

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“
Медицински факултет-Скопје
Клиника за гинекологија и акушерство



Ирена Алексиоска Папестиев

**ОДРЕДУВАЊЕ РИЗИК
ОД ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ КАЈ
ПАЦИЕНТКИ СО ЕНДОМЕТРИЈАЛНА ЛЕЗИЈА:
СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-Д БАЗИРАН
НА АНАМНЕСТИЧКИ, КЛИНИЧКИ,
УЛТРАСОНОГРАФСКИ И ЛАБОРАТОРИСКИ
ПАРАМЕТРИ**

- докторска дисертација -

ментор
Проф. д-р **Владо Јанески**

Скопје, 2018

Оваа докторска дисертација ја посвеќувам на четворица личности, кои даваат смисловна свеслина на моето посвоење.

На моите родители Марија и Љубен, кои со еднаставна лесноста вложија ѓолку сериозен напор во моето воспитување и наобразба, изградувајќи ме во личност каква што сум. Луѓе, кои ѓивко низ години ме подаруваат неизмерна ѓубов и внимание и ме научија како да го споделувам искуството со другите.

На мојот живоѓен сопаѓник Васил, мојата челична и неуморна поддршка, кој е секогаш ѓука да ме охрабри, искриѓикува, да ме насмеа и да ми помогне да ја надминам и онаа препрека која изгледа несовладлива. Личност со која, полека но сигурно се искачуваме по ѓѓрмните насоки во живоѓот.

На мојата ќерка Софија, моето најголемо досѓигнување, која комплетно ми го промени погледот кон живоѓот и која е доволно само да ја допреш, за сеѓа грубост на својот да ја преѓвори во чиста и невина енергија.

Благодарносѝ на проф. Д-р Владо Јанески, за безкомпромиснаѝа поддршка и корисниѝе сугесѝии шѝо ми ги укажа како менѝор и учѝел.

Благодарносѝ на проф д-р Весна Анѝовска за идејаѝа и научниѝе насоки кои ми ги дава во ѝек на моеѝо едуцирање.

Благодарносѝ на Проф д-р Никола Оровчанец за помошѝа при сѝаѝисѝичкаѝа обрабоѝка на подаѝоциѝе.

Благодарносѝ на моиѝе професори проф д-р Марјан Сѝојовски и проф. д-р. Глигор Димѝиров за сѝручнаѝа едукација шѝо ми ја пружија во ѝек на мојаѝа едукација.

Голема благодарносѝ за целиоѝ колекѝив на Клиникаѝа за гинекологија и акушерсѝво за пожрѝвуваносѝа и несебичнаѝа грижа на пациенѝкиѝе.

Содржина

<i>Резиме</i>	I
<i>Abstract</i>	IV
Употребувани кратенки	IX
1. ВОВЕД	1
1.1. ДЕФИНИЦИЈА И ЕПИДЕМИОЛОГИЈА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛНИОТ МАЛИГНИТЕТ	1
1.2 ФИЗИОЛОГИЈА НА ЕНДОМЕТРИУМОТ	5
1.2.1 МЕНСТРУАЛНА ФАЗА	6
1.2.2 ПРОЛИФЕРАЦИСКА ФАЗА	6
1.2.3 СЕКРЕТОРНА ФАЗА	7
1.3 ПАТОЛОШКИ ПРОМЕНИ НА ЕНДОМЕТРИУМОТ	8
1.3.1 БЕНИГНИ ЛЕЗИИ НА ЕНДОМЕТРИУМОТ	9
1.3.1.1. Ендометријален полип - <i>Polypos endometrii</i>	9
1.3.1.2 – а Ендометријална хиперплазија - <i>Hyperplasia endometrii</i>	11
1.3.1.2 – б Ендометријална инјраепийелна неоплазија (ЕИН)	11
1.3.1.3 Ајрофичен ендометриум – <i>Endometrium atrophicans</i>	11
1.3.2 МАЛИГНИ ПРОМЕНИ НА ЕНДОМЕТРИУМОТ-ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ (ЕМ)	11
1.3.2.1. Ендометријален карцином (ЕК) - <i>Carcinoma endometrii</i>	13
1.3.2.2. Саркоми на утерусот	14
2. МОТИВ И ЦЕЛИ	29
2.1 МОТИВ	29
2.2 ЦЕЛИ	30
2.3 ХИПОТЕЗА	31
3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ	32
3.1 ИСПИТАНИЦИ	32
3.1.1 ПРВАТА ГРУПА - иследувана група А:	32
3.1.1 а. Инклузиони критериуми за група А:	32
3.1.1.б. Ексклузиони критериуми за група А:	33
3.1.2. ВТОРАТА ГРУПА-иследувана група Б	33
3.1.2 а. Инклузиони критериуми за група Б:	33
3.1.2 б. Ексклузиони критериуми за група Б:	33
3.1.3 КОНТРОЛНА ГРУПА	33
3.1.3 а. Инклузиони критериуми за контролна група:	33
3.1.3 б. Ексклузиони критериуми за контролна група:	33
3.2 УПОТРЕБУВАНА АПАРАТУРА ПРИ ДИЈАГНОСТИЧКАТА ПОСТАПКА	34
3.3 ИЗВЕДУВАЊЕ НА ПРОЦЕДУРИТЕ	34
3.3.1 АНАМНЕЗА	34
3.3.2 ОПШТ И ГИНЕКОЛОШКИ ПРЕГЛЕД	35
3.3.3 УЛТРАСОНОГРАФСКО И ДОПЛЕР ИСПИТУВАЊЕ	35
3.3.4 КЛИНИЧКИ ПРЕГЛЕД	36
3.3.5. ФРАКЦИОНИРАНА ЕКСПЛОРАТИВНА КИРЕТАЖА	37
3.3.6. ХИСТЕРОСКОПИЈА	37
4. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИ	43

5. РЕЗУЛТАТИ	44
5.1. ОДРЕДУВАЊЕ НА CUT-OFF ВРЕДНОСТА И ДИЈАГНОСТИЧКАТА ВРЕСНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-Д	45
5.2. ОДРЕДУВАЊЕ НА ДИЈАГНОСТИЧКАТА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-1 & РЕМ-РИ & РЕМ-Д ЗА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ	46
5.2.1 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-1	46
5.2.2 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-РИ	47
5.2.3 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-Д	48
5.3. СПОРЕДБА НА ДИЈАГНОСТИЧКАТА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-Д СО ДИЈАГНОСТИЧКАТА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМИТЕ РЕМ-1 И РЕМ-РИ	50
5.4. ПРЕДИКЦИЈА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ / СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-1 & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-РИ & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-Д	51
5.5. ГРУПА А - ПАЦИЕНТКИ СО УТЕРУСНО КРВАВЕЊЕ И МАЛИГНА & БЕНИГНА ПРОМЕНА НА ЕНДОМЕТРИУМОТ	53
5.5.1 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-1	53
5.5.2 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-РИ	54
5.5.3 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-Д	55
5.5.4 ПРЕДИКЦИЈА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ / СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-1 & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-РИ & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-Д	57
5.6. ГРУПА Б - ПАЦИЕНТКИ СО ДЕБЕЛИНА НА ЕНДОМЕТРИУМОТ НАД 4 ММ И МАЛИГНА & БЕНИГНА ПРОМЕНА НА ЕНДОМЕТРИУМОТ	58
5.6.1 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-1	58
5.6.2 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-РИ	60
5.6.3 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-Д	61
5.6.4 ПРЕДИКЦИЈА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ / СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-1 & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-РИ & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-Д	62
5.7. КОНТРОЛНА ГРУПА – ПАЦИЕНТКИ ВО ПОСТМЕНОПАУЗАЛЕН ПЕРИОД, КАЈ КОИШТО НЕМА УТЕРУСНО КРВАВЕЊЕ НИТУ УЛТРАЗВУЧЕН НАОД НА ДЕБЕЛИНА НА ЕНДОМЕТРИУМ НАД 4 ММ	63
5.7.1. ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-1	63
5.7.2 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-РИ	64
5.7.3 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-Д	66
5.7.4 ПРЕДИКЦИЈА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ / СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-1 & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-РИ & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-Д	67
5.8. ОДРЕДУВАЊЕ РИЗИК ОД ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ КАЈ ПАЦИЕНТКИ СО ЕНДОМЕТРИЈАЛНА ЛЕЗИЈА-РЕМ-Д СКОРИНГ СИСТЕМ	68
5.8.1 ВОЗРАСТ & ХИСТОПАТОЛОШКИ НАОДИ НА ПАЦИЕНТКИТЕ	68
5.8.2 АНАМНЕЗА	70
5.8.3 КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ	73
5.8.4 ЛАБОРАТОРИСКА АНАЛИЗА	79
5.8.5 УЛТРАЗВУЧНА ЕВАЛУАЦИЈА	81
5.8.5.1 Дебелина на ендометриумот	81
5.8.6.2 Морфолошки карактеристики на ендометриумот	82
5.8.6.2.1 Регулаторност	82
5.8.6.2.2 Ехогеност	83
5.8.7 ДОПЛЕР ИСПИТУВАЊЕ	84
5.8.8 ПРЕДИКЦИЈА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ	90
5.8.8.1 Анамнеза	90
5.8.8.2 Клинички податоци	91
5.8.8.3 Лабораториска анализа	93
5.8.8.4 Ултразвучна евалуација	94
5.8.8.5 Доплер испитување	95

5.8.9 ПРЕДИКЦИЈА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ / ПАРАМЕТРИ ОД СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-Д СО НАЈЈАКО ВЛИЈАНИЕ ЗА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН КАРЦИНОМ	97
5.8.10. СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-1 & РЕМ-РИ & РЕМ-Д / СТАДИУМ & ГРАДУС	99
6. ДИСКУСИЈА	103
7. ЗАКЛУЧОК	136
8. ИМПЛИКАЦИЈА ВО ПРАКСА	137
Референци	140

ОДРЕДУВАЊЕ РИЗИК ОД ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ КАЈ ПАЦИЕНТКИ СО ЕНДОМЕТРИЈАЛНА ЛЕЗИЈА: СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-Д БАЗИРАН НА АНАМНЕСТИЧКИ, КЛИНИЧКИ, УЛТРАСОНОГРАФСКИ И ЛАБОРАТОРИСКИ ПАРАМЕТРИ

Резиме

Вовед: Ендометријалниот малигнитет, претставува најчестиот малигнитет на женскиот генитален тракт. Се јавува за време на репродуктивниот, перименопаузалниот, но најчесто се дијагностицира во постменопаузалниот период на жената. Повеќе од 90% од пациентките се над 50-годишна возраст, а само кај 20-25% се дијагностицира во предменопаузален период. GLOBACON ја објавил инциденцата на ЕМ за 2012 година. Според овие податоци, инциденцата на ЕМ во Македонија во 2012 година изнесувала 29/100000 жени, со што Македонија се наоѓа на високото второ место во светот. Она што посебно загрижува е зголемената инциденца на смртност во последните две декади од овој тип на малигнитет. Доколку истиот се дијагностицира во првиот стадиум, има одлична стапка на преживување. Најчест симптом кај пациентките заболени од ЕМ, претставува абнормалното утерино крвање и истиот се јавува кај околу 90% од пациентките заболени од него. Инциденцата на ЕМ, кај пациентки во постменопаузалниот период, кај кои има утерино крвање, варира од 1-24% во зависност од присуството на дополнителните ризик фактори за ендометријален малигнитет и испитуваната популација. Според тоа, кај голем број пациентки со абнормално крвање или задебелен ендометриум во постменопаузалниот период, има присуство на некоја од бенигните лезии. Меѓутоа, потребна е детална дијагностичка евалуација кај пациентките со ваква симптоматологија, со цел да се исклучи присуството на малигна промена. Комбинацијата на повеќе неинвазивни дијагностички процедури, ја употребуваат сè поголем број автори, со цел да ја подобрат неинвазивната дијагноза на ендометријален малигнитет, кај пациентки со ендометријална лезија. Во литературата се објавени голем број скоринг системи кои претставуваат комбинација на повеќе анамнестички, клинички, лабораториски и сонографски параметри и истите успешно се употребуваат во клиничката пракса во многу дијагностички центри низ светот. Следејќи го примерот на овие автори, формулиран е скоринг системот РЕМ Д, за одредување ризик од ендометријален малигнитет кај пациентки во пост-менопаузалниот период, кој се базира на анамнестички, клинички, ултрасонографски, лабораториски и параметри од доплер испитување. РЕМ-Д претставува продолжение на анализите направени на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство (магистерски труд), во кој беа обрабо-

тени два скоринг система за одредување ризик од ендометријален малогнитет РЕМ-1 (составен од анамнестички, клинички и ултрасонографски параметри) и РЕМ-РИ (во кој, покрај анамнестичките, клиничките и ултрасонографските параметри, е вклучен и резистентниот индекс од доплер испитувањето на васкуларизацијата на ендометријалната промена). Во скоринг системот РЕМ Д се вклучени параметрите кои се покажале како сигнификантни во предвидувањето на ендометријалниот малигнитет, како и нови кои се истакнати како сигнификантни во светската литература.

Цели: Целите на овој труд беа да се одреди cut-off вредноста на скоринг системот РЕМ-Д; да се одреди дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-Д, преку одредување на неговата сензитивност, специфичност, позитивна предиктивна вредност, негативна предиктивна вредност, како и test accuracy (точноста од тестирањето); Да се направи споредба на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-Д со дијагностичката вредност на скоринг системите РЕМ-1 и РЕМ-РИ; да се одреди кои од неговите поединечни параметри може да послужат како предиктивен фактор за исклучување на малигната промена на ендометриумот; да се одреди кој од поединечните фактори има најголема предиктивна вредност; да се споредат хистопатолошките наоди со резултатите од скоринг системите и да се види дали пациентките со повисока вредност на скоринг системите РЕМ-Д, РЕМ-1 и РЕМ-РИ имаат хистопатолошки наод за повисок стадиум или лошо диференциран карцином.

Материјал и методи: Во оваа пресечна студија беа вклучени 205 постменопаузални пациентки кои беа хоспитализирани на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство. Од нив 164 се јавија за биопсија на ендометриумот и негова хистопатолошка верификација, која се изврши на Институтот за патологија при Медицинскиот факултет и ја сочинуваа испитаничката група во која пациентките беа поделени во две групи: група А - постменопаузални пациентки со утерино крвавење и дебелина на ендометриумот над 4мм и група Б - постменопаузални пациентки со ултрасонографски наод за ендометријална промена (пациентки со дебелина на ендометриумот над 4мм). Во зависност од хистопатолошкиот наод, истите беа поделени во четири подгрупи: А1 и Б1 подгрупи – пациентки со ендометријална малигна промена и А2 и Б2 подгрупи - пациентки со бенигна промена на ендометриумот. Кај пациентките од А1 и Б1 подгрупите, беше направен хируршки зафат и кај истите беше одреден

степенот и стadiумот на болеста, во зависност од хистопатолошкиот наод на оперативниот материјал. Во студијата беше вклучена и контролна група на 41 пациентка во постменопаузален период, кај кои немаше утерино крвавење ниту ултразвучен наод на ендометриум со дебелина над 4 мм, а кои беа хоспитализирани и оперирани поради друга гинеколошка патологија. По добивањето на резултатот од хистопатолошката анализа на оперативниот материјал на овие пациентки, истите беа поделени на оние со малигна и со бенигна промена на ендометриумот. Кај секоја од нив се зеде детална анмнеза, се направи клиничко испитување, се зеде крв за испитување на СА125 и СЕА, се направи вагинален преглед, ултрасонографско испитување и испитување на неоваскуларизацијата со помош на доплер испитување. Во специјално дизајнирани формулари беа внесени анамнестичките, клиничките, лабораториските и ултрасонографските карактеристики. Предиктивните вредности на анализираните ризик фактори, како и на скоринг системите РЕМ1, РЕМ-РИ, РЕМ-Д беа одредени со помош на униваријантна и мултиваријантна логистичка регресија.

Резултати: Возраста на пациентките варираше во интервалот $60,05 \pm 8,09$ години. Од вкупно 164 пациентки на испитаничката група (А+Б), малиген наод беше регистриран кај 47 (28,66%), атипична промена кај 7 (4,27%), а бениген наод кај 110 пациентки (67,07%). Скоринг системот РЕМ-Д има најдобра дијагностичка вредност за cut-off ≥ 8 со сензитивност 98,15%, специфичност 85,45%, PPV 76,81%, NPV 98,95%, LR+ 6,75%, LR- 0,02%. Точноста (Accuracy) на РЕМ-Д системот изнесува 89,63%. Истиот се покажа како подобар од скоринг системот РЕМ-РИ, кој има сензитивност 98,15%, специфичност 79,09%, PPV 69,74%, NPV 98,86%, LR+ 4,69%, LR- 0,02%. и точност на тестот 85,37%, како и од РЕМ-1, чија сензитивност изнесува 79,63%, специфичност 86,36%, PPV 74,14%, NPV 89,62%, LR+ 5,84%, LR- 0,24% и точноста на тест 84,15%. Пациентките од групата А се покажаа како повисоко ризични за присуство на ендометријален малигнитет, отколку пациентите од групата Б. Дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ 1, не се разликува значајно за групата А со утерино крвавење од целосната испитаничка група. Има нешто пониска сензитивност, НПВ и глобална точност кои изнесуваат 75,00%, 79,10% и 81,71% соодветно. Меѓутоа, значително е подобра дијагностичката вредност, кај пациентките од втората група Б, каде што имаше само задебелен ендометриум, без придружно утерино крвавење. Скоринг системот РЕМ 1, доколку се употребува кај ваква популација, има сензитивност 98,15%, специфичност 92,86%, ППВ 56,52, НПВ 98,31% LR+6,31, LR-0,08 и глобална точност од 86,59%. Дијагностичката вредност на скоринг системите РЕМ-РИ и РЕМ-Д, е идентична за двете групи и имаат сензитивност 97,50%,

специфичност 80,95%, ППВ 82,98, НПВ 97,14% LR+5,21, LR-0,03 и глобална точност од 89,02% и не се разликува многу од вредноста за целокупната испитаничка популација. Двата теста имаат подеднаква сензитивност и НПВ, а РЕМ Д има нешто подобра специфичност, што незначително ја подобрува неговата глобална точност кај оваа група пациентки. Испитувањето на дијагностичката вредност кај контролната група, покажа дека сите три скоринг системи РЕМ 1, РЕМ РИ и РЕМ Д имаат исклучително висока НПВ од 97,37%, 97,14% и 97,37% и глобална точност од 90,48%, 83,33% и 90,48% соодветно. Од поединечните параметри во скоринг системот РЕМ Д, со најсигнификантна предиктивна вредност се покажаа менопаузата од анамнестичките податоци, односот на обемот на струк и обемот на колковите од клиничките, СА125 од лабораториските, ирегуларниот ендометриум од сонографските и РИ од доплер испитувањето. Пациентките што имаат повисок стадиум и лошо диференциран ендометријален малигнитет имаат повисока вредност на скоринг системите РЕМ-Д, РЕМ-РИ и РЕМ 1. При испитувањето на асоцијацијата меѓу вредностите со степенот и стадиумот на малигните наоди, утврдена е сигнификантна поврзаност со трите, при што најјака е со РЕМ-Д скоринг системот.

Заклучок: Комбинацијата на ултразвучна евалуација, доплер испитување, лабораториски параметри, како и повеќе клинички знаци и анамнестички податоци, може да претставува ефикасен алгоритам за одредување на ризикот од ендометријалниот малигнитет кај пациентките со ендометријална лезија. Скоринг системот РЕМ-Д претставува брз, едноставен, евтин и безбеден неинвазивен дијагностички метод и истиот има повисока дијагностичка вредност од скоринг системите РЕМ 1 и РЕМ-РИ. Доколку вредноста на скоринг системите е повисока, асоцира на лошо диференциран и повисок стадиум на малигномот.

Клучни зборови: ендометријален малигнитет, скоринг, постменопауза, утерино крвање

**RISK EVALUATION OF ENDOMETRIAL MALIGNANCY
IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL LESIONS:
REM -D SCORING SYSTEM BASED OF CLINICAL, SONOGRAPHIC,
LABORATORY AND DATA FROM HISTORY AND DOPPLER EXAMINATION**

Abstract

Introduction: Endometrial cancer is the most common malignancy of the female genital tract. Endometrial cancer is predominantly a disease of postmenopausal women, but it could be as well diagnosed during the reproductive and perimenopausal women. More than 90 % of the diagnosed endometrial malignancies are found in patients older than 50 years and only 20-25 % of diagnosed endometrial cancer are in premenopausal women. According to data published by GLOBACON on the endometrial cancer incidence for 2012, Macedonia is the second highest country in the world, with incidence of 29/100000 women. The fact that the mortality from this malignancy is increasing during the last two decades, is particularly worrying. Prognosis depends of the stadium of the disease, so if it is diagnosed at the early stage, it has excellent survival rate. Abnormal uterine bleeding is the presenting symptom in over 90% of women diagnosed with endometrial malignancy. However, only in 1-25% of the patients with postmenopausal uterine bleeding, endometrial malignancy will be diagnosed, depending on the presence of the risk factors for this malignancy in the examined population. Most of the patients with abnormal uterine bleeding and thickened endometrium will have some of the benign lesions of the endometrium. Therefore, appropriate evaluation of the patients with these symptoms is obligatory, to rule out malignancy. Many authors use the combination of noninvasive procedures to improve the diagnosis of endometrial cancer in patients with endometrial lesions. Different scoring systems are published in the literature, which are combination of many clinical, sonographic, laboratory and data from history and doppler examination. Following the example of these authors, we have designed the scoring system REM-D, to evaluate the risk of endometrial malignancy at the postmenopausal women, based on clinical, sonographic, laboratory, and data from history and doppler examination. REM-D complements the analyses made at the University Clinic of Obstetric and Gynecology (Master thesis) and the predictive value of scoring system REM-1 (clinical, sonographic and data from patient history) and REM-RI (clinical, sonographic, data from patient history and Resistance index of neovascularization of endometrium) in detection of endometrial malignancy were evaluated. REM-D includes all parameters that proved to be significantly predictive factors in detecting endometrial malignancy from master thesis, as well new parameters shown as predictive and published in the existing literature.

Objectives: This study goal was evaluation of the cut off value of the scoring system REM-D; the diagnostic value of scoring system REM D by determining its sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and test accuracy; to compare the diagnostic value of scoring system REM-D to diagnostic value of scoring systems REM-1 and REM-RI; to determine which clinical, sonographic, laboratory or data from history and doppler examination are useful to distinguish benign and malignant endometrial lesions and to determine which factors have the highest predictive value; to compare histopathological results and the results of the scores of the scoring systems to see if the patients with higher score of the scoring systems have histopathological finding of a higher stage and grade.

Material and methods: This cross-sectional study included 205 postmenopausal patients, hospitalized at the University clinic of obstetric and gynecology, Skopje, Macedonia. Cases included group of 164 patients admitted at the surgery department at the clinic of obstetric and gynecology for sampling of endometrium and its histopathological evaluation at the Institute of pathology at Faculty of Medicine. Cases were divided in 2 groups: group A – postmenopausal women with uterine bleeding and endometrial thickness more than 4mm and group B – postmenopausal women with sonographic signs of endometrial lesion (patients with endometrial thickness more than 4mm). According to the histopathological results they were divided in four subgroups: A1 and B1 subgroups – patients with endometrial malignancies and A2 and B2 subgroups – patients with benign lesions of the endometrium. Patients from the A1 and B1 subgroups underwent surgery and the stage and the grade of the disease were evaluated according the histopathological finding. The study also included 41 postmenopausal patients as a control group, without uterine bleeding and endometrial thickness more than 4mm. They were admitted at the hospital because of the adnexal or cervical pathology, without endometrial lesion. After the histopathological evaluation, they were divided as patients with or without endometrial malignancy. Clinical, sonographic, laboratoric analysis of CA125 and CEA, data from history and from doppler examination were evaluated and recorded in special designed forms. The predictive values of analyzed risk factors and scoring systems were evaluated by using univariate and multivariate logistic regression.

Results: The study found 47 (28,66%) patients with endometrial malignancy, 7 (4,27%) of atypical endometrial lesions and 110 (67,07%) benign lesions of endometrium in the cases group (A+B). The best diagnostic value of the scoring system REM D was for cut off ≥ 8 with sensitivity 98,15%, specificity 85,45%, PPV 76,81%, NPV 98,95%, LR+6,75%, LR-0,02. Test accuracy of REM-D was 89,63%. The results have shown that REM-D has better diagnostic value than scoring system REM-RI with its sensitivity 98,15%, specificity 79,09%, PPV 69,74%, NPV 98,86%, LR+4,69%, LR-0,02 and test accuracy of REM-RI was 85,37% as well as from REM-1 with its sensitivity 79,63%, specificity 86,36%, PPV 74,14%, NPV 89,62%, LR+5,84%, LR-0,24 and test accuracy of REM-1 was 84,15%. The results have shown that patients from the group A have higher risk of endometrial malignancy than patients from the group B. The diagnostic value of the scoring system REM-1 was not significantly different for the group with uterine bleeding (group A), but it is significantly different for the group with ultrasound sign of endometrial lesion (group B) than the cases. Sensitivity of REM-1 is 75%, specificity is 79,10% and the test accuracy is 81,71% for the group A, which is a little bit lower, then the diagnostic value of REM-1 for all cases group. On the other hand, diagnostic value of the scoring system REM-1 was significantly better for the group B with sensitivity of 98,18%, specificity 92,86%, positive predictive value 56,52%, negative predictive value 98,31%. LR+6,31, LR-0,08 and test accuracy 86,59%. Diagnostic value of the scoring systems REM-RI and REM -D was identical for both groups with sensitivity of 97,50%, specificity 80,95%, positive predictive value 82,98%, negative predictive value 97,14%. LR+5,21, LR-0,03 and test accuracy 89,02%, and not significantly different from cases. Both scoring systems had the same sensitivity and negative predictive value. Specificity of REM-D was a little bit better, making its global accuracy higher than the global accuracy of REM-RI, for the cases group. The results of this study have shown that negative predictive value of the three scoring systems REM-1, REM-RI and REM-D is extremely high, 97,37%, 97,14%, 97,37% and global accuracy 90,48%, 83,33%, 90,48% for the control group. The highest significant predictive value had data on menopause from the history, the ratio of circumference of waist and hips from clinical signs, CA125 from laboratory, irregular endometrium from sonographic parameters and PI from doppler examination. Patients with highest grade and stage of histopathological findings had higher score of the scoring systems REM-1, REM-RI and REM-d with the highest association with the scoring system REM-D.

Conclusion: Combination of sonographic evaluation, Doppler examination, laboratory parameters, as well as many clinical signs and data from history make an effective algorithm for detecting malignancy in patients with endometrial lesion. Scoring system REM D is a simple, cheap and safe noninvasive diagnostic method and has better diagnostic value than scoring systems REM-1 and REM-RI. High score of scoring system is associated with higher grade and stage of the malignancy.

Key words: endometrial malignancy, scoring, postmenopausal, uterine bleeding

Употребувани кратенки

ЕМ – Ендометријален малигнитет

ЕР – Естроген рецептори

ХЦГ – Хуман хориогонадотропин

ПЦОЕ – Полицистичен оваријален синдром

СЕРМ – Селективен естроген рецептор модулатор

ISGYP – International Society of Gynecological Pathologist

FIGO – International Federation of Gynecology and Oncology

WHO – World Health Organizations

ЕК – Ендометријален карцином

НА – Hypertensio arterialis

DM – Diabetes mellitus

HNPCC – Hereditary non-polypous colon cancer

BMI – Body mass index

ХЗТ – Хормон заместителна терапија

ТВУ – Трансвагинална ултрасонографија

ЕД – Ендометријална дебелина

IETA – The international Endometrial Tumor Analysis

PI – Pulsatility index

RI – Resistance index

TAMX – Time averaged maximum mean velocity

PSV – Peak systolic velocity

PET – Positron emission tomography

СЕР – Curpetage explorative fractionata

HSC – Hysteroscopia

ХПА – Хистопатолошка анализа

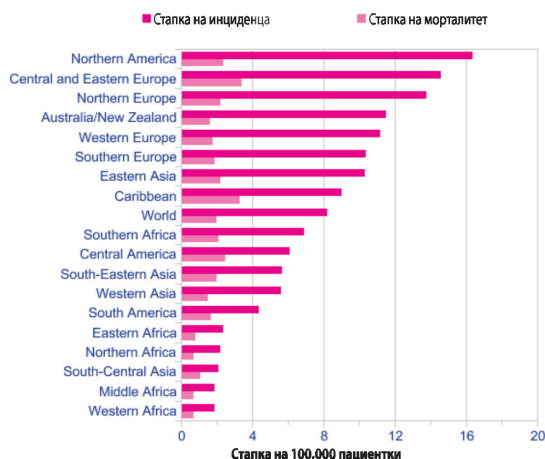
ПАП тест – PAP-Papnicolaou test

1. ВОВЕД

Лекарот, со стекнувањето на својата лиценца и давањето на Хипократовата заклетва, се обврзува да се грижи за здравјето и благосостојбата на своите пациенти на најпрофесионален начин. Тоа подразбира следење на најновите истражувања и достигнувања во медицината, како и да учествува во истите и постојано да ги воведува во својата институција, со цел неговите пациенти да бидат третирани со најсовремени третмани. Лекарот се труди да учествува во пронаоѓањето најсоодветно дијагностичко помагало или терапевтско средство, со кое на најдобар начин ќе му помогне на пациентот.

1.1. ДЕФИНИЦИЈА И ЕПИДЕМИОЛОГИЈА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛНИОТ МАЛИГНИТЕТ

Ендометријалниот малигнитет (ЕМ), претставува малигна промена на лигавицата на матката (ендометриумот). Тој претставува најчест малигнитет на женскиот генитален тракт во развиените држави, а втор, веднаш по карциномот на грло на матка, во земјите во развој (1, 2, 3). Ендометријалниот малигнитет е шестиот најчест малигнитет, по ракот на дојките, белите дробови, колонот, бешиката и леукемијата, а осма водечка причина за смрт кај жената. Истиот е дијагностициран кај околу 710 228 случаи во 2014 година (4). На сликите 1 и 2 се прикажани неговата инциденца и морталитет низ светот. Од графиконите јасно се забележува дека претставува малигнитет типичен за развиените земји, како Северна Америка и Западна Европа. За разлика од развиените држави, во земјите во развој се јавува 4-5 пати со пониска стапка, и тоа со најниска во Индија и Јужна Азија (5).



