis for breast cancer diagnosis on various ultrasonic systems. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 558-66.

260. Christodoulou CI, Pattichis CS, Pantziaris M, Nicolaides A. Texture-based classification of atherosclerotic carotid plaques. *IEEE Trans Med Imaging* 2003; 22(7): 902-912.

261. Yoshida H, Casalino DD, Keserci B, Coskun A, Ozturk O, Savranlar A. Wavelet-packet-based texture analysis for differentiation between benign and malignant liver tumours in ultrasound images. *Phys Med Biol* 2003; 48: 3735-53.

262. Smutek D, Sara R, Sucharda P, Tjahjadi T, Svec M. Image texture analysis of sonograms in chronic inflammations of thyroid gland. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1531-43.

263. Mohamed SS, Salama MMA, Kamel M, El-Saadany EF, Rizkalla K, Chin J. Prostate cancer multi-feature analysis using trans-rectal ultrasound images. *Phys Med Biol* 2005; 50: 175-85.

264. Grunfeld S, Wikland M, Karlsson B, Walker B, Bergh PA, Sandler B. High resolution endovaginal ultrasonography of the endometrium: A noninvasive test for endometrial adequacy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 200-4.

265. Bergh C, Hillenjo T, Nilsson L. Sonographic evaluation of the endometrium in in vitro fertilization cycles: A way to predict pregnancy? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 624-8.

266. Leibovitz Z, Degani S, Rabia R, Tal J, Eibchitz I, Shapiro I, Paltieli Y, Aharoni A, Steinkuler M, Ohel G. Endometrium-to-myometrium relative echogenicity coefficient. A new sonographic approach for the quantitative assessment of endometrial echogenicity. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 45: 121-5.

267. Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, Olivennes F, De Ziegler D, Frydman R. New look at the endometrial echogenicity: objective computer-assisted measurements predict endometrial receptivity in in vitro fertilization –embryo transfer. *Fertil Steril* 2000; 74: 274-81.

268. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taieb J, De Ziegler D, Frydman R. Computerized assessment of endometrial echogenicity: clues to the endometrial effects of premature progesterone elevation. *Fertil Steril* 1999; 71: 174–81.

269. Yang CH, Chung PC, Tsai YC. Endometrium estimation in a sequence of ultrasonic images. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 2001; 25: 335-42.

270. Pierson RA, Kadash ML, Baerwald AR. Computer assisted three dimensional analysis of endometrial ultrasound images across the menstrual cycle. Abstract of the

- 15th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26 (OC4.05): 314-315.
271. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Ameye L, Van Huffel S, Timmerman D. Ultrasound examination of the endometrium before and after Pipelle endometrial sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 283-6.
272. Kallergi M. Evaluation strategies for medical-image analysis and processing methodologies. In *Medical Image Analysis Methods*, Costaridou L (ed). Taylor & Francis Group LLC, CRC Press: Boca Raton, FL, 2005: 433-471.
273. Theodoridis S, Koutroumbas K, editors. *Pattern recognition*. Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2003.
274. Costaridou L, Sakellariopoulos P, Skiadopoulos S, Panayiotakis G. Locally adaptive wavelet contrast enhancement. In *Medical Image Analysis Methods*, Costaridou L (ed). Taylor & Francis Group LLC, CRC Press: Boca Raton, FL, 2005: 225-57.
275. Sakellariopoulos P, Costaridou L, Panayiotakis G. An image visualization tool in mammography. *Med Inform* 1999; 24: 53-73.
276. Gupta S, Chauhan RC, Sexana SC. Wavelet-based statistical approach for speckle reduction in medical ultrasound images. *Med Biol Eng Comput* 2004; 42: 189-192.
277. Loizou CP, Pattichis CS, Pantziaris M, Tyllis T, Nicolaidis A. Quality evaluation of ultrasound imaging in the carotid artery based on normalization and speckle reduction filtering. *Med Biol Eng Comput* 2006; 44: 414-426.
278. Siegel S, Castellan NJ. The case of one sample, two measures or paired replicates In *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*, 2nd edition, McGraw-Hill Book Company, New York, 1988: 73-101.
279. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20: 37-46.
280. Rangayyan RM. Biomedical Image Analysis. In *Medical Image Analysis Methods*, Costaridou L (ed). Taylor & Francis Group LLC, CRC Press: Boca Raton, FL, 2005: 583-638.
281. Christodoulou CI, Pattichis CS, Kyriacou E, Pattichis MS, Pantziaris M, Nicolaidis A. Texture and morphological analysis of ultrasound images of the carotid plaque for the assessment of stroke. In *Medical Image Analysis Methods*, Costaridou L (ed). Taylor & Francis Group LLC, CRC Press: Boca Raton, FL, 2005: 87-135.
282. Gonzalez RC, Woods RE, editors. *Representation and description. Digital Image Processing*. Prentice-Hall, Inc., New Jersey, 2nd edition, 2002: 643-692.
283. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural features for image classification. *IEEE Trans System Man Cybernetics* 1973; SMC-3: 610-21.
284. Walker RF, Jackway P, Longstaff ID. Improving co-occurrence matrix feature discrimination. *Proc. of the 3rd Conference on Digital Image Computing: Techniques and Applications*, 6-8 December, 1995; 643-8.
285. Menard S. Applied logistic regression analysis, Series: *Quantitative Applications in the Social Sciences No. 106*, 2nd edition, Sage Publications, Thousand Oaks, CA, 2002.
286. Van Erkel AR, Pattynama PM. Receiver operating characteristic (ROC) analysis: basic principles and applications in radiology. *Eur J Radiol* 1998; 27: 88-94.

