

Anormal Uterin Kanaması Olan Postmenopozal Kadınlara Yaklaşım ve Endometriumun Değerlendirilmesinde Kullanılan Tanı Yöntemlerinin Sistemik Gözden Geçirilmesi

DIAGNOSTIC APPROACH TO POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING AND SYSTEMATIC EVALUATION OF DIAGNOSTIC MODALITIES FOR ENDOMETRIUM

Dr. Tanju PEKİN,^a Dr. Pınar YÖRÜK,^a Dr. Fatih DURMUŞOĞLU^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Özet

Postmenopozal asemptomatik kadınların endometrial patolojiler açısından rutin olarak taranması ve semptomatik kadınların değerlendirilmesinde kullanılacak tanı yöntemleri açısından literatürde fikir birliği mevcut değildir. Bu derlemenin amacı postmenopozal dönemde endometriumun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan tanı yöntemlerini literatürdeki mevcut çalışmalar ışığında tartışmak, bu bilgilere ve klinik tecrübelerimize dayanarak endometrial patolojilerin değerlendirilmesinde bir algoritim yaratmaktır. Postmenopozal dönemde endometrial kaviteyi değerlendirmek için histeroskopi, yüksek hassasiyete sahiptir ve birçok merkezde altın standart olarak kullanılmaktadır. Postmenopozal kanama ile başvuran kadınlarda ilk tercih edilen tanı yöntemi transvajinal ultrasonografi (TVU) olmalıdır. TVU ile anormal endometrial kalınlık (≥ 4 mm) saptandığında; uygun şartlar mevcut ise ofis histeroskopi ile örnekleme, histeroskopinin mevcut olmadığı merkezlerde ise hastanın risk faktörlerine, klinik durumuna ve endometriumun kalınlık değerine göre periyodik TVU ile takip veya konvansiyonel D&C tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium; ultrasonografi; histeroskopi; postmenopoz

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:44-53

Abstract

The need for routine screening of postmenopausal asymptomatic women for endometrial pathologies and the appropriate diagnostic modalities for evaluation of symptomatic women remains controversial. The aim of this review is discuss the widely used diagnostic modalities for endometrial pathologies in postmenopausal women and to create an algorithm for evaluation of endometrial lesions. In postmenopausal period hysteroscopy has high sensitivity for evaluating endometrial cavity and is widely used in many centers as the gold standard modality. In women with postmenopausal bleeding first choice of evaluation is transvaginal ultrasonography (TVU). In case of thick endometrial lining (≥ 4 mm), endometrial sampling with hysteroscopy in appropriate settings is mandatory. In settings where hysteroscopy is not available, periodic follow-up with TVU or D&C according to individual risk factors should be the selected mode of evaluation.

Key Words: Endometrium; ultrasonography; hysteroscopy; postmenopause

A normal uterin kanama her yaştaki kadında, en sık görülen jinekolojik problemlerden biridir. Jinekolojik klinik vizitlerinin yaklaşık %20'si anormal uterin kanama

nedeniyedir,¹ ancak etiyolojik faktörler farklılık gösterdiğinden tanı ve değerlendirme metotları da, hastanın özelliklerine uygun olarak bireyselleştirilmelidir. Yaş, hekimleri kanamanın orijini açısından yönlendiren en önemli faktördür. Menarşta ve perimenopozal dönemde ağır kanamalar anovulasyona bağlı görülebilirken, postmenopozal kanama ile başvuran kadınlarda atrofik endometrium, endometrial polipler ve submüköz myomlar anormal kanama nedeni olabilir. Ancak bu kadınların

Geleş Tarihi/Received: 18.09.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 27.10.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Tanju PEKİN
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İSTANBUL
tanpekin@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

%5-15'inde endometrium kanseri olduğu unutulmamalıdır ve postmenopozal kanama varlığında malignite mutlaka ekarte edilmelidir.

Son yıllardaki teknolojik ilerlemenin yardımıyla tanı yöntemlerinin gelişmesi; endometrial patolojilerin tanınmasında kolay uygulanabilir, anestezi gerektirmeyen, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip tanı yöntemlerini ön plana çıkarmaktadır. Ancak postmenopozal asemptomatik kadınların endometrial patolojiler açısından rutin olarak taranması ve semptomatik kadınların değerlendirilmesinde kullanılacak tanı yöntemleri açısından, literatürde fikir birliği mevcut değildir.

Bu derlemenin amacı postmenopozal dönemde endometriyumun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan tanı yöntemlerini, literatürdeki mevcut çalışmalar ışığında tartışmak, bu bilgilere ve klinik tecrübelerimize dayanarak endometrial patolojilerin değerlendirilmesinde bir algoritma yaratmaktır. Bu amaçla "transvajinal ultrasonografi", "sonohisterografi", "histeroskopi", "dilatasyon küretaj" ve "endometrial patoloji" anahtar kelimeleri kullanılarak Pubmed'de bir yayın taraması yapılmış, bu yayınlar ile uygun referans yayınları incelenmiştir. Takiben, postmenopozal dönemde endometrial patolojilerin tanınması için klinik olarak kullanılan modaliteler ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Ultrasonografi

Son 30 yıllık teknolojik gelişmeler sonucu ultrasonografi, günümüzde jinekolojik muayenenin rutin bir parçası haline gelmiştir. Genellikle jinekolojik muayenede transvajinal ultrasonografi (TVU), transabdominal ultrasonografiye (TAU) tercih edilir, çünkü TVU ile boş mesaneyle inceleme yapılabilir, orta derece obezite değerlendirmeyi etkilemez ve pelvik yapılar çok daha yakın ve doğru şekilde değerlendirilebilir. TVU ile uterusun değerlendirilmesinde en önemli parametre endometrial kalınlık ölçümüdür. Endometrial kalınlık karşılıklı endometrial-myometrial bileşeler arasındaki maksimum mesafedir. Bu ölçüm intrakaviter sıvıyı da içerir ve genellikle fundustan alınır. Hastalar tarafından kolay kabul edilebilirliği, ucuz ve noninvaziv olması ultrasonografik incelemenin diğer tanı yöntemlerine göre avantajlarıdır.