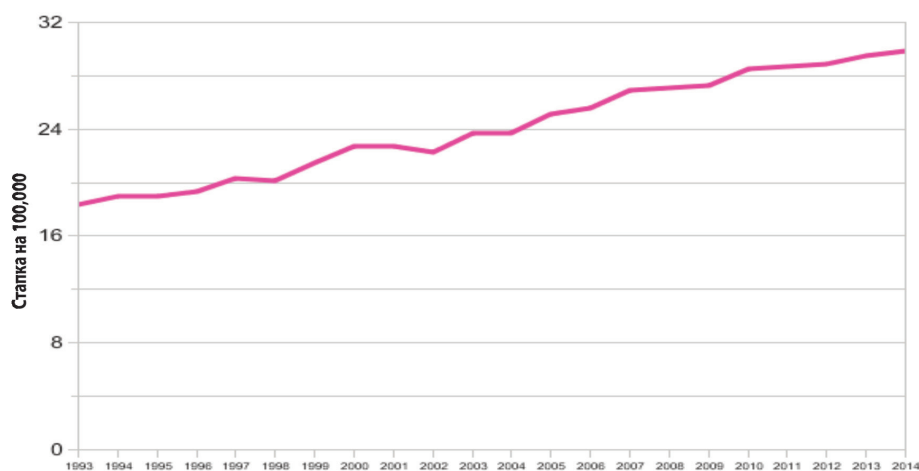
Слика 1. Инциденца и морталитет на ЕМ низ светот



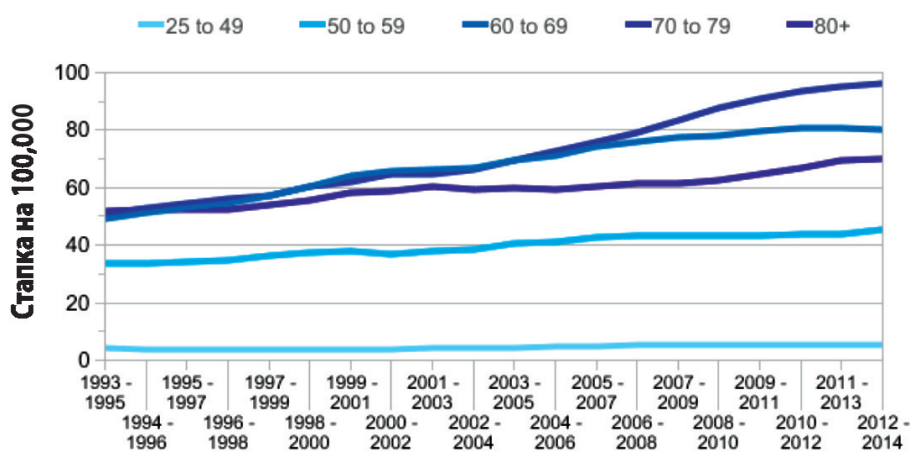
Слика 2. Инциденца на ендометријалниот малигнитет во светот

Интересен е фактот што во последните години се бележи тренд на постојан раст на неговата инциденца, од дијагностицирани 41.000 во 2006 година, 50.000 во 2012 година, па сè до 61 380 нови случаи кои се очекува да бидат дијагностицирани во Соединетите Американски Држави во 2017 година (3). Според Националниот институт за рак (National Cancer Institute), годишната инциденца на ЕМ во САД, базирана на податоци од 2012-2014 година, изнесува 25,7/100.000 жени, а инциденцата на смртни случаи 4,6/100.000 жени (4). Според истите податоци, кај околу 2,8% од жените во САД се очекува да биде дијагностициран ЕМ во текот на нивниот живот (4). Истражувачкиот центар за рак на Обединетото Кралство (Research Cancer UK), исто така, потврдува дека инциденцата на ЕМ е во постојан пораст (слика бр. 3). Ендометријалниот малигнитет е дијагностициран кај околу 8.288 нови случаи во 2006 година, што изнесува 26/100.000, а во 2014 година веќе има пораст на 9.324 нови случаи, што изнесува 28,9/100.000 жени или 3% од целокупното население на Обединетото Кралство (6). На слика бр. 4 е прикажана инциденцата на ЕМ, во ОК кај различни возрастни групи.

Во ниско развиените земји, како Индија, инциденцата изнесува 4,3/100.000 жени (5). Во табелата 1 е прикажана инциденцата на ЕМ во 20 држави за 2012 година, на која се забележува дека Македонија се наоѓа на високото второ место, со инциденца од 29/100.000 жени. (7)



Слика 3. Инциденца на ендометријалниот малигнитет во периодот од 1993-2014



Слика 4. Инциденца на ендометријален малигнитет во Обединетото Кралство, кај различни возрасни групи

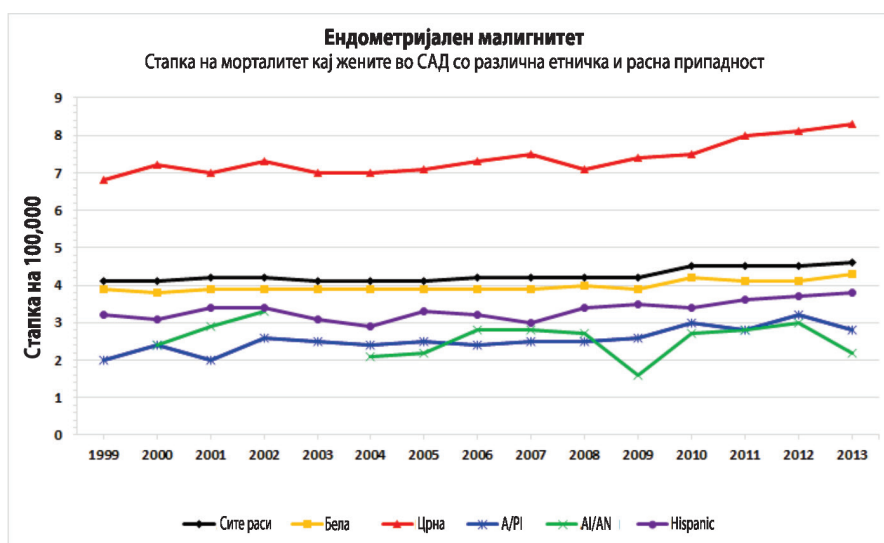
Табела 1. Инциденца на ЕМ во 20 држави низ светот за 2012 година
(број на заболени пациентки/100 000 жени)

Ранг	Држава	Стапка на 100.000 жени
1	Барбадос	34.1
2	Македонија	29.0
3	Ерменија	26.7
4	Луксембург	24.2
5	Гвајана	22.6
6	Нова Каледонија	22.1
7	САД	19.5
8	Словачка	19.0
9	Чешка	18.0
10	Србија	17.9
11	Бугарија	17.8
12	Литванија	17.7
13	Гватемала	17.4
14	Белорусија	17.1
15	Франција, Гвадалупе	17.0
16	Норвешка	16.9
16	Полска	16.9
18	Латвија	16.7
19	Украина	16.6
20	Ел Салвадор	16.3
20	Канада	16.3

*Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Parkin DM, Forman D, Bray. F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013

Зголемувањето на инциденцата на ЕМ во последните децении е веројатно резултат на продолжениот животен век на жената, зачестените ризик фактори кои се поврзуваат со овој тип на малигнитет, како и напредокот на медицинската технологија, со присуство на пософистицирани дијагностички помагала за откривање на овој тип малигнитет. Меѓутоа, она што особено загрижува, е фактот што и покрај напредокот во дијагностиката и третманот на оваа болест, сепак, бројот на смртни случаи од овој

малигнитет бележи пораст. На слика бр. 5 е прикажана стапката на смртност кај жените од Соединетите Американски Држави со различна етничка и расна припадност, за периодот 1990-2013 година. На истиот се бележи благ, но континуиран пораст. Американското здружение за рак објавило 4000 смртни случаи како последица на овој тип малигнитет за 1990 година, со зголемување на оваа бројка на 7300 во 2005 година и 8600 во 2010 година (3). Според Националниот институт за рак (National Cancer Institute), се очекува оваа бројка да достигне 10.920 смртни случаи кај жени заболени од ендометријален малигнитет во 2017 година (4).



Слика 5. Инциденца на смртност кај жените во Соединетите Американски Држави со различна етничка и расна припадност

Од горенаведеното, може да се заклучи дека оваа неоплазија прерасна во важен фактор во процесот на медицинската грижа за женската популација. Според тоа, реевалуација на скринингот, дијагностиката, стејџингот и третманот е повеќе од задолжителна.

1.2 ФИЗИОЛОГИЈА НА ЕНДОМЕТРИУМОТ

Сидот на матката - утерусот, се состои од три слоја: надворешен слој (*serosa, perimetrium*) покриен со висцерален перитонеум; мускулен слој (*miometrium*) и внатрешен слој (*endometrium*), кој ја обложува празнината на матката (*cavum uteri*). Ендометриумот претставува многу динамично ткиво, кое циклично се менува под дејство

на хормоните од хипоталамусот, хипофизата и овариумот, со цел да се подготви за имплантација на ембрион и да ги задоволи неговите потреби во случај на бременост (8, 9). Се состои од два слоја - базален (*stratum basale*), кој не се менува во текот на менструалниот циклус и функционален (*stratum functionale*), изграден од површен спонгиозен дел (*zona spongiosa*) и длабок компактен дел (*zona compacta*). Во текот на секој менструален циклус, функционалниот слој се менува, така што расте и се подготвува за имплантација на ембрион, а доколку не дојде до забременување, истиот се десквамира и, по менструалното крвање, се обновува од базалниот слој.

Се разликуваат три фази на ендометриумот во текот на менструалниот циклус - природен процес како последица на цикличните хормонални промени кои настануваат по постигнување полова зрелост кај жената и имаат за цел да го подготват ендометриумот за евентуална бременост (10).

1. Менструална фаза
2. Пролиферативна фаза
3. Секреторна фаза

1.2.1 МЕНСТРУАЛНА ФАЗА

Доколку не дојде до забременување во тек на менструалниот циклус, 14 дена по овулацијата, доаѓа до инволуција на жолтото тело и до нагол пад на прогестеронот и естрогенот, што води до појава на менструално крвање. Претставува прва фаза на менструалниот циклус, кога доаѓа до отфрлање на 2/3 од функционалниот дел на ендометриумот и истиот станува тенок, 1-2 мм. Најголем дел од ендометриумот се исфрла во првите два дена. Неколку дена по почнувањето на менструацијата (4-7 дена), крвавењето прекинува, како резултат на постојаниот пораст на естрогените кои се лачат во текот на фоликуларната фаза. За тоа време, ендометриумот почнува да се задебелува. Делот на ендометриумот во истмусот и роговите останува интактен, па од тие места, а во најголем дел од базалниот слој, почнува негова реепителизација.

1.2.2 ПРОЛИФЕРАЦИСКА ФАЗА

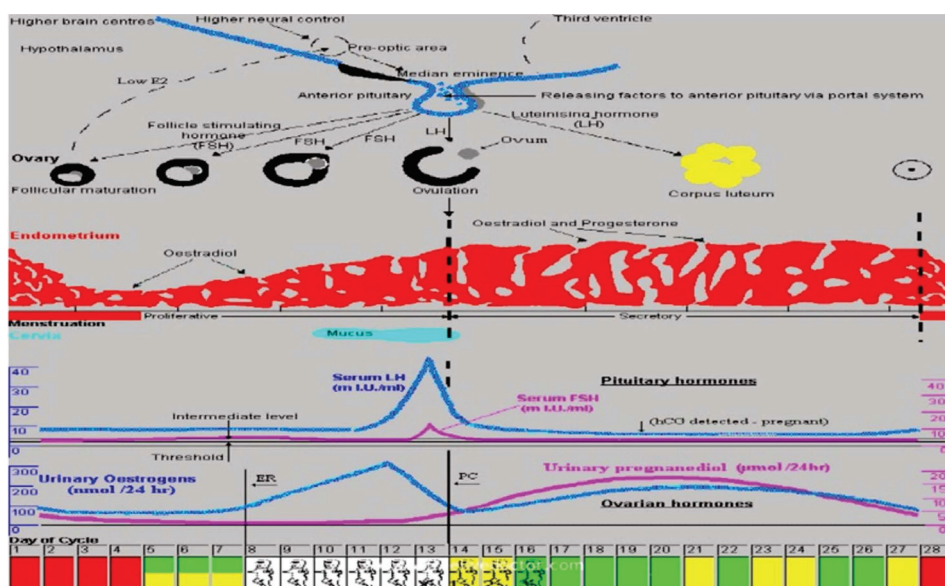
Пролиферациската фаза на ендометриумот претставува фоликуларна фаза на овариумот. Поврзана е со фоликуларниот раст под дејство на фоликулостимулирачкиот фактор, проследена со пораст на естрогенот во крвта. Под негово дејство, доаѓа до размножување на естрогените рецептори (ER), како на епителот, така и во стромалниот дел. Се стимулира синтеза на ДНК и митоза на жлездите и стромалните клетки. Естрадиолот, како хормонот за раст и локалните фактори на раст, доведуваат до неоангиоге-

неза, подобра васкуларизација и жлездена пролиферација. Потоа следува стромална пролиферација, низ која продираат спирални артерии. За тоа време настанува компетиција за раст на неколку примордијални фоликули, од кои само еден станува доминантен, а другите изумираат, како последица на хормоналните промени во оваа фаза. Овој доминантен фоликул претставува зрел, терциерен Графов фоликул, кој ја содржи јајце клетката и ја исфрла во текот на овулацијата.

1.2.3 СЕКРЕТОРНА ФАЗА

Со настапување на овулацијата, доаѓа до брз пораст на прогестеронот и привремен пад на естрогенот, поради што митозите на жлездените и стромалните клетки се одржуваат само првите три дена од оваа фаза. Прв важен знак за овулација е појавата на гликогенски вакуоли во епителните клетки на жлездите. Жлездите почнуваат да лачат гликопротеини и пептиди, а стромата станува едематозна. Секреторната промена е најизразена околу седмиот ден по овулацијата, кога би требало да настапи имплантација доколку дошло до зачнување. Од 22-от до 23-от ден доаѓа повторно до митотична промена, која придонесува за децидуализација на ендометриумот. Децидуата потекнува од стромалните клетки и е особено важна во најраниот период од бременоста.

Доколку не дојде до зачнување и произведување на Хуман хориогонадотропин (ХЦГ), corpus luteum - жолтото тело не успева да создаде прогестерон и доаѓа до хормонално повлекување, пад на прогестеронот и естрогенот, што овозможува да дојде до наредна менструација. Овој физиолошки механизам е претставен на слика бр 4.



Слика б. Физиолошки механизам на менструален циклус

На сликата се детално претставени хормоналните промени почнувајќи од неурохи-пофизата, аденохипофизата и овариумот, со нивното последователно дејство на ендометриумот. Во текстот, поради оддалечување од темата, не е детално опишана оваа сложена оска, меѓутоа, важно е да се напомене дека постојат одредени периоди во животот на жената, кога оваа оска не функционира беспрекорно, поради што може да дојде до реперкусија на ендометриумот. Такви периоди се пубертетот и перименопаузалниот период, кога се чести ановулаторните циклуси, а како резултат на тоа, постои недостаток на прогестерон и непречено естрогено стимулирање (11-15). Постојат и други состојби, како полицистичниот оваријален синдром (ПЦОС) и прекумерната тежина кои може да доведат до продолжена ановулаторна состојба кај жената (16-24). Ова непречено естрогено стимулирање, ќе предизвика поврзан спектар на промени од пролиферативен ендометриум, преку повеќе варијации на ендометријална хиперплазија, па сè до развивање малигна неоплазма.

1.3 ПАТОЛОШКИ ПРОМЕНИ НА ЕНДОМЕТРИУМОТ

За време на активната доба на репродукција, постои нормална циклична десквамација на лигавицата на матката, благодарение на урамнотезениот механизам кој е под контрола на цикличната промена на нивото на хормоните од хипоталамусот, хипофизата и овариумот. Меѓутоа, мора да се истакне дека за нормална, беспрекорна функција на ендометриумот, не е доволно само присуство на двата основни хормона (естроген и прогестерон), туку од исклучителна важност е и нивниот урамнотезен сооднос. Постојат состојби, во кои овој сооднос е нарушен, најчесто при зголемена продукција на естрогени, кои може да бидат предизвикани од различна причина или при намалена продукција на прогестерон, што резултира со релативен ексцес, на инаку нормалното количество на излачен естроген (25, 26).

Естрогените го поттикнуваат митотичкиот раст на ендометриумот, а прогестеронот ги намалува естроген рецепторите на ендометриумот и го контролира онкогениот ефект на естрогенот врз ендометриумот, преку супресија на естроген посредуваната онкогена транскрипција. Според тоа, зголеменото количество на естроген доведува до продолжена стимулација на ендометриумот бидејќи истиот не е супримиран од прогестеронот, што води до негова патолошка промена. Зголеменото количество на естроген може да е од егзоген внес или негова ендогена синтеза. Најчести состојби при кои се забележува зголемена ендогена синтеза на естроген се: полицистичен оваријален синдром (ПЦОС), тумори на гранулоза клетките на јајникот, адренокортикална хиперплазија (17, 20-22, 27-30). Кај жените во постменопаузалниот период, доаѓа до периферна

конверзија на андрогените во естрон, во адипоцитите, па според тоа, кај пациентките со прекумерна тежина има зголемена продукција на естрогени (18, 19, 23, 24). Денес сè поретко се забележува внесот на чист естроген, без прогестеронска компонента, но сè уште е во употреба селективниот естроген рецептор модулатор (СЕРМ) - Тамоксифен кај пациентки оперирани од карцином на дојка. Истиот дејствува антагонистички на естроген рецепторите на дојката, но агонистички на естрогенските рецептори на ендометриумот (31-35). Пациентките со Turner синдром се на постојана егзогена естрогена терапија и претставуваат ризична група за ендометријална промена (36, 37).

Сите овие состојби, кај кои постои релативен или апсолутен ексцес на естрогени, може да доведат до патолошка промена на ендометриумот, којашто може да биде со ограничено жариште како кај полипот, преку четирите типа на хиперплазија, па сè до малигната неоплазија на ендометриумот (38).

1.3.1 БЕНИГНИ ЛЕЗИИ НА ЕНДОМЕТРИУМОТ

1.3.1.1. Ендометријален полип - *Polypus endometrii*

Ендометријалниот полип претставува ограничена ендометријална хиперплазија. Полипите се честа појава со преваленца 10-30% кај жените со абнормално крвавење. Можат да бидат пединкуларни или сесилни, поединечни или многубројни, со големина од неколку милиметри до повеќе сантиметри. Најголем број се бенигни, а само кај 1-2 % од полипите може да се детектира малигна трансформација и тоа почесто кај постари пациентки, со полип над 1,5 см. (39)

Се среќаваат кај пациентки со прекумерна тежина, кои имаат хипертензија, примаат тамоксифен или хормон заместителна терапија (ХЗТ). Почесто се среќаваат кај пациентки со генска транслокација на 6. и 12. хромозом и кај инфертилни пациентки, кај кои се препорачува отстранување на истиот.

1.3.1.2 – а Ендометријална хиперплазија-*Hyperplasio endometrii*

Меѓународното друштво на гинеколошки патолози (ISGYP - The International Society of Gynecological Patologist), Меѓународната федерација за гинекологија и онкологија (FIGO - International Federation of Gynecology and Oncology) и Светската здравствена организација (WHO - World Health Organization), ендометриската хиперплазија ја дели на четири типа кои според Kurman имаат различен малиген потенцијал и истиот е претставен на табелата бр. 2 (40, 41). Kurman, со своите соработници, во ретроспективната студија го проучиле киретажниот материјал на 170 пациентки со нетретирана ендометријална хиперплазија, кои биле следени во просечен временски период од 13,4 години.

Табела 2. Класификација на ендометријална лезија според СЗО

Тип на ендометријална хиперплазија	Прогрес во ендометријален канцер (%)
Hyperplasio simplex	1
Hyperplasio complex	3
Hyperplasio simplex atypica	8
Hyperplasio complex atypica	29

Kurman, 1985

А. Едноставна хиперплазија без атипичност - Hyperplasio simplex (non-atypica)

Едноставната хиперплазија без атипичност има едноставна градба, која се карактеризира со зголемени, делумно цистично променети жлезди, со правилен епител без атипичност, псевдостратифициран, со уредна поларизација на јадрата и обилна, целуларна строма. Како што е прикажано во табелата број 2, неговата малигна трансформација се случува кај 1% од пациентките (40, 41).

Б. Сложена хиперплазија без атипичност - Hyperplasio complexa

Сложената хиперплазија без атипичност има сложена градба, која се карактеризира со намножени и неправилни извијугани жлезди, кои имаат папиларни творби во луменот и се опкружени со скудна строма. Понекогаш се забележува поголема митотска активност кај овој тип хиперплазија, меѓутоа, без присутна атипичност. Малигната трансформација кај сложената атипичност се случува кај 3% од пациентките (40, 41).

В. Едноставна хиперплазија со атипичност - Hyperplasio simplex atypica

Атипичната хиперплазија се карактеризира со нуклеарни и цитолошки промени. Едноставната атипична хиперплазија има едноставна градба на жлездите, стромата е обилна и целуларна, но се забележува атипичен епител со хиперхроматични јадра, кои се обично покрупни, со неправилен облик и со нарушен поларитет. Малигната трансформација кај сложената едноставна атипичност се случува кај 8% од пациентките (40, 41).

Г. Сложена хиперплазија со атипичност - Hyperplasio complexa atypica

Атипичната сложена хиперплазија се карактеризира со сложена градба и атипични промени на епителот. Се забележуваат неправилни, наголемени, извијугани жлезди, коишто се обложени со атипичен епител. Според Kurman, малигната трансформација кај сложената едноставна атипичност се случува кај 29% од пациентките (40, 41).

1.3.1.2 – б Ендометријална интраепителна неоплазија (ЕИН)

Во поново време се употребува терминот ендометријална интраепителна неоплазија (ЕИН), за посоодветно разликување на две различни клинички категории на хиперплазија, кој е воведен од страна на Mutter во 2000 година (42).

А. Нормална поликлонална дифузна ендометријална хиперплазија, како резултат на хормонална промена, со ексцесивно естрогено дејствување

Б. Интраепителна пролиферативна моноклонална лезија, која е локализирана фокално и има зголемен ризик да премине во малигна промена на ендометриумот

Оваа номенклатура има за цел да го истакне малигниот потенцијал на ендометријалните преканцерози, слично на вулварната, вагиналната и цервикалната интраепителна неоплазија.

1.3.1.3 Атрофичен ендометриум – *Endometrium atrophicans*

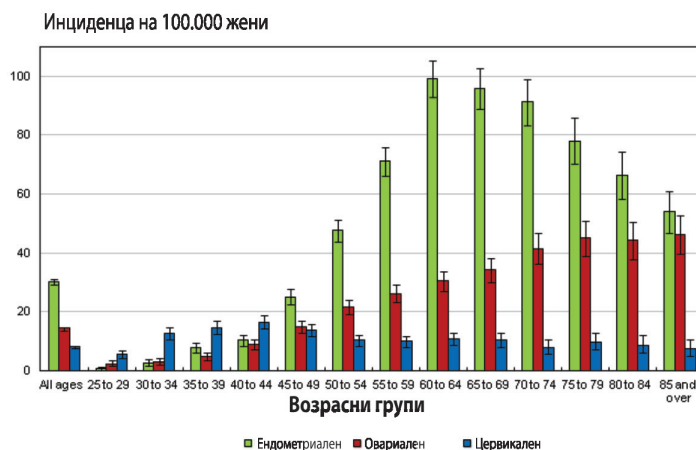
Пациентките кои се наоѓаат во постменопаузалниот период имаат недостаток на естрогени, па како резултат на тоа, имаат атрофичен ендометриум. Се карактеризира со постменопаузално крвавење и претставува една од најчестите негови причини (43). Доколку се присутни и цистични промени на жлездите, се работи за *Endometrii atrophicans cystica*. Во случај на негова малигна трансформација, се работи за ендометриски карцином од серозен тип, кој има лоша прогноза.

1.3.2 МАЛИГНИ ПРОМЕНИ НА ЕНДОМЕТРИУМОТ-ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ (ЕМ)

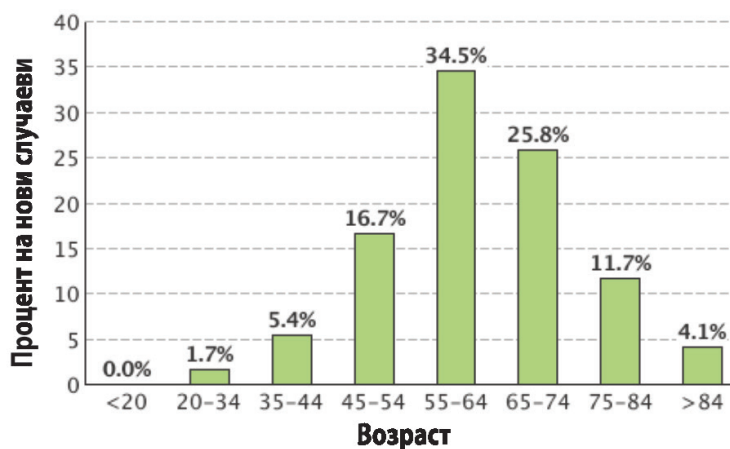
Ендометријалниот малигнитет, како што веќе напоменав, претставува најчестата неоплазија на женскиот репродуктивен тракт, што е јасно прикажано на сликите 6 и 7. На графиконот на сликата бр. 7 е прикажана инциденцата на малигномите на гениталниот тракт на 100 000 жени, според различни возрастни групи. На истиот се забележува дека ендометријалниот малигнитет може да се јави за време на репродуктивниот, перименопаузалниот, но најчесто се јавува во постменопаузалниот период, на постара возраст кај жената. Средната возраст на појавување е 62 години, а повеќе од 90% од случаите се над 50-годишна возраст. Најголем процент (34,5%) се забележува на возрастната група од 55-64 години (слика бр. 8). Само 5% од пациентките со дијагностициран ЕМ се под 40-годишна возраст, а 20-25% се дијагностицирани во предменопаузалниот период (44).



Слика 7. Малигни промени на женскиот репродуктивен тракт, процентуално претставени



Слика 8. Инциденца на малигномите на гениталниот тракт кај различни возрасни групи



Слика 9. Процентуална изразеност на ендометријален малигнитет, кај различни возрасни групи

ТИПОВИ НА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ

Ендометријалните неоплазии се делат на две групи: карциноми, кои потекнуваат од жлездениот епител и саркоми, кои потекнуваат од стромалниот дел. Најголем дел од ЕМ припаѓаат на карциномите. Само кај 8% од ЕМ се дијагностицира сарком.

1.3.2.1. Ендометријален карцином (ЕК) - *Carcinoma endometrii*

Аденокарциномот на утерусот е најчестиот тип на утерусен канцер и се среќава кај 90% од сите малигни неоплазми на утерусот. Bokhman ги дели ЕК на два типа, во зависност од нивните карактеристики (45, 46). Истите се претставени во табелата бр. 3.

А. Првиот тип 1, зависи од естрогенот и се развива кај пациентки кои се со прекумерна тежина, со рана менарха, доцна менопауза, со ановулаторни циклуси, ПЦОС, нулипари, кај кои е лечен инфертилитет и кои имаат тумори на овариумот кои лачат естроген (16-18, 19-23, 28, 47-51). Кај овие пациентки, неоплазијата најпрво почнува како хиперплазија на ендометриумот, која преку атипична прогресија се развива во карцином. Овие пациентки имаат главно добро диференциран ЕК, со површна инвазија на миометриумот, кој се дијагностицира во раниот стадиум, имаат висока сензитивност на прогестини, а според тоа и добра прогноза со 85% стапка на 5-годишно преживување (45, 52, 53). Најчестите поттипови на Тип 1 ЕК се ендометроиден, муцинозен, плочест и мешан. Последните децении се докажа дека овој тип на карцином се јавува кај пациентки со мутација на супресивните гени на туморот PTEN и K-ras онкогена и микросателитска нестабилност (54, 55).

Б. Вториот тип 2, не зависи од естрогенот и се развива најчесто кај астенични пациентки, без знаци за хиперестрогенизам, кај оние со атрофичен ендометриум. Лошо се диференцирани, со длабока инвазија на миометриумот, често со зафатени лимфни јазли, ниска чувствителност на прогестини, а со тоа и полоша прогноза, со 58% на петгодишно преживување (45, 52, 53). Најчести поттипови се папиларосерозен и мезонефром (clear cell carcinoma), кои се поврзани со мутации на p53 и преголема експресија на her2/neu (54, 55).

Табела 3. Карактеристики на Тип 1 и Тип 2 ЕК

ТИП 1 ЕК	ТИП 2 ЕК
55-65 год	65-75 год
Зависат од естроген	Не зависат од естроген
Претходна експозиција на зголемено дејство на неопониран естрогени	Не се поврзани со хормонална експозиција

со прекумерна тежина / хипертензивни / дијабетичарки	Најчесто растат кај пациентки со атрофичен ендометриум
Добро диференцирани со површна инвазија	Лошо диференцирани, со длабока инвазија
Позитивни естроген и прогестеронски рецептори	Негативни естрогенски и прогестеронски рецептори
Одлична прогноза	Лоша прогноза

1.3.2.2. Саркоми на утерусот

Претставуваат ретки неоплазии, кои се од мезенхимално потекло и тоа од ендометријалната строма или од самото мускулно ткиво. Во одредени случаи, малигната трансформација на стромата може да е придружена и со малигна епителна компонента (карциносарком, порано познат како малиген мешан Милеров (Müllerian) тумор) (56).

Диференцијацијата на карциномот, изразен како негов степен (gradus), се определува со шемата на градбениот раст и нуклеарните карактеристики претставени во табелата бр. 4. Во системот на оценување на Меѓународната федерација за гинекологија и онкологија (FIGO), предложена во 1989 година, туморите се групирани во 3 степени, степен I, 5% или помалку на туморот покажува неморуларна шема на раст, степен II, 6-50% од туморот покажува неморуларна шема на раст, како и степен III, повеќе од 50% од туморот покажува неморуларна шема на раст. Присуството на забележителна нуклеарна атипичност, која е несоодветна за степенот на градбата, го зголемува степенот на туморот за еден (53).