287. Fusi L, Cloke B, Brossens JJ. The uterine junctional zone. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 479-91.
288. Fujii S, Konishi I, Mori T. Smooth muscle differentiation at endometrio-myometrial junction. An ultrastructural study. *Virchows Archive A Pathol Anat. Histopathol* 1989; 414: 105-12.
289. McCarthy S, Tauber C, Gore J. Female pelvic anatomy: MR assessment of variations during the menstrual cycle and with the use of oral contraceptives. *Radiology* 1986; 159: 123-6

## **11. ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΑΡΘΡΑ**

### **11.1. Ενδομήτριο και Υπερηχογραφία Ενδομητρίου**

1. Achiron R, Lipitz S, Sivan E, Goldenberg M, 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* 1995; 6: 116-20.
2. Affinito P, Palomba S, Pellicano M, Sorrentino C, Di Carlo C, Morgera M, Arienzo MP, Nappi C. Ultrasonographic measurement of endometrial thickness during hormonal replacement therapy in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 343-6.
3. al-Azzawi F. Hysteroscopy or ultrasound? *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8: 246-249.
4. Alcazar JL. Endometrial sonographic findings in asymptomatic, hypertensive postmenopausal women. *J Clin Ultrasound* 2000; 28: 175-8.
5. Atzori E. Sonography for the diagnosis of adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 626-7.
6. Bachmann LM, Ter Riet G, Clark TJ, Gupta JK, Khan KS. Probability analysis for diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding: an approach for a rational diagnostic workup. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 564-8.
7. Bakos O, Smith P, Heimer G, Ulmsten U. Transvaginal sonography of the internal genital organs in postmenopausal women on low-dose estrogen treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 326-9.
8. Bidzinski M, Lemieszczuk B. The value of transvaginal sonography (TVS) in the assessment of myometrial and cervical invasion in corpus uterine neoplasms. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993; 14(Suppl): 86-91.
9. Bonilla MF, Ballester MJ, Martí MC, Raga F, Osborne NG. Transvaginal color Doppler assessment of endometrial status in postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 503-7.
10. Cacciatore B, Lehtovirta P, Wahlstrom T, Ylanen K, Ylostalo P. Contribution of vaginal scanning to sonographic evaluation of endometrial cancer invasion. *Acta Oncol* 1989; 28: 585-8.
11. Cecchini S, Ciatto S, Bonardi R, Mazzota A, Grazzini G, Pacini P, Muraca MG. Screening by ultrasonography for endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients under adjuvant tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 409-11.
12. Chambers CB, Unis JS. Ultrasonic evidence of uterine malignancy in the postmenopausal uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1194-9.
13. Chan LY, Lau TK, Wong SF, Yuen PM. Pyometra. What is its clinical significance? *J Reprod Med* 2001; 46: 952-6.
14. Chan LY, Yu VSY, Ho LC, Lok YH, Hui SK. Spontaneous uterine perforation of pyometra: a report of three cases. *J Reprod Med* 2000; 45: 857-60.
15. Chan LY, Lam MH, Yuen PO. Sonographic appearance of Mycobacterium pyometra mimicking carcinoma of uterine corpus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 1124-8.

16. Degenhardt F, Bohmer S, Frisch K, Schneider J. Transvaginal ultrasonic assessment of the endometrium in menopause. [Article in German] *Ultraschall Med* 1991; 12: 119-123.
17. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brodmann HA, Heintz AP. Cost-effectiveness of the use of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Maturitas* 2003; 45: 275-82.
18. Dubinsky TJ, Stroehlein K, Abu-Ghazze Y, Parvey HR, Maklad N. Prediction of Benign and Malignant Endometrial Disease: Hysterosonographic-Pathologic Correlation. *Radiology* 1999; 210: 393-7.
19. Fleischer AC, Mendelson EB, Bohm-Velez M, Entman SS. Transvaginal and transabdominal sonography of the endometrium. *Semin Ultrasound CT MR* 1988; 98: 81-101.
20. Forrest TS, Elyaderani MK, Mulenburg MI, Bewtra C, Kable WT, Sullivan P. Cyclic endometrial changes: US assessment with histologic correlation. *Radiology* 1988; 167: 233-7.
21. Gatongi DK, Kay V. Endometrial tuberculosis presenting with postmenopausal pyometra. *J Obstet Gynecol* 2005; 25: 518-20.
22. Goldstein SR. Use of ultrasonohysterography for triage of postmenopausal patients with unexplained uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 565-70.
23. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, Benacerraf BR, Bloss JD, Carlos R, Fleischer AC, Goldstein SR, Hunt RB, Kurman RJ, Kurtz AB, Laing FC, Parsons AK, Smith-Bindman R, Walker J. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound – Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med.* 2001; 20: 1025-36.
24. Gordon AN, Fleischer AC, Dudley BS, Drolshagan LF, Kalemeris GC, Partain CL, Jones HW 3<sup>rd</sup>, Burnett LS. Preoperative assessment of myometrial invasion of endometrial adenocarcinoma by sonography (US) and magnetic resonance imaging. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 175-9.
25. Gull B, Carlsson S, Karlsson B, Ylostalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 509-15.
26. Hanggi W, Brandenberger AW, Ammann M, Lealy A, Dietz A, Herrmann U. Diagnosis of malignant uterine tumors by transvaginal ultrasound. [Article in German] *Ultraschall Med.* 1995; 16: 2-7.
27. Istre O, Forman A, Bourne TH. The relationship between preoperative endometrial thickness, the anteroposterior diameter of the uterus and clinical outcome following transcervical resection of the endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 412-6.
28. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ryd W, Norstrom A. Endovaginal scanning of the Endometrium compared to cytology and histology in women with postmenopausal bleeding. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 173-8.
29. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, Campbell S. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994; 343: 1318-21.
30. Kikuchi A, Kozuma S, Marumo G, Machida Y, Okai T, Taketani Y. Visualization of the endometrium by intrauterine sonography. *J Clin Ultrasound* 1999; 27: 195-8.