Normal endometriyum olan postmenopozal kadınlarda TVU ile ortalama endometrial kalınlık 3.2-3.9 mm²⁻⁴ olarak ölçülmüştür. Endometrial kanseri olan kadınlarda ise endometrium kalınlığı çok daha değişkendir ve 13.9-21.1 mm arasında olabilir.^{2,4} Endometrial patolojilerin belirlenmesinde endometrial kalınlık ölçümünde hangi değerlerin sınır değer kabul edilmesi gerektiğiyle ilgili farklı görüşler mevcuttur. Bu değerlerin belirlenmesi için büyük hasta popülasyonları ile birçok çalışma yapılmıştır ve kanıta dayalı olarak ≥ 4 / > 4 mm kalınlık değerleri patolojik kabul edilmiştir.

Asemptomatik postmenopozal kadınların endometrial patolojiler açısından TVU ile rutin taraması yapılmalı mıdır? Fleischer ve ark. TVU ile 6 mm sınır değer kabul edilerek taramayı, yüksek negatif prediktif değerine ($> \%99$) rağmen önermemektedir.⁵ Buna rağmen kliniğimizde postmenopozal tüm kadınlara TVU ile rutin tarama uygulanmaktadır ve ≥ 4 mm endometrial kalınlık değeri anormal kabul edilmektedir. Bu yaklaşım hiçbir şikayeti olmayan kadınların, anksiyetesine ve yüksek oranda gereksiz invaziv işleme maruz kalmasına yol açabilir. Ancak Osmer ve ark. endometrial kalınlığı ≥ 4 mm olan asemptomatik postmenopozal kadınlarda endometrium kanseri riskinin %3.5 olduğunu göstermişlerdir³ ve bu düşük bir oran da olsa gerçek bir risktir.

Postmenopozal kanama varlığında patolojik endometriuma rastlama oranları ve hastaya yaklaşım daha farklıdır. Postmenopozal kanaması olan ve endometrial kalınlığı ≥ 5 mm olan kadınlarda endometrial patoloji olma olasılığı oldukça yüksek (%60-80)^{2,6} iken, < 5 mm olan kadınlarda dahi bu olasılık %3-14'dür.^{2,7-9} Postmenopozal semptomatik kadınlarda TVU ile kalınlık ölçümünün kanseri öngörmedeki değerini araştırmak ve uygun sınır değeri belirlemek amacıyla yapılan bir meta-analizde %10 yalancı pozitiflik oranıyla hastaların %63'ü tanınmakta, hastaların %96'sını tanımak için ise %50 gibi yüksek bir yalancı pozitif değer ile karşılaşılmaktadır.¹⁰ Postmenopozal kanaması olan ve endometrial kalınlığı ≥ 5 mm olan kadınların %18.7'sinde, ≥ 4 mm olan kadınların da %12.6'sında³ endometrium kanseri mevcuttur. Düzgün ölçülebilen ve 5 mm'den ince endometri-

umu olan hiçbir kadında endometrium kanseri olmadığını gösteren çok merkezli çalışmalar² bulunmasına rağmen, bu kadınlarda düşük oranda da olsa atrofik zeminde gelişen (%0.6-5 oranında) endometrium kanseri olabilmektedir^{11,12} ve kullanılan ultrasonografik sınır değerler ile bu hastalar tanınamamaktadır. Smith-Bindman ve ark.nın yaptıkları meta-analizde endometrial kalınlık için 5 mm sınır değer olarak kabul edildiğinde, endometrial kanseri olan kadınların %4'ünde normal TVU sonuçları tespit edildiği görülmüştür.¹¹ Diğer bir meta-analizde, Gupta ve ark. ≤ 5 mm sınır olarak kullanıldığında, pozitif test sonucunun kanser riskini %14.0'dan sadece %31.3'e çıkardığı ve negatif test sonucunun da bu riski %2.5'e düşürdüğünü göstermişlerdir. Endometrial kalınlık ölçümünün endometrial patolojileri ekarte etmek için iyi bir yöntem olduğu, ancak endometrial hiperplazi ve kanser tanısında sınırlı prediktif değeri olduğu sonucuna varmışlardır.¹² Postmenopozal kanamalı kadınlarda endometrial kalınlık < 4 mm olanlar ile ≥ 4 mm olanların kanser için rölatif riski 44.5 (%95 G.A., 6.5-320.1) olarak bildirilmiştir.¹³ Endometrial kalınlık sınır değeri daha da düşürüldüğünde (< 4 mm) hassasiyet artarken, pozitif prediktif değerler çok düşmektedir.³