Табела бр 4. FIGO дефиниција за степенување на ендометријален карцином

FIGO дефиниција за степенување на ендометријален карцином
<i>Хистолошки степен на диференцијација</i>
G1 < 5% несквамозна и неморуларна шема на раст
GII 6-50% несквамозна и неморуларна шема на раст
GIII > 50% несквамозна и неморуларна шема на раст
<i>Забелешки за патолошко степенување</i>
Забележителна нуклеарна атипичност, која е несоодветна за степенот на градбата, го зголемува степенот на туморот за еден
Кај серозниот аденокарцином, светло клеточниот аденокарцином и сквамозниот клеточен карцином, нуклеарното степенување има предност
Аденокарциномот со сквамозна диференцијација, се степенува според нуклеарниот степен на жлездестата компонента.

РИЗИК ФАКТОРИ КОИ ВЛИЈААТ НА РАЗВОЈОТ НА ЕНДОМЕТРИЈАЛНИОТ МАЛИГНИТЕТ

Со оглед на тоа што најчест ЕМ претставува ендометријалниот канцер, во натамошниот текст, при обработувањето на ризик факторите, симптоматологијата и дијагностиката, ќе се задржам на овој тип на малигнитет.

Идентификувани се неколку ризик фактори за развој на ендометријалниот карцином, коишто се претставени во табелата бр. 5 (16-18, 19-23, 28, 47-52, 54-55). Повеќето од нив се поврзани со пролонгирана естрогенска експозиција, без разлика дали истиот е од егзогена или од ендогена природа, а притоа, истата не е супримирана од страна на прогестеронот. Пример за егзоген естроген е неговата чиста употреба во хормон заместителна терапија без присутна гестагена компонента или во форма на СЕРМ - како Тамоксифен, кај пациентки оперирани од рак на дојка (30, 31). Сите состојби кои водат до ановулациски циклуси, како ПЦОС, прекумерна тежина, нулипаритет, рана и доцна менарха, присутни тумори на овариумот кои лачат естроген, го зголемуваат ендогеното ниво на естроген (16-23, 26-28, 48-51). Постојат и одредени коморбитети, како Hypertensio arterialis (HA), Diabetes mellitus (DM), хиперлипидемија и хипотироидизам, кои исто така, влијаат врз појавата на ЕК (51). Постојат одредени пациентки со генски мутации кај коишто има зголемен ризик од појава на повеќе типови на малигноми кај истата пациентка, како што се малигном на дојка, овариум, колон и утерус. Жените со синдром на херeditарен неполипозен колоректален карцином (Hereditary non-polyposis colon cancer Syndrome HNPCC- Lynch II), имаат мутација на зародишната линија (*germline*) на несоодветни гени за надоместување *MLH1*, *MLH2* и *MSH6* и имаат 40-60% животен ризик за појава на рак на ендометриумот и на дебелото црево (52, 54, 55).

Табела 5. Ризик фактори што влијаат на развојот на ендометријалниот карцином

Фактори што го зголемуваат ризикот	Фактори што го намалуваат ризикот
Рана менарха	Овулација
Доцна менопауза над 52 години (2,4x)	Менопауза пред 49 год
Прекумерна тежина (2-5x)	Комбинирани орални контрацептиви
Нулипаритет (2-3x)	Мултипара
Diabetes mellitus	Нормална килажа
Hypertensio arterialis	Терапија со гестагени
Полицистичен оваријален синдром	
Употреба на Тамоксифен	
Употреба на чисти естрогенски препарати	
HNPCC синдром	
Генски мутации	
Возраст	

Возраста претставува еден од најзначајните независни ризик фактори кои ги поврзуваме со ендометријалната неоплазија, како и со атипичната ендометријална хиперплазија. Направени се две истражувања и според резултатите кои се објавени не е забележан ниту еден смртен случај кај пациентки со дијагностициран ЕК пред 50-тата година (57, 58). Едно истражување на Gynecologic Oncologic Group (GOG) истакнува дека петгодишната стапка на преживување изнесувала 96,3% за пациентки на возраст од 50 години или помлади, 87,3% за пациентки на возраст од 51 до 60 години, 78% на пациентки од 61 до 70 години, 70,7% за пациентки од 71 до 80 години, а 53,6% за пациентките постари од 80 години (59). Feldman и неговите соработници, пак, истакнале дека релативниот ризик за присуство на ендометријален карцином, кај жени постари од 70 години изнесува 9,1, а доколку кај нив е присутна и комплексна хиперплазија на ендометриумот, релативниот ризик се зголемува на 16 (60). Возраста се поврзува и со можноста за рекуренца на ЕК, па така, објавено е во една студија дека со зголемување на возраста за една година, проценетата стапка на рекуренца се зголемува за 7% (61).

Пациентките кои имаат **рана менарха** и **касна менопауза** имаат зголемен ризик за појава на ендометријален карцином, заради пролонгираното ендогено естрогено дејствување. Доколку пациентката има прва менарха пред својата 12 година има релативен ризик 1,2 да добие ЕК, а доколку првата менарха била над 15-годишна возраст релативниот ризик изнесува 0,53 (62). Природната менопауза што се случува на возраст над 52 години, го зголемува разикот од појава на ЕК за 2,4 пати во споредба со жените кои имале менопауза пред својата 49-годишна возраст, веројатно како резултат на продолжената изложеност на утерусот од ановулациски менструални циклуси, со недостаток на прогестерон (51, 63).

Паритетот кај пациентката е, исто така, еден од факторите кои влијаат за појава на ЕК и тоа доколку пациентката е нулипара, има зголемен ризик, а доколку е мултипара има намален ризик за појава на ЕК. Доколку е пациентката нулипара има 2 пати поголема веројатност да добие ЕК, споредено со жена која има едно дете и 3,62 пати поголема веројатност, споредена со жена која има 5 или повеќе деца (51, 62, 63). Често како дополнителен ризик фактор кај нулипарите е и третманот којшто го добиваат при лечење на инфертилитет, што дополнително го зголемува ризикот за појава на ЕК.

Прекумерната тежина претставува еден од најзначајните фактори кои се поврзуваат со појавата на ЕК (17, 18, 22, 23, 51, 63). Пациентките што се со индекс на телесна маса (body mass index BMI) >30, имаат релативен ризик 2,5-4,5 да заболат од ЕК (17, 18, 51, 63, 64). Ризикот од ЕК е зголемен 3 пати, доколку прекумерната тежина изнесува 9,5-22,6 кг, а дури 10 пати кај оние кај кои прекумерната тежина е над 22,6 килограми. Тоа произлегува од конверзијата со ароматизацијата на андрогените во естрон, што се

случува во периферното, поткожно масно ткиво. Направена е евалуација на типот на прекумерна дебелина, кај пациентки со ЕК. Во студија направена на Универзитетот во Јужна Флорида забележано е дека жените со ЕК имаат поголем сооднос на циркумференцијата на половина и циркумференцијата на колк, споредени со жените во контролната група (65). Како што се зголемува овој сооднос, се зголемува и ризикот, така што во највисоката група достигнува и до релативен ризик од 5,8 пати. Испитувачите заклучиле дека количеството на масно ткиво во горниот дел е значаен ризик фактор кој е директно поврзан со намалено ниво на прогестерон и на протеин за врзување на половите хормони (sex hormone bound globulin), со што се зголемува ендогената продукција и количеството на естроген.

Пациентките коишто боледуваат од **Метаболен синдром**, што се состои од **прекумерна тежина, Diabetes mellitus (DM), Hypertensio arterials (HA) и хиперлипидемија**, спаѓаат во ризичната група на пациентки (66, 68, 69). Пациентките со DM и HA често се доведуваат во врска со аденокарциномат на ендометриумот. Carlam и Kol објавиле постоење на релативен ризик од 2,8 поврзан со постоење анамнеза за DM, по направена контролна проверка за возраста, телесната тежина и социоекономскиот статус (65). Friberg и неговите соработници, по направената метаанализа на 16 претходно објавени трудови, истакнале дека пациентките со DM тип II имаат 2,22 пати поголема веројатност да добијат ЕК, а пациентките со DM тип I имаат релативен ризик од 3.15 (66). Lindgren, пак, истакнал дека пациентките кои имаат HA или атеросклеротична болест, имаат релативен ризик од 1,33, да добијат ЕК (67).

Пациентките кои имаат **полицистичниот оваријален синдром (ПЦОС)**, поради ановулаторните циклуси, долго се изложени на континуирано естрогено дејствување, па според тоа, припаѓаат на групата со зголемен ризик за развој на ЕК. Нивниот релативен ризик изнесува 2,9-4 (16,19-21).

Хормон заместителната терапија (ХЗТ), која содржи **само чисти естрогени**, започнала да се употребува во 70-сетите и 80-сетите години на минатиот век и како последица на тоа, во истиот временски период се евидентира, нагло зголемување на инциденцата од ЕК (51, 63). Ваквата терапија кај менопаузални жени го зголемува ризикот од карцином на ендометриумот 4-8 пати. Овој ризик се зголемува пропорционално со дозата на естрогенот, како и со времетраењето на употребата. Истиот може да се намали на суштинските основни нивоа, доколку се додаде прогестин во хормон заместителната терапија. Поради тоа денес, во сите препарати на ХЗТ, покрај естрогената, има и гестагена компонента. Меѓутоа, денес сè уште е во употреба СЕРМ - Тамоксифен, кај пациентки оперирани од карцином на дојка, кој дејствува антагонистички на естроген рецепторите на дојка, но агонистички на оние на ендометриумот. Констатирано е дека неговата употреба е поврзана со два до три пати зголемен ризик за развој на карцином

на ендометриум, иако овој наод е збунувачки со очигледно поголемиот ризик од карцином на ендометриумот кај жените што имаат рак на дојките, со или без третман со Тамоксифен (31, 30, 70, 71).

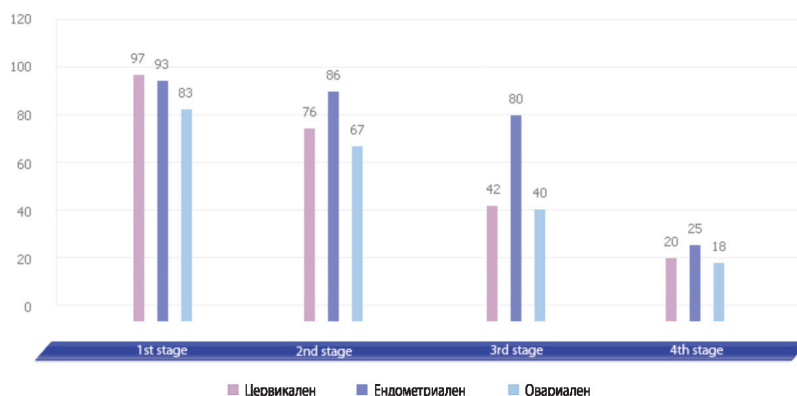
Посебно внимание треба да се обрати на пациентките со **херeditарен неполипозен колон канцер синдром (HNPCC)-Lynch II**, што претставува автосомно доминантно наследно заболување, кај кое постои гаметна мутација на еден од гените на ДНК молекулот и тоа на генската фамилија задолжена за поправка на гените, во што се вклучени MSH2, MSH1 и MSH6. Пациентките што се носители на ова заболување имаат зголемена можност за развој на повеќе малигноми, како карцином на овариум, колон, дојка, желудник, ендометриум, хепатобилијарен, уринарен тракт и на ЦНС. Кај нив постои доживотен ризик од 30-61% за развој на ЕК. Она што е важно да се истакне за овие пациентки, е фактот што појавата на ЕК кај нив се случува значително порано од вообичаеното појавување, некаде во четвртата декада од животот. Затоа кај овие пациентки се препорачува скрининг за ЕК, кој треба да почне од 35-тата година (72).

Комбинирањето на неколку ризик фактори ја зголемува веројатноста за појава на ЕК, за разлика кога е присутен само еден од нив. Кај пациентка која е нулипара, со прекумерна тежина и кај која настанала менопауза по нејзината 52 година, постои петкратно зголемување на ризикот, споредено со оние пациентки, кај кои не се исполнети овие критериуми (65). Feldman истакнал дека 70-годишна пациентка со постменопаузално крвање, која е нулипара и има DM, веројатноста за присуство на ЕК или атипична хиперплазија на ендометриумот кај истата е 87%. За разлика од неа, пациентка со утерино крвање, која нема дополнителни ризик фактори има веројатност за ЕК или атипична промена од 3% (60).

СИМПТОМАТОЛОГИЈА НА ЕМ

Ендометријалниот малигнитет има најдобра стапка на петгодишно преживување од сите малигноми на гениталниот тракт (слика бр. 9). Тоа е благодарение на карактеристичната симптоматологија, поради која пациентките се јавуваат навремено на лекар, кој ги упатува во вистинска насока за натамошно испитување и поставување соодветна дијагноза. Утериното крвање (крвање ex utero) во постменопаузалниот период и абнормалното продолжено, ирегуларно, обилно крвање во репродуктивниот и перименопаузалниот период, претставуваат најкарактеристичен симптом, кој се јавува кај пациентките со ЕК или атипична промена на ендометриумот. Меѓутоа, не секое вакво крвање претставува лош знак за присуство на неоплазија кај ендоме-

триумот. Gredmark докажал дека само 18% од пациентките со ваква симптоматологија имаат атипична или ендометријален малигнитет (74). Кај најголем број од пациентките со абнормално утерино крвање, како причина се јавува некоја од бенигните патолошки промени, како што се атрофичен ендометриум, полип, едноставна или сложена хиперплазија на ендометриумот, субмукозен миом или ХЗТ. Малигната промена, за среќа, се среќава многу поретко, и тоа кај 5-60% во зависност од возраста и другите присутни ризик фактори. Потребно е да се обрати внимание кај постари пациентки, кои се нулипари, со прекумерна тежина, со анамнеза за лечен стерилитет, присуство на малигноми во лична или фамилијарна анамнеза, кои упатуваат на евентуална генска мутација и присутни коморбидитети од типот на DM, HA, хиперлипидемија, хипотиреоза. Треба да се одржува висок степен на сомнение и кај помлади пациентки, доколку се работи за пациентка со пролонгирано и обилно менструално крвање, со интерменструални точкести крвавења, која има прекумерна тежина, со анамнеза за ПЦОС, третиран инфертилитет или други причини за ановулациски циклуси.



Слика 10. Петгодишна стапка на преживување, кај најчестите малигноми на гениталниот тракт

Според горенаведеното, секое утерино крвање не претставува знак за малигна промена на ендометриумот, но потребно е да се направи детална дијагностичка и клиничка евалуација на пациентката. Други симптоми што се јавуваат кај пациентка со малигна промена, се карактеристични за понапреднат стадиум на болеста, а тоа се абдоминална болка, тешкотии во дишењето, како и наголемен палпабилен утерус.

Ендометријалниот малигнитет се шири локално со инвазија во миометриумот, лимфогено во карличните и параортални лимфни јазли, хематогено дава метастази во далечните органи и преку јајцеводите може да се имплантира на овариумот, широкиот лигамент и да се дисеминира на перитонеумот. Во зависност од проширеноста, се одредува стадиумот на болеста според FIGO класификацијата, ревидирана во мај 2009 (73). Истата е прикажана во табелата бр.6.

Табела бр. 6 Интернационална организација за гинекологија и опстетриција - International Federation of Gynecology and obstetrics (FIGO) - Стејџинг на ендометријалниот малигнитет

Стадиум	Проширеност на туморот
Стадиум I	Тумор кој го зафаќа утерусниот корпус, но не се шири на утерусната сероза
Ia	Без или <50% инвазија на миометриумот
IB	Над ≥50% инвазија на миометриумот
Стадиум II	Туморска инвазија на цервикалната строма, но не се шири надвор од утерусот
Стадиум III	Локално и/или регионално ширење на туморот
III A	Туморска инвазија на утерусната сероза и/или на аднексата
III B	Вагинална и/или параметрална зафатеност од туморот
III C	Метастази на пелвичните и/или параортални лимфни јазли
III C1	Позитивни пелвични јазли
III C2	Позитивни параортални лимфни јазли со или без позитивни пелвични лимфни јазли
Стадиум IV	Туморска проширеност на мукозата од цревата и/или мочниот меур, како и на други далечни органи
IV a	Туморска проширеност на мукозата од цревата и/или мочниот меур
IV B	Метастази на интраабдоминални или екстраабдоминални органи (вклучувајќи ингвинални лимфни јазли)

Adapted from Pecorelli S. revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. Int J Gynecol obstet. 2009 may;105(2):103-4.

ДИЈАГНОСТИКА НА ЕМ

Како што веќе напоменав, секое ирегуларно утерино крвавење во предменопаузалниот период или утерино крвавење во постменопаузалниот период, го вознемирува пациентот и навремено го носи на лекар. Испитување на ендометриумот е задолжително кај секое постменопаузално крвавење и секој клиничар треба да има сериозен пристап кон овој симптом, со цел да се одреди ризикот за малигна промена. Кај 90-95% од пациентките со малигна промена има постменопаузално крвавење, но само кај околу 10% од оние со постменопаузално крвавење има малигна промена, па затоа има потреба од соодветно испитување (76, 77).

а. Анамнеза, клинички гинеколошки преглед

При секоја дијагностичка процедура, се почнува со земање детална лична и фамилијарна анамнеза, со цел да се открие присуство на ризични фактори кои се поврзуваат со

зголемување на ризикот од ендометријален малигнитет. Претставува исклучително важен дел од дијагностиката, затоа што пациентка која дава податоци за присуство на повеќе ризик фактори, веднаш се класифицира во група со висок ризик. Потоа следува општ преглед, кој ни помага да се откријат клинички знаци на одредени коморбитети (прекумерна тежина, хипертензија, дијабет, разни ендокринолошки и метаболни заболувања) кои се поврзуваат со ендометријален малигнитет. За жал, сè уште не постои апсолутен консензус за соодветен, стандарден, неинвазивен дијагностички метод. Следува гинеколошки преглед кај секоја пациентка, кој се врши на гинеколошки стол во литотомна положба. По пласирање на спекулум се визуелизира слузницата на вагината и вагиналниот дел на грлото на матката, со цел да се евидентираат присуство на утерино крвање и некои промени, а потоа се зема брис за ПАП тест. Следува бимануелен преглед, со цел да се евидентира евентуално зголемување на матката или проширување на соседните органи.

Б. Трансвагинална ултрасонографија

Добрата клиничка пракса покажала дека, трансвагиналната ултрасонографија (ТВУ), има главна и основна улога во менаџментот на пациентки со ирегуларно утерино крвање во предменопаузалниот и утерино крвање во постменопаузалниот период (78, 79). Претставува една од најстарите дијагностички процедури, но и денес, во современата дијагностика е прифатена како иницијална дијагностичка имиџинг техника, за скринингот на ЕМ кај пациентките со карактеристична симптоматологија за ендометријална промена. Според досегашната научна евиденција, дебелината на ендометриумот (ЕД), измерена со ТВУ, може да ги подели пациентките во постменопаузалниот период, на група со висок и на група со низок ризик. Пациентките во постменопаузалниот период кои имаат $ЕД \leq 4\text{мм}$, имаат низок ризик од ЕМ (1 на 100, доколку не земаат ХЗТ и 1 на 1000 ако зема ХЗТ) (79, 80). Пациентките пак, кои имаат $ЕД \geq 5\text{мм}$ и постменопаузално утерино крвање, се смета дека имаат висок ризик (1 на 4) за ЕМ и кај истите се препорачува хистопатолошка верификација на ендометријалната промена (78, 81-83). Поради тоа, како cut off вредност за ендометријалната дебелина во најголем број од центрите е земена вредноста 4, што значи кај пациентките со $ЕД > 4\text{мм}$ се препорачува хистопатолошка верификација на ендометријалната промена, за разлика од оние со $ЕД \leq 4\text{мм}$, кај кои нема постменопаузално утерино крвање (80).

Меѓутоа, мора да се истакне дека и покрај овие податоци кои се објавени во светската литература, сепак, се јавува потреба понекогаш и од индивидуализиран менаџмент (82). Под индивидуализиран менаџмент се подразбира да се пронајде дијагностички метод со кој во групата со висок ризик, кој се однесува на оние со задебелен ендометриум, би се издвоиле оние со понизок од оние со повисок ризик и кај групата со тенок ендометриум и би се издвоиле оние кај коишто, сепак, би можело да

се појави малигна промена. Така Rebeka Smith-Bindman истакнала во својата студија, која претставува преглед на дотогашната литература за дијагностичката вредност на ТВУ и дебелината на Е, дека доколку ЕД е под 5мм, кај 99% од пациентките се исклучува веројатноста за ЕМ (79). Меѓутоа, Dogim и неговите соработници, прикажале неколку случаи на ЕМ кај пациентки со ЕД ≤ 4 мм и истакнале дека малигна промена може да се јави ретко, но сепак, и кај тенок ендометриум (84). Метаанализата на Tabor ја потврдила оваа констатација, објавувајќи стапка од 4% на малигна промена кај пациентки со ЕД ≤ 4 мм (85). Кај овие пациентки со малигна промена, а тенок ендометриум, најчесто постојат дополнителни ултразвучни карактеристики, како што се ирегуларен, хетероген ендометриум, со цистични промени, како и присуство на интракавитарна течност (65).

Од друга страна, пак, околу 80-90% од пациентките со постменопаузално утеринно крвавење имаат бенигна патологија на ендометриумот, а подлежат на инвазивна дијагностичка процедура за добивање ендометријален примерок за хистопатолошка евалуација, која може да биде придружена со одредени компликации (види во на-тамошниот текст) (86). Со цел да се постигне тој индивидуализиран менаџмент, да се подобри дијагностичката вредност на ТВУ, се употребуваат и други ултразвучни карактеристики кои се опишани во студиите од светската литература (81, 88-90). Во 2008 година во Чикаго, Интернационалната група за анализа на ендометријалниот тумор (The International Endometrial Tumor Analysis-IETA), дизајнираше стандардизиран консензус, со цел да се подобри терминологијата и дефинициите за описот на ултразвучните наоди во утерината празнина и даде препораки, кои може да помогнат во предвидувањето и дијагностиката на ендометријалната патологија (87). Покрај дебелината на ендометриумот, се препорачува да се анализира и неговата морфологија - ехогеноста (хиперехоген, хипоехоген, изоехоген ендометриум, присуство на регуларни/иррегуларни цистични промени на ендометриумот) и регуларноста на ендо-миометријалната граница (регуларна / ирегуларна, светла линија да/не, прекината да/не), визуелизација на субендометријалното хало - јункционалната зона (визуелизација-да/не, прекин на субендометријалното хало да/не, не земајќи го предвид прекилот од суспектен миом) и васкуларизацијата на ендометријалната промена.

Се сугерира дека, доколку ултрасонографски се одложат голем број непотребно изведени биопсии, би се придобила огромна заштеда во здравствениот систем, а пациентките притоа би се поштедиле од непотребно изведени дијагностички процедури (91).

в. Доплер испитување на неоваскуларизацијата на ендометријалната промена

Со напредокот на медицината и воведувањето нови технички достигнувања во дијагностиката на ЕМ, постепено се вовеле и испитување на васкуларизацијата на ендометриумот и мерење на протокот со доплер испитување, овозможувајќи диференцирање на

бенигните од малигните лезии на ендометриумот. Повеќе групи на истражувачи ја испитувале неоваскуларизацијата на ендометријалната промена, како и протокот на утерусната артерија, со помош на Puls Wave Doppler, користејќи различни параметри за диференцирање на бенигните од малигните промени (82, 92-99). На почетокот, овој метод, повеќе се употребувал за одредување на миометриалната инвазија на ЕМ, со што предоперативно би се одредил клиничкиот стадиум на болеста. Меѓутоа, во последните години, повеќе автори го ставиле овој параметар во своите алгоритми за одредување на ЕМ (81-83, 95). Според IETA, постојат повеќе параметри коишто може да се земат во обзир при испитувањето на васкуларизацијата на ендометриумот кај пациентка со ендометријална лезија како присуство на васкуларизација; и тоа доколку е присутна дали е тоа подеинечен доминантен крвен сад или се повеќе крвни садови; дали е фокално потекло или мултифокално и дали има густо спакувани васкуларни снопчиња (87). Мерењето на пулсатилниот индекс (PI pulsatility index), резистентниот индекс (RI resistance index), TAMX (time averaged maximum mean velocity) и PVS (peak systolic velocity) се параметри, кои исто така, може да укажат на малигна промена на лезијата на ендометриумот (94, 96-100). Opalskiene и неговите соработници, во еден од своите трудови веќе ја испитале предикцијата на бројот на крвни садови кои ја поминуваат границата меѓу ендометриумот и миометриумот, големината на крвните садови, регуларноста на крвните садови и присуство на густо спакувани крвни снопчиња и истакнал дека бројот на крвни садови, како и густо спакуваните снопчиња имаат најголема дијагностичка вредност во предикцијата на ендометријален малигнитет кај пациентки со постменопаузално утерино крвање и дебелина на ендометриумот над 4,5мм (82). Истите параметри биле испитувани и од страна на Szpurek кој во својот труд истакнал дека при испитување на неоваскуларизацијата на ендометриумот вредностите на PI, RI и TAMX може да помогнат во диференцијацијата на бенигните од малигните промени на ендометриумот (97). Од параметрите коишто ја испитуваат васкуларизацијата на ендометриумот кај пациентки со докажан тип II на ендометријален карцином кај постменопаузални пациентки со утерино крвање, Duszguter ги вметнал RI, PI и PSV (100). M El Morsi Aboul-Fotouh, Szpurek, N. M Andel Moboud, и De Kroon ја потврдиле дијагностичка вредност на овие параметри кај пациентки со ЕМ (94, 97-99).

г. Компјутерска томографија, Магнетна резонанца и Positron emission tomography (PET)

Употребата на посоефицицираните имиџинг техники, не допринела значително во дијагностиката на ендометријалните промени и диференцирањето на бенигните од малигните промени. Компјутеризизираната томографија се употребува за испитување на торакалната и абдоминалната празнина, со цел да се детектираат метастатски промени, вклучувајќи и зафаќање на лимфните јазли надвор од карличната празнина. Магнетната резонанца, пак, претставува посоефицициран дијагностички метод за одре-

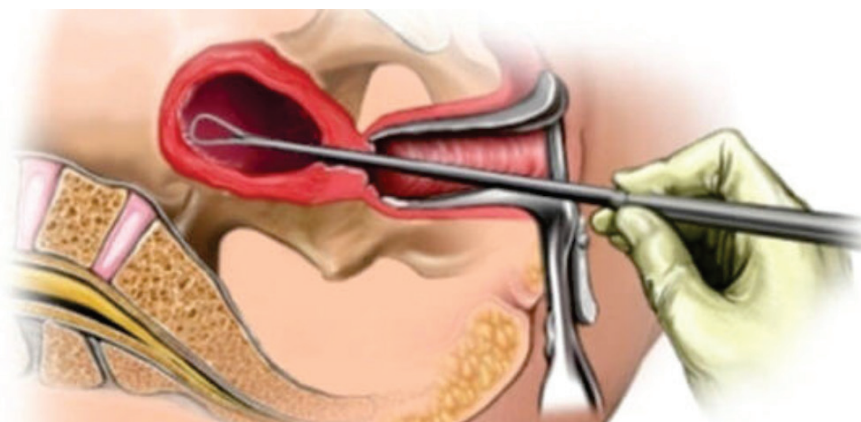
дување на инвазијата на малигната промена во миометриумот, како и во цервикалната строма. (102, 103). За цервикалната инвазија и за детектирање на зафатените лимфни јазли, како најдобар метод се покажал PET-скенот. Истиот се покажал како одличен метод и во диференцирање на бенигните од малигните промени на ендометриумот (101,104). Меѓутоа, со оглед дека PET-скенот е скапа дијагностичка процедура, која е достапна само во добро опремените центри и најчесто во комбинација со компјутерската томографија, се употребува во строго селектирани случаи за одредување на проширеноста на болеста и на оперативниот третман, како и за одредување на рекурентата на болеста (104).

д. Тумор маркери

Улогата на тумор маркерите во дијагностиката на ендометријалниот малигнитет е сè уште под знак прашање. Повеќе тумор маркери се испитуваат последниве години и се покажало дека СА 125 е покачен кај 11-43% од пациентките со ран стадиум на ЕМ, СЕА кај 22-58%, од пациентките со ЕМ во раниот стадиум, а тумор маркерот HE4 бил корисен доколку се употребува предоперативно со сензитивност 59,4% и со специфичност од 100% (100, 105-108). Доколку истовремено е покачено нивото на СА 125 и HE4, поголема е веројатноста за дисеминиција на малигните клетки.

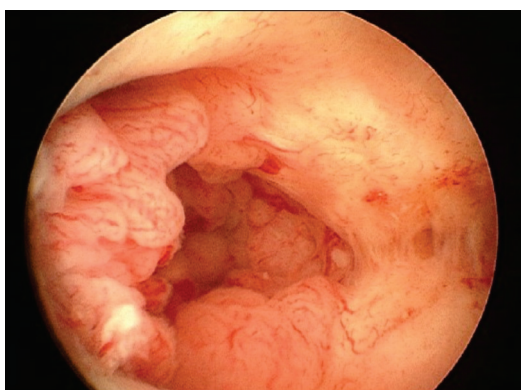
ѓ. Експлоративна фракционирана киретажа (Curretage explorativa fractionate-CEF) и Хистероскопија (Hysteroscopia-HSC)

Златен стандард во дијагностиката на ЕМ, претставува хистопатолошката евалуација на биоптираниот материјал. Фракционираната експлоративна киретажа – CEF (слика бр. 10) е во употреба од 1980 година и претставува најчест метод за земање ендометријален примерок кај пациентките со постменопаузално крвање. Претставува скапа, инвазивна дијагностичка процедура, која се изведува во операциона сала, со краткотрајна интравенска анестезија. Малигна промена се потврдува само кај 10-18%. (109) Како алтернативна, а помалку инвазивна процедура, претставува амбулантското земање на ендометријална биопсија со помош на Pippelle инструментот (110-111). Двете процедури имаат ниска сензитивност, но висока негативна предиктивна вредност (НПВ). Sadia и Demirkiran ја истакнале ниската сензитивност за овие процедури, но и високата НПВ од 99% (110-111). Тие заклучиле дека овие процедури не се доволно сензитивни за фокални промени, бидејќи се работат „на слепо“, но имаат одлична НПВ и можноста за лажно негативен резултат е минимална. Значи, со употребата на овие две процедури, не би се пропуштила малигна промена.