31. Kurjak A, Shalan H, Sosic A, Benic S, Zudenigo D, Kupersic S, Predanic M. Endometrial carcinoma in postmenopausal women: Evaluation by transvaginal colour Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1597-603.
32. Laifer-Narin S, Ragavendra N, Parmenter EK, Grant EG. False-normal appearance of the endometrium on convention: transvaginal sonography: comparison with saline hysterosonography. *AJR* 2002; 178: 129-133.
33. Lehtovirta P, Cacciatore B, Wahlstrom T, Ylostalo P. Ultrasonic assessment of endometrial cancer invasion. *J Clin Ultrasound* 1987; 15: 519-24.
34. Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Monteaguado A. Use of transvaginal sonography in the evaluation of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51: 718-25.
35. Machtinger R, Korach J, Padoa A, Fridman E, Zolti M, Segal J, Yefet Y, Goldenberg M, Ben-Baruch G. Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as a predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 325-8.
36. Martinez\_Rubio Maria Pilar, Alcazar JL. Ultrasonographic and pathological endometrial findings in asymptomatic postmenopausal women taking antihypertensive drugs. *Maturitas* 2003; 46: 27-32.
37. Mascaretti G, Carta G, Renzi E, Peluzzi C, Moscarini M. Evaluation of the endometrium by vaginal ultrasonography. [Article in Italian] *Minerva Ginecol* 1993; 45: 1-4.
38. Medvedev VE, Vorobyeva LI, Kozarenko TM, Levkovskaya LY. Role transvaginal sonography (TVS) in an estimation of depth of an invasion of a cancer of an endometrium. *ECR'99*.
39. Mortakis AE, Mavrelou K. Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of endometrial abnormalities. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4: 449-52.
40. Nagele F, Wieser F, Deery A, Hart R, Magos A. Endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy: A prospective randomized cross-over comparison of normal saline and carbon dioxide uterine distension. *Hum Reprod* 1999; 14: 2739-42.
41. Nasri MN, Shepherd JH, Setchell ME, Lowe DG, Chard T. Sonographic depiction of postmenopausal endometrium with transabdominal and transvaginal scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 279-83.
42. Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz OL, Mollamahmutoglu L. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas* 2005; 50: 231-6.
43. Osmer RGW. Transvaginal sonography in endometrial cancer—Opinion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 2-3.
44. Osmer RGW, Volksen M, Kuhn W. Evaluation of the endometrium in postmenopausal women by means of vaginal ultrasound. [Article in French] *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1992; 87: 309-15.
45. Pepper JM, Oyesanya OA, Dewart PJ, Howell A, Seif MW. Indices of differential endometrial:myometrial growth may be used to improve the reliability of detecting endometrial neoplasia in women on tamoxifen. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 408-11.
46. Pierson RA. Imaging the endometrium: Are there predictors of uterine receptivity? *J Obstet Gynecol Can* 2003; 25: 360-8.

47. Richardson DK, Schwartz JS, Weinbaum PJ, Gabbe SG. Diagnostic tests in obstetrics: A method for improved evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 613-8.
48. Rudelstorfer R, Nanz S, Bernaschek G. Vaginosonography and its diagnostic value in patients with postmenopausal bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 1990; 248: 37-44.
49. Sahakian V, Syrop C, Turner D. Endometrial carcinoma: transvaginal ultrasonography prediction of depth of myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 217-9.
50. Salmaggi P, Costanza L, Bonaventura A, Ciminelli C. Echography and hysteroscopy. Two diagnostic techniques compared in the identification of endometrial lesions in the postmenopause. [Article in Italian] *Minerva Ginecol* 1997; 49: 25-9.
51. Saveska S, Trajkoski C., Trajkoska S. Ultrasound in the early diagnosis of endometrial disease. *ECR'99*.
52. Savelli L, Testa AC, Ferrandina G, De Iaco Pierandrea, Rosati F, Chi T, Basso D, Scambia G. Pelvic relapses of uterine neoplasms: transvaginal sonographic and Doppler features. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 441-5.
53. Schoenfeld A, Levavi H, Hirsch M, Pardo J, Ovadia J. Transvaginal sonography in postmenopausal women. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 350-8.
54. Shipley CF 3<sup>rd</sup>, Smith ST, Dennis EJ 3<sup>rd</sup>, Nelson GH. Evaluation of pretreatment transvaginal ultrasonography in the management of patients with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 406-411, discussion: 411-412.
55. Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975; 45: 537-41.
56. Todorova M, Buzalov S, Atanasov B, Tsaneva M, Gulubova M. Combined diagnostic methods for women in the pre- and postmenopause. [Article in Bulgarian] *Akush Ginekol* 1998; 37: 33-6.
57. Warming L, Ravn P, Skouby S, Christiansen C. Measurement precision and normal range of endometrial thickness in a postmenopausal population by transvaginal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 492-5.
58. Wu MP, Wu CC, Chang FM, Yen YET, Hsieh MF, Chao MH. Endometrial Carcinoma presenting as hematometra mimicking a large pelvic cyst. *J Clin Ultras* 1999; 27: 541-4.
59. Ylostalo PR. Ultrasonography of endometrium. *Ann Med* 1990; 22:105-8.
60. Zacchi V, Zini R, Canino A. Transvaginal sonography as a screening method for the identification of patients at risk for postmenopausal endometrial pathology. [Article in Italian] *Minerva Ginecol* 1993; 45: 339-342.