TVU ile tespit edilen kavite içinde homojen dağılmış endometrial kalınlık veya yer kaplayan lezyon şüphesinde ek bir işlemle doku örneği alınmadan tanı kesinleştirilemez ve kesin olarak benign-malign ayırımı yapılamaz. Endometrial örneklemenin hangi koşullarda ve ne zaman önerilmesi gerektiğine dair literatürde farklı görüşler ve farklı klinik yaklaşımlar mevcuttur. Semptomatik postmenopozal kadınlarda yüksek sensitiveye sahip bir test olan ultrasonografi¹¹ kullanılarak, endometrial kalınlığın ≤ 4 mm olduğu durumlarda herhangi bir endometrial patoloji saptanma olasılığı çok düşük olduğu için,² konservatif periyodik takip önerilerek hasta anksiyetesi ve maliyet analizleri açısından gereksiz invaziv işlemlerden %82 oranında kaçınılabılır.⁴ Ancak bu yaklaşım yüksek düzeyde ultrasonografik deneyimi gerektirir ve takibe yüksek hasta uyumu mevcut merkezlerde tercih edilebilir. Bu yaklaşımla endometrium kanseri olan kadınların %4'ünde³ tanı ve tedavinin

geciktiği düşünüldüğü zaman, endometrial kalınlığı ≤ 4 mm olan kadınlara klinik olarak gerekli görüldüğünde, kalınlık > 4 mm saptandığında ise her hastaya tanısal histeroskopi, gerekirse de endometrial örnekleme önerilmelidir.⁷ Ayrıca endometrial kalınlığın, kanser taramasında tanısal değerini saptamak amacıyla yapılan bir literatür derleminde sınır değer üstünde olan kadınlarda bile %50 oranında gereksiz invaziv işlem; yapıldığı¹⁰ sonucu göz önüne alındığında, invaziv tanısal metotların kullanılma sıklığının TVU kullanılarak yeterli düzeyde azaltılmadığı da unutulmamalıdır. Ferrazzi ve ark., 1996 yılında TVU ile endometrial kalınlık ölçümü sonrasında kadının yaşı, vücut kitle indeksi ve endometrial kalınlık değerlerini multivaryant lojistik modeli kullanarak kombine etmişler ve bunun sonucunda semptomatik postmenopozal kadınlarda invaziv prosedür uygulama olasılığının %31 oranında azaldığını bildirmişlerdir.¹⁴ Ancak bu yaklaşım, takip eden yıllarda başka çalışmalarda onaylanmamıştır, ayrıca yüksek vücut kitle indeksi ve yaş belirgin risk faktörleridir ve endometrium kanserinde yüksek riskli kadınları ayırt etmek için bu klinik özelliklere dayalı ekstra matematiksel bir formüle gerek yoktur.

Endometrial kalınlık dışında TVU ile endometrial kavitenin morfolojisi ve hacmi de incelenebilir. TVU ile uterin kavitede kistik görünüm polipoid oluşumlar için prediktiftir. Ancak kombine ultrasonografik analiz (morfoloji, kalınlık ve renkli doppler), kavitede yer kaplayan lezyonların ayırıcı tanısında ve benign-malign ayırımını yapmada yeterince hassas değildir.⁹

TVU'nun en önemli dezavantajı subjektif bir değerlendirme yöntemi olmasıdır. Endometrial kalınlık ölçümü gibi milimetrik bir ölçümün alınmasında ultrasonografistin deneyimli olması oldukça önemlidir. İnterobserver farklılığı tespit etmek amacıyla düzenlenen bir çalışmada,¹⁵ 90 postmenopozal kadından, ultrasonografik açıdan deneyimli ve deneyimsiz hekimler tarafından yapılan 90 çift endometrial kalınlık ölçümü alınmış ve sadece %51'inde 2 ölçüm arasında korelasyon gözlemlenmiştir. Ayrıca bir kadına ait 2 ölçüm arasında ortalama 1.5 mm'lik bir fark tespit edil-

miştir. Postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlık değerinin ortalama 3.2 mm olduğu ve genel olarak ≥ 4 mm'nin patolojik kabul edildiği göz önüne alındığında bu fark oldukça önemlidir.

Literatürde TVU ile endometrial kalınlığın patolojii belirlemedeki hassasiyeti oldukça değişkendir (Tablo 1). Bu farklılığın büyük oranda interobserver farklılıktan veya bu kalınlığı ölçmek için farklı teknikler ve ultrasonlar kullanılmasından kaynaklandığı göz ardı edilmemelidir. Ultrasonografinin endometrial patolojii tespit etmek için yeterince hassas ve evrensel bir yöntem olarak kullanılması için, ultrasonografistin yeterli eğitimi alması ve deneyim kazanmasının şart olduğu da unutulmamalıdır.

Sonohisterografi (Salin İnfüzyon Sonografi; SİS)

SİS; steril şartlarda endometrial kavite içine serum fizyolojik verilerek kavitenin distansiyonu sağlandıktan ve endometrial kavitenin duvarlarında akustik bir pencere oluşturulduktan sonra, ultrasonografi ile kavitenin değerlendirilmesidir. SİS özellikle endometrial kavitede yer kaplayan lezyonların tanınmasında belirgin sensitivite artışına sebep olmuştur.¹⁶ Endometrial kalınlık tek başına TVU ile ölçülebilir, ancak heterojenite ve kalınlığın değerlendirilmesinde SİS daha hassas bir yöntemdir.