Слика 11. Фракционирана експлоративна киретажа – СЕФ

Хистероскопијата, во поново време, исто така, се употребува во земањето на ендометријална биопсија и претставува најсофистициран метод бидејќи материјалот се зема директно од фокалната промена на ендометриумот која се визуелизира со помош на хистероскопска камера (слика бр.11) Таа со својата сензитивност од 93%, специфичност од 99%, позитивна предиктивна вредност од 98% и НПВ од 99%, претставува најсигурна дијагностичка процедура (112-113). Како единствен недостаток на оваа процедура се истакнува можноста за дисеминација на малигни клетки при нејзино изведување. Polyos, во својата метаанализа на 1015 пациентки, докажал дека релативниот ризик за дисеминација на малигни клетки при спроведување хистероскопија, изнесува 1,78 (114).



Слика 12. Хистероскопија кај постменопаузална пациентка со утерино крвање

Исто така, треба да се нагласи дека, при изведување киретажа и хистероскопија, како инвазивни процедури, пациентките се изложени на ризик од одредени компликации како атонично крвање, инфекции, перфорација на утерус и појава на Asherman's

синдром (110). Мора да се нагласи дека во одредени случаи, земајќи предвид дека се работи за постари пациентки, кои се во поодмината возраст, и кај кои одамна настапила менопауза, не сме во можност да ги изведеме овие процедури, поради оклузија на цервикалниот канал на утерусот. Не ретко кај пациентките кај кои е земен материјал со помош на Pippelle инструментот, е инсуфициентен, па дијагнозата на ендометријалниот малигнитет може да биде пропуштена (115).

Комбинацијата на повеќе неинвазивни дијагностички процедури со клиничките знаци и анамнестички податоци, ја употребуваат сè поголем број автори, со цел да ја подобрат неинвазивната дијагноза на ендометријалниот малигнитет, кај пациентки со ендометријална лезија (81-83, 88-90, 116-127). Во литературата се објавени голем број скоринг системи кои претставуваат комбинација на повеќе параметри и истите успешно се употребуваат во клиничката пракса во многу дијагностички центри ширум светот. Уште во 1998 година, Германецот Weber, сакајќи да ја подобри дијагностичката вредност на ТВУ, кон дебелината на ендометриумот, ги додал и испитувањето на морфолошките карактеристики на ендометриумот (88). Во 2002 година Epstein и неговите соработници објавиле два скоринг система, кои се состоеле од анамнестички податоци, ултрасонографски и доплер испитување и истите заклучиле дека дијагностичката вредност значително се зголемува со додавање на параметрите од доплер испитувањето (83). Истата година Randelzhofer објавил модел, во кој, како и Weber, кон ЕД ги додал и морфолошките карактеристики на ендометриумот, со цел да се зголеми дијагностичката вредност на ТВУ (89). Во 2003 година Bachmann формулирал 4 модели кои се состоеле од клинички, ултрасонографски параметри и хистероскопска евалуација (116). Mandic во 2006 го објавил скоринг системот ONCO 1, составен од анамнестички, клинички и ултрасонографски параметри (117). Наредната година, Холанѓанецот Ormeeg, објавил два модела: едниот составен само од клинички параметри, а другиот од клинички и ултрасонографски (118), Двата имале висока НПВ од 99% и придонесувале кон правилно менаџирање на пациентките со постменопаузално крвање. Шведанецот Opolskiene, во 2007 и 2011 има објавено повеќе модели, во кои покрај анамнестичките, клиничките, сонографските параметри има вклучено и параметри од доплер испитување, истакнувајќи дека значително се подобрува дијагностичката вредност на моделот, доколку кон клиничките параметри се додадат и сонографските и параметрите од доплер испитувањето (81,82). Нови Сад II претставува анамнестичко, клиничко-ултрасонографски алгоритам објавен во 2009 година, од страна на Djurdjevic и неговите соработници (119). Британецот Burbos, пак, ги објавил во 2010 година, DEFAB, а во 2011 скоринг системот FAD31, кои биле споредени од страна на Musonda, еден од неговите соработници кој истакнал дека употребата на двата модела, коректно ги класифицира пациентките на оние со низок и со висок ризик и истите треба да се употребуваат редовно во клиничката пракса (120-122). Италијанецот Anjoli во 2013 година вметнал

лабораториски параметар (вредноста на HE4) во неговиот модел REM (108). Наредната година, Giannella и соработниците, го публикувале RHEA скоринг моделот кој се состои од клинички и ултрасонографски параметри (124). Истата година, е објавен REC скоринг системот, базиран на анамнестички, клинички, сонографски и параметри од доплер испитување и истакнато е дека нивниот скоринг систем може да помогне во предикција на EM (125). Gungorduk и неговите соработници, испитувале скоринг систем во четири клиничко едукативни центри во Турција и истите во 2015 година го објавиле во труд, во кој истакнале дека нивниот модел може да помогне во одредување на пациентките со зголемен ризик за EM (126). Nadia M Madkour, во 2017 година објавува скоринг модел составен од клинички, ултрасонографски и доплер параметри, користејќи ја IETA терминологијата, кој овозможува лесна класификација на пациентките со висок и низок ризик, подобрен менаџмент и идентификација на EM (90).

Следејќи го примерот на горенаведените автори, се обидовме да формулираме скоринг систем, кој ќе се употребува за одредување ризик од ендометријален карцином кај пациентки во постменопаузалниот период (РЕМ-Д) прикажан на табела 9 во натамошниот текст. РЕМ-Д скоринг системот се базира на анамнестички, клинички, ултрасонографски, лабораториски и параметри од доплер испитување. Истиот претставува брз, евтин, едноставен за употреба систем, кој може да му послужи на лекарот во неинвазивната дијагностика на пациентките со ендометријална лезија во постменопаузалниот период.

РЕМ-Д скоринг системот претставува продолжение на анализите направени на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство (магистерскиот труд), во кој беа обработени два скоринг система (127). Во првиот скоринг систем РЕМ 1 беа вклучени анамнестичките податоци (возраст, фамилијарна и лична анамнеза за присуство на некој од карциномите кои се поврзуваат со ендометријалниот малигнитет, како карцином на дојка, колон и оваријален карцином, анамнеза за примање тамоксифен и анамнеза за примање друга хормонска терапија), клинички знаци (за присуство на хипертензија, дијабетес и прекумерна тежина - изразена преку BMI) и ултрасонографски параметри (дебелината на ендометриумот градирана во 3 групи - од 4 до 8 мм, од 8 до 12 мм и над 12 мм, односот на дебелината на ендометриумот и антеропостериорниот дијаметар на утерусот, како и морфолошките карактеристики на ендометриумот и тоа неговата регуларност и ехогеност. Во вториот скоринг систем беа вклучени истите параметри со тоа што посебен акцент беше ставен на возраста, клиничките знаци, како и морфолошките карактеристики на ендометриумот, кои беа бодирани со повисока вредност и беше вклучено доплер испитување на неоваскуларизацијата на ендометријалната промена со мерење на резистентниот индекс (127). Овие два скоринг система се прикажани во натамошниот текст (табела 7 и 8). Беше испитана дијагностичката вредност на двата

скоринг система, како и предиктивната вредност на секој поединечен параметар, кај пациентки со ендометријална промена во перименопаузалниот и постменопаузалниот период. Од резултатите коишто ги добивме во магистерскиот труд, од поединечните параметри како сигнификантни во предикција на ендометријалниот малигнитет се покажаа дебелината на ендометриумот, односот на дебелината на ендометриумот и антеропостериорниот дијаметар на утерусот, а посебно возраста, морфолошките карактеристики на ендометриумот, како и доплер испитувањето. Анамнестичките податоци како и BMI според резултатите што ги добивме, не беа доволно сигнификантни во предикција на ендометријалниот малигнитет. Двата скоринг система, се покажаа како корисен алгоритам во предикцијата на ендометријалниот малигнитет. Скоринг системот РЕМ-РИ, со оглед на тоа што во себе го имаше вклучено резистентниот индекс од доплер испитувањето, како и сите овие параметри кои беа посебно акцентирани во него, а се покажаа како сигнификантни, се докажа дека има подобра дијагностичка вредност од скоринг системот РЕМ-1. Со цел да се подобри нивната дијагностичка вредност во новиот скоринг систем РЕМ-Д, ги вклучивме сите поединечни параметри кои се докажаа како сигнификантни во предикцијата на ендометријалниот малигнитет, како и дополнителни нови анамнестички податоци (менарха, менопауза, паритет), утериното крвавење како важен клинички знак кај пациентки во постменопаузата, односот на обемот на струкот и колокот, кој што е истакнат од повеќе автори како битен ризик фактор, нови параметри од доплер испитувањето (број на крвни садови кои ја минуваат границата ендометриум-миометриум, присуство на густо спакувани васкуларни снопчиња, RI-resistance index, PI-pulsatility index, TAMX-time averaged maximum mean velocity, PSV-peak systolic velocity и лабораториски параметри (тумор маркерите CA125 и CEA). Оние параметри коишто се покажаа како несигнификантни во магистерскиот труд се отфрлени.

2. МОТИВ И ЦЕЛИ

2.1 МОТИВ

Земајќи го фактот дека само кај 1-20% од пациентките со утерино крвање во постменопаузалниот период се докажува малигна промена на ендометриумот, мора да се нагласи дека голем број на пациентки непотребно се изложени на инвазивна процедура. Се работи за постари пациентки, често придружени од дополнителни болести, кои се ризична група за анестезија и кај кои понекогаш поради стеноза или оклузија на грлото на матката не постои можност да се изведе инвазивната процедура. Кај истите се налага потреба од неинвазивно дијагностичко помагало, кое би ги поштедило пациентките од компликациите кои се јавуваат при изведувањето на стандардните инвазивни дијагностички процедури. За жал, сè уште не постои неинвазивен дијагностички метод, со кој со сигурност би се утврдил ризикот од ендометријален малигнитет кај пациентките со ендометријална лезија во постменопаузалниот период, а очигледна е потребата од неинвазивен, cost-ефективен дијагностички скоринг систем за рутинска употреба при испитување на овие пациентки.

Подобрувањето на дијагностииката на ендометријалниот малигнитет, претставува проблем со кој сè повеќе автори се занимаваат во последните децении. Истите, сакајќи да добијат пософистициран метод, комбинираат повеќе параметри, со што се подобрува дијагностичката вредност на неинвазивниот метод кој е прифатлив за пациентот, а од друга страна ефтин и не го оштетува здравствениот систем. Тоа беше и првичната идеја за мојата теза. Фактот, што досега во нашата држава поголем број на трудови се однесуваат за одредување ризик од оваријалниот карцином, со оглед на неговата лоша прогноза, но и фактот за високата инциденца и зголемената смртност од ендометријалниот малигнитет, како и големиот број на непотребно изведените инвазивни методи, кои го оптоваруваат нашиот здравствен систем, ме поттикнаа да ја одберам токму оваа тема, којашто претставува продолжение на мојата магистерска теза.

Мотивот на оваа дисертација, беше да се пронајде неинвазивен дијагностички метод кој лесно ќе се употребува кај пациентки со ендометријална лезија, за да се одреди ризикот за присуство на малигна промена. За таа цел, го формулиравме скоринг системот РЕМ-Д, кој се состои од анамнестички, клинички, лабораториски, сонографски и параметри од доплер испитување. Истиот претставува ефтин, неинвазивен, едноставен, лесен за употреба систем, со чија помош би се направил индивидуализиран менаџмент на секоја пациентка и би се издвоиле оние пациентки со висок ризик, кај

кои веднаш треба да се спроведе инвазивна процедура. Од посебна корист би бил за пациентките кои имаат други коморбидитети и кај кои поради оклузија на цервикалниот канал, не сме во можност да земеме ендометријален примерок за хистопатолошка анализа, а истите припаѓаат во високо ризичната група.

Вклучувајќи ги во себе поединечните параметри кои веќе во магистерската теза беа докажани како сигнификантни во предикција на ендометријалниот малигнитет, како и повеќе нови параметри кои се испитувани и докажани како ефикасни во одредувањето на ризикот од ендометријален малигнитет од страна на горенаведените светски автори, сметавме дека би се добил еден скоринг систем кој би претставувал неинвазивно дијагностичко помагало и истиот би можел значително да ја подобри неинвазивната дијагностика, како и тријажата на пациентки со утерино крвање во постменопаузалниот период.

2.2 ЦЕЛИ

1. Да се одреди cut-off вредноста на скоринг системот РЕМ-Д
2. Да се одреди дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-Д, преку одредување на неговата сензитивност, специфичност, позитивна предиктивна вредност и негативна предиктивна вредност, како и точноста на тестирањето
3. Да се направи споредба на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-Д со дијагностичката вредност на скоринг системите РЕМ-1 и РЕМ-РИ кај испитаничката и контролната група
4. Да се одреди кои од неговите поединечни параметри можат да послужат како предиктивни фактори за присуство на малигната промена на ендометриумот и да се одреди кој од поединечните фактори има најголема предиктивна вредност
5. Да се споредат хистопатолошките наоди со резултатите од скоринг системите и да се види дали пациентките со повисока вредност на скоринг системите РЕМ-Д, РЕМ-1 и РЕМ-РИ имаат хистопатолошки наод за повисок стадиум или полошо диференциран карцином.

2.3 ХИПОТЕЗА

Комбинацијата на ултразвучна евалуација, доплер испитување, лабораториски параметри, како и повеќе клинички знаци и анамнестички податоци, може да претставува ефикасен алгоритам за одредување на ризикот од ендометријалниот малигнитет кај пациентки со ендометријална лезија.

Скоринг системот РЕМ-Д има повисока дијагностичка вредност од скоринг системите РЕМ-1 и РЕМ-РИ

Пациентките коишто имаат повисок стадиум и лошо диференциран ендометријален малигнитет, имаат повисока вредност на скоринг системите РЕМ-Д, РЕМ-РИ и РЕМ-1

3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Во оваа пресечна проспективна лонгитудинална студија беа вклучени 205 пациентки кои беа хоспитализирани на Одделот за оперативна гинекологија и во Ургентниот оддел на Универзитетската гинеколошко-акушерска клиника (УГАК) во периодот од 01.12.2015 до 31.07.2017 година. Од нив 164 се јавија за земање ендометријален биоптичен материјал за хистопатолошка анализа, со фракционирана ендометријална киретажа или со хистероскопија, поради утерино крвање во постменопаузалниот период и/или ултразвучен наод за ендометријална лезија. Хистопатолошката анализа на биоптичниот материјал, се изврши на Институтот за патологија, при Медицинскиот факултет во Скопје. Останатите 42 пациентки беа во постменопаузален период хоспитализирани поради друга гинеколошка патологија кои немаа утерино крвање во постменопаузалниот период ниту ултразвучен наод на дебелината на ендометриумот над 4 мм.

3.1 ИСПИТАНИЦИ

Во студијата имаше една испитаничка група поделена на две подгрупи и една контролна група. Сите пациентки беа во постменопаузален период. Пациентка се смета дека е во постменопауза доколку истата е постара од 40 години, со отсутен менструален циклус последните 12 месеци, а отсутството на менструалниот циклус не е како резултат на медикаментозна терапија.

3.1.1 ПРВАТА ГРУПА - иследувана **група А**: 82 пациентки со постменопаузално утерино крвање и $ЕД \geq 4\text{мм}$.

3.1.1. а. Инклузиони критериуми за група А:

- пациентки со утерино крвање во постменопаузалниот период и ултразвучен наод за $ЕД \geq 4\text{мм}$

3.1.1. б. Ексклузиони критериуми за група А:

- пациентки кај кои крвањеето е како резултат на хормон заместителна терапија ХРТ

- пациентки кај кои крвањеето е од друга патологија (бенигни и малигни промени на грло на матка или овариум, атрофична промена на вагината, воспалителни промени, пелвична инфламаторна болест, коагулопатија или системски заболувања)

3.1.2. ВТОРАТА ГРУПА-иследувана група Б – 82 пациентки во постменопаузален период со ултразвучен наод за ендометријална промена (дебелина на ендометриум над 4 мм без утерино крвање). Кај пациентките во постменопаузалниот период, како нормална вредност на ендометриумот се зема онаа до 4 мм. Доколку истата е над оваа вредност, кај пациентката се зема ендометријална биопсија за натамошна евалуација.

3.1.2 а. Инклузиони критериуми за група Б:

- пациентки во постменопаузален период со дебелина на ендометриумот над 4 мм.

3.1.2 б. Ексклузиони критериуми за група Б:

- пациентки кај кои од која било причина не е можно да се направи вагинален ултразвучен преглед

- пациентки кај кои постои утерино крвање

3.1.3 КОНТРОЛНА ГРУПА – 42 пациентки во постменопаузален период кои немаат утерино крвање ниту ултразвучен наод на дебелината на ендометриумот над 4 мм. Истите беа хоспитализирани поради друга гинеколошка патологија, кај кои, исто така, се правеше евалуација за испитување на параметрите од скрининг системите и беше направена споредба со хистопатолошките наоди од оперативниот материјал.

3.1.3 а. Инклузиони критериуми за контролна група:

- пациентки во постменопаузален период кои немаат утерино крвање ниту дебелина на ендометриумот над 4 мм.

3.1.3 б. Ексклузиони критериуми за контролна група:

- пациентки со утерино крвање и/или дебелина на ендометриумот над 4 мм при ТВУ

На секоја пациентка детално ѝ беше објаснета секоја дијагностичка постапка која треба да се направи кај неа. Откако ќе потпишеше Формулар за информирање (Анекс 1) и Формулар за согласност (Анекс 2), одобрени од Етичкиот комитет на третиот циклус на студии на Медицинскиот факултет, кај секоја пациентка се земаше детална анамнеза и се вршеше општ и гинеколошки клинички преглед, лабораториско, ултрасонографско и доплер испитување. Потоа, кај секоја се земаше ендометријален примерок со помош на киретажа или хистероскопски и истиот се праќаше за хистопатолошка анализа.

3.2 УПОТРЕБУВАНА АПАРАТУРА ПРИ ДИЈАГНОСТИЧКАТА ПОСТАПКА

За изведување на процедурите се употребуваше следнава апаратура:

- Ултрасонографското, како и доплер испитувањето беа изведени со ехосонографски апарат Voluson E (General Electronics), со употреба на трансвагинална сонда (RIC5-9-D) со фреквенција од 4-9 MHz со конвексен радиус од 11,6 мм. Доплер испитувањето се изведуваше по стандардизирана техника (pulse repetition frequency 6 MHz, filter 3, power Doppler gain 50, dynamic range 10 dB).

- Хистероскопијата се правеше со помош на ригиден хистероскоп Karl Storz, а како дистензиски медиум се користеше физиолошки раствор.

- Вредноста на лабораториските параметри (тумор маркерите CA125 и CEA) беше испитана на Immulite 2000 hp-апарат, со метод имунометрија - засилена хемилуминисценција.

3.3 ИЗВЕДУВАЊЕ НА ПРОЦЕДУРИТЕ

Земањето биоптичен материјал со помош на хистероскопија или фракционирани експлоративна киретажа, како и лабораториското, ултрасонографското и клиничкото испитување се изведуваа на УГАК, а хистопатолошката верификација на материјалот добиен од CEF во иследуваните групи А и В, како и анализа на ендометриумот од утерусот добиен при хистеректомија кај пациентки во контролната група, беше направена на Институтот за патологија при Медицинскиот факултет во Скопје.

3.3.1 АНАМНЕЗА

По хоспитализацијата кај секоја од 205-те пациентки се земаше детална анамнеза, со цел да се добијат податоци:

- за првата и последната менструација, возраста, паритетот, фамилијарната и личната анамнеза за присуство на некој од карциномите кои се поврзуваат со ендометријалниот малигнитет, како карцином на дојка, колон и оваријален карцином, анамнеза за примање хормонска терапија (чисти естрогени препарати или селективен естроген рецептор модулатор) и лична анамнеза за заболувања што се поврзани со зголемен ризик од ЕМ како дијабетес, хипертензија и хиперлипидемија. Според по-

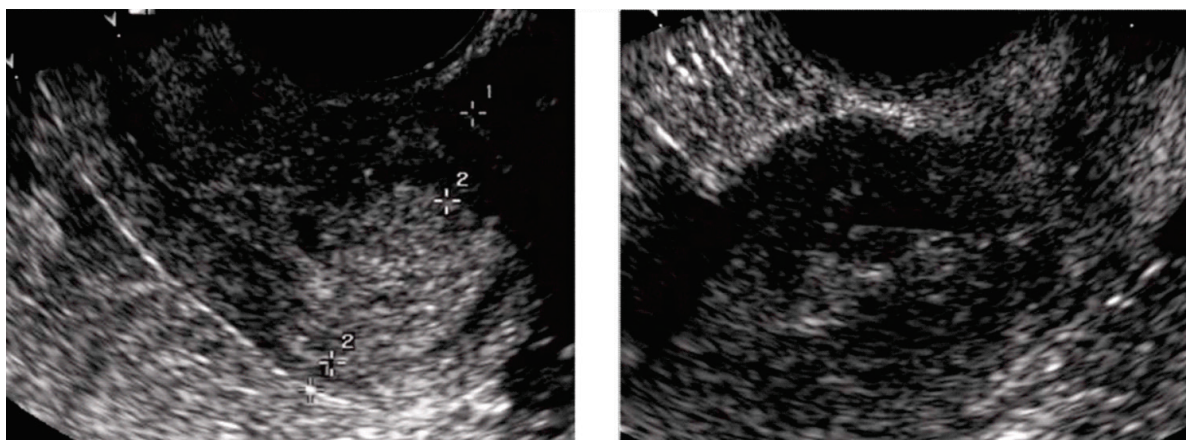
следната менструација се одредуваше дали пациентката припаѓа во ран постменопаузален период или во сениум. Доколку кај истата менопаузата настапила пред шест или повеќе години, истата се класифицираше во сениум.

3.3.2 ОПШТ И ГИНЕКОЛОШКИ ПРЕГЛЕД

Кај секоја пациентка во гинеколошката амбуланта беше измерена височината и тежината, со цел да се одреди индексот на телесна тежина (Body mass index-BMI), како и обемот на струкот и на колковите, со цел да се одреди нивниот однос. Следувааше вагинален преглед под спекулум со цел да се одреди присуството на утерино крвавење, кое не е од цервикална патологија. Доколку пациентката даваше податок за крвавење кое се јавува само во трагови (кафеав исцедок, розеникаво кое се добива само при бришење или исполнување на 2 секојдневни влошки) се сметаше за оскудно. Крвавењето, пак, кое исполнувало над две секојдневни влошки се сметаше за обилно. Кај секоја пациентка се бараше наод од PAP тест, со цел да се класифицираат во испитувана група (наод уреден или инфламација) или во контролна група (доколку имаше некоја патолошка промена, без притоа да има крвавење или задебелување на ендометриумот - LSIL, HSIL, Ca in situ). Потоа следувааше ултрасонографско и доплер испитување.

3.3.3 УЛТРАСОНОГРАФСКО И ДОПЛЕР ИСПИТУВАЊЕ

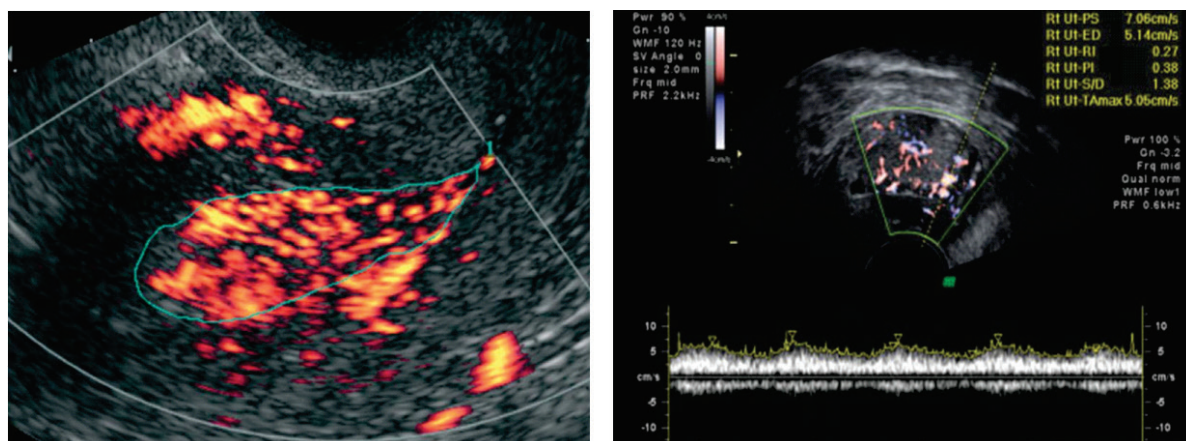
Овие испитувања се изведуваа во амбуланта за гинеколошки ултразвук, кај пациентка во литотомна позиција, по претходно испразнет мочен меур. Откако ќе се визуелизираше утерусот, се мереше антеропостериорниот дијаметар во лонгитудинален и трансверзален пресек. Следувааше мерење на дебелината на ендометриумот и одредување на неговите морфолошки карактеристики. Се мереше најголемата дебелина на ендометриумот во лонгитудинален пресек (двослоен ендометриум, од едната до другата ендометриум / миометриум граница). Доколку беше присутна интракавитарна течност, беше мерен нејзиниот дијаметар и одземен од вкупниот дијаметар на течноста и дебелина на ендометриумот. Ехогеноста и регуларноста беа евалуирани според препораките на IETA, опишани во воведниот дел (87). Ендометриумот беше дефиниран како хомоген, доколку истиот се карактеризираше со униформна ехогеност, а хетероген доколку имаше аморфна структура со различна ехогеност (слика бр. 13). Како регуларен се дефинираше ендометриум кој имаше рамна, непрекината граница на ендометриумот и миометриумот, а ирегуларен кога границата беше нерамна, испрекината (слика бр. 13).



Слика 13. Иррегуларен и хетероген ендометриум кај пациентка со ендометријален малигнитет

Потоа следуваше испитување на васкуларизацијата на ендометриумот, при зголемена слика, на која се визуелизираше само корпусот на утерусот, при што се вклучуваше Power Doppler, активиран за следење на протокот на крв (blood flow mapping), наместен на максимална сензитивност за детектирање крвни садови со бавен проток, без притоа да има звук, со цел да се детектира најваскуларизируваниот дел од ендометриумот и на тоа ниво да се направи испитувањето со активирање на FVW - flow velocity waveform (слика бр. 14). Анализата на Power Doppler сигналите беше по препораките на IETA и вклучуваше детектирање на васкуларизација, број на крвни садови, присуство на густо спакувани снопчиња (87). Покрај тоа, се одредуваа и вредностите на pulsatility index (PI), Resistance index (RI), time averaged maximum velocity (TAMX) и peak systolic velocity (PSV).

На крај се правеше испитување на сидот на утерусот, како и аднексите, со цел да се одредат заболувањата на пациентките кои се класифицираа во контролната група (миоми, цистични и туморозни формации на аднексите).



Слика 14. Доплер испитување на неоваскуларизација на Adenocarcinoma endometrii

3.3.4 КЛИНИЧКИ ПРЕГЛЕД

Потоа следуваше анестезиолошки преглед во анестезиолошка амбуланта, при кој се вршеше клинички преглед, со цел да се откријат клинички знаци за присуство на дијабетес, хипертензија или хиперлипидемија. Следуваше земање примерок од крв во лабораторијата при УГАК, со цел да се одреди крвна крупа, Рх фактор, рутинска лабораториска анализа и вредноста на тумор маркерите СА125 и СЕА.

3.3.5. ФРАКЦИОНИРАНА ЕКСПЛОРАТИВНА КИРЕТАЖА

По претходната подготовка, пациентката се внесуваше во операциона сала и се позиционираше во литотомна позиција на гинеколошки стол. По воведување на истата во краткотрајна интравенска анестезија, се правеше дезинфекција на вагината и со екартери се раздвојуваа вагиналните сидови, за да се визуелизира цервиксот на утерусот, кој се прифаќаше и повлекуваше со порциоцангла. Следуваше хистерометрија и дилатација на цервикалниот канал со дилататори по Негар. Потоа со кирета се земаше материјал од цервикалниот канал и од кавумот на утерусот, кој се ставаше во два посебни флакони со 10% формалдехид, кои се испраќаа на хистопатолошка анализа. Доколку имаше и полип кај пациентката, истиот се ставаше во трет флакон и со соодветна назнака се испраќаше на ХПА.

3.3.6. ХИСТЕРОСКОПИЈА

Хистероскопијата се изведуваше во операциона сала. Пациентката се поставуваше во литотомна положба на гинеколошки оперативен стол и по воведување во општа анестезија, се правеше дезинфекција на вагината и празнење на бешиката. По раздвојување на вагиналните сидови со помош на преден и заден екартер и визуелизација на грлото на матката, истото се прифаќаше со порциоцангла и се повлекуваше напред. Следуваше хистерометрија и дилатација на цервикалниот канал со помош на дилататори по Хегар за 0,5 мм повеќе од надворешниот дијаметар за хистероскопот (за дијагностичка хистероскопија до 7 мм.) Потоа се внесуваше хистероскопот во цервикалниот остиум, па во утерината празнина (cavum uteri), под директна визуелна контрола.

Хистероскопот е поврзан со извор на ладна светлина и видео систем (монитор). За да се обезбеди соодветна дистензија, којашто овозможува квалитетен преглед на интраутерусниот простор, се користеше континуирана циркулација на дистензискиот медиум (физиолошки раствор, во пакување од 5 л.) и одржување континуиран интраутерусен притисок околу 150 mmHg. За одржување на интраутерусниот притисок потребен за соодветна

визуелизација, се употребуваше системот Hamov Endomat Karl Storz, а за просечното времетраење на хистероскопијата, се употребуваше околу 1,5 литар дистензиски медиум.

Кога хистероскопот се наоѓаше во *cavum uteri*, се позиционираше со дисталниот дел (врвот на инструментот) на растојание од 2 мм од фундусот на утерусот. Потоа се ротираше за 90 степени кон едната и другата страна и се придвижуваше напред-назад. Поради можноста за визуелизација на хистероскопот под агол од 30 степени, се овозможуваше преглед на целата утерусна празнина. Од најсуспектниот дел се земаше ендометријален примерок, кој фиксиран со 10% формалдехид, се испраќаше на хистопатолошка анализа.