## **11.2. Στοιχεία Στατιστικής, Τεχνικές Ανάλυσης Υφής και Υποβοηθούμενης από Υπολογιστή Διάγνωσης**

1. Herman A, Abaragel A, Maymon R, Dreazen E, Tovbin Y, Weinraub Z. Reconstructed measurements produced from ultrasound images using a computerized system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 54-57.
2. Laine A, Zong X. Border Identification of echocardiograms via multiscale edge detection and shape modeling. Proceedings of the IEEE Int Conf on Image Processing, Lausanne Sep 16 –19,1996.
3. Neophytou MS, Pattichis CS, Pattichis MS, Tanos V, Kyriacou E, Pavlopoulos S, Koutsouris D. Texture Analysis of the Endometrium During Hysteroscopy: Preliminary Results. *26<sup>th</sup> Annual International conference of the IEEE engineering in Medicine and Biology Society*, 1-5 September, San Francisco, California, USA, 4 pages, 2004.
4. Neophytou MS, Pattichis CS, V. Tanos V, Kyriacou E, Koutsouris D. Texture Characterisation of Gynecological Tissue in Endoscopy: Preliminary Findings. *The 1<sup>st</sup> MEDINF International Conference on Medical Informatics & Engineering*, 12-15 October, Craiova, Romania, 4 pages, 2003.
5. Simel DL, Samsa GP, Matchar DB. Likelihood ratios with confidence: Sample size estimation for diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 763-70.
6. Sivaramakrishna R, Powell KA, Lieber ML, Chilcote WA, Shekhar R. Texture analysis of lesions in breast ultrasound images. *Comput Med Imaging Graph* 2002; 26: 303-7.

## Γεώργιος ΜΙΧΑΗΛ - ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

<b>Επίθετο:</b>	<b>Μιχαήλ</b>
<b>Όνομα:</b>	<b>Γεώργιος</b>
<b>Ημερομηνία γέννησης:</b>	9 Αυγούστου 1971
<b>Τόπος γέννησης:</b>	Αθήνα
<b>Όνομα πατρός:</b>	Δημήτριος
<b>Όνομα μητρός:</b>	Φωτεινή
<b>Οικογενειακή Κατάσταση:</b>	Παντρεμένος με την ιατρό Αιμιλία Θεοδωρακοπούλου
<b>Διευθύνσεις:</b>	Κορίνθου 275 & Ερμού, Πάτρα 26221 ( <i>Ιατρείο</i> ) Ιωάννου Ρίτσου 72, Πάτρα, 26335 ( <i>Οικία</i> )
<b>Τηλέφωνα:</b>	693 20 90 310 (Κιν), 2610 623 743 (Ιατ)
<b>E-mail:</b>	<a href="mailto:gr.michail@yahoo.com">gr.michail@yahoo.com</a> & <a href="mailto:gmichael@rcsi.ie">gmichael@rcsi.ie</a>
<b>Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση:</b>	Αποφοίτησε με διάκριση από την Βαρβάκειο Σχολή της Αθήνας το 1989
<b>Ιατρικές Σπουδές:</b>	Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
<b>Ημερομηνία λήψης του Πτυχίου Ιατρικής:</b>	4 Νοεμβρίου 1996 (Βαθμός: Πολύ Καλά)
<b>Υποχρεωτική Υπηρεσία Υπαίθρου:</b>	Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο – Κέντρο Υγείας Κω, με απόσπασση στο Χειρουργικό Τμήμα, καθ' όλη την θητεία 9 Ιανουαρίου 1997 – 8 Ιανουαρίου 1998
<b>Στρατιωτικές Υποχρεώσεις:</b>	Οπλίτης Ιατρός στον Στρατό Ξηράς Στις 26 Ιουλίου 1999 έλαβε Εύφημο Μνεία 25 Ιανουαρίου 1999 – 25 Ιουλίου 2000
<b>Ειδικότητα Μαιευτικής - Γυναικολογίας:</b>	Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Χειρουργική Κλινική 26 Ιανουαρίου 1998 – 25 Ιανουαρίου 1999  Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών Συμμετοχή στο Ογκολογικό Συμβούλιο 31 Ιανουαρίου 2001 – 30 Ιανουαρίου 2005
<b>Τίτλος Ειδικότητας Μαιευτήρα - Γυναικολόγου:</b>	Κατόπιν εξετάσεων στις 17 Φεβρουαρίου 2005, ο τίτλος ειδικότητας απονεμήθηκε στις 31 Μαρτίου 2005

<b>Εξειδίκευση στο Εξωτερικό ως ειδικευμένος Μαιευτήρας-Γυναικολόγος:</b>	Clinical Research Fellow στην ομάδα του Καθηγητή Walter Prendiville, με αντικείμενο την Κολποσκόπηση και την Παθολογία Τραχήλου Εργάστηκε στα Νοσοκομεία The Coombe Women's Hospital, Dublin, και The Adelaide and Meath Hospital, Dublin Μάιος – Δεκέμβριος 2006, Dublin, Ireland
<b>Ειδικά Σεμινάρια:</b>	Advanced Trauma Life Support (ATLS) Course for Doctors – American College of Surgeons Committee on Trauma 30 - 31 Μαρτίου 2001, Πάτρα Δεν έχει προβεί σε ανανέωση έκτοτε  Σεμινάρια στο Office '98 – Εργαστήριο Ελευθέρων Σπουδών "Carierra" Φεβρουάριος - Ιούνιος 1998, Αθήνα  Παρακολούθηση Ενέργειας Κατάρτισης 'Εφαρμογή των Η/Υ στην Μαιευτική –Γυναικολογία', που διοργανώθηκε από το Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης του Π.Γ.Ν. Πατρών, στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος 'Υγεία – Πρόνοια' 2000 – 2006 του Γ' ΚΠΣ 30 Ιουνίου – 14 Ιουλίου 2003, Πάτρα  Whittington & Royal Free Hospital Basic Colposcopy Course June 29 – 30, 2006, London, UK
<b>Δραστηριότητες Εκπαιδευτή:</b>	Δίδαξε το μάθημα 'ΩΡΛ' στην Μέση Τεχνική Νοσηλευτική Σχολή του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Αττικής Τρίτο τρίμηνο του ακαδημαϊκού έτους 1998 – 1999
<b>Λοιποί Ακαδημαϊκοί τίτλοι:</b>	Υποψήφιος Διδάκτορας Ιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών, με καθορισμό θέματος "Ανάλυση χαρακτηριστικών περιεμμηνοπαυσιακού και μετεμμηνοπαυσιακού ενδομητρίου στην δισδιάστατη υπερηχοτομογραφία με χρήση τεχνικών ανάλυσης εικόνας" τον Ιούνιο του 2003
<b>Ξένες Γλώσσες:</b>	Αγγλικά (Proficiency) – Γαλλικά (Certificat)
<b>Παλαιότερες συμμετοχές σε Ιατρικούς Συλλόγους:</b>	Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών (2-1-1997 έως 2-1-1997) (21-1-1998 έως 4-12-2000) Ιατρικός Σύλλογος Κω (3-1-1997 έως 5-1-1998) General Medical Council, London, England (9-12-2005 έως 22-9-2006)
<b>Τρέχουσες συμμετοχές σε Ιατρικούς Συλλόγους:</b>	Ιατρικός Σύλλογος Πατρών (5-12-2000 έως σήμερα) Irish Medical Council, Dublin, Ireland (27-3-2006 έως σήμερα)