Submüköz myomlar SİS ile görünürken, histeroskopide, belirgin distansiyon sonucu kaybolabilir ve yalancı negatif sonuçlara sebep olabilir. Ayrıca histeroskopiyle bu myomların sadece intrakaviter kısmı görülebilir, ancak SİS ile tamamı görülebilir, boyutları ve lokalizasyonu doğru biçimde tespit edilebilir. Bu sebeplerle SİS submüköz myomların ayırıcı tanısında ve tedavinin planlanmasında histeroskopiye oranla daha hassastır.

SİS'in deneyimli ellerde, histeroskopiyle aynı diagnostik doğruluğa sahip olduğunu bildiren çalışmalar olmuştur (Tablo 2).^{16,17} Endometrial patoloji varlığında TVU %36 oranında normal sonuçlar verirken, bu oran SİS ile sadece %2.8'dir ve SİS ile normal bulunan kavite %88 oranında tanıyı kesinleştirir.¹⁸ Normal TVU sonuçları olan kadınlar SİS ile değerlendirildiğinde %14 oranında¹⁹ endometrial patoloji saptanır. Benzer şekilde endometrium kanseri olan ve negatif aspirasyon biopsi sonucu olan kadınların %66'sında²⁰ SİS ile intrakaviter lezyonlar tespit edilebilir.

Premenopozal ve perimenopozal kadınlarda normal endometrial yapılanma SİS'de patolojik olayları taklit edebilir ve özellikle luteal fazda %27 oranında yanlış sonuçlar verebilir.²¹ Ayrıca geniş tabanlı yassı polipler ve intrakaviter pıhtıların varlığı, endometrial hiperplazi/kanser tanısında yalancı

Tablo 1. Postmenopozal kanaması olan kadınlarda TVU ile ölçülen endometrial kalınlığın sensitivite ve spesifisite değerleri.

	Sınır değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	
Fleischer ⁵	≥ 5 mm	80.0	60.0	26.0	94.0	†
Weber ⁶	> 5 mm	94.0	48.0	69.0	87.0	‡
Garuti ⁷	> 4 mm	95.1	54.8	63.7	-	‡
	> 8 mm	83.8	81.3	79.4	-	‡
Cacciatore ⁸	> 5 mm	95.7	45.5	64.7	-	‡
Conoscenti ⁹	> 4 mm*	69.3	82.7	74.1	72.1	‡
	> 4 mm*	55.0	96.1	68.7	93.2	†
	> 4 mm	95.2	49.9	57.3	93.5	†
Gull ¹³	> 4 mm	100.0	60.0	25.0	100.0	†
Ferrazzi ¹⁴	> 4 mm	98.0	-	-	99.0	†
Schwarzler ¹⁶	> 5 mm	67.0	89.0	88.0	71.0	‡
Litta ⁴⁷	≥ 4 mm	55.6	49.7	83.3	98.1	‡

* Endometriyal kalınlık ile beraber diğer ultrasonografik özellikler kullanılarak

PPD: Pozitif prediktif değer; NPD: Negatif prediktif değer

† Endometriyum kanserini tanımak için

‡ Endometriyum patolojilerini tanımak için

Tablo 2. Anormal uterin kanaması olan kadınlarda SİS'in sensitivite ve spesifite değerleri.

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	
Schwarzler ¹⁶	87.0	91.0	92.0	86.0	‡
Widrich ¹⁷	96.0	88.0	-	-	‡
Guven ³²	81.0	73.0	83.0	70.0	‡
de Kroon ⁴⁸	95.0	88.0	-	-	‡
Dubinsky ⁴⁹	89.0	46.0	16.0	97.0	†

PPD: Pozitif prediktif değer; NPD: Negatif prediktif değer

† Endometriyum kanserini tanımak için

‡ Endometriyum patolojilerini tanımak için

pozitifliğin en önemli sebepleridir. Endometriyumun etkin olmadığı postmenopozal dönemde ise SİS'in tanısal doğruluk oranları daha yüksektir ve negatif prediktif değeri %100'dür.²² Bunun sebebi; SİS'le endometrial kanserli olguların sadece %40'ı tanınmasına rağmen, hepsinde örnekleme gerektirecek bir anormallik (atipik hiperplazi ve/veya kanser odakları olan normal görünümlü polipler) saptanması ve dolayısıyla yalancı negatiflik oranının sıfır olmasıdır.²³ SİS'te endometrial hiperplazi ve kanser bulguları nonspesifik (difüz ya da fokal endometrial kalınlık) olduğundan, endometrial hiperplazi/kanser polipleri taklit edebileceğinden veya benign görünen poliplerde atipik hiperplazi veya kanser odakları bulunabileceğinden, görülen her türlü fokal endometrial anormallikte doku biopsisi alınmalıdır. Buna ek olarak; malign lezyonları tanımak için SİS'de kavitede distansiyon zorluğu da bir kriter olarak kullanılabilir. Bu kadınlarda normal distansiyonu olan kadınlara göre malignite riski 7 kat artmıştır ve bu kadınların 2/3'ünde malignite tespit edilmiştir.²⁴ Ancak SİS'de kavitede distansiyon zorluğu için tanımlanmış kriterler mevcut değildir, oldukça subjektif bir değerlendirmedir ve dolayısıyla rutin taramada klinik bir anlamı yoktur.

SİS postmenopozal dönemde TVU ve aspirasyon biopsisine oranla intrakaviter lezyonların tespitinde daha hassas bir testtir ve yüksek tanısal doğruluk oranları vardır.^{19,20} Ancak invaziv bir işlemdir ve hastaya ofis histeroskopiyle benzer rahatsızlığı vermesine²⁵ rağmen, doku tanısı alınmaması ve ayırıcı tanıda sınırlı değere sahip olması sebebiyle günümüzde klinik kullanımdaki önemini yitirmektedir.