Генералиите, добиените податоци од анамнезата, клиничкиот преглед, лабораториските параметри, како и оние од ултрасонографското и доплер испитувањето, се внесуваа во формулари прикажани на табела 7 Скоринг систем РЕМ1, на табела 8 Скоринг систем РЕМ-РИ и на табела 9 Скоринг систем РЕМ Д. Секој параметар беше бодран според табелите прикажани подолу. Потоа вредностите на скоринг системите се пресметаа како збир на бодовите за секој поединечен параметар. Граничната вредност за РЕМ-1 ≥ 7 , и за РЕМ-РИ ≥ 9 , беше одредена при статистичка анализа на магистерскиот труд. Граничната вредност на скоринг системот РЕМ-Д се испита при статистичката обработка на податоците и изнесува ≥ 8 .

Формулари за Скоринг системите РЕМ-1, РЕМ-РИ и РЕМ-Д

Име и презиме на пациентката: _____

Матичен број: _____

Телефон: _____

Година на раѓање: _____

Хистопатолошка дијагноза: бр. _____

DG. _____

Табела 7. РЕМ-1

РИЗИК ИНДЕКС ЗА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ РЕМ-1 (РЕМ-1)		Бодови на параметри
фамилијарна анамнеза		
	негативна	0
	Ca mammae	1
	Ca ovarii	1
	Ca recti	1
	Ca endometrii	1
лична анамнеза		
	негативна	0
	Ca mammae	1
	Ca ovarii	1
	Ca recti	1
Анамнеза за примање хормонска терапија		
	не прима	0
	естрогена	1
	Селективни естроген рецептор модулатори	2
Клинички знаци за присуство на Syndroma X *		
Hypertensio arterialis diabetes mellitus Hyperlipidemia	нема	0
	има	1
Body mass index (BMI)		
	<30	0
	> 30	1
Возраст		
	рана постменопауза	0
	сениум	2
Ултразвучна евалуација		
Ендометријална дебелина/Антеропостериорен дијаметар на утерус E/APd		
	<0.43	0
	>0,43	1
Дебелина на ендометриумот		
	4-8mm	1
	8-12mm	2
	>12mm	2
Морфолошки карактеристики на ендометриумот – 1. Регуларност		
	регуларен	0
	иррегуларен	1
Морфолошки карактеристики на ендометриумот – 2. Ехогеност		
	Хомоген	0
	Хетероген	1

Табела 8. РЕМ-РИ

РИЗИК ИНДЕКС ЗА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ (РЕМ-РИ)		Бодови на параметри
Фамилијарна анамнеза		
	негативна	0
	Ca mammae	2
	Ca ovarii	2
	Ca recti	2
	Ca endometrii	2
Лична анамнеза		
	негативна	1
	Ca mammae	2
	Ca ovarii	2
	Ca recti	2
Анамнеза за примање хормонска терапија		
	не прима	0
	естрогена	1
	Селективни естроген рецептор модулатори	2
Клинички знаци за присуство на Syndroma X *		
Hypertensio arterialis diabetes mellitus Hyperlipidemia	нема	0
	има	2
Body mass index (BMI)		
	<30	0
	> 30	2
Возраст		
	рана постменопауза	2
	сениум	3
Ултразвучна евалуација		
Ендометријална дебелина/Антеропостериорен дијаметар на утерус E/APd		
	<0.43	0
	>0,43	1
Дебелина на ендометриумот		
	4-8mm	1
	8-12mm	2
	>12mm	3
Морфолошки карактеристики на ендометриумот – 1. Регуларност		
	регуларен	0
	ирегуларен	2
Морфолошки карактеристики на ендометриумот – 2. Ехогеност		
	Хомоген	0
	Хетероген	2
Доплер испитување - RI на васкуларизација на енд. промена		
	RI>0,42	0
	RI<0,42	2

Табела 9. РЕМ-Д

РИЗИК ИНДЕКС ЗА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ (РЕМ-Д)		Бодови на параметри
АНАМНЕЗА		
Менарха	Пред 11 год	1
	По 11 год	0
Менопауза	Пред 52 год.	0
	По 52 год.	1
Паритет	Нулипара	1
	Мултипара	0
Возраст	≤60год	0
	>60 год.	2
КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ		
Хипертензија	нема	0
	има	1
Дијабетес	Нема	0
	има	1
Body mass index (BMI)	<30кг/м ²	0
	> 30кг/м ²	1
Обем на струк / Обем на колкови	<0,85	0
	>0,85	1
Крвавење ex utero	нема	0
	оскудно	1
	обилно	2
ЛАБОРАТОРИСКА АНАЛИЗА		
СА 125	<35 U/ml	0
	> 35 U/ml	1
СЕА	<10ng/ml	0
	>10ng/ml	1
УЛТРАЗВУЧНА ЕВАЛУАЦИЈА		
Дебелина на ендометриумот		
	0-4mm	0
	5-10mm	1
	>10mm	2
Морфолошки карактеристики на ендометриумот		
1. Регуларност	регуларен	0
	ирегуларен	1
2. Ехогеност	хомоген	0
	хетероген	1
ДОПЛЕР ИСПИТУВАЊЕ		
Број на крвни садови кои ја минуваат границата ендометриум-миометриум	Нема крвен сад	0
	Еден крвен сад	1
	Повеќе крвни садови	2
Присуство на густо спакувани васкуларни снопиња	Не	0
	Да	2
RI на васкуларизација на енд. промена	>0,42	0
	<0,42	1
PI на васкуларизација на енд. промена	>1,2	0
	<1,2	1
TAMX (time averaged maximum mean velocity)	<18sm/s	0
	>18sm/s	1
PSV (peak systolic velocity)	<13cm/s	0
	>13cm/s	1

По добивање на резултатите од хистопатолошките наоди од Институтот за патологија, пациентките од испитаничката група беа поделени во четири подгрупи:

Подгрупа А1 - пациентки со утерино крвавење и малигна промена на ендометриумот

Подгрупа А2 - пациентки со утерино крвавење и бенигна промена на ендометриумот

Подгрупа Б1 - пациентки со дебелина на ендометриумот над 4 мм и малигна промена на истиот

Подгрупа Б2- пациентки со дебелина на ендометриумот над 4мм и бенигна промена на истиот

По добивање на резултатите, од ХПА на биоптичниот материјал, кај пациентките со докажан малигнитет се правеше хистероктомија со обострана офоректомија, за да се одреди корелацијата на вредностите на скоринг системите со стадиумот и степенот на диференцираноста на ендометријалниот малигнитет. Доколку тоа го налагаше протоколот, кај пациентките со лош тип и лош градус на ХПА анализа од биоптираниот материјал, се правеше и пелвична лимфаденектомија. Од страна на хистопатологот со долгогодишно искуство во гинеколошката онкологија, беше направена анализа на оперативниот материјал. Малигномите беа класифицирани според препораките на Светската здравствена организација (WHO), а стадиумот според TNM класификација на малигни тумори (128). Беа користени FIGO критериумите од 2009 година (73). Ендометријалните аденокарциноми беа класифицирани во три градуси (градус I - добро диференциран, градус II - средно диференциран и градус III - лошо диференциран). Другите хистолошки поттипови, како серозен/серопапиларен, светлоклеточен и карциносарком, беа класифицирани во III градус.

Кај пациентките од контролната група беа направени истите испитувања, како и кај пациентките од испитаничката група и истите по направениот оперативен зафат и добивањето на резултатот од ХПА на оперативниот материјал, беа класифицирани на оние со малиген (подгрупа Ц1) и оние со бениген наод (подгрупа Ц2).

4. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИ

Статистичката обработка е изведена во статистички програми: STATISTICA 7.1 и SPSS 17.0 for Windows.

Во обработката на податоците применето е:

- Кај сериите со атрибутивни белези одредувани се проценти на структура (%);
 - Разликите кај одредени анализирани параметри (менарха, менопауза, паритет, возраст, хипертензија, дијабетес, БМИ, обем на струк/обем на колкови, крвавење ex utero, СА 125, СЕА, дебелина на ендометриум, регуларност, ехогеност, број на крвни садови кои ја минуваат границата ендометриум-миометриум, присуство на густо спакувани васкуларни снопчиња, RI, PI, TAMX, PSV) во однос на хистопатолошкиот наод беа тестирани со Pearson Chi-square (χ^2 / p) и Fisher Exact Test (p);

- Кај сите анализирани параметри веројатноста за ендометријален малигнитет е утврдена со изработка на Odds Ratio / (95,%CI) / p ;

- Предиктивните вредности на анализирани параметри, скоринг системите РЕМ-1, РЕМ-РИ и РЕМ-Д за ендометријален малигнитет беа одредени со изработка на Binary Logistic Regression/ (Chi-square/Wald/ p /Exp(B)/95% CI);

- При одредување на сензитивноста (%), специфичноста (%), ППВ (%), НПВ (%), LR+(%), LR-(%), Асигура (%), на скоринг системите РЕМ-1, РЕМ-РИ и РЕМ-Д, како златен стандард се земени резултатите од хистопатолошката верификација на биопсираниот материјал;

- Корелацијата меѓу стадиумот и градусот (степенот) на малигните наоди со вредностите на скоринг системите РЕМ-1, РЕМ-РИ и РЕМ-Д е испитувана со Spearman Rank correlation (R)

- За возраста на пациентките одредувани се просек \pm стандардна девијација \pm 95,00 CI, минималната и максималната возраст

Сигнификантноста е одредувана за $p < 0,05$.

Податоците се прикажани табеларно и графички.

5. РЕЗУЛТАТИ

Возраста на пациентките варира во интервалот 60,05±8,09 години; ±95%CI: 58,80-61,30; минималната возраст изнесува 40 години, а максималната возраст изнесува 85 години.

Хистопатолошка дијагноза

Во табела I прикажани се хистопатолошките дијагнози од ендометријалната биопсија земена кај хоспитализираните пациентки.

Од вкупно 164 пациентки на испитаничката група (А+Б), малиген наод е регистриран кај 47 (28,66%), атипична промена кај 7 (4,27%), а бениген наод кај 110 пациентки (67,07%). Од резултатите што ги добивме од хистопатолошката анализа во обработката на податоците се земаше вкупниот број пациентки со малигна и атипична промена на ендометриумот од 54 (32,93%) како позитивен наод, со оглед на тоа што атипичната промена претставува премалигна состојба и индикација за оперативен третман.

Во однос на вкупниот број наоди, кај малигните наоди доминира *Adenocarcinoma endometroides endometrii* дијагностициран кај 29 (17,68%) пациентки, а кај бенигните наоди доминира *Polypus endometrii* дијагностициран кај 39 (23,78%) пациентки.

Табела 10. Хистопатолошка анализа

Хистопатолошка дијагноза	Број	Кумулативно Број	%	Кумулативно %
<i>Adenocarcinoma endometroides endometrii</i>	29	29	17,68	17,68
<i>Adenocarcinoma mucinosum endometrii</i>	2	31	1,22	18,90
<i>Adenocarcinoma serosum endometrii</i>	2	33	1,22	20,12
Endometrial endometrioid adenocarcinoma with squamous differentiation	4	37	2,44	22,56
Clear cell carcinoma endometrii	2	39	1,22	23,78
Malignant mixed Mullerian tumor (heterogenous type) of endometrii	2	41	1,22	25,00
Атипична хиперплазија на ендометриум или атипична хиперплазија на полип	7	48	4,27	29,27
Синхронизирана малигна промена на ендометриуми и други женски органи	2	50	1,22	30,49
<i>Adenocarcinoma endometrioides endometrii+</i> <i>Adenocarcinoma mucinosum endometrii</i>	4	54	2,44	32,93
<i>Polypus endometrii</i>	39	93	23,78	56,71
<i>Endometrii atrophicans</i>	33	126	20,12	76,83
Hyperplasio simplex (glandularis) endometrii	4	130	2,44	79,27
Hyperplasio complexa endometrii	2	132	1,22	80,49
Ендометриум под продолжено и исклучиво естрогено дејствување	23	155	14,02	94,51
Polypus glandularis cervicis uteri+Hyperplasio simplex Endometrii	4	159	2,44	96,95
Polypus endometrii+Endometrii atrophicans	5	164	3,05	100,00
Missing	0	164	0,00	100,00

5.1. ОДРЕДУВАЊЕ НА CUT-OFF ВРЕДНОСТА И ДИЈАГНОСТИЧКАТА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-Д

Во табела 11 прикажани се вредностите за: Sensitivity, specificity, PPV, NPV, LR+, LR-, преттест и посттест веројатност за секој скор од РЕМ-Д системот применет за одредување ризик од ендометријален малигнитет кај пациентки со ендометријална лезија (N=164; Ca=54(32,93%); Bg=110(67,07%). За cut-off score ≥ 8 добивме веројатност од посттестирање од 0,97% како процент од пропуштени наоди (немаат канцер) и веројатноста за посттест од 76,82% како процент на наоди кои имаат канцер, од преттест веројатност од 32,93% (преваленца на ендометријален малигнитет кај пациентките).

Табела 11. Sensitivity, specificity, PPV, NPV, LR+, LR-, преттест и посттест веројатност за секој скор од РЕМ-Д систем / N=164; Ca=54(32,93%); Bg=110(67,07%) /

Cut-off score	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Преттест веројатност	Посттест веројатност
≥ 1	-	-	-	-	-	-	32,93%	-
≥ 2	100	2,73	33,54	100		0,00	32,93%	0,00
≥ 3	100	8,18	34,84	100		0,00	32,93%	0,00
≥ 4	100	16,36	36,99	100		0,00	32,93%	0,00
≥ 5	100	30,91	41,54	100		0,00	32,93%	0,00
≥ 6	98,15	60,91	55,21	98,53		0,03	32,93%	1,45
≥ 7	98,15	73,64	64,63	98,78		0,03	32,93%	1,45
≥ 8	98,15	85,45	76,81	98,95		0,02	32,93%	0,97
≥ 9	94,45	91,82	85,00	97,12		0,06	32,93%	2,86
≥ 10	88,89	94,55	88,89	94,55		0,12	32,93%	5,56
≥ 11	88,89	98,18	96,00	94,74		0,11	32,93%	5,12
≥ 1	-	-	-	-	-	-	32,93%	-
≥ 2	100	2,73	33,54	100	1,03		32,93%	33,59
≥ 3	100	8,18	34,84	100	1,09		32,93%	34,86
≥ 4	100	16,36	36,99	100	1,20		32,93%	37,07
≥ 5	100	30,91	41,54	100	1,45		32,93%	41,59
≥ 6	98,15	60,91	55,21	98,53	2,51		32,93%	55,20
≥ 7	98,15	73,64	64,63	98,78	3,72		32,93%	64,62
≥ 8	98,15	85,45	76,81	98,95	6,75		32,93%	76,82
≥ 9	94,45	91,82	85,00	97,12	11,54		32,93%	84,99
≥ 10	88,89	94,55	88,89	94,55	16,30		32,93%	88,89
≥ 11	88,89	98,18	96,00	94,74	48,89		32,93%	96,00

5.2. ОДРЕДУВАЊЕ НА ДИЈАГНОСТИЧКАТА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-1 & РЕМ-РИ & РЕМ-Д ЗА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ

5.2.1 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-1

Резултатите прикажани на табела 12 се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-1 за ендометријален малигнитет.

Со РЕМ-1 скоринг системот утврдени се 58 (35,37%) малигни наоди и 106 (64,63%) бенигни наоди.

Од 58 малигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-1, хистопатолошки како вистински позитивни наоди потврдени се 43 (74,14%) наоди, а 15 (25,86%) како лажно позитивни наоди.

Од 106 бенигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-1, хистопатолошки како лажно негативен наод се утврдени 11 (10,38%) наоди, а 95 (89,62%) како вистински негативни наоди.

Во прикажаната дистрибуција на податоци кои се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-1 и хистопатолошкиот наод за Pearson Chi-square=69,01 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

При одредувањето на дијагностичката вредност (табела 13) на скоринг системот РЕМ-1 ($N=164$; $Ca=58(35,37\%)$; $Bg=106(64,63\%)$) утврдени се следниве вредности: Sensitivity (79,63%), Specificity (86,36%), PPV (74,14%), NPV (89,62%), LR+ (5,84%), LR- (0,24%). Точноста (Accuracy) на РЕМ-1 системот изнесува 84,15%.

Табела 12. Скоринг систем РЕМ-1 & Хистопатолошки наод

	РЕМ-1	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	Малигно	43	15	58
%		74,14%	25,86%	
Број	Бенигно	11	95	106
%		10,38%	89,62%	
Број	All Grps	54	110	164

Табела 13. Дијагностичка вредност на скоринг системот РЕМ-1

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	79.63%	66.47% to 89.37%
Specificity	86.36 %	78.51% to 92.16%
Positive Likelihood Ratio	5.84	3.58 to 9.52
Negative Likelihood Ratio	0.24	0.14 to 0.40
Disease prevalence	32.93%	25.80% to 40.68%
Positive Predictive Value	74.14%	63.74% to 82.38%
Negative Predictive Value	89.62 %	83.53% to 93.63%
Accuracy	84,15%	

5.2.2 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-РИ

Резултатите прикажани на табела 14 се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-РИ за ендометријален малигнитет.

Со скоринг системот РЕМ-РИ се утврдени 76 (46,34%) малигни наоди и 88 (53,66%) бенигни наоди.

Од 76 малигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-РИ, хистопатолошки како вистински позитивни наоди потврдени се 53 (69,74%) наоди, а 23 (30,26%) како лажно позитивни наоди.

Од 88 бенигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-РИ, хистопатолошки како лажно негативен наод утврден е 1 (1,14%) наод, а 87 (98,86%) како вистински негативни наоди.

Во прикажаната дистрибуција на податоци кои се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-РИ и хистопатолошкиот наод за Pearson Chi-square=86,90 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

При одредувањето на дијагностичката вредност (табела 15) на скоринг системот РЕМ-РИ ($N=164$; $Ca=76(46,34\%)$; $Bg=88(53,66\%)$) утврдени се следниве вредности: Sensitivity (98,15%), Specificity (79,09%), PPV (69,74%), NPV (98,86%), LR+ (4,69%), LR- (0,02%). Точноста (Accuracy) на РЕМ-РИ системот изнесува 85,37%.

Табела 14. Скоринг систем РЕМ-РИ & Хистопатолошки наод

	РЕМ-РИ	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	Малигно	53	23	76
%		69,74%	30,26%	
Број	Бенигно	1	87	88
%		1,14%	98,86%	
Број	All Grps	54	110	164

Табела 15. Дијагностичка вредност на скоринг системот РЕМ-РИ

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	98.15%	90.11% to 99.95%
Specificity	79.09 %	70.30% to 86.26%
Positive Likelihood Ratio	4.69	3.26 to 6.76
Negative Likelihood Ratio	0.02	0.00 to 0.16
Disease prevalence	32.93%	25.80% to 40.68%
Positive Predictive Value	69.74%	61.53% to 76.85%
Negative Predictive Value	98.86 %	92.57% to 99.84%
Accuracy	85,37%	

5.2.3 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-Д

Резултатите прикажани на табела 16 се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-Д за ендометријален малигнитет.

Со скоринг системот РЕМ-Д утврдени се 69 (42,07%) малигни наоди и 95 (57,93%) бенигни наоди.

Од 69 малигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-Д, хистопатолошки како вистински позитивни наоди се потврдени 53 (76,81%) наоди, а 16 (23,19%) како лажно позитивни наоди.

Од 95 бенигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-Д, хистопатолошки како лажно негативен наод утврден е 1 (1,05%) наод, а 94 (98,95%) како вистински негативни наоди.

Во прикажаната дистрибуција на податоци кои се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-Д и хистопатолошкиот наод за Pearson Chi-square=103,87 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

При одредувањето на дијагностичката вредност (табела 17) на скоринг системот РЕМ-Д (N=164; Ca=69(42,07%); Bg=95(57,93%) утврдени се следните вредности: Sensitivity (98,15%), Specificity (85,45%), PPV (76,81%), NPV (98,95%), LR+ (6,75%), LR- (0,02%). Точноста (Accuracy) на РЕМ-Д системот изнесува 89,63%.

Табела 16. Скоринг систем РЕМ-Д & Хистопатолошки наод

	РЕМ-Д	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	Малигно	53	16	69
%		76,81%	23,19%	
Број	Бенигно	1	94	95
%		1,05%	98,95%	
Број	All Grps	54	110	164

Табела 17. Дијагностичка вредност на скоринг системот РЕМ-Д

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	98.15%	90.11% to 99.95%
Specificity	85.45 %	77.46% to 91.45%
Positive Likelihood Ratio	6.75	4.28 to 10.63
Negative Likelihood Ratio	0.02	0.00 to 0.15
Disease prevalence	32.93%	25.80% to 40.68%
Positive Predictive Value	76.81%	67.77% to 83.92%
Negative Predictive Value	98.95 %	93.09% to 99.85%
Accuracy	89,63%	

5.3. СПОРЕДБА НА ДИЈАГНОСТИЧКАТА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-Д СО ДИЈАГНОСТИЧКАТА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМИТЕ РЕМ-1 И РЕМ-РИ

Резултатите прикажани на табела 18 се однесуваат на разликата во дијагностичката вредност на скоринг системите РЕМ-Д и РЕМ-1.

Кај 164 пациентки со скоринг системот РЕМ-1 утврдени се 58 (35,37%) малигни наоди и 106 (64,63%) бенигни наоди.

Од 58 малигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-1, скоринг системот РЕМ-Д како малигни потврдил 50 (86,21%) наоди, а 8 (13,79%) како бенигни наоди.

Од 106 бенигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-1, РЕМ-Д скоринг системот како малигни утврдил 19 (17,92%) наоди, а 87 (82,08%) потврдил како бенигни наоди.

Во прикажаната дистрибуција на податоци кои се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системите РЕМ-Д и РЕМ-1 за Pearson Chi-square=71,72 и $p < 0,001$ ($p=0,000$) постои значајна разлика.

Табела 18. РЕМ-Д систем & РЕМ-1 систем

	РЕМ-1	РЕМ-Д		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	Малигно	50	8	58
%		86,21%	13,79%	
Број	Бенигно	19	87	106
%		17,92%	82,08%	
Број	All Grps	69	95	164

Резултатите прикажани во табела 19 се однесуваат на разликата во дијагностичката вредност на скоринг системите РЕМ-Д и РЕМ-РИ.

Кај 164 пациентки со скоринг системот РЕМ-РИ се утврдени 76 (46,34%) малигни наоди и 88 (53,66%) бенигни наоди.

Од 76 малигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-РИ, скоринг системот РЕМ-Д како малигни потврдил 63 (82,89%) наоди, а 13 (17,11%) како бенигни наоди.

Од 88 бенигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-РИ, скоринг системот РЕМ-Д како малигни утврдил 6 (6,82%) наоди, а 82 (93,18%) потврдил како бенигни наоди.

Во прикажаната дистрибуција на податоци кои се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системите РЕМ-Д и РЕМ-РИ за Pearson Chi-square=96,84 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

Табела 19. РЕМ-Д систем & РЕМ-РИ систем

	РЕМ-РИ	РЕМ-Д		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	Малигно	63	13	76
%		82,89%	17,11%	
Број	Бенигно	6	82	88
%		6,82%	93,18%	
Број	All Grps	69	95	164

5.4. ПРЕДИКЦИЈА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ / СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-1 & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-РИ & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-Д

Резултатите кои се однесуваат на предиктивните вредности на Скоринг систем РЕМ-1 & Скоринг систем РЕМ-РИ & Скоринг систем РЕМ-Д за ендометријален малигнитет се прикажани на табела 20.

Меѓу ендометријалниот малигнитет и резултатите од скоринг систем РЕМ-1 & скоринг систем РЕМ-РИ & скоринг систем РЕМ-Д за Chi-square=138,37 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна поврзаност.

При утврдување на значајноста на придонесот на секоја компонента утврдено е дека најголемо влијание има скоринг системот РЕМ-Д (Wald=14,27/ $p < 0,001$ ($p = 0,000$)), потоа скоринг системот РЕМ-РИ (Wald=6,42/ $p < 0,05$ ($p = 0,01$)) а најслабо е влијанието на скоринг системот РЕМ-1 (Wald=1,88/ $p > 0,05$ ($p = 0,17$)).

Пациентките со вредности ≥ 8 кај скоринг системот РЕМ-Д (Exp(B)=61,56) компарирани со пациентките со вредности < 8 кај скоринг системот РЕМ-Д, имаат 61,56 пати поголема веројатност да развијат ендометријален карцином, укажувањето е значајно (95%CI:7,26-522,08)/ $p < 0,001$.

Пациентките со вредности ≥ 9 кај скоринг системот РЕМ-РИ ($\text{Exp}(B)=19,10$) компарирани со пациентките со вредности < 9 кај скоринг системот РЕМ-РИ, имаат 19,10 пати поголема веројатност да развијат ендометријален карцином, укажувањето е значајно ($95\% \text{CI}:1,95-187,14$)/ $p < 0,05$.

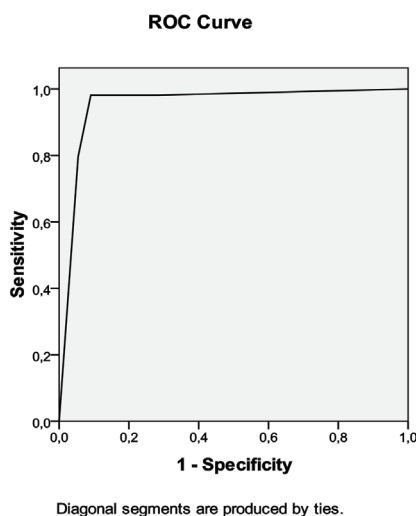
Пациентките со вредности ≥ 7 кај скоринг системот РЕМ-1 ($\text{Exp}(B)=2,49$) компарирани со пациентките со вредности < 7 кај скоринг системот РЕМ-1, имаат 2,49 пати поголема веројатност да развијат ендометријален карцином, укажувањето е незначајно ($95\% \text{CI}:0,67-9,23$)/ $p > 0,05$.

Табела 20. Ендометријален малигнитет / скоринг систем РЕМ-1 & скоринг систем РЕМ-РИ & скоринг систем РЕМ-Д

Скоринг систем		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	РЕМ-1(1)	,91	,67	1,88	1	,17	2,49	,67	9,23
	РЕМ-РИ(1)	2,95	1,16	6,42	1	,01	19,10	1,95	187,14
	РЕМ-Д(1)	4,12	1,09	14,27	1	,000	61,56	7,26	522,08
	Constant	-6,16	1,38	19,84	1	,00	,00		
a. Variable(s) entered on step 1: РЕМ-1, РЕМ-РИ, РЕМ-Д.									

Сензитивноста на моделот изнесува 98,10%, специфичноста 90,90%, а глобалната точност на моделот изнесува 93,3%.

На графиконот 1 е прикажана ROC крива за предикција на ендометријален малигнитет. ROC зоната (под линијата) изнесува 0,953. Вредноста на ROC зоната укажува дека кај 95,30% /0,953(95%CI:0,92-0,99)/ $p < 0,001$ / на сите можни парови пациентки, во кои една има бениген, а друга малиген наод, овој модел ќе одреди повисока веројатност за пациентката со ендометријален карцином.



Графикон 1

5.5. ГРУПА А - ПАЦИЕНТКИ СО УТЕРИНО КРВАВЕЊЕ И МАЛИГНА & БЕНИГНА ПРОМЕНА НА ЕНДОМЕТРИУМОТ

Во група А од вкупно 82 пациентки, 40 (48,78%) имаат малигни промени, а 42 (51,22%) имаат бенигни промени.

5.5.1 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-1

Резултатите прикажани на табела 21 се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-1 за ендометријален малигнитет кај пациентките со утерино крвавење и малигна & бенигна промена на ендометриумот.

Кај 82 пациентки со скоринг системот РЕМ-1 се утврдени 35 (42,68%) малигни наоди и 47 (57,32%) бенигни наоди.

Од 35 малигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-1, хистопатолошки како вистински позитивни наоди потврдени се 30 (85,71%) наоди, а 5 (14,29%) како лажно позитивни наоди.

Од 47 бенигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-1, хистопатолошки како лажно негативни наоди утврдени се 10 (21,28%) наоди, а 37 (78,72%) како вистински негативни наоди.

Во прикажаната дистрибуција на податоци кои се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-1 и хистопатолошкиот наод за Pearson Chi-square=33,34 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

При одредувањето на дијагностичката вредност (табела 22) на скоринг системот РЕМ-1 ($N=82$; $Ca=35(42,68\%)$; $Bg=47(57,32\%)$) утврдени се следниве вредности: Sensitivity (75,00%), Specificity (88,10%), PPV (85,71%), NPV (78,72%), LR+ (6,30%), LR- (0,28%). Точноста (Accuracy) на РЕМ-1 системот изнесува 81,71%.

Табела 21. Скоринг систем РЕМ-1 & Хистопатолошки наод

	РЕМ-1	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	Малигно	30	5	35
%		85,71%	14,29%	
Број	Бенигно	10	37	47
%		21,28%	78,72%	
Број	All Grps	40	42	82

Табела 22. Дијагностичка вредност на скоринг системот РЕМ-1

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	75.00%	58.80% to 87.31%
Specificity	88.10 %	74.37% to 96.02%
Positive Likelihood Ratio	6.30	2.71 to 14.62
Negative Likelihood Ratio	0.28	0.16 to 0.49
Disease prevalence	48.78%	37.58% to 60.08%
Positive Predictive Value	85.71%	72.11% to 93.30%
Negative Predictive Value	78.72 %	68.14% to 86.49
Accuracy	81,71%	

5.5.2 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-РИ

Резултатите прикажани на табела 23 се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-РИ за ендометријален малигнитет кај пациентките со утерино крвање и малигна & бенигна промена на ендометриумот.

Кај 82 пациентки со скоринг системот РЕМ-РИ се утврдени 47 (57,32%) малигни наоди и 35 (42,68%) бенигни наоди.

Од 47 малигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-РИ, хистопатолошки како вистински позитивни наоди потврдени се 39 (82,98%) наоди, а 8 (17,02%) како лажно позитивни наоди.

Од 35 бенигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-РИ, хистопатолошки како лажно негативни наоди утврден е 1 (2,86%) наод, а 34 (97,14%) како вистински негативни наоди.

Во прикажаната дистрибуција на податоци кои се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-РИ и хистопатолошкиот наод за Pearson Chi-square=51,54 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

При одредувањето на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-РИ ($N=82$; $Ca=47(57,32\%)$; $Bg=35(42,68\%)$) утврдени се следните вредности: Sensitivity (97,50%), Specificity (80,95%), PPV (82,98%), NPV (97,14%), LR+ (5,12%), LR- (0,03%). Точноста (Accuracy) на РЕМ-РИ системот изнесува 89,02% (табела 24).