- Συμμετοχή σε Επιστημονικές Εταιρείες:** Fellowship with the British Society of Colposcopy and Cervical Pathology (BSCCP) (Εγγραφή 16-5-2006)
- Ειδικοί τίτλοι:** “Joint BSCCP (British Society of Colposcopy and Cervical Pathology) and RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) D&T Diploma in Colposcopy (Diagnosis & Treatment)”, απονεμήθηκε κατόπιν εξετάσεων στις 5 Δεκεμβρίου 2006 Αριθμός Διπλώματος 2731
- Συνεργασίες με Νοσηλευτικά Ιδρύματα του Ιδιωτικού Τομέα:** “Κλινική Χειρουργικής Ογκολογίας” του “Ιατρικού Κέντρου” (Μαρούσι, Αθήνα), στην Χειρουργική Ομάδα του Α.Ε. Καθηγητή κ. Ι. Γκαρά με εξειδίκευση στην Χειρουργική του μαστού. Συμμετοχή στην χειρουργική ομάδα, το Ογκολογικό Συμβούλιο και τις λοιπές δραστηριότητες 1998 και 2000
- “Όμιλος Euromedica” (Αθήνα)  
Αύγουστος – Δεκέμβριος 2000

#### **Ομιλίες σε Διεθνείς Διοργανώσεις:**

1. Evaluation of supplemental administration of nitric oxide donors in preventing preterm labor. Free Communication in the XIX<sup>th</sup> European Congress of Perinatal Medicine, Athens, Greece, October 14–16, 2004.
2. Enhancement of assessment of peri- and postmenopausal endometrial parameters by 2D transvaginal sonography with image analysis techniques. Free Communication in the 6<sup>th</sup> Congress of the European Society of Gynaecology, Helsinki, Finland, June 2–4, 2005.

#### **Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια:**

1. Katsantonis JC, Avakian RA, Michail GD, Iliadis ME, Kareklas ChG, Dialinakis ChI. Usage of GM –CSF for the treatment of chronic bedsores. Poster in the 11<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Prague, Czech Republic, October 2-6, 2002.
2. Michail G., Kontopanos A., Giamalis P., Tsapanos V. Evaluation of supplemental administration of nitric oxide donors in preventing preterm labor. Free Communication in the XIX<sup>th</sup> European Congress of Perinatal Medicine, Athens, Greece, October 14–16, 2004.
3. Kontopanos A., Michail G., Giamalis P., Tsapanos V. Evaluation of side effects in gravidas during combined ritodrine plus nitric oxide donors administration as a tocolytic treatment. Free Communication in the XIX<sup>th</sup> European Congress of Perinatal Medicine, Athens, Greece, October 14–16, 2004.
4. Giamalis P, Michail G., Kontopanos A, Tsapanos V. Dealing with high risk

pregnancies: The experience of a tertiary university obstetrical clinic. Free Communication in the XIX<sup>th</sup> European Congress of Perinatal Medicine, Athens, Greece, October 14–16, 2004.

5. Michail G., Sakellaropoulos P., Terzis G., Chrysanthopoulou A., Costaridou L., Zervoudis S., Kourounis G. Enhancement of assessment of peri- and postmenopausal endometrial parameters by 2D transvaginal sonography with image analysis techniques. Free Communication in the 6<sup>th</sup> Congress of the European Society of Gynaecology, Helsinki, Finland, June 2–4, 2005.

6. Michail G., Karahaliou A., Skiadopoulos S., Sakellaropoulos P., Boniatis I., Costaridou L., Kourounis G., Panayiotakis G. Image analysis of 2D transvaginal sonography for endometrial assessment. Poster in the 1<sup>st</sup> EPSMSO (1<sup>st</sup> International Conference on Experiments / Process / System Modeling / Simulation / Optimization) Athens, Greece, July 6-9, 2005.

7. Ravazoula P., Lykaki-Karatzas E., Koumoundourou D., Androutsopoulos G., Michail G., Kourounis G. Immunohistochemical detection of erbB receptors overexpression in human breast carcinomas. Poster in the 20<sup>th</sup> European Congress of Pathology, Paris, France, September 3-8, 2005.