Endometrial Örnekleme

Dilatasyon ve küretaj (D&C) anormal veya postmenopozal kanamada kullanılan en eski tanı metodudur. Günümüzde anestezi gerektirmeyen, kolay kullanılabilen, ince endometrial biyopsi kateterlerin yardımıyla, konvansiyonel D&C'yle benzer doğruluk oranları elde edilebilmektedir. Endometrial fırça biopsisi ve aspirasyon biopsisi poliklinik şartlarında güvenilir testlerdir. Yeterli örneklerde fırça biopsisi için atipi tanısı bulunduğu kanser tanısında %100 sensitivite, %96 spesifite;²⁶ aspirasyon biopsisi için ise %89.6 sensitivite ve %100 spesifite mevcuttur.²⁷ Ancak postmenopozal kadınlarda konvansiyonel D&C tercih edilmelidir, çünkü yaşın ilerlemesiyle birlikte aspirasyon biopsisinin yetersizliği artmaktadır.²⁸ Postmenopozal dönemde Pipelle ve D&C sonuçları ancak %79 oranında benzer bulunabilmiştir.²⁸ Özellikle yüksek riskli hastalarda ofis biopsi sonucunun negatif olması tatmin edici değildir ve D&C veya histeroskopik örnekleme endikasyondur.²⁸

D&C'nin endometrial hiperplazi ve kanser tanısında yalancı negatiflik oranı %2-6'dır ve bu durum ofis metotları için de geçerlidir.²⁹ Bu yalancı negatiflik oranları; endometrial örneklemenin fokal lezyonları kaçırma olasılığının oldukça yüksek olmasına bağlıdır.^{30,20} Görüntüleme teknikleri kullanılmadan yapılan endometrial örnekleme, fokal lezyonları %18 oranında kaçırabilir.³⁰ Ayrıca D&C'nin kör bir işlem olması nedeniyle kavitenin tamamını örnekleme mümkün olamamaktadır. Histerektomiden hemen önce yapılan D&C ile hastaların %16'sında kavitenin < 1/4'ü, %60'ında < 1/2'si, %84'ünde ise < 3/4'ünün örneklenebildiği gösterilmiştir.²⁹ Benzer bir çalışmada Stovall ve ark. histerektomi öncesi yapılan D&C ile %5.7 oranında hiperplazi ve kanser teşhisinin konamadığını göstermişlerdir.³¹

Kör endometrial biopsinin, USG ile kombine olsa bile kavitenin temsili bir örneği olacağına güvenilemez. Günümüzde histeroskopinin yaygınlaşması ve rutin olarak kullanılması sonucu endometriyumun değerlendirilmesindeki en eski yöntem olan D&C, altın standart olmaktan uzaktır.

Histeroskopi

Histeroskopi; kavitenin tamamını gözlemek ve fokal lezyonları tanımak için, gaz veya sıvı bir materyal ile distansiyon sonucu, bir optik yardımıyla uterin kavitenin oldukça yüksek sensitivite ve spesifite ile değerlendirilmesidir. Günümüzde endometrial patolojileri değerlendirmede altın standart³² tanı yöntemi olarak tanımlanmaktadır. Ofis ortamında uygulanabilen histeroskopi sayesinde endometrial patolojilerin direkt gözlemlenmesi değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir ve direkt gözlem altında alınan biyopsilerle, örnekleme hataları da minimuma indirilmiştir. Fokal veya kornual lezyonların tanınmasında D&C'ye üstündür³² ve tanısal doğruluğu artırır.

1980'lerin başından itibaren teknolojik ilerlemelerin yardımıyla anestezi ihtiyacı giderek azalmış ve histeroskopi gerçek bir ofis prosedürü haline gelmiştir. Downes ve al-Azzawi, vizüel analog skalası (0= ağrısız, 10= olabilecek en kötü ağrı) kullanarak yaptıkları prospektif çalışmada postmenopozal kadınlarda ofis histeroskopi (6 mm) ve vabra küretiyle endometrial örnekleme, hasta ağrısı ve kabul edilebilirliği açısından karşılaştırmışlardır. Ağrı skoru kadınların %70'inde 5'in altında bildirilmiştir.³³ Dolayısıyla ofis histeroskopi; lokal anestezi ile veya anestezi olmaksızın ofis şartlarında tekrarlanarak uygulanabilecek bir yöntemdir.

Retrospektif olarak tanısal histeroskopinin incelendiği bir çalışmada, özellikle premenopozal kadınlarda histeroskopik hiperplazi tanısının ancak yarısının histolojik olarak doğrulanabildiği kaydedilmiştir.³⁴ Bunun sebebi; SİS'e benzer şekilde premenopozal kadınlarda özellikle luteal fazda endometrial yapılanmanın, histeroskopide yanıtıcı olabilmesi ve hiperplaziyi taklit etmesidir. Premenopozal dönemde endometrial polipleri tanımda TVU, SİS ve histeroskopinin pozitif prediktif değerleri sırasıyla %69, %78 ve %81'dir.³⁴ Postmenopozal dönemde ise TVU ve SİS ile poliplerin sadece %24'ü tanınırken, histeroskopiyle %70'i tanınabilir. TVU, SİS ve D&C gibi modaliteler premenopozal dönemde tanısal histeroskopilerin sayısını %71.5 oranında düşürürken, postmenopozal dönemde bu oran sadece %40'dır.³⁴ Sonuç olarak, postmenopozal dö-

nemde endometrial kaviteyi değerlendirmek için histeroskopi yüksek hassasiyet değerlerine sahiptir (Tablo 3) ve bir çok merkezde altın standart olarak kullanılmaktadır.