Табела 23. Скоринг систем РЕМ-РИ & Хистопатолошки наод

	РЕМ-РИ	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	Малигно	39	8	47
%		82,98%	17,02%	
Број	Бенигно	1	34	35
%		2,86%	97,14%	
Број	All Grps	40	42	82

Табела 24. Дијагностичка вредност на скоринг системот РЕМ-РИ

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	97.50%	86.84% to 99.94%
Specificity	80.95 %	65.88% to 91.40%
Positive Likelihood Ratio	5.12	2.74 to 9.57
Negative Likelihood Ratio	0.03	0.00 to 0.22
Disease prevalence	48.78%	37.58% to 60.08%
Positive Predictive Value	82.98%	72.29% to 90.11%
Negative Predictive Value	97.14 %	83.00% to 99.58%
Accuracy	89,02%	

5.5.3 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-Д

Резултатите прикажани на табела 25 се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-Д за ендометријален малигнитет кај пациентките со утерино крвање и малигна & бенигна промена на ендометриумот.

Кај 82 пациентки со скоринг системот РЕМ-Д утврдени се 47 (57,32%) малигни наоди и 35 (42,68%) бенигни наоди.

Од 47 малигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-Д, хистопатолошки како вистински позитивни наоди се потврдени 39 (82,98%) наоди, а 8 (17,02%) како лажно позитивни наоди.

Од 35 бенигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-Д, хистопатолошки како лажно негативни наоди утврден е 1 (2,86%) наод, а 34 (97,14%) како вистински негативни наоди.

Во прикажаната дистрибуција на податоци кои се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-Д и хистопатолошкиот наод за Pearson Chi-square=51,54 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

При одредувањето на дијагностичката вредност (табела 26) на скоринг системот РЕМ-Д ($N=82$; $Ca=47$ (57,32%); $Bg=35$ (42,68%)) утврдени се следните вредности: Sensitivity (97,50%), Specificity (80,95%), PPV (82,98%), NPV (97,14%), LR+ (5,12%), LR- (0,03%). Точноста (Accuracy) на РЕМ-Д системот изнесува 89,02%.

Табела 25. Скоринг систем РЕМ-Д & Хистопатолошки наод

	РЕМ-Д	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	Малигно	39	8	47
%		82,98%	17,02%	
Број	Бенигно	1	34	35
%		2,86%	97,14%	
Број	All Grps	40	42	82

Табела 26. Дијагностичка вредност на скоринг системот РЕМ-Д

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	97.50%	86.84% to 99.94%
Specificity	80.95 %	65.88% to 91.40%
Positive Likelihood Ratio	5.12	2.74 to 9.57
Negative Likelihood Ratio	0.03	0.00 to 0.22
Disease prevalence	48.78%	37.58% to 60.08%
Positive Predictive Value	82.98%	72.29% to 90.11%
Negative Predictive Value	97.14 %	83.00% to 99.58%
Accuracy	89,02%	

5.5.4 ПРЕДИКЦИЈА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ / СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-1 & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-РИ & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-Д

Резултатите што се однесуваат на предиктивните вредности на Скоринг систем РЕМ-1 & Скоринг систем РЕМ-РИ & Скоринг систем РЕМ-Д за ендометријален малигнитет кај пациентките со утерино крвавење и малигна & бенигна промена на ендометриумот прикажани се на табела 27.

Меѓу ендометријалниот малигнитет и резултатите од скоринг системот РЕМ-1 & скоринг системот РЕМ-РИ & скоринг системот РЕМ-Д за Chi-square=74,27 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна поврзаност.

При утврдување на значајноста на придонесот на секоја компонента утврдено е дека скоринг системот РЕМ-Д (Wald=6,76/ $p < 0,01$ ($p = 0,009$)) и скоринг системот РЕМ-РИ (Wald=6,76/ $p < 0,01$ ($p = 0,009$)) имаат идентично влијание, а послабо е влијанието на Скоринг систем РЕМ-1 (Wald=1,21/ $p > 0,05$ ($p = 0,27$)).

Пациентките со вредности ≥ 8 кај скоринг системот РЕМ-Д (Exp(B)=23,99) компарирани со пациентките со вредности < 8 кај скоринг системот РЕМ-Д, имаат 23,99 пати поголема веројатност да развијат ендометријален карцином, укажувањето е значајно (95%CI:2,19-263,14)/ $p < 0,01$.

Пациентките со вредности ≥ 9 кај скоринг системот РЕМ-РИ (Exp(B)= 23,99) компарирани со пациентките со вредности < 9 кај скоринг системот РЕМ-РИ, имаат 23,99 пати поголема веројатност да развијат ендометријален карцином, укажувањето е значајно (95%CI: 2,19-263,14)/ $p < 0,01$.

Пациентките со вредности ≥ 7 кај скоринг системот РЕМ-1 (Exp(B)=2,63) компарирани со пациентките со вредности < 7 кај скоринг системот РЕМ-1, имаат 2,63 пати поголема веројатност да развијат ендометријален карцином, укажувањето е незначајно (95%CI:0,47-14,73)/ $p > 0,05$.

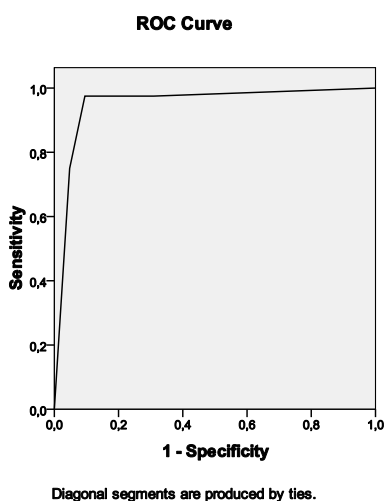
Табела 27. Ендометријален малигнитет / Скоринг систем РЕМ-1 & Скоринг систем РЕМ-РИ & Скоринг систем РЕМ-Д

Скоринг систем		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	РЕМ-1(1)	,97	,88	1,21	1	,27	2,63	,47	14,73
	РЕМ-РИ(1)	3,18	1,22	6,76	1	,009	23,99	2,19	263,14
	РЕМ-Д(1)	3,18	1,22	6,76	1	,009	23,99	2,19	263,14
	Constant	-4,92	1,40	12,35	1	,000	,007		

a. Variable(s) entered on step 1: РЕМ-1, РЕМ-РИ, РЕМ-Д.

Сензитивноста на моделот изнесува 97,50%, специфичноста 90,50%, а глобалната точност на моделот изнесува 93,9%.

На графиконот 2 е прикажана ROC крива за предикција на ендометријален малигнитет. ROC зоната (под линијата) изнесува 0,950. Вредноста на ROC зоната укажува дека кај 95,00% /0,950(95%CI:0,89-1,00)/ $p>0,05$ / на сите можни парови пациентки, во кои една има бениген, а друга малиген наод, овој модел ќе одреди повисока веројатност за пациентката со ендометријален карцином.



Графикон 2.

5.6. ГРУПА Б - ПАЦИЕНТКИ СО ДЕБЕЛИНА НА ЕНДОМЕТРИУМОТ НАД 4 ММ И МАЛИГНА & БЕНИГНА ПРОМЕНА НА ЕНДОМЕТРИУМОТ

Во група Б, од вкупно 82 пациентки, 14 (17,07%) имаат малигни промени, а 68 (82,93%) имаат бенигни промени.

5.6.1 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-1

Резултатите прикажани на табела 28 се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-1 за ендометријален малигнитет кај пациентките со утерино крвање и малигна & бенигна промена на ендометриумот.

Кај 82 пациентки со скоринг системот РЕМ-1 се утврдени се 23 (28,05%) малигни наоди и 59 (71,95%) бенигни наоди.

Од 23 малигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-1, хистопатолошки како вистински позитивни наоди потврдени се 13 (56,52%) наоди, а 10 (43,48%) како лажно позитивни наоди.

Од 59 бенигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-1, хистопатолошки како лажно негативен наод утврден е 1 (1,69%) наод, а 58 (98,31%) како вистински негативни наоди.

Во прикажаната дистрибуција на податоци кои се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-1 и хистопатолошкиот наод за Fisher exact $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

При одредувањето на дијагностичката вредност (табела 29) на скоринг системот РЕМ-1 ($N = 82$; $Ca = 23$ (28,05%); $Bg = 59$ (71,95%)) утврдени се следните вредности: Sensitivity (92,86%), Specificity (85,29%), PPV (56,52%), NPV (98,31%), LR+ (6,31%), LR- (0,08%). Точноста (Accuracy) на РЕМ-1 системот изнесува 86,59%.

Табела 28. Скоринг систем РЕМ-1 & Хистопатолошки наод

	РЕМ-1	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	Малигно	13	10	23
%		56,52%	43,48%	
Број	Бенигно	1	58	59
%		1,69%	98,31%	
Број	All Grps	14	68	82

Табела 29. Дијагностичка вредност на скоринг системот РЕМ-1

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	92.86%	66.13% to 99.82%
Specificity	85.29 %	74.61% to 92.72%
Positive Likelihood Ratio	6.31	3.50 to 11.40
Negative Likelihood Ratio	0.08	0.01 to 0.56
Disease prevalence	17.07%	9.66% to 26.98%
Positive Predictive Value	56.52%	41.87% to 70.12%
Negative Predictive Value	98.31 %	89.74% to 99.74%
Accuracy	86,59%	

5.6.2 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-РИ

Резултатите прикажани на табела 30 се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-РИ за ендометријален малигнитет кај пациентките со утерино крвавење и малигна & бенигна промена на ендометриумот.

Кај 82 пациентки со скоринг системот РЕМ-РИ се утврдени 29 (35,37%) малигни наоди и 53 (64,63%) бенигни наоди.

Од 29 малигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-РИ, хистопатолошки како вистински позитивни наоди потврдени се 14 (48,28%) наоди, а 15 (51,72%) како лажно позитивни наоди.

Од 53 бенигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-РИ, хистопатолошки сите 53 (100,00%) наоди се потврдени како вистински негативни наоди.

Во прикажаната дистрибуција на податоци кои се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-РИ и хистопатолошкиот наод за Fisher exact $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

При одредувањето на дијагностичката вредност (табела 31) на скоринг системот РЕМ-РИ ($N=82$; $Ca=29(35,37\%)$; $Bg=53(64,63\%)$) утврдени се следните вредности: Sensitivity (100,00%), Specificity (77,94%), PPV (48,28%), NPV (100,00%), LR+ (4,53%), LR- (0,00%). Точноста (Accuracy) на РЕМ-РИ системот изнесува 81,71%.

Табела 30. Скоринг систем РЕМ-РИ & Хистопатолошки наод

	РЕМ-РИ	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	Малигно	14	15	29
%		48,28%	51,72%	
Број	Бенигно	0	53	53
%		0,00%	100,00%	
Број	All Grps	14	68	82

Табела 31. Дијагностичка вредност на скоринг системот РЕМ-РИ

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	100.00%	76.84% to 100.00%
Specificity	77.94 %	66.24% to 87.10%
Positive Likelihood Ratio	4.53	2.90 to 7.09
Negative Likelihood Ratio	0.00	
Disease prevalence	17.07%	9.66% to 26.98%
Positive Predictive Value	48.28%	37.38% to 59.33%
Negative Predictive Value	100.00 %	
Accuracy	81,71%	

5.6.3 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-Д

Резултатите прикажани на табела 32 се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-Д за ендометријален малигнитет кај пациентките со утерино крвавење и малигна & бенигна промена на ендометриумот.

Кај 82 пациентки со скоринг системот РЕМ-Д се утврдени 22 (26,83%) малигни наоди и 60 (73,17%) бенигни наоди.

Од 22 малигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-Д, хистопатолошки како вистински позитивни наоди потврдени се 14 (63,64%) наоди, а 8 (36,36%) како лажно позитивни наоди.

Од 60 бенигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-Д, хистопатолошки сите 60 (100,00%) наоди се потврдени како вистински негативни наоди.

Во прикажаната дистрибуција на податоци кои се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-Д и хистопатолошкиот наод за Fisher exact $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

При одредувањето на дијагностичката вредност (табела 33) на скоринг системот РЕМ-Д ($N=82$; $Ca=22$ (26,83%); $Bg=60$ (73,17%)) утврдени се следните вредности: Sensitivity (100,00%), Specificity (88,24%), PPV (63,64%), NPV (100,00%), LR+ (8,50%), LR- (0,00%). Точноста (Accuracy) на РЕМ-Д системот изнесува 90,24%.

Табела 32. Скоринг систем РЕМ-Д & Хистопатолошки наод

	РЕМ-Д	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	Малигно	14	8	22
%		63,64%	36,36%	
Број	Бенигно	0	60	60
%		0,00%	100,00%	
Број	All Grps	14	68	82

Табела 33. Дијагностичка вредност на скоринг системот РЕМ-Д

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	100.00%	76.84% to 100.00%
Specificity	88.24 %	78.13% to 94.78%
Positive Likelihood Ratio	8.50	4.43 to 16.30
Negative Likelihood Ratio	0.00	
Disease prevalence	17.07%	9.66% to 26.98%
Positive Predictive Value	63.64%	47.72% to 77.04%
Negative Predictive Value	100.00 %	
Accuracy	90,24%	

5.6.4 ПРЕДИКЦИЈА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ / СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-1 & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-РИ & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-Д

Резултатите кои се однесуваат на предиктивните вредности на скоринг систем РЕМ-1 & скоринг систем РЕМ-РИ & скоринг систем РЕМ-Д за ендометријален малигнитет кај пациентки со дебелина на ендометриумот над 4 мм и малигна & бенигна промена на ендометриумот прикажани се на табела 34.

Во анализата беше утврдено дека за скоринг системот РЕМ-РИ & скоринг системот РЕМ-Д постојат високи вредности за стандардна грешка. Во повторената анализа беа земени само вредностите на скоринг системот РЕМ-1.

Меѓу ендометријалниот малигнитет и резултатите од скоринг системот РЕМ-1 за $\chi^2=33,33$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) постои значајна поврзаност.

Пациентките со вредности ≥ 7 кај скоринг системот РЕМ-1 ($\text{Exp}(B)=75,40$) компарирани со пациентките со вредности < 7 кај скоринг системот РЕМ-1, за 75,40 пати имаат поголема веројатност да развијат ендометријален карцином, укажувањето е значајно ($95\%CI:8,86-642,02$)/ $p<0,001$.

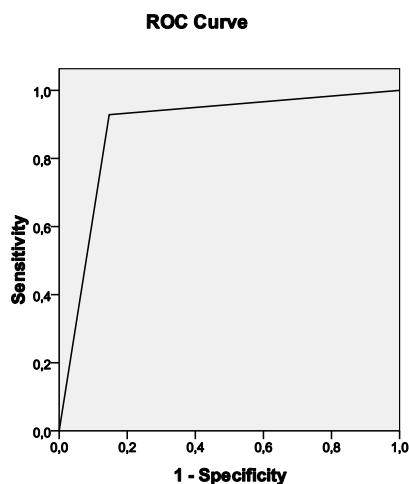
Табела 34. Ендометријален малигнитет / Скоринг систем РЕМ-1

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	РЕМ-1(1)	4,32	1,09	15,65	1	,000	75,40	8,86	642,02
	Constant	-4,06	1,01	16,21	1	,000	,02		

a. Variable(s) entered on step 1: РЕМ-1.

Сензитивноста на моделот изнесува 92,90%, специфичноста 85,30%, а глобалната точност на моделот изнесува 86,6%.

На графикон 3 прикажана е ROC крива за предикција на ендометријален малигнитет. ROC зоната (под линијата) изнесува 0,891. Вредноста на ROC зоната укажува дека кај 89,10%/0, 891(95%CI:0,80-0,98)/ $p<0,001$ / на сите можни парови пациентки, во кои една има бениген, а друга малиген наод, овој модел ќе одреди повисока веројатност за пациентката со ендометријален карцином.



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 3.

5.7. КОНТРОЛНА ГРУПА – ПАЦИЕНТКИ ВО ПОСТМЕНОПАУЗАЛЕН ПЕРИОД, КАЈ КОИШТО НЕМА УТЕРИНО КРВАВЕЊЕ НИТУ УЛТРАЗВУЧЕН НАОД НА ДЕБЕЛИНА НА ЕНДОМЕТРИУМ НАД 4 ММ

Во Контролната група, од вкупно 42 пациентки 2 (4,76%) имаат малигни промени, а 40 (95,24%) имаат бенигни промени.

5.7.1. ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-1

Резултатите прикажани на табела 35 се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-1 за ендометријален малигнитет кај пациентките во постменопаузален период кај кои нема утерино крвавење ниту ултразвучен наод на ендометриум со дебелина над 4 мм.

Кај 42 пациентки со скоринг системот РЕМ-1 се утврдени 4 (9,52%) малигни наоди и 38 (90,48%) бенигни наоди.

Од 4 малигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-1, хистопатолошки како вистински позитивен наод потврден е 1 (25,00%) наод, а 3 (75,00%) како лажно позитивни наоди.

Од 38 бенигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-1, хистопатолошки како лажно негативен наод утврден е 1 (2,63%) наод, а 37 (97,37%) како вистински негативни наоди.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-1 и хистопатолошкиот наод за Fisher exact $p > 0,05$ ($p = 0,18$) нема значајна разлика.

При одредувањето на дијагностичката вредност (табела 36) на скоринг системот РЕМ-1 ($N=42$; $Ca=4$ (9,52%); $Bg=40$ (90,48%)) утврдени се следните вредности: Sensitivity (50,00%), Specificity (92,50%), PPV (25,00%), NPV (97,37%), LR+ (6,67%), LR- (0,54%). Точноста (Accuracy) на РЕМ-1 системот изнесува 90,48%.

Табела 35. Скоринг систем РЕМ-1 & Хистопатолошки наод

	РЕМ-1	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	Малигно	1	3	4
%		25,00%	75,00%	
Број	Бенигно	1	37	38
%		2,63%	97,37%	
Број	All Grps	2	40	42

Табела 36. Дијагностичка вредност на скоринг системот РЕМ-1

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	50.00%	1.26% to 98.74%
Specificity	92.50 %	79.61% to 98.43%
Positive Likelihood Ratio	6.67	1.14 to 38.83
Negative Likelihood Ratio	0.54	0.13 to 2.17
Disease prevalence	4.76%	0.58% to 16.16%
Positive Predictive Value	25.00%	5.41% to 66.01%
Negative Predictive Value	97.37 %	90.22% to 99.33%
Accuracy	90,48%	

5.7.2 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-РИ

Резултатите прикажани на табела 37 се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-РИ за ендометријален малигнитет кај пациентките во постменопаузален период кај кои нема утерино крвавење, ниту ултразвучен наод на ендометриум со дебелина над 4 мм.

Кај 42 пациентки со скоринг системот РЕМ-РИ се утврдени 7 (16,67%) малигни наоди и 35 (83,33%) бенигни наоди.

Од 7 малигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-РИ, хистопатолошки како вистински позитивен наод потврден е 1 (14,29%) наод, а 6 (85,71%) како лажно позитивни наоди.

Од 35 бенигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-РИ, хистопатолошки како лажно негативен наод потврден е 1 (2,86%) наод, а 34 (97,14%) како вистински негативни наоди.

Во прикажаната дистрибуција на податоци кои се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-РИ и хистопатолошкиот наод за Fisher exact $p > 0,05$ ($p = 0,31$) нема значајна разлика.

При одредувањето на дијагностичката вредност (табела 38) на скоринг системот РЕМ-РИ ($N=42$; $Ca=7$ (16,67%); $Bg=35$ (83,33%)) утврдени се следните вредности: Sensitivity (50,00%), Specificity (85,00%), PPV (14,29%), NPV (97,14%), LR+ (3,33%), LR- (0,59%). Точноста (Accuracy) на РЕМ-РИ системот изнесува 83,33%.

Табела 37. Скоринг систем РЕМ-РИ & Хистопатолошки наод

	РЕМ-РИ	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	Малигно	1	6	7
%		14,29%	85,71%	
Број	Бенигно	1	34	35
%		2,86%	97,14%	
Број	All Grps	2	40	42

Табела 38. Дијагностичка вредност на скоринг системот РЕМ-РИ

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	50.00%	1.26% to 98.74%
Specificity	85.00 %	70.16% to 94.29%
Positive Likelihood Ratio	3.33	0.69 to 16.02
Negative Likelihood Ratio	0.59	0.15 to 2.37
Disease prevalence	4.76%	0.58% to 16.16%
Positive Predictive Value	14.29%	3.35% to 44.48%
Negative Predictive Value	97.14 %	89.42% to 99.27%
Accuracy	83,33%	

5.7.3 ДИЈАГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ НА СКОРИНГ СИСТЕМОТ РЕМ-Д

Резултатите прикажани на табела 39 се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-Д за ендометријален малигнитет кај пациентките во постменопаузален период кај кои нема утерино крвавење ниту ултразвучен наод на ендометриум со дебелина над 4 мм.

Кај 42 пациентки со скоринг системот РЕМ-Д се утврдени 4 (9,52%) малигни наоди и 38 (90,48%) бенигни наоди.

Од 4 малигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-Д, хистопатолошки како вистински позитивен наод потврден е 1 (25,00%) наод, а 3 (75,00%) како лажно позитивни наоди.

Од 38 бенигни наоди утврдени со скоринг системот РЕМ-Д, хистопатолошки како лажно негативен наод потврден е 1 (2,63%) наод, а 37 (97,37%) како вистински негативни наоди.

Во прикажаната дистрибуција на податоци кои се однесуваат на дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-Д и хистопатолошкиот наод за Fisher exact $p > 0,05$ ($p = 0,18$) нема значајна разлика.

При одредувањето на дијагностичката вредност (табела 40) на скоринг системот РЕМ-Д ($N = 42$; $Ca = 4$ (9,52%); $Bg = 40$ (90,48%)) утврдени се следните вредности: Sensitivity (50,00%), Specificity (92,50%), PPV (25,00%), NPV (97,37%), LR+ (6,67%), LR- (0,54%). Точноста (Accuracy) на РЕМ-1 системот изнесува 90,48%.

Табела 39. Скоринг систем РЕМ-Д & Хистопатолошки наод

	РЕМ-Д	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	Малигно	1	3	4
%		25,00%	75,00%	
Број	Бенигно	1	37	38
%		2,63%	97,37%	
Број	All Grps	2	40	42

Табела 40. Дијагностичка вредност на скоринг системот РЕМ-Д

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	50.00%	1.26% to 98.74%
Specificity	92.50 %	79.61% to 98.43%
Positive Likelihood Ratio	6.67	1.14 to 38.83
Negative Likelihood Ratio	0.54	0.13 to 2.17
Disease prevalence	4.76%	0.58% to 16.16%
Positive Predictive Value	25.00%	5.41% to 66.01%
Negative Predictive Value	97.37 %	90.22% to 99.33%
Accuracy	90,48%	

5.7.4 ПРЕДИКЦИЈА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ / СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-1 & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-РИ & СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-Д

Резултатите што се однесуваат на предиктивните вредности на скоринг системот РЕМ-1 & скоринг системот РЕМ-РИ & скоринг системот РЕМ-Д за ендометријален малигнитет кај пациентките во постменопаузален период кај кои нема утерино крвавење ниту ултразвучен наод на ендометриум со дебелина над 4 мм се прикажани на табела 41.

Во анализата беше утврдено дека за скоринг системот РЕМ-1 & скоринг системот РЕМ-РИ постојат високи вредности за стандардна грешка. Во повторената анализа беа земени само вредностите на скоринг системот РЕМ-Д.

Меѓу ендометријалниот малигнитет и резултатите од скоринг системот РЕМ-Д за Chi-square=2,33 и $p > 0,05$ ($p = 0,13$) нема значајна поврзаност.

Пациентките со вредности ≥ 8 кај скоринг системот РЕМ-Д ($\text{Exp}(B) = 12,33$) компарирани со пациентките со вредности < 8 кај скоринг системот РЕМ-Д, имаат 12,33 пати поголема веројатност да развијат ендометријален карцином, укажувањето не е значајно ($95\% \text{CI}: 0,61-250,51$)/ $p > 0,05$.

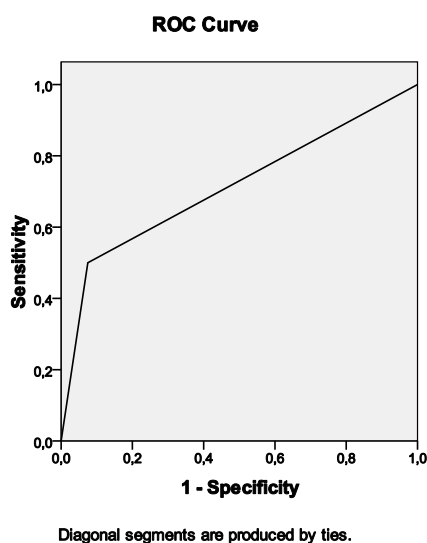
Табела 41. Ендометријален малигнитет / Скоринг систем РЕМ-1

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	РЕМ-Д(1)	2.51	1.54	2.67	1	.10	12.33	.61	250.51
	Constant	3.61	1.01	12.70	1	.000	.03		

a. Variable(s) entered on step 1: РЕМ-Д.

Сензитивноста на моделот изнесува 0,00%, специфичноста 100,00%, а глобалната точност на моделот изнесува 95,20%.

На графиконот 4 прикажана е ROC крива за предикција на ендометријален малигнитет. ROC зоната (под линијата) изнесува 0,713. Вредноста на ROC зоната укажува дека кај 71,30%/0, 713(95%CI:0,00-1,00)/ $p>0,05$ / на сите можни парови пациентки, во кои една има бениген, а друга малиген наод, овој модел ќе одреди повисока веројатност за пациентката со ендометријален карцином.



Графикон 4.

5.8. ОДРЕДУВАЊЕ РИЗИК ОД ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ КАЈ ПАЦИЕНТКИ СО ЕНДОМЕТРИЈАЛНА ЛЕЗИЈА-РЕМ-Д СКОРИНГ СИСТЕМ

5.8.1 ВОЗРАСТ & ХИСТОПАТОЛОШКИ НАОДИ НА ПАЦИЕНТКИТЕ

Возраста на пациентките варира во интервалот $60,05 \pm 8,09$ години; $\pm 95\%CI$: 58,80-61,30; минималната возраст изнесува 40 години, а максималната возраст изнесува 85 години.

Во табелата 42 и на графиконот 5 се прикажани податоци кои се однесуваат на *возрасѝа* на пациентките и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, 82 (50,00%) биле на возраст ≤ 60 години, а 82 (50,00%) биле на возраст >60 години.

Кај пациентките на возраст од ≤ 60 години се регистрирани малигни наоди кај 22 (26,83%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 60 (73,17%) пациентки.

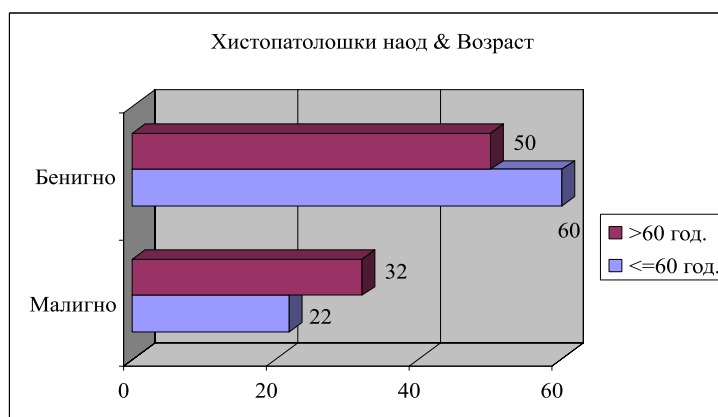
Кај пациентките на возраст од >60 години малигни наоди се регистрирани кај 32 (39,02%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 50 (60,98%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци кои се однесуваат на возраста на пациентките и хистопатолошките наоди на пациентките за Pearson Chi-square=2,76 и $p>0,05$ ($p=0,10$) нема значајна разлика.

За Odds Ratio=1,75 (95,%CI:0,90-3,38), пациентките на возраст >60 години имаат 1,75 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките на возраст ≤ 60 години, укажувањето е незначајно за $p>0,05$.

Табела 42. Возраст & Хистопатолошки наоди

	Возраст	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	≤ 60 год.	22	60	82
%		26,83%	73,17%	
Број	>60 год.	32	50	82
%		39,02%	60,98%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 5

5.8.2 АНАМНЕЗА

Во табелата 43 и графиконот 6 се прикажани податоци што се однесуваат на менарха и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки, 7 (4,27%) пациентки добиле менарха пред 11-годишна возраст, а 157 (95,73%) пациентки добиле менарха по 11-годишна возраст.

Од 7 пациентки кои добиле менарха пред 11-годишна возраст, малигни наоди се регистрирани кај 3 (42,86%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 4 (57,14%) пациентки.

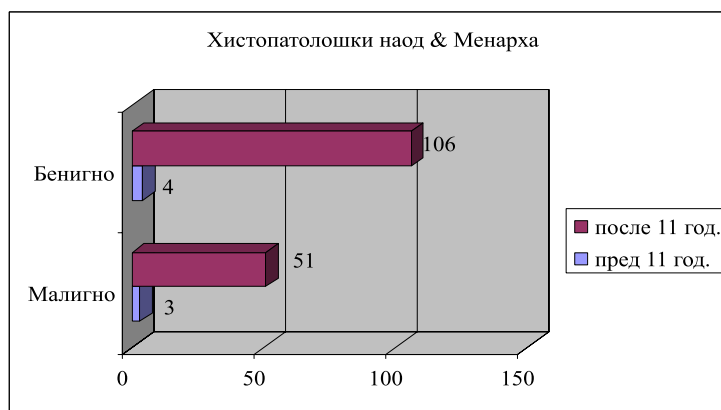
Од 157 пациентки кои добиле менарха по 11-годишна возраст, малигни наоди се регистрирани кај 51 (32,48%) пациентка, а бенигни наоди се регистрирани кај 106 (67,52%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци коишто се однесуваат на менарха и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Fisher exact test $p > 0,05$ ($p = 0,69$) нема значајна разлика.

За Odds Ratio=1,56 (95,%CI:0,34-7,23), пациентките кои добиле менарха пред 11-годишна возраст имаат 1,56 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои добиле менарха по 11-годишна возраст, укажувањето е незначајно за $p > 0,05$.