8. Karahaliou A., Skiadopoulos S., Michail G., Kalogeropoulou C., Boniatis G., Kourounis G., Panayiotakis G., Costaridou L. Texture analysis for classification of endometrial tissue in gray scale transvaginal ultrasonography. Free Communication in the 3<sup>rd</sup> IFIP Conference on Artificial Intelligence Applications and Innovations (AIAI), Athens, Greece, June 7-9, 2006.

9. Karahaliou A., Skiadopoulos S., Michail G., Costaridou L., Kalogeropoulou C., Boniatis G., Kourounis G., Panayiotakis G. Texture analysis in gray scale transvaginal sonography for endometrial tissue characterization. Free Communication in the 2<sup>nd</sup> IC-SCCE (2<sup>nd</sup> International Conference 'From Scientific Computing to Computational Engineering'), Athens, Greece, July 5-8, 2006.

10. Koumoundourou D., Kassimatis T., Michail G., Zervoudis S., Kourounis G., Ravazoula P. Immunohistochemical evaluation of ski proteins in early stage breast carcinomas. Free Communication in the XVIII FIGO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, November 5-10, 2006.

#### **Δημοσιεύσεις σε Περιοδικά του MEDLINE με Κριτή:**

1. Ginopoulos PV, Michail GD, Kourounis GS. Pregnancy associated breast cancer – A case report. *Eur J Gynaecological Oncology* 2004; 25(2): 261-263. IMPACT FACTOR: 0.551

2. Kourounis GS, Michail GD, Ravazoula P. A Second Pap smear during Colposcopy: Is it really worth it? *Eur J Gynaecological Oncology* 2004; 25(4): 475–477. IMPACT FACTOR: 0.551

3. Kourounis GS, Ravazoula P, Michail GD. Normal Colposcopy following abnormal pap smear evoking LGSIL: A follow-up study. *Eur J Gynaecological Oncology* 2004; 25(5): 623-624. IMPACT FACTOR: 0.551

4. Kourounis G, Fotopoulos A, Decavalas G, Michail G. Endometriosis and ovarian dysgenesis – A case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31(4): 311-312.
5. Kourounis GS, Michail GD, Adonakis GL. Managing anemia in gynecologic surgery with postoperative administration of recombinant human epoetin. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32(1): 68-70.
6. Adonakis G, Georgopoulos NA, Michail G, Spinos N, Papadopoulos V, Kourounis G, Kyriazopoulou V. Successful pregnancy outcome in a patient with primary Addison's disease. *Gynecological Endocrinology* 2005; 21(2): 90-92. IMPACT FACTOR: 1.035
7. Kourounis G., Zervoudis S., Michail G., Fotopoulos A. Gonadotropin Releasing Hormone Agonists for the management of ovarian cysts in menopause breast cancer patients on tamoxifen treatment. *The Breast Journal* 2005; 11(5): 365-366. IMPACT FACTOR: 0.819
8. Lykaki-Karatza E., Ravazoula P., Androutsopoulos G., Michail G., Batistatou A., Tzorakolefterakis E., Kalofonos HP., Kourounis G. Correlation of mammographic appearance and molecular prognostic factors in high-grade breast carcinomas. *Eur J Gynaecological Oncology* 2006; 27(1): 39-42. IMPACT FACTOR: 0.551
9. Ravazoula P., Androutsopoulos G., Koumoundourou D., Michail G., Kourounis G. Immunohistochemical detection of HPV proteins and c-erbB receptors in cervical lesion specimens from young women. *Eur J Gynaecological Oncology* 2006; 27(1): 69-73. IMPACT FACTOR: 0.551
10. Koumoundourou D., Michail G., Kourounis G., Ravazoula P. Primary peritoneal psammocarcinoma: A case presenting synchronously with bowel carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2006; 102(3): 576-9. IMPACT FACTOR: 2.083
11. Ravazoula P., Androutsopoulos G., Zyli P., Michail G., Kardamakis D., Kourounis G. Molecular markers immunoexpression in endometrial lesions after tamoxifen therapy for breast carcinoma. *The Breast Journal* 2006; 12(6): 578-84. IMPACT FACTOR: 0.819
12. Michail G., Karahaliou A., Skiadopoulos S., Terzis G., Kalogeropoulou C., Boniatis I., Costaridou L., Kourounis G., Panayiotakis G. Textural analysis of perimenopausal and postmenopausal endometrial tissue in gray scale transvaginal ultrasonography. *Accepted for publication in the British Journal of Radiology in November 22, 2006*. IMPACT FACTOR: 1.394

#### **Λοιπές Δημοσιεύσεις σε Περιοδικά του Εξωτερικού με Κριτή:**

1. Ginopoulos P, Apostolopoulos N, Sougleri M, Koliopoulos N, Christopoulou A, Michail G, Giafis A, Karvelas F, Karana A, Zervoudis S, Kourounis G. Phase II d' etude de la doxorubicine pegylate liposomale en association avec le paclitaxel comme premiere ligne de traitement du cancer du sein metastatique. *Le Sein* 2004; 14: 287-293.

2. Kourounis G., Michail G., Fotopoulos A., Zervoudis S. Tamoxifen induced ovarian cysts in postmenopausal breast cancer patients treated with GnRH agonists: A prospective controlled study. *Obstetrica și Gynecologia* 2005; 53: 79-83.

3. Kourounis GS, Michail GD, Zervoudis S, Karamouzis MV, Iconomou G, Koutras A, Kalofonos HP. Evaluación de Paclitaxel y Carboplatino en el manejo de pacientes con cáncer ovárico localmente avanzado o metastásico. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2005; 24: 73-79.

4. Koumoundourou D., Michail G., Zervoudis S., Maragoudakis ME, Tsopanoglou N., Kourounis G., Ravazoula P. Assessment of Protease Activated Receptor-1 (PAR-1) expression in breast cancer patients and correlation with clinicopathological parameters. *Acta Endocrinologica* 2005; 4: 383-392.