Histeroskopide en önemli problemlerden biri; işlem esnasında kullanılan basınç nedeniyle endometrial hücrelerin transtubal yayılımıdır. Postmenopozal semptomatik kadınlarda endometrium kanseri varlığında, tanı amaçlı histeroskopi ile kanser hücrelerinin batın içine yayılım gösterebileceği ve hastalığın evresini iatrojenik olarak arttırabileceğini öne süren olgu sunumları olmuştur.³⁵ Bu konuyla ilgili prospektif randomize çalışmalar etik olmadığından, mevcut bilgiler olgu sunumları, in vitro çalışmalar ve retrospektif analizlerle sınırlıdır ve bunların sonuçları da çelişkilidir. Retrospektif bir analizde histeroskopi (150 mmHg, serum fizyolojik) sonrası endometrium kanseri tanısı almış kadınlarda histeroskopi geçirmemiş olanlar ile benzer sağkalım oranları bildirilmiştir.³⁶ Düşük basınçla yapılan histeroskopik biopsi (70 mmHg) ile veya D&C ile endometrium kanseri tanısı almış kadınların retrospektif incelenmesinde, mikroskopik ekstrasuterin yayılım açısından modaliteler arasında fark tespit edilmemiştir.³⁷ In vitro bir çalışmada ise endometrium kanseri nedeniyle laparotomi yapılan kadınların histerektomi spesmenine 150 mmHg ile histeroskopi yapılarak %83 oranında transtubal sıvı geçişi, %71 oranında da malign endometrial hücre geçişi izlenmiştir. Bu hücreler, takiben periton benzeri bir maddeye tutturulmuş ve %42'sinin canlı olduğu gösterilmiştir.³⁸ Ancak in vitro şartlardaki histeroskopide, yüksek basınçlar kullanıldığı ve kanser hücrelerinin in vivo davranışlarının farklı olabileceği unutulmamalıdır.

Tablo 3. Postmenopozal kanaması olan kadınlarda histeroskopik değerlendirmenin sensitivite ve spesifite değerleri.

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	
Garuti ⁷	96.5	93.6	92.6	-	‡
Cacciatore ⁸	86.9	91.7	-	-	‡
Schwarzler ¹⁶	90.0	91.0	92.0	89.0	‡

PPD: Pozitif prediktif değer; NPD: Negatif prediktif değer

‡ Endometriyum patolojilerini tanımak için

Prospektif olarak düzenlenen ve benign endometrial patolojiler nedeniyle histerektomi geçiren kadınlarda peroperatif yapılan histeroskopide, distansiyon için serum fizyolojik veya CO₂ kullanılmasını endometrial hücrelerin batına geçişi açısından karşılaştıran bir çalışmada ise; bütün çalışma grubunun %25'inde endometrial hücre geçişi izlenirken, distansiyon maddesi açısından bir fark gözlenmemiştir.³⁹

Malign hücrelerin in vivo davranış biçimleri halen net olarak bilinmemektedir. Bu hücrelerin iatrojenik transtubal yayılımının hastalığın seyrine ve sağkalıma olumsuz etkisi olduğunu mevcut bilgiler ışığında söylemek mümkün olmadığı gibi, benzer şekilde histeroskopi dışındaki tanı modaliteleri ile bu iatrojenik yayılımın gerçekleşmediğini söylemek de mümkün değildir. Ayrıca tubal sterilizasyon yapılmış endometrium kanseri olan kadınlarda rastlanan pozitif sitoloji, hastalığın yayılımında lenfatik kanalların veya multifokal hastalık tezinin de önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Postmenopozal Dönemde Endometriumu Etkileyen Özel Durumlar

Tamoksifen

Tamoksifen kullanan kadınlar; endometrial polip, hiperplazi, kanser ve subendometrial kistler gelişimi açısından daha risklidir. TVU bulguları non-spesifiktir; kalın, irregüler ve kistik bir görünüm vardır.

Bu kadınların değerlendirilmesinde TVU, SİS ve histeroskopi ile literatürde değişik sensitivite

(%34.8-%100) ve spesifite (%56-%96) değerleri mevcuttur (Tablo 4).^{25,40-42}

SİS ile kalınlık ve polipoid lezyonların varlığını bağımız 2 değişken olarak kullanan lojistik regresyon modeline göre %100 sensitivite ve %84 spesifite tespit edilmiştir.⁴⁰ Tamoksifen kullanan kadınlarda SİS ile endometrial poliplerin teşhisinde biopsiye oranla çok daha yüksek sensitivite (%4'e karşı %100) oranları mevcuttur.⁴³ Endometrial kalınlığı > 8 mm olan kadınlarda SİS; %100 sensitivite ve %95 pozitif prediktif değere,⁴⁰ > 6 mm olan kadınlarda ise %90 sensitivite ve %79 spesifite değerine sahiptir.⁴¹ Ancak tamoksifen kullanımı yüksek oranda endometrium kanseriyle ilişkili olduğundan SİS ile lezyon tespit edildiğinde örnekleme yapılmadan tanı kesinleştirilemez. Sadece endometrial kalınlığı > 8 mm olan kadınlarda SİS yapıldığında dahi bu işlemde minimum fayda görürler çünkü bu kadınların %67'den fazlasında endometrial örnekleme gerekir.⁴⁴ Ayrıca tamoksifen alan asemptomatik kadınlarda TVU ile > 4 mm endometrial kalınlık tespit edildiğinde histeroskopik gözlem SİS'e oranla daha yüksek doğruluk oranlarına sahiptir (%85'e karşı %100).²⁵

Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Endometrial kalınlık; siklik hormon replasman tedavisi (HRT) kullanan kadınlarda ortalama 3.6 mm; kontinue HRT kullanan kadınlarda ise ortalama 3.2 mm'dir⁴⁵ ve HRT kullanımı endometrial kalınlığı anlamlı şekilde arttırır. Ancak bu artış patolojik değildir ve özellikle tedavinin ilk 6 ayın-

Tablo 4. Tamoksifen kullanan kadınlarda çeşitli tanı yöntemlerinin (SİS, histeroskopi, TVU) sensitivite ve spesifite değerleri.

	Modalite	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	
Garuti ²⁵	SİS	85.7	83.3	66.0	93.7	‡
	HS	100.0	94.1	100.0	97.8	‡
Tepper ⁴⁰	SİS	100.0	100.0	95.5	100.0	‡
Fong ⁴¹	> 6 mm	85.1	55.7	-	-	‡
	SİS	89.7	79.2	-	-	‡
Duffy ⁴²	> 3 mm	78.3	56.0	15.1	96.3	‡
	> 5 mm	34.8	79.6	14.6	92.4	‡
	HS	91.3	96.6	72.4	99.1	‡

SİS: Salin infüzyon sonografi; HS: Histeroskopi

PPD: Pozitif prediktif değer; NPD: Negatif prediktif değer

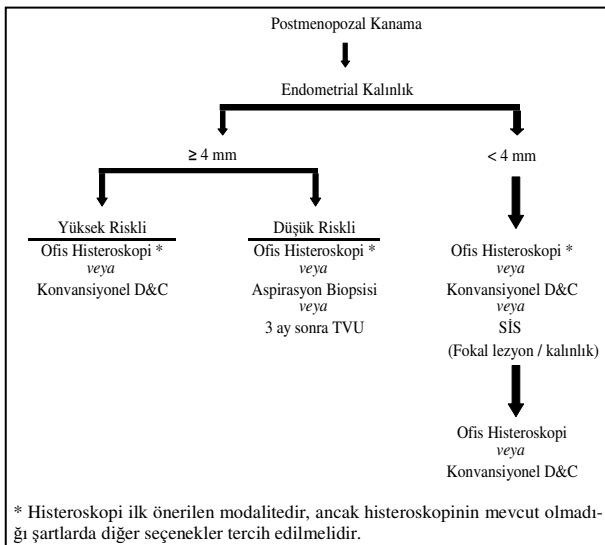
‡ Endometriyum patolojilerini tanımak için

da görülür.⁴⁶ HRT kullanan ve asemptomatik olan kadınlarda TVU ile endometrial kalınlık sınır değeri 8 mm kabul edilmelidir ve bu değerin üzerinde; hastanın isteği göz önüne alınarak 3 ay sonra TVU ile takip veya endometrial örnekleme önerilmelidir.

Sonuç

Literatürdeki mevcut bilgilerin ışığında klinik tecrübelerimize de dayanarak oluşturulan algoritım Şekil 1’de görülmektedir.

SİS; ilk klinik kullanıma girdiğinde oldukça ilgi toplamış ve yaygın kullanılmış bir tekniktir. Ancak anestezi gerektirmese de invaziv bir işlem olması ve hastaya minimal de olsa rahatsızlık vermesine rağmen doku tanısı alınmaması ve malignitenin ekarte edilememesi en büyük dezavantajıdır. SİS ile hastanın rahatsızlığı ve işlem süreleri ofis histeroskopi ile benzerdir. SİS ile ancak kavitedeki düzensizlik, kalınlaşma ve yer kaplayan lezyonlar tespit edilebilir. Her ne kadar kontür düzensizlikleri, şekil, boyut ve morfolojik özellikleri ayırıcı tanıda yardımcı olsa da, benign görünümlü poliplerde mikroskopik kanser odaklarına rastlanması oldukça sık bir durumdur ve endometrial lezyonlarda maligniteyi ekarte etmek için doku tanısı esastır. Ayrıca ofis histeroskopiyle direkt gözlem yapılarak lezyonlar tanınabilmekte ve biopsi alınabilmektedir.



Şekil 1. Postmenopozal kanaması olan kadınların değerlendirilmesi için önerilen algoritım.

Postmenopozal kanama ile başvuran kadınlar- da ilk tercih edilen tanı yöntemi TVU olmalıdır.

TVU ile anormal endometrial kalınlık (≥ 4 mm) saptandığında uygun şartlar mevcut ise ofis histeroskopi ile örnekleme, histeroskopinin mevcut olmadığı merkezlerde ise hastanın risk faktörlerine, klinik durumuna ve endometriumun kalınlık değeri- ne göre periodik TVU ile takip veya konvansiyonel D&C tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Nesse RE. Abnormal vaginal bleeding in perimenopausal women. *Am Fam Physician* 1989;40:185-92.
2. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1488-94.
3. Osmer R, Volksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? *Lancet* 1990;335:1569-71.
4. Botsis D, Kassanos D, Pyrgiotis E, Zourlas PA. Vaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1992;19:189-92.
5. Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:70-5.
6. 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.
7. Garuti G, Sambruni I, Cellani F, Garzia D, Alleva P, Luerti M. Hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in postmenopausal women with uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;65:25-33.
8. Cacciatore B, Ramsay T, Lehtovirta P, Ylostalo P. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:413-6.
9. Conoscenti G, Meir YJ, Fischer-Tamaro L, et al. Endometrial assessment by transvaginal sonography and histological findings after D & C in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:108-15.
10. 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.
11. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280:1510-7.
12. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:799-816.