Табела 43. Менарха

	Менарха	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	пред 11 год.	3	4	7
%		42,86%	57,14%	
Број	по 11 год.	51	106	157
%		32,48%	67,52%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 6

Во табелата 44 и графиконот 7 се прикажани податоци коишто се однесуваат на менопауза кај пациентките и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки, кај 114 (69,51%) пациентки менопауза настанала пред 52-годишна возраст, а кај 50 (30,49%) пациентки менопауза настанала по 52-годишна возраст.

Од 114 пациентки кај кои менопауза настанала пред 52-годишна возраст, малигни наоди се регистрирани кај 27 (23,68%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 87 (76,32%) пациентки.

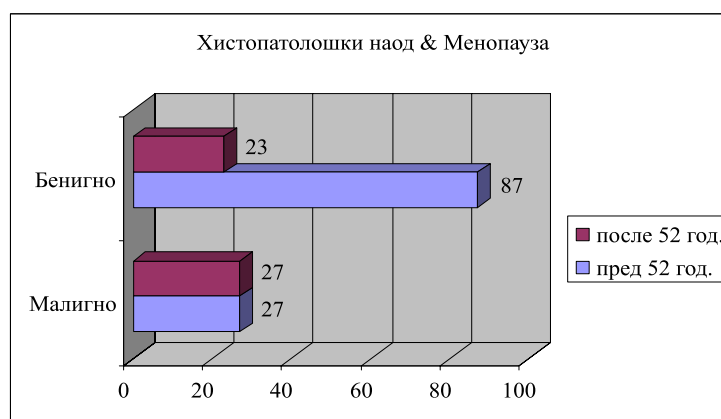
Од 50 пациентки кај кои менопауза настанала по 52-годишна возраст, малигни наоди се регистрирани кај 27 (54,00%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 23 (46,00%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на менопауза кај пациентките и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=14,46 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

За Odds Ratio=3,78 (95,%CI:1,87-7,65) пациентките кај кои менопаузата настанала по 52-годишна возраст, имаат 3,78 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кај кои менопауза настанала пред 52-годишна возраст, укажувањето е значајно за $p < 0,001$.

Табела 44. Менопауза

	Менопауза	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	пред 52 год.	27	87	114
%		23,68%	76,32%	
Број	после 52 год.	27	23	50
%		54,00%	46,00%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 7

Во табелата 45 и графиконот 8 се прикажани податоци коишто се однесуваат на *паритет* кај пациентките и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки, 6 (3,66%) пациентки не раѓале, а 158 (96,34%) пациентки раѓале повеќе пати.

Од 6 пациентки кои не раѓале, малигни наоди се регистрирани кај 1 (16,67%) пациентка, а бенигни наоди се регистрирани кај 5 (83,33%) пациентки.

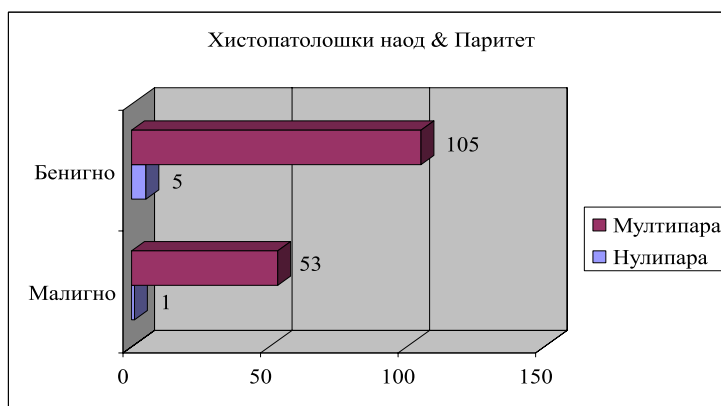
Од 158 пациентки кои раѓале повеќе пати, малигни наоди се регистрирани кај 53 (33,54%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 105 (66,46%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на паритет кај пациентките и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Fisher exact test $p > 0,05$ ($p = 0,66$) нема значајна разлика.

За Odds Ratio=0,40 (95,%CI:0,05-3,48) пациентките кои не раѓале имаат 0,40 пати помала веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои раѓале повеќе пати, укажувањето е незначајно за $p > 0,05$.

Табела 45. Паритет

	Паритет	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	Нулипара	1	5	6
%		16,67%	83,33%	
Број	Мултипара	53	105	158
%		33,54%	66,46%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 8

5.8.3 КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

Во табелата 46 и графиконот 9 се прикажани податоци коишто се однесуваат на хипертензија кај пациентките и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, кај 106 (64,63%) пациентки е регистрирана хипертензија, а 58 (35,37%) пациентки немале хипертензија.

Кај 106 пациентки кои имале хипертензија, малигни наоди се регистрирани кај 44 (41,51%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 62 (58,49%) пациентки.

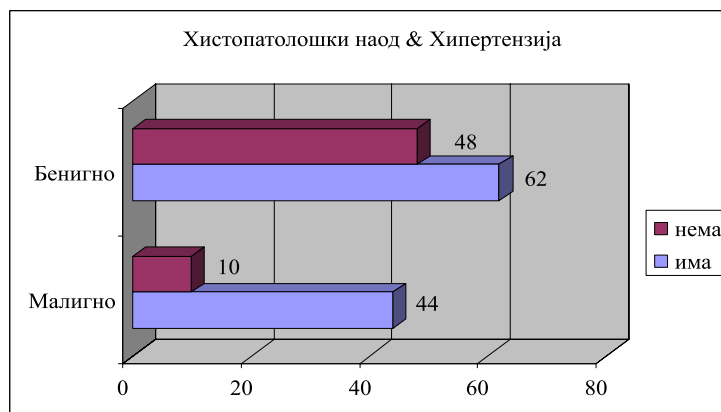
Кај 58 пациентки кои немале хипертензија, малигни наоди се регистрирани кај 10 (17,24%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 48 (82,76%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци коишто се однесуваат на хипертензијата и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=9,99 и $p < 0,01$ ($p = 0,002$) постои значајна разлика.

За Odds Ratio=3,41 (95,%CI:1,56-7,46), пациентките кои имале хипертензија имаат 3,41 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои немале хипертензија, укажувањето е значајно за $p < 0,01$.

Табела 46. Хипертензија & Хистопатолошки наоди

	Хипертензија	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	има	44	62	106
%		41,51%	58,49%	
Број	нема	10	48	58
%		17,24%	82,76%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 9

Во табелата 47 и графиконот 10 се прикажани податоци кои се однесуваат на дијабетес кај пациентките и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, кај 39 (23,78%) пациентки е регистриран дијабетес, а 125 (76,22%) пациентки немале дијабетес.

Кај 39 пациентки кои имале дијабетес, малигни наоди се регистрирани кај 20 (51,28%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 19 (48,72%) пациентки.

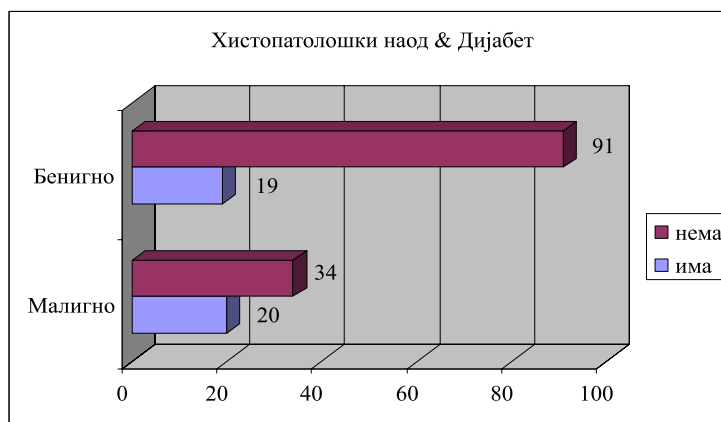
Кај 125 пациентки кои немале дијабетес, малигни наоди се регистрирани кај 34 (27,20%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 91 (72,80%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци коишто се однесуваат на дијабетес и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=7,81 и $p < 0,01$ ($p = 0,005$) постои значајна разлика.

За Odds Ratio=2,82 (95,%CI:1,34-5,91), пациентките кои имале дијабетес имаат 2,82 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои немале дијабетес, укажувањето е значајно за $p < 0,01$.

Табела 47. Дијабетес & Хистопатолошки наоди

	Дијабетес	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	има	20	19	39
%		51,28%	48,72%	
Број	нема	34	91	125
%		27,20%	72,80%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 10

Во табелата 48 и графиконот 11 се прикажани податоци коишто се однесуваат на **БМИ** кај пациентките и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, кај 78 (47,56%) пациентки е регистриран **БМИ <30 кг/м²**, а кај 86 (52,33%) пациентки е регистриран **БМИ >30 кг/м²**.

Кај 78 пациентки кои имале **БМИ <30 кг/м²**, малигни наоди се регистрирани кај 17 (21,79%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 61 (78,21%) пациентки.

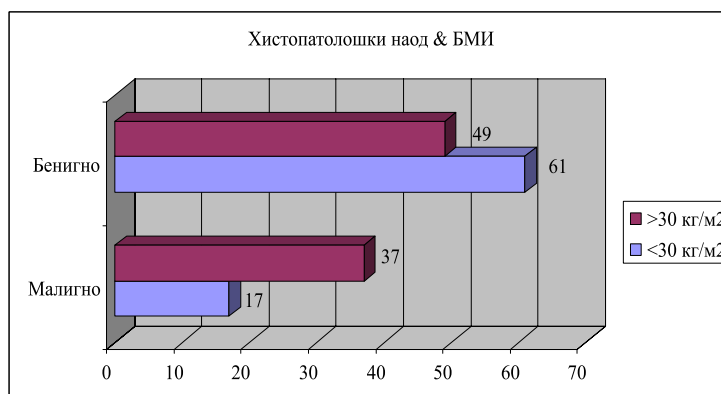
Кај 86 пациентки кои имале **БМИ >30 кг/м²**, малигни наоди се регистрирани кај 37 (43,02%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 49 (56,98%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци кои се однесуваат на **БМИ** и хистопатолошките наоди од земената биопсија за **Pearson Chi-square=8,35** и **p<0,01(p=0,004)** постои значајна разлика.

За **Odds Ratio=2,71** (95,%CI:1,36-5,38), пациентките кои имале **БМИ >30 кг/м²** имаат 2,71 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имаат **БМИ <30 кг/м²**, укажувањето е значајно за **p<0,01**.

Табела 48. БМИ & Хистопатолошки наоди

	БМИ	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	<30 кг/м ²	17	61	78
%		21,79%	78,21%	
Број	>30 кг/м ²	37	49	86
%		43,02%	56,98%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 11

Во табелата 49 и графиконот 12 се прикажани податоци коишто се однесуваат на *обем на струк/обем на колкови* кај пациентките и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, кај 98 (59,76%) пациентки е регистриран обем на струк/обем на колкови $<0,85$, а кај 66 (40,24%) пациентки е регистриран обем на струк/обем на колкови $>0,85$.

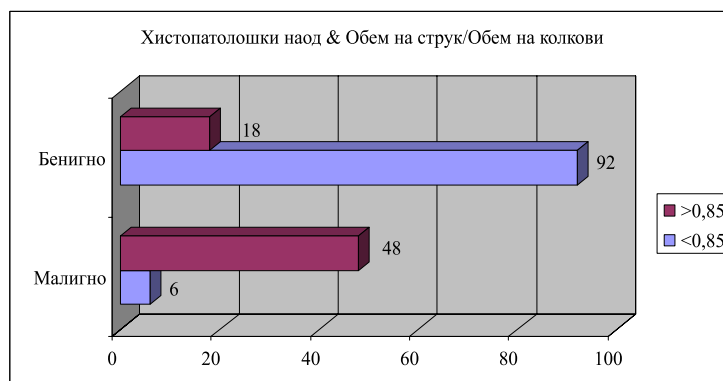
Кај 98 пациентки кои имале обем на струк/обем на колкови $<0,85$, малигни наоди се регистрирани кај 6 (6,12%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 92 (93,88%) пациентки. Кај 66 пациентки кои имале обем на струк/обем на колкови $>0,85$, малигни наоди се регистрирани кај 48 (72,73%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 18 (27,27%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоците што се однесуваат на обем на струк/обем на колкови и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=79,22 и $p<0,001$ ($p=0,000$) постои значајна разлика.

За Odds Ratio=40,89 (95,%CI:15,23-109,78), пациентките кои имале обем на струк/обем на колкови $>0,85$ имаат 40,89 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имаат обем на струк/обем на колкови $<0,85$, укажувањето е значајно за $p<0,001$.

Табела 49. Обем на струк/Обем на колкови & Хистопатолошки наоди

	Обем на струк / Обем на колкови	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	$<0,85$	6	92	98
%		6,12%	93,88%	
Број	$>0,85$	48	18	66
%		72,73%	27,27%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 12

Во табелата 50 и графиконот 13 прикажани се податоци кои се однесуваат на крвавење *ex utero* и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, 82 (50,00%) пациентки немале крвавење *ex utero*, 64 (39,02%) пациентки имале оскудно крвавење *ex utero*, а 18 (10,98%) пациентки имале обилно крвавење *ex utero*.

Кај 82 пациентки кои немале крвавење *ex utero*, малигни наоди се регистрирани кај 14 (17,07%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 68 (82,93%) пациентки.

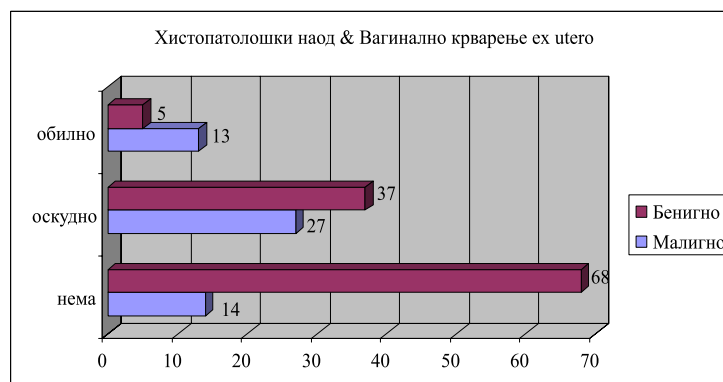
Кај 64 пациентки кои имале оскудно крвавење *ex utero*, малигни наоди се регистрирани кај 27 (42,19%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 37 (57,81%) пациентки.

Кај 18 пациентки кои имале обилно крвавење *ex utero*, малигни наоди се регистрирани кај 13 (72,22%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 5 (27,78%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на крвавење *ex utero* и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=22,40 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

Табела 50. Крвавење *ex utero* & Хистопатолошки наоди

	Крвавење <i>ex utero</i>	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	нема	14	68	82
%		17,07%	82,93%	
Број	оскудно	27	37	64
%		42,19%	57,81%	
Број	обилно	13	5	18
%		72,22%	27,78%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 13

Во табелата 51 и графиконот 14 се прикажани податоци коишто се однесуваат на крвавење *ex utero* и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, 82 (50,00%) пациентки немале крвавење *ex utero*, а 82 (50,00%) пациентки имале крвавење *ex utero*.

Кај 82 пациентки кои немале крвавење *ex utero*, малигни наоди се регистрирани кај 14 (17,07%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 68 (82,93%) пациентки.

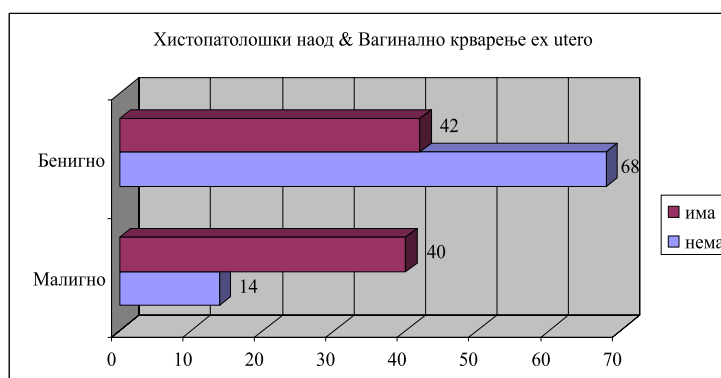
Кај 82 пациентки кои имале крвавење *ex utero*, малигни наоди се регистрирани кај 40 (48,78%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 42 (51,22%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на крвавење *ex utero* и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=18,66 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

За Odds Ratio=4,63 (95,%CI:2,25-9,50), пациентките кои имале крвавење *ex utero* имаат 4,63 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои немале крвавење *ex utero*, укажувањето е значајно за $p < 0,001$.

Табела 51. Крвавење *ex utero* & Хистопатолошки наоди

	Крвавење <i>ex utero</i>	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	нема	14	68	82
%		17,07%	82,93%	
Број	има	40	42	82
%		48,78%	51,22%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 14

5.8.4 ЛАБОРАТОРИСКА АНАЛИЗА

Во табелата 52 и графиконот 15 се прикажани податоци кои се однесуваат на ниво на тумор маркерите CA 125 и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, кај 124 (75,61%) пациентки се регистрирани тумор маркери CA 125 <35 U/ml, а кај 40 (24,39%) пациентки се регистрирани тумор маркери CA 125 >35 U/ml.

Кај 124 пациентки кои имале тумор маркери CA 125 <35 U/ml, малигни наоди се регистрирани кај 31 (25,00%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 93 (75,00%) пациентки.

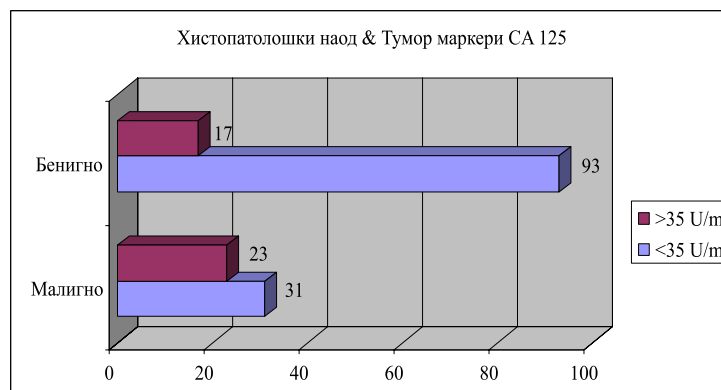
Кај 40 пациентки кои имале тумор маркери CA 125 >35 U/ml, малигни наоди се регистрирани кај 23 (57,50%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 17 (42,50%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на тумор маркерите CA 125 кај пациентките и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=14,46 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

За Odds Ratio=4,06 (95,%CI:1,92-8,57), пациентките кои имале тумор маркери CA 125 >35 U/ml имаат 4,06 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале тумор маркери CA 125 <35U/ml, укажувањето е значајно за $p < 0,001$.

Табела 52. Тумор маркери CA 125 & Хистопатолошки наоди

	Тумор маркери CA 125	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	<35 U/ml	31	93	124
%		25,00%	75,00%	
Број	>35 U/ml	23	17	40
%		57,50%	42,50%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 15

Во табелата 53 и графиконот 16 се прикажани податоци кои се однесуваат на тумор маркерите СЕА и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, кај 157 (95,73%) пациентки се регистрирани тумор маркери СЕА <10 ng/ml, а кај 7 (4,27%) пациентки се регистрирани тумор маркери СЕА >10 ng/ml.

Кај 157 пациентки кои имале тумор маркери СЕА <10 ng/ml, малигни наоди се регистрирани кај 49 (31,21%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 108 (68,79%) пациентки.

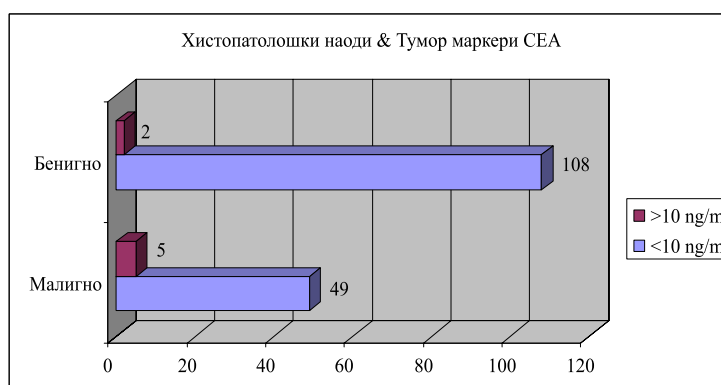
Кај 7 пациентки кои имале тумор маркери СЕА >10 ng/ml, малигни наоди се регистрирани кај 5 (71,43%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 2 (28,57%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на тумор маркерите СЕА кај пациентките и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Fisher exact test $p < 0,05$ ($p = 0,04$) постои значајна разлика.

За Odds Ratio=5,51 (95,%CI:1,03-29,40), пациентките кои имале тумор маркери СЕА >10 ng/ml имаат 5,51 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имаат тумор маркери СЕА <10 ng/ml, укажувањето е значајно за $p < 0,05$.

Табела 53. Тумор маркери СЕА & Хистопатолошки наоди

	Тумор маркери СЕА	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	<10 ng/ml	49	108	157
%		31,21%	68,79%	
Број	>10 ng/ml	5	2	7
%		71,43%	28,57%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 16

5.8.5 УЛТРАЗВУЧНА ЕВАЛУАЦИЈА

5.8.5.1 Дебелина на ендометриумот

Во табелата 54 и графиконот 17 се прикажани податоци коишто се однесуваат на *дебелинаџа на ендометриумот* и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, 111 (67,68%) пациентки имале дебелина на ендометриум од 5-10 мм, а 53 (32,32%) пациентки имале дебелина на ендометриум > 10 мм..

Кај 111 пациентки кои имале дебелина на ендометриум од 5-10 мм., малигни наоди се регистрирани кај 24 (21,62%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 87 (78,38%) пациентки.

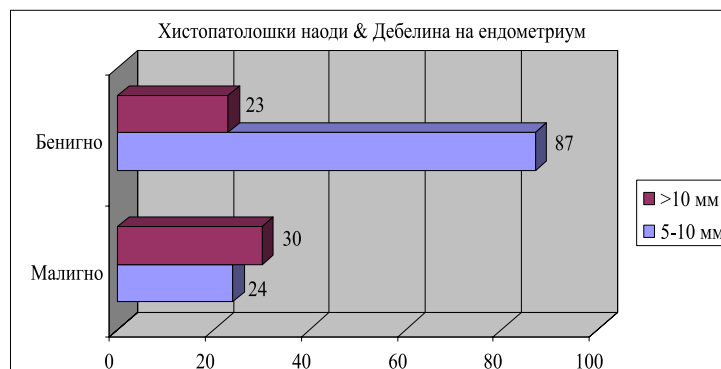
Кај 53 пациентки кои имале дебелина на ендометриум > 10 мм., малигни наоди се регистрирани кај 30 (56,60%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 23 (43,40%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на дебелината на ендометриумот и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=19,88 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

За Odds Ratio=4,73 (95,%CI:2,33-9,59), пациентките кои имале дебелина на ендометриум >10 мм имаат 4,73 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале дебелина на ендометриум од 5-10 мм, укажувањето е значајно за $p < 0,001$.

Табела 54. Дебелина на ендометриумот & Хистопатолошки наоди

	Дебелина на ендометриумот	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	5-10 мм	24	87	111
%		21,62%	78,38%	
Број	>10 мм	30	23	53
%		56,60%	43,40%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 17

5.8.5.2 Морфолошки карактеристики на ендометриумот

5.8.5.2.1 Регуларносѝ

Во табелата 55 и графиконот 18 се прикажани податоци коишто се однесуваат на регуларносѝа на ендометриумот и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, 112 (68,29%) пациентки имале регуларен ендометриум, а 52 (31,71%) пациентки имале ирегуларен ендометриум.

Кај 112 пациентки кои имале регуларен ендометриум, малигни наоди се регистрирани кај 11 (9,82%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 101 (90,18%) пациентки.

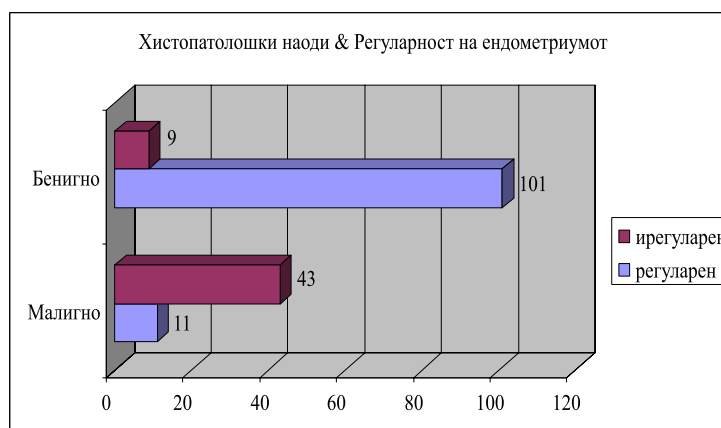
Кај 52 пациентки кои имале ирегуларен ендометриум, малигни наоди се регистрирани кај 43 (82,69%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 9 (17,31%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на регуларноста на ендометриумот и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=85,39 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

За Odds Ratio=43,87 (95,%CI:16,96-113,49), пациентките кои имале ирегуларен ендометриум имаат 43,87 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале регуларен ендометриум, укажувањето е значајно за $p < 0,001$.

Табела 55. Регуларност на ендометриумот & Хистопатолошки наоди

	Регуларност	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	регуларен	11	101	112
%		9,82%	90,18%	
Број	ирегуларен	43	9	52
%		82,69%	17,31%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 18

5.8.5.2.2 Ехогеносӣ

На табела 56. и графикон 19. прикажани се податоци кои се однесуваат на *ехогеносӣа на ендометриумот* и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, 87 (53,05%) пациентки имале хомоген ендометриум, а 77 (46,95%) пациентки имале хетероген ендометриум.

Кај 87 пациентки кои имале хомоген ендометриум, малигни наоди се регистрирани кај 5 (5,75%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 82 (94,25%) пациентки.

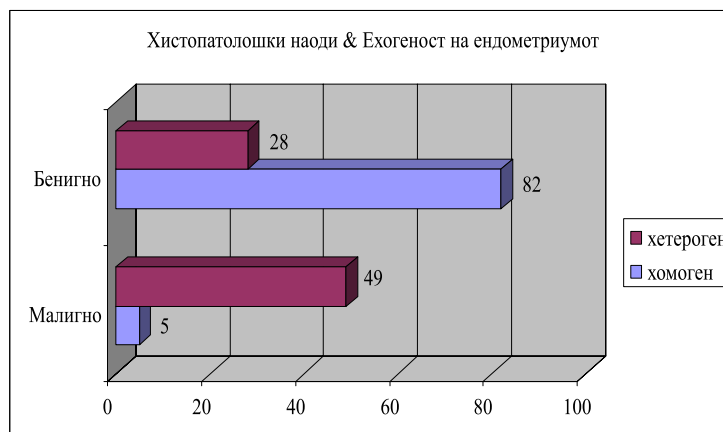
Кај 77 пациентки кои имале хетероген ендометриум, малигни наоди се регистрирани кај 49 (63,64%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 28 (36,36%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на ехогеноста на ендометриумот и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=61,98 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

За Odds Ratio=28,70 (95,%CI:10,40-79,21), пациентките кои имале хетероген ендометриум за 28,70 пати имаат поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале хомоген ендометриум, укажувањето е значајно за $p < 0,001$.

Табела 56. Ехогеност на ендометриумот & Хистопатолошки наоди

	Ехогеност	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	хомоген	5	82	87
%		5,75%	94,25%	
Број	хетероген	49	28	77
%		63,64%	36,36%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 19

5.8.6 ДОПЛЕР ИСПИТУВАЊЕ

Во табелата 57 и графиконот 20 се прикажани податоци коишто се однесуваат на бројот на крвни садови што ја минуваат границата ендометриум-миометриум и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, 53 (32,32%) пациентки немале крвен сад кој ја минува границата ендометриум-миометриум, 80 (48,78%) пациентки имале еден крвен сад кој ја минува границата ендометриум-миометриум, а 31 (18,90%) пациентки имале повеќе крвни садови кои ја минувале границата ендометриум-миометриум.

Кај 53 пациентки кои немале крвен сад кој ја минува границата ендометриум-миометриум, малигни наоди се регистрирани кај 3 (5,66%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 50 (94,34%) пациентки.

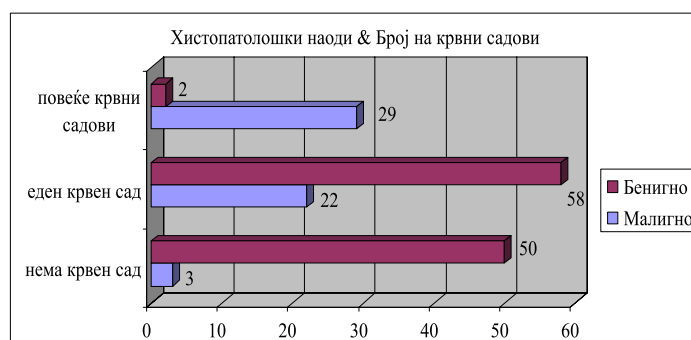
Кај 80 пациентки кои имале еден крвен сад кој ја минува границата ендометриум-миометриум, малигни наоди се регистрирани кај 22 (27,50%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 58 (72,50%) пациентки.

Кај 31 пациентка кои имале повеќе крвни садови кои ја минувале границата ендометриум-миометриум, малигни наоди се регистрирани кај 29 (93,55%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 2 (6,45%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на бројот на крвни садови што ја минуваат границата ендометриум-миометриум и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=70,49 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

Табела 57. Број на крвни садови кои ја минуваат границата ендометриум-миометриум & Хистопатолошки наоди

	Број на крвни садови	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	нема крвен сад	3	50	53
%		5,66%	94,34%	
Број	еден крвен сад	22	58	80
%		27,50%	72,50%	
Број	повеќе крвни садови	29	2	31
%		93,55%	6,45%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 20

Во табелата 58 и графиконот 21 се прикажани податоци коишто се однесуваат на присуство на густо спакувани васкуларни снопчиња и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, 144 (87,80%) пациентки немале присуство на густо спакувани васкуларни снопчиња, а 20 (12,20%) пациентки имале присуство на густо спакувани васкуларни снопчиња.