5. Koumoundourou D., Michail G., Zervoudis S., Gerbesi M., Iatrakis G., Kourounis G., Ravazoula P. Assessment of c-erbB 3 and c-erbB 4 expression in breast cancer patients and correlation with clinicopathological parameters. *Revista de Senologia y Pathologia Mamaria* 2006; 19(4): 173-177.

#### **Ξένες Δημοσιεύσεις σε Περιοδικά που φιλοξενούν Πρακτικά Συνεδρίων:**

1. Evaluation of supplemental administration of nitric oxide donors in preventing preterm labor. Michail G., Kontopanos A., Giamalis P., Tsapanos V. *The Journal of Maternal - Fetal & Neonatal Medicine* 2004; 16 (Suppl 1): 71.

2. Immunohistochemical detection of ERBB receptors overexpression in human breast carcinomas. Ravazoula P., Lykaki-Karatza E., Koumoundourou D., Androutsopoulos G., Michail G., Kourounis G. *Virchows Archiv* 2005; 447(2): 362.

#### **Ομιλίες σε Συνέδρια του Εσωτερικού**

1. 'Γενικά περί συμφύσεων', Εισήγηση στο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο «Γυναικολογικές Συμφύσεις», Καλαμάτα, 25-26 Σεπτεμβρίου 2004.

2. 'Νέες εξελίξεις στην πρόληψη του Τραχηλικού Καρκίνου – Πόσο έτοιμοί είμαστε;' Έναρκτήρια Ελεύθερη ανακοίνωση στο 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου, Κέρκυρα, 21-23 Οκτωβρίου 2004.

3. 'Χρήση τεχνικών ανάλυσης εικόνας για την μέτρηση χαρακτηριστικών του περι- και μετεμνηνοπαυσιακού ενδομητρίου στην δισδιάτατη υπερηχογραφία', Ελεύθερη ανακοίνωση στο 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας, Αθήνα, 8-10 Απριλίου 2005.

## Ανακοινώσεις σε Συνέδρια του Εσωτερικού

1. `Non-Hodgkin λέμφωμα σε παιδί εννέα ετών υποδυόμενο μετεγχειρητική κοιλιοκήλη.` Σκατζός Ε., Ματθαίος Α., Μιχαήλ Γ., Μίχας Α. Ελεύθερη ανακοίνωση στο 2ο Πανδωδεκανησιακό Συνέδριο, Ρόδος, 1997.
2. `Κλινικά δεδομένα που αφορούν τη χρήση των τεχνικών της περιοχικής αναισθησίας στον κολπικό τοκετό και στην Καισαρική τομή.` Μιχαήλ Γ., Φλάρης Ν., Χρονόπουλος Κ., Ξέρας Γ., Φίλος Κ., Τζιγγούνης Β. Ελεύθερη ανακοίνωση στη 16<sup>η</sup> Ετήσια Ειδική Σύνοδο της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρίας, Δημοτικό Θέατρο Πειραιά, 8-9 Ιουνίου 2002.
3. `Συμπεράσματα από την προσέλευση περιστατικών στα επείγοντα Γυναικολογικά Ιατρεία ενός Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου.` Θεοδωρακοπούλου Αιμ., Μιχαήλ Γ., Κουρούνης Γ. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 16ο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής, Κως, 14–18 Μαΐου 2004.
4. `Νέες εξελίξεις στην πρόληψη του Τραχηλικού Καρκίνου – Πόσο έτοιμοι είμαστε;` Μιχαήλ Γ., Ανδρουτσόπουλος Γ., Αντωνάκης Γ., Ραβαζούλα Π., Κουρούνης Γ. Εναρκτήρια Ελεύθερη ανακοίνωση στο 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου, Κέρκυρα, 21-23 Οκτωβρίου 2004.
5. `Δυσπλασία και καρκίνωμα κόλπου σε γυναίκα χειρουργηθείσα για CIN III τραχήλου (Παρουσίαση περίπτωσης και ανασκόπηση βιβλιογραφίας).` Ανδρουτσόπουλος Γ., Μιχαήλ Γ., Αντωνάκης Γ., Ραβαζούλα Π., Κουρούνης Γ. Ελεύθερη ανακοίνωση στο 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου, Κέρκυρα, 21-23 Οκτωβρίου 2004.
6. `Ανάδειξη Τραχηλικών Ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών μετά παθολογική κολποσκόπηση: Η εμπειρία ενός τριτοβάθμιου κέντρου.` Κουρούνης Γ., Μιχαήλ Γ., Αντωνάκης Γ., Ανδρουτσόπουλος Γ., Ραβαζούλα Π. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου, Κέρκυρα, 21-23 Οκτωβρίου 2004.
7. `Ανοσοϊστοχημική ανίχνευση του HPV και της έκφρασης των ERBB υποδοχέων σε καρκινώματα τραχήλου μήτρας σε νεαρές γυναίκες.` Ραβαζούλα Π., Ανδρουτσόπουλος Γ., Κουμουνδούρου Δ., Μιχαήλ Γ., Σάνδρης Β., Κουρούνης Γ. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου, Κέρκυρα, 21-23 Οκτωβρίου 2004.
8. `Ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της έκφρασης των πρωτεϊνών ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου σε προκακοήθεις και κακοήθεις βλάβες τραχήλου μήτρας.` Ραβαζούλα Π., Λιάβα Α., Ανδρουτσόπουλος Γ., Ζύλη Π., Μιχαήλ Γ., Κουρούνης Γ. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου, Κέρκυρα, 21-23 Οκτωβρίου 2004.
9. `Ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της έκφρασης των ERBB υποδοχέων σε καρκινώματα μαστού.` Ραβαζούλα Π., Λυκάκη–Καρατζά Ε., Κουμουνδούρου Δ., Μιχαήλ Γ., Ανδρουτσόπουλος Γ., Κουρούνης Γ. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 9<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρίας Μαστολογίας, Αθήνα, 4 – 6 Φεβρουαρίου 2005.