13. 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.
14. Ferrazzi E, Torri V, Trio D, Zannoni E, Filiberto S, Dordoni D. Sonographic endometrial thickness: A useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. An Italian multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:315-21.
15. Karlsson B, Granberg S, Ridell B, Wikland M. Endometrial thickness as measured by transvaginal sonography: Interobserver variation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:320-5.
16. Schwarzler P, Concin H, Bosch H, et al. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:337-42.
17. Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, Collins RL. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1327-34.
18. Bree RL, Bowerman RA, Bohm-Velez M, et al. US evaluation of the uterus in patients with postmenopausal bleeding: A positive effect on diagnostic decision making. *Radiology* 2000;216:260-4.
19. Laifer-Narin S, Ragavendra N, Parmenter EK, Grant EG. False-normal appearance of the endometrium on conventional transvaginal sonography: Comparison with saline hysterosonography. *Am J Roentgenol* 2002;178:129-33.
20. Dubinsky TJ, Parvey HR, Gormaz G, Curtis M, Maklad N. Transvaginal hysterosonography: Comparison with biopsy in the evaluation of postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 1995;14:887-93.
21. Wolman I, Groutz A, Gordon D, Kupferminc MJ, Lessing JB, Jaffa AJ. Timing of sonohysterography in menstruating women. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48:254-8.
22. Williams CD, Marshburn PB. A prospective study of transvaginal hydrosonography in the evaluation of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:292-8.
23. Bernard JP, Lecuru F, Darles C, Robin F, de Bievre P, Taurelle R. Saline contrast sonohysterography as first-line investigation for women with uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:121-5.
24. 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 > 5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:157-62.
25. Garuti G, Cellani F, Grossi F, Colonnelli M, Centinaio G, Luerti M. Saline infusion sonography and office hysteroscopy to assess endometrial morbidity associated with tamoxifen intake. *Gynecol Oncol* 2002;86:323-9.
26. Wu HH, Casto BD, Elsheikh TM. Endometrial brush biopsy. An accurate outpatient method of detecting endometrial malignancy. *J Reprod Med* 2003;48:41-5.
27. Tansathit T, Chichareon S, Tocharoenvanich S, Dechsukhum C. Diagnostic evaluation of Karman endometrial aspiration in patients with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31:480-5.
28. Milojkovic M, Hrgovic Z, Maass N, et al. Assessment of reliability endometrial brush cytology in detection etiology of late postmenopausal bleedings. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269:259-62.
29. Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975;45:537-41.
30. Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK, Snyder JR, Schwartz LB. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:102-8.
31. Stovall TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1989;73:405-9.
32. Guven MA, Bese T, Demirkiran F. Comparison of hydrosonography and transvaginal ultrasonography in the detection of intracavitary pathologies in women with abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:57-63.
33. Downes E, al-Azzawi F. How well do perimenopausal patients accept outpatient hysteroscopy? Visual analogue scoring of acceptability and pain in 100 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;48:37-41.
34. Cepni I, Ocal P, Erkan S, et al. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography and hysteroscopy in the evaluation of uterine cavity pathologies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:30-5.
35. Rose PG, Mendelsohn G, Kornbluth I. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;71:145-6.
36. Obermair A, Geramou M, Gucer F, et al. Impact of hysteroscopy on disease-free survival in clinically stage I endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:275-279.
37. Selvaggi L, Cormio G, Ceci O, Loverro G, Cazzolla A, Bettochi S. Hysteroscopy does not increase the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:223-7.
38. Arikan G, Reich O, Weiss U, et al. Are endometrial carcinoma cells disseminated at hysteroscopy functionally viable? *Gynecol Oncol* 2001;83:221-6.
39. 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.
40. Tepper R, Beyth Y, Altaras MM, et al. Value of sonohysterography in asymptomatic postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1997;64:386-91.
41. Fong K, Kung R, Lytwyn A, et al. Endometrial evaluation with transvaginal US and hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. *Radiology* 2001;220:765-73.
42. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: Baseline endometrial sub-protocol data on the effectiveness of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy. *Hum Reprod* 2005;20:294-301.

43. Hann LE, Kim CM, Gonen M, Barakat R, Choi PH, Bach AM. Sonohysterography compared with endometrial biopsy for evaluation of the endometrium in tamoxifen-treated women. *J Ultrasound Med* 2003;22:1173-9.
44. Schwartz LB, Snyder J, Horan C, Porges RF, Nachtigall LE, Goldstein SR. The use of transvaginal ultrasound and saline infusion sonohysterography for the evaluation of asymptomatic postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:48-53.
45. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995;273:199-208.
46. Ylostalo P, Granberg S, Backstrom AC, Hirsjarvi-Lahti T. Uterine findings by transvaginal sonography during percutaneous estrogen treatment in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;23:313-7.
47. Litta P, Merlin F, Saccardi C, et al. Role of hysteroscopy with endometrial biopsy to rule out endometrial cancer in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Maturitas* 2005;50:117-23.
48. de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2003;110:938-47.
49. 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.