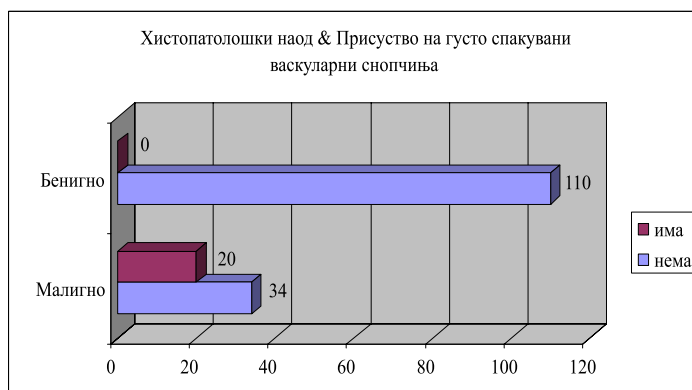
Кај 144 пациентки кои немале присуство на густо спакувани васкуларни снопчиња, малигни наоди се регистрирани кај 34 (23,61%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 110 (76,39%) пациентки.

Кај сите 20 (100,00%) пациентки кои имале присуство на густо спакувани васкуларни снопчиња се регистрирани малигни наоди.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на присуство на густо спакувани васкуларни снопчиња и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=46,40 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

Табела 58. Присуство на густо спакувани васкуларни снопчиња & Хистопатолошки наоди

	Присуство на густо спакувани васкуларни снопчиња	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	нема	34	110	144
%		23,61%	76,39%	
Број	има	20	0	20
%		100,00%	0,00%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 21

Во табелата 59 и графиконот 22 се прикажани податоци коишто се однесуваат на RI на васкуларизација на ендометриум и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, 116 (70,73%) пациентки имале RI на васкуларизација на ендометриум $>0,42$, а 48 (29,27%) пациентки имале RI на васкуларизација на ендометриум $<0,42$.

Кај 116 пациентки кои имале RI на васкуларизација на ендометриум $>0,42$, малигни наоди се регистрирани кај 15 (12,93%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 101 (87,07%) пациентка.

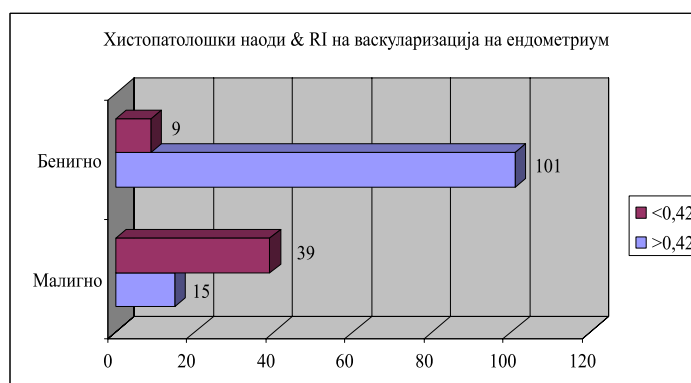
Кај 48 пациентки кои имале RI на васкуларизација на ендометриум $<0,42$, малигни наоди се регистрирани кај 39 (81,25%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 9 (18,75%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на RI на васкуларизација на ендометриум и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=71,75 и $p<0,001$ ($p=0,000$) постои значајна разлика.

За Odds Ratio=29,18 (95,%CI:11,80-72,14), пациентките кои имале RI на васкуларизација на ендометриум $<0,42$ имаат за 29,18 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале RI на васкуларизација на ендометриум $>0,42$, укажувањето е значајно за $p<0,001$.

Табела 59. RI на васкуларизација на ендометриум & Хистопатолошки наоди

	RI на васкуларизација на ендометриум	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	$>0,42$	15	101	116
%	$>0,42$	12,93%	87,07%	
Број	$<0,42$	39	9	48
%	$<0,42$	81,25%	18,75%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 22

Во табелата 60 и графиконот 23 се прикажани податоци коишто се однесуваат на PI на васкуларизација на ендометриум и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, 109 (66,46%) пациентки имале PI на васкуларизација на ендометриум $>0,80$, а 55 (33,54%) пациентки имале PI на васкуларизација на ендометриум $<0,80$.

Кај 109 пациентки кои имале PI на васкуларизација на ендометриум $>0,80$, малигни наоди се регистрирани кај 11 (10,09%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 98 (89,91%) пациентки.

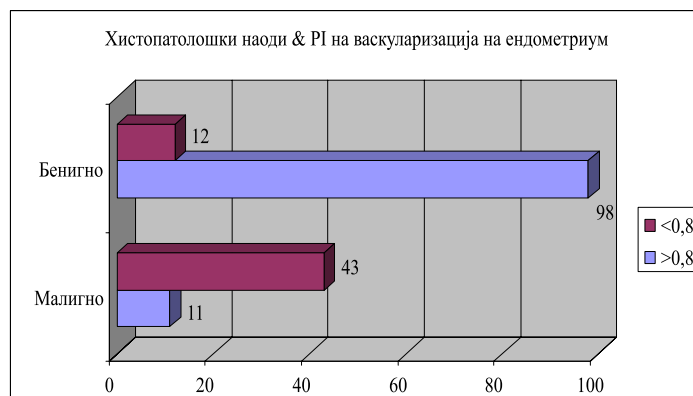
Кај 55 пациентки кои имале PI на васкуларизација на ендометриум $<0,80$, малигни наоди се регистрирани кај 43 (78,18%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 12 (21,82%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на PI на васкуларизација на ендометриум и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=76,74 и $p<0,001$ ($p=0,000$) постои значајна разлика.

За Odds Ratio=31,92 (95,%CI:13,07-77,99), пациентките кои имале PI на васкуларизација на ендометриум $<0,80$ имаат за 31,92 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале PI на васкуларизација на ендометриум $>0,80$, укажувањето е значајно за $p<0,001$.

Табела 60. PI на васкуларизација на ендометриум & Хистопатолошки наоди

	PI на васкуларизација на ендометриум	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	$>0,8$	11	98	109
%		10,09%	89,91%	
Број	$<0,8$	43	12	55
%		78,18%	21,82%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 23

Во табелата 61 и графиконот 24 се прикажани податоци коишто се однесуваат на TAMX и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, 120 (73,17%) пациентки имале просечно време на максимална брзина <18 sm/s, а 44 (26,83%) пациентки имале просечно време на максимална брзина >18 sm/s.

Кај 120 пациентки кои имале просечно време на максимална брзина <18 sm/s, малигни наоди се регистрирани кај 20 (16,67%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 100 (83,33%) пациентки.

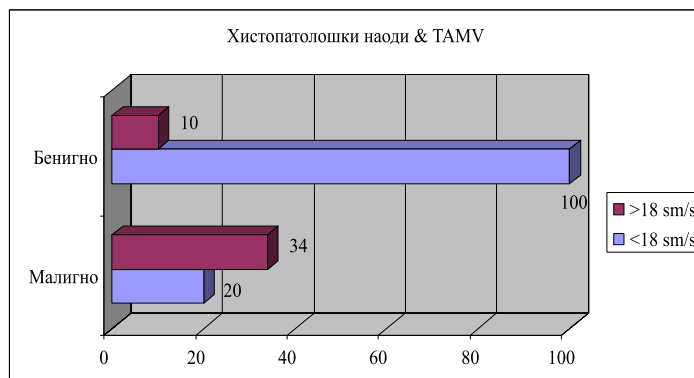
Кај 44 пациентки кои имале просечно време на максимална брзина >18 sm/s, малигни наоди се регистрирани кај 34 (77,27%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 10 (22,73%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на TAMX и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=53,55 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

За Odds Ratio=17,00 (95,%CI:7,24-39,89), пациентките кои имале просечно време на максимална брзина >18 sm/s имаат за 17,00 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале просечно време на максимална брзина <18 sm/s, укажувањето е значајно за $p < 0,001$.

Табела 61. TAMX (time averaged maximum velocity) & Хистопатолошки наоди

	TAMX	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	<18 sm/s	20	100	120
%		16,67%	83,33%	
Број	>18 sm/s	34	10	44
%		77,27%	22,73%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 24

Во табелата 62 и графиконот 25 прикажани се податоци коишто се однесуваат на PSV и хистопатолошките наоди од земената биопсија.

Од вкупно 164 пациентки со малигни и бенигни наоди, 119 (72,56%) пациентки имале максимална систолна брзина <13 sm/s, а 45 (27,44%) пациентки имале максимална систолна брзина >13 sm/s.

Кај 119 пациентки кои имале максимална систолна брзина <13 sm/s, малигни наоди се регистрирани кај 16 (13,45%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 103 (86,55%) пациентки.

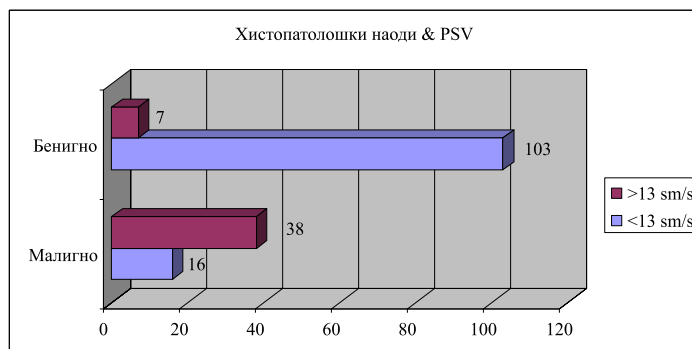
Кај 45 пациентки коишто имале максимална систолна брзина >13 sm/s, малигни наоди се регистрирани кај 38 (84,44%) пациентки, а бенигни наоди се регистрирани кај 7 (15,56%) пациентки.

Во прикажаната дистрибуција на податоци што се однесуваат на PSV и хистопатолошките наоди од земената биопсија за Pearson Chi-square=74,53 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

За Odds Ratio=34,95 (95,%CI:13,34-91,54), пациентките кои имале максимална систолна брзина >13 sm/s имаат за 34,95 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале максимална систолна брзина <13 sm/s, укажувањето е значајно за $p < 0,001$.

Табела 62. PSV (peak systolic velocity) & Хистопатолошки наоди

	PSV	Хистопатолошки наод		Вкупно
		Малигно	Бенигно	
Број	<13 sm/s	16	103	119
%		13,45%	86,55%	
Број	>13 sm/s	38	7	45
%		84,44%	15,56%	
Број	All Grps	54	110	164



Графикон 25

5.8.7 ПРЕДИКЦИЈА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ

5.8.7.1 Анамнеза

Резултатите што се однесуваат на предиктивните вредности на менопаузата за ендометријален малигнитет прикажани се во табелата 63.

Меѓу ендометријалниот малигнитет и резултатите коишто се однесуваат на менопаузата за Chi-square=14,04 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна поврзаност.

Пациентките кај коишто настанала менопауза по 52-годишна возраст (1) имаат за 3,78 пати ($\text{Exp}(B) = 3,78$) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кај коишто менопауза настанала пред 52-годишна возраст, укажувањето е значајно ($95\% \text{CI}: 1,87-7,65$)/ $p < 0,001$.

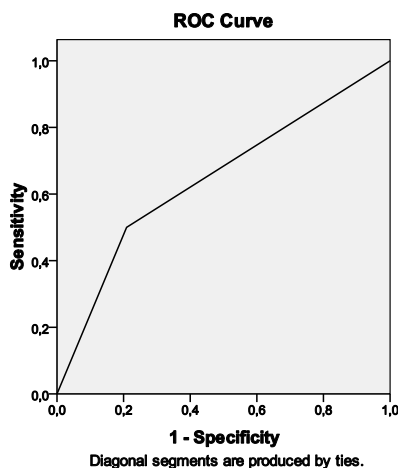
Табела 63. Ендометријален малигнитет / Менопауза

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	Менопауза(1)	1,33	,36	13,72	1	,000	3,78	1,87	7,65
	Constant	-1,17	,22	28,21	1	,000	,31		

a. Variable(s) entered on step 1: Менопауза.

Сензитивноста на моделот изнесува 50,00%, специфичноста 79,10%, а глобалната точност на моделот изнесува 69,50%.

На графиконот 26 е прикажана ROC крива за предикција на ендометријален малигнитет. ROC зоната (под линијата) изнесува 0,645. Вредноста на ROC зоната укажува дека кај 64,50%/0,645 ($95\% \text{CI}: 0,55-0,74$)/ $p < 0,01$ / на сите можни парови пациентки, во кои една има бениген, а друга малиген наод, овој модел ќе одреди повисока веројатност за пациентката со ендометријален карцином.



Графикон 26

5.8.7.2 Клинички податоци

Резултатите кои се однесуваат на предиктивните вредности на хипертензија, дијабетес, БМИ, обем на струк/обем на колкови, оскудно крвање ех utero, обилно крвање ех utero, за ендометријален малигнитет прикажани се на табелата 64.

Меѓу ендометријалниот малигнитет и резултатите што се однесуваат на хипертензија, дијабетес, БМИ, обем на струк/обем на колкови, оскудно крвање ех utero, обилно крвање ех utero, за Chi-square=114,32 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна поврзаност.

За крвање ех utero како референтна категорија земени се пациентките кои немале крвање ех utero.

При утврдување на значајноста на придонесот на секоја компонента, утврдено е дека најголемо влијание има обем на струк/обем на колкови (Wald=37,76 / $p < 0,001$ ($p = 0,000$), обилно крвање ех utero (Wald=12,10 / $p < 0,01$ ($p = 0,001$), оскудно крвање ех utero (Wald=9,68 / $p < 0,01$ ($p = 0,002$), дијабетес (Wald=4,93 / $p < 0,05$ ($p = 0,03$), хипертензија (Wald=1,49 / $p > 0,05$ ($p = 0,22$)) а најслабо е влијанието на БМИ (Wald=0,97 / $p > 0,05$ ($p = 0,32$)).

Пациентките кои имале обем на струк/обем на колкови (1) $> 0,85$ за 78,60 пати (Exp(B)=78,60) имаат поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале обем на струк/обем на колкови $< 0,85$, укажувањето е значајно (95%CI:19,54-316,18)/ $p < 0,001$.

Пациентките кои имале обилно крвање ех utero (1) имаат за 31,58 пати (Exp(B)=31,58) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои немале крвање ех utero, укажувањето е значајно (95%CI:4,51-221,01)/ $p < 0,01$.

Пациентките кои имале оскудно крвање ех utero (1) имаат за 6,79 пати (Exp(B)=6,79) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои немале крвање ех utero, укажувањето е значајно (95%CI:2,03-22,70)/ $p < 0,01$.

Пациентките кои имале дијабет (1) имаат за 4,24 пати (Exp(B)=4,24) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои немале дијабетес, укажувањето е значајно (95%CI:1,19-15,15)/ $p < 0,05$.

Пациентките кои имале хипертензија (1) за 2,27 пати (Exp(B)=2,27) имаат поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои немале хипертензија, укажувањето е незначајно (95%CI:0,61-8,50)/ $p > 0,05$.

Пациентките кои имале БМИ (1) > 30 кг/м² имаат за 0,55 пати (Exp(B)=0,55) помала веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале БМИ (1) < 30 кг/м², укажувањето е незначајно (95%CI:0,17-1,81)/ $p > 0,05$.

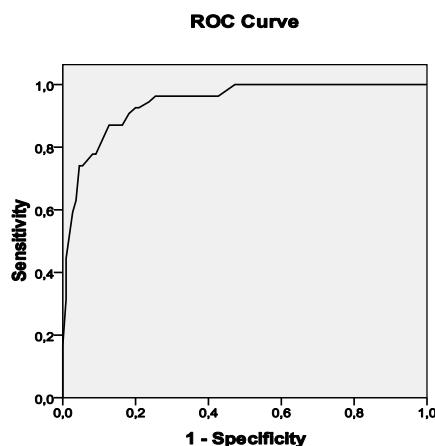
Табела 64. Ендометријален малигнитет / Клинички податоци

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	Хипертензија(1)	,82	,67	1,49	1	,22	2,27	,61	8,50
	Дијабетес(1)	1,44	,65	4,93	1	,03	4,24	1,19	15,15
	БМИ(1)	-,60	,61	,97	1	,32	,55	,17	1,81
	Обем на струк/Обем на колкови(1)	4,36	,71	37,76	1	,000	78,60	19,54	316,18
	Оскудно крвање ех utero (1)	1,92	,62	9,68	1	,002	6,79	2,03	22,70
	Обилно крвање ех utero (1)	3,45	,99	12,10	1	,001	31,58	4,51	221,01
	Constant	-4,99	,87	32,91	1	,000	,01		

a. Variable(s) entered on step 1: Хипертензија, Дијабет, БМИ, Обем на струк/обем на колк Оскудно крвање ех utero, Обилно крвање ех utero.

Сензитивноста на моделот изнесува 77,80%, специфичноста 90,90%, а глобалната точност на моделот изнесува 86,60%.

На графиконот 27 е прикажана ROC крива за предикција на ендометријален малигнитет. ROC зоната (под линијата) изнесува 0,942. Вредноста на ROC зоната укажува дека кај 94,20%/0,942 (95%CI:0,91-0,98)/ $p < 0,001$ / на сите можни парови пациентки, во кои една има бениген, а друга малиген наод, овој модел ќе одреди повисока веројатност за пациентката со ендометријален карцином.



Графикон 27

5.8.7.3 Лабораториска анализа

Резултатите што се однесуваат на предиктивните вредности на тумор маркерите СА 125 и СЕА за ендометријален малигнитет се прикажани на табелата 65.

Меѓу ендометријалниот малигнитет и резултатите што се однесуваат на тумор маркерите СА 125 и СЕА за Chi-square=16,50 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна поврзаност.

При утврдувањето на значајноста на придонесот на секоја компонента утврдено е дека поголемо влијание има тумор маркерот СА 125 (Wald=10,22 / $p < 0,01$ ($p = 0,001$), а послабо е влијанието на тумор маркерот СЕА (Wald=2,37 / $p > 0,05$ ($p = 0,12$)).

Пациентките кои имале тумор маркери СА 125 > 35 U/ml имаат за 3,51 пати (Exp(B)=3,51) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале тумор маркери СА 125 < 35 U/ml, укажувањето е значајно (95%CI:1,63-7,59)/ $p < 0,01$.

Пациентките кои имале тумор маркери СЕА > 10 ng/ml имаат за 3,86 пати (Exp(B)=3,86) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имаат тумор маркери СЕА < 10 ng/ml, укажувањето е незначајно (95%CI:0,69-21,50)/ $p > 0,05$.

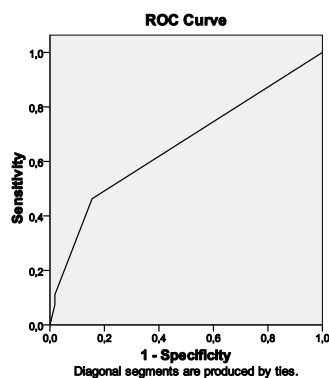
Табела 65. Ендометријален малигнитет / Лабораториска анализа

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	CA125 (1)	1,26	,39	10,22	1	,001	3,51	1,63	7,59
	CEA (1)	1,35	,88	2,37	1	,12	3,86	,69	21,50
	Constant	-1,3	,21	28,98	1	,000	,32		

a. Variable(s) entered on step 1: CA125, CEA.

Сензитивноста на моделот изнесува 46,30%, специфичноста 84,50%, а глобалната точност на моделот изнесува 72,00%.

На графиконот 28 е прикажана ROC крива за предикција на ендометријален малигнитет. ROC зоната (под линијата) изнесува 0,658. Вредноста на ROC зоната укажува дека кај 65,80%/0,658 (95%CI:0,56-0,75)/ $p < 0,01$ / на сите можни парови пациентки, во кои една има бениген, а друга малиген наод, овој модел ќе одреди повисока веројатност за пациентката со ендометријален карцином.



Графикон 28

5.8.7.4 Ултразвучна евалуација

Резултатите што се однесуваат на предиктивните вредности на дебелината на ендометриумот, регуларноста и ехогеноста на ендометриумот за ендометријален малигнитет се прикажани во табелата бб.

Меѓу ендометријалниот малигнитет и резултатите за дебелината на ендометриумот, регуларноста и ехогеноста на ендометриумот, за Chi-square=115,89 и $p < 0,001$ ($p=0,000$) постои значајна поврзаност.

При утврдување на значајноста на придонесот на секоја компонента е утврдено дека најголемо влијание има регуларноста на ендометриумот (Wald=30,23 / $p < 0,001$ ($p=0,000$)), потоа ехогеноста на ендометриумот (Wald=19,48 / $p < 0,001$ ($p=0,000$)), а најслабо е влијанието на дебелината на ендометриумот (Wald=2,55 / $p > 0,05$ ($p=0,10$)).

Пациентките кои имале ирегуларен ендометриум / регуларност (1)/ имаат за 21,44 пати (Exp(B)=21,44) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале регуларен ендометриум, укажувањето е значајно (95,%CI:7,19-63,93)/ $p < 0,001$.

Пациентките кои имале хетероген ендометриум /ехогеност (1)/ имаат за 15,45 пати (Exp(B)=15,45) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале хомоген ендометриум, укажувањето е значајно за (95,%CI:4,58-52,11)/ $p < 0,001$.

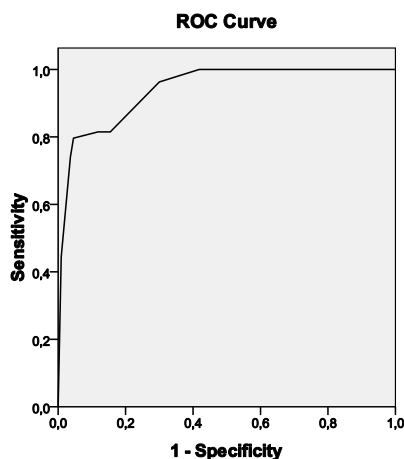
Пациентките кои имале дебелина на ендометриум > 10 мм. (1) имаат за 2,55 пати (Exp(B)=2,55) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале дебелина на ендометриум од 5-10 мм., укажувањето не е значајно за (95,%CI:0,85-7,65)/ $p > 0,05$.

Табела бб. Ендометријален малигнитет / Ултразвучна евалуација

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	Дебелина на ендометриум(1)	,94	,56	2,80	1	,095	2,55	,85	7,65
	Регуларност(1)	3,07	,56	30,23	1	,000	21,44	7,19	63,93
	Ехогеност(1)	2,738	,62	19,48	1	,000	15,45	4,58	52,11
	Constant	-3,99	,64	38,76	1	,000	,02		
a. Variable(s) entered on step 1: Дебелина на ендометриум(1), Регуларност, Ехогеност.									

Сензитивноста на моделот изнесува 79,60%, специфичноста 95,50%, а глобалната точност на моделот изнесува 90,20%.

На графиконот 29 прикажана е ROC крива за предикција на ендометријален малигнитет. ROC зоната (под линијата) изнесува 0,940. Вредноста на ROC зоната укажува дека кај 94,00%/0,940 (95%CI:0,91-0,98)/ $p < 0,001$ / на сите можни парови пациентки, во кои една има бениген, а друга малиген наод, овој модел ќе одреди повисока веројатност за пациентката со ендометријален карцином.



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 29

5.8.7.5 Доплер испитување

Резултатите што се однесуваат на предиктивните вредности на бројот на крвни садови што ја минуваат границата ендометриум-миометриум, присуство на густо спакувани васкуларни снопчиња, RI, PI, TAMX, PSV, за ендометријален малигнитет прикажани се во табелата 67.

Во анализата беше утврдено дека за параметарот присуство на густо спакувани васкуларни снопчиња постојат високи вредности за стандардна грешка, поради што беше исклучен во повторената анализа.

Меѓу ендометријалниот малигнитет и резултатите за бројот на крвни садови што ја минуваат границата ендометриум-миометриум, RI, PI, TAMX, PSV, за Chi-square=120,95 и $p < 0,001$ ($p=0,000$) постои значајна поврзаност.

При утврдување на значајноста на придонесот на секоја компонента утврдено е дека најголемо влијание има PI (1) (Wald=11,32 / $p < 0,01$ ($p=0,001$), потоа повеќе крвни садови (1) (Wald=6,08 / $p < 0,05$ ($p=0,01$), PSV (1) (Wald=5,81 / $p < 0,05$ ($p=0,02$), RI (1) (Wald=3,03 / $p > 0,05$ ($p=0,08$), еден крвен сад (1) (Wald=0,12 / $p > 0,05$ ($p=0,73$), а најслабо е влијанието на TAMX (Wald=0,10 / $p > 0,05$ ($p=0,73$).

Пациентките кои имале PI (1) <0,8 имаат за 9,59 пати (Exp(B)=9,59) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале PI >0,8, укажувањето е значајно (95,%CI:2,57-35,79)/p<0,01.

Пациентките кои имале повеќе крвни садови (1) кои ја минуваат границата ендометриум-миометриум имаат за 18,41 пати (Exp(B)=18,41) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои немале крвен сад кој ја минува границата ендометриум-миометриум, укажувањето е значајно (95,%CI:1,82-186,40)/p<0,05.

Пациентките кои имале PSV (1) >13 cm/s имаат за 5,68 пати (Exp(B)=5,58) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале PSV <13 cm/s, укажувањето е значајно (95,%CI:1,38-23,31)/p<0,05.

Пациентките кои имале RI (1) <0,42 имаат за 3,55 пати (Exp(B)=3,55) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале RI >0,42, укажувањето не е значајно (95,%CI:0,85-14,77)/p>0,05.

Пациентките кои имале еден крвен сад (1) кој ја минува границата ендометриум-миометриум имаат за 1,34 пати (Exp(B)=1,34) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои немале крвен сад кој ја минува границата ендометриум-миометриум, укажувањето не е значајно (95,%CI:0,26-6,86)/p>0,05.

Пациентките кои имале TAMX (1) >18 sm/s имаат за 0,78 пати (Exp(B)=0,78) помала веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале TAMX <18 sm/s, укажувањето не е значајно (95,%CI:0,17-3,58)/p>0,05.

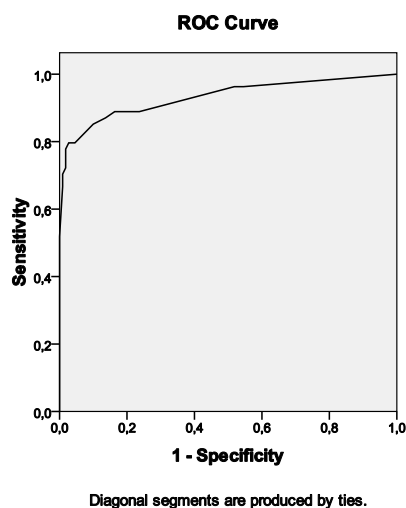
Табела 67. Ендометријален малигнитет / Ултразвучна евалуација

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	Еден крвен сад(1)	,29	,83	,12	1	,73	1,34	,26	6,86
	Повеќе крвни садови(1)	2,91	1,18	6,08	1	,01	18,41	1,82	186,40
	RI(1)	1,27	,73	3,03	1	,08	3,55	,85	14,77
	PI(1)	2,26	,67	11,32	1	,001	9,59	2,57	35,79
	TAMX(1)	-,24	,78	,10	1	,75	,78	,17	3,58
	PSV(1)	1,74	,72	5,81	1	,02	5,68	1,38	23,31
	Constant	-3,15	,68	21,34	1	,00	,04		

a. Variable(s) entered on step 1: Еденкрвенсад, Повеќекрвнисадови, RI, PI, TAMX, PSV.

Сензитивноста на моделот изнесува 79,60%, специфичноста 97,30%, а глобалната точност на моделот изнесува 91,50%.

На графиконот 30 е прикажана ROC крива за предикција на ендометријален малигнитет. ROC зоната (под линијата) изнесува 0,932. Вредноста на ROC зоната укажува дека кај 93,20%/0,932 (95%CI:0,88-0,98)/ $p < 0,001$ / на сите можни парови пациентки, во кои една има бениген, а друга малиген наод, овој модел ќе одреди повисока веројатност за пациентката со ендометријален карцином.



Графикон 30

5.8.8 ПРЕДИКЦИЈА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ / ПАРАМЕТРИ ОД СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-Д СО НАЈЈАКО ВЛИЈАНИЕ ЗА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН КАРЦИНОМ

Резултатите што се однесуваат на предиктивните вредности на *менопауза*, *обем на сѝрук/обем на колкови*, *СА 125*, *регуларносѝ*, *PI*, за ендометријален малигнитет прикажани се на табелата 68.

Меѓу ендометријалниот малигнитет и резултатите за *менопауза*, *обем на сѝрук/обем на колкови*, *СА 125*, *регуларносѝ*, *PI*, за $\text{Chi-square}=160,65$ и $p < 0,001$ ($p=0,000$) постои значајна поврзаност.

При утврдување на значајноста на придонесот на секоја компонента утврдено е дека најголемо влијание има *обем на сѝрук/обем на колкови* (1) ($\text{Wald}=13,72$ / $p < 0,001$ ($p=0,000$)), потоа *PI* (1) ($\text{Wald}=13,48$ / $p < 0,001$ ($p=0,000$)), *регуларносѝ* (1) ($\text{Wald}=12,15$ / $p < 0,001$ ($p=0,000$)), *менопауза* (1) ($\text{Wald}=5,38$ / $p < 0,05$ ($p=0,02$)) а најслабо е влијанието на *СА 125* (1) ($\text{Wald}=0,49$ / $p > 0,05$ ($p=0,48$)).

Пациентките кои имале обем на струк/обем на колкови (1) $>0,85$ имаат за 86,29 пати (Exp(B)=86,29) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале обем на струк/обем на колкови $<0,85$, укажувањето е значајно (95%CI:8,17-911,66)/ $p<0,001$.

Пациентките кои имале PI (1) $<0,8$ имаат за 82,21 пати (Exp(B)=82,21) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале PI $>0,8$, укажувањето е значајно (95,%CI:7,81-865,06)/ $p<0,001$.

Пациентките кои имале ирегуларен ендометриум /регуларност (1)/ имаат за 21,71 пати (Exp(B)=21,71) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале регуларен ендометриум, укажувањето е значајно (95,%CI:3,85-122,51)/ $p<0,001$.

Пациентките кај кои менопаузата настанала по 52-годишна возраст (1) имаат за 9,44 пати (Exp(B)=9,44) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кај кои менопаузата настанала пред 52-годишна возраст, укажувањето е значајно (95%CI:1,42-62,91)/ $p<0,05$.

Пациентките кои имале тумор маркери CA 125 >35 U/ml имаат за 1,97 пати (Exp(B)=1,97) поголема веројатност за ендометријален малигнитет од пациентките кои имале тумор маркери CA 125 <35 U/ml, укажувањето е незначајно (95%CI:0,30-13,14)/ $p>0,05$.

Табела 68. Предикција на ендометријален малигнитет / Параметри од скоринг системот РЕМ-Д со најјако влијание за ендометријален карцином