10. 'Χρήση τεχνικών ανάλυσης εικόνας για την μέτρηση χαρακτηριστικών του περι- και μετεμμηνοπαυσιακού ενδομητρίου στην δισδιάστατη υπερηχογραφία.' Μιχαήλ Γ., Σακελλαρόπουλος Φ., Τερζής Γ., Χρυσανθοπούλου Α., Κωσταρίδου Λ., Κουρούνης Γ. Ελεύθερη ανακοίνωση στο 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας, Αθήνα, 8-10 Απριλίου 2005.

11. 'Εναλλακτική αντιμετώπιση αναιμίας στην Γυναικολογική Χειρουργική με μετεγχειρητική χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (r-HuEPO).' Μιχαήλ Γ., Αντωνάκης Γ., Κουρούνης Γ. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας, Αθήνα, 8-10 Απριλίου 2005.

12. 'Image texture analysis of peri- and postmenopausal endometrium in 2D transvaginal sonography.' Karahaliou A., Michail G., Skiadopoulos S., Sakellaropoulos P., Boniatis I., Costaridou L., Kourounis G., Panayiotakis G. Αναρτημένη Ανακοίνωση 1<sup>ο</sup> ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΒΙΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ, Πάτρα 19-20 Μαΐου 2005.

13. 'Ποσοτικός χαρακτηρισμός περι- και μετεμμηνοπαυσιακού ενδομητρίου στην δισδιάστατη υπερηχογραφία με την χρήση τεχνικών ανάλυσης εικόνας.' Μιχαήλ Γ., Καραχάλιου Α., Σκιαδόπουλος Σ., Μπονιάτης Ι., Τερζής Γ., Χρυσανθοπούλου Α., Κωσταρίδου Λ., Σιαμπλής Δ., Κουρούνης Γ. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Πάτρα 25-28 Μαΐου 2006.

14. 'Καρκίνος ενδομητρίου ύστερα από λήψη Ταμοξιφένης: Μια παθολογοανατομική μελέτη.' Ραβαζούλα Π., Ανδρουτσόπουλος Γ., Ζύλη Π, Μιχαήλ Γ., Καρδαμάκης Δ., Κουρούνης Γ. Ελεύθερη Ανακοίνωση στο 10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Πάτρα 25-28 Μαΐου 2006.

15. 'Ανοσοιστοχημική ανίχνευση της έκφρασης των ERBB υποδοχέων σε καρκινώματα μαστού.' Ραβαζούλα Π., Λυκάκη-Καρατζά Ε., Κουμουνδούρου Δ., Μιχαήλ Γ., Ανδρουτσόπουλος Γ., Κουρούνης Γ. Ελεύθερη Ανακοίνωση στο 10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Πάτρα 25-28 Μαΐου 2006.

16. 'Ανοσοιστοχημική ανίχνευση του HPV και της έκφρασης των ERBB υποδοχέων σε καρκινώματα τραχήλου μήτρας σε νεαρές γυναίκες.' Ραβαζούλα Π., Κουμουνδούρου Δ., Ανδρουτσόπουλος Γ., Λιάβα Α., Ζύλη Π, Μιχαήλ Γ., Κουρούνης Γ. Ελεύθερη Ανακοίνωση στο 10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Πάτρα 25-28 Μαΐου 2006.

## Ελληνικές Δημοσιεύσεις

1. 'Καισαρική Τομή ή Κολπικός Τοκετός;' Δεκαβάλας Γ, Μιχαήλ Γ. *Θέματα Μαιευτικής-Γυναικολογίας* 2003; Τόμος ΙΖ, Τεύχος 2: 127-132.

2. 'Ο συνδυασμός Καρβοπλατίνης και Πακλιταξέλης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο και μεταστατικό καρκίνο των ωοθηκών.' Μιχαήλ Γ.,

Καραμούζης Μ., Κούτρας Α., Οικονόμου Γ., Ονιεναδούμ Α., Μακατσώρης Θ., Πέτσας Θ., Βασιλάκος Π., Καλόφωνος Χ.Π., Κουρούνης Γ. *Ελληνική Ογκολογία* 2003; 39: 245-252.

3. `Τραχηλικές Κυτταρολογικές Αλλοιώσεις Ενδοεπιθηλιακής βλάβης χαμηλού βαθμού (LGSIL) και φυσιολογική κολπосκόπηση: Μελέτη Παρακολούθησης` Κουρούνης Γ, Ραβαζούλα Π, Μιχαήλ Γ. *Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας και Μαιευτικής* 2003; 2(3): 249-252.

4. `Ο ρόλος της τριπτορελίνης και της δαναζόλης στη θεραπεία της σχετιζόμενης με ενδομητρίωση υπογονιμότητας.` Αντωνάκης ΓΛ, Γεωργόπουλος ΝΑ, Μιχαήλ ΓΔ, Κουρούνης ΓΣ, Τζιγγούνης ΒΑ. *Ενδομητρίωση* 2004; 2: 6-9.

5. `Σαρκώματα μήτρας: Κλινική παρουσίαση και Υπερηχογραφική απεικόνιση δύο κλινικών περιπτώσεων.` Τερζής Γ., Χρυσανθοπούλου Α., Μιχαήλ Γ., Αντωνάκης Γ., Κουρούνης Γ., Σιαμπλής Δ. *Ελληνική Ακτινολογία* 2006; 37(2) : 190-195.

#### **Παρακολούθηση 7 Διεθνών Συνεδρίων**

#### **Παρακολούθηση 35 Συνεδρίων του Εσωτερικού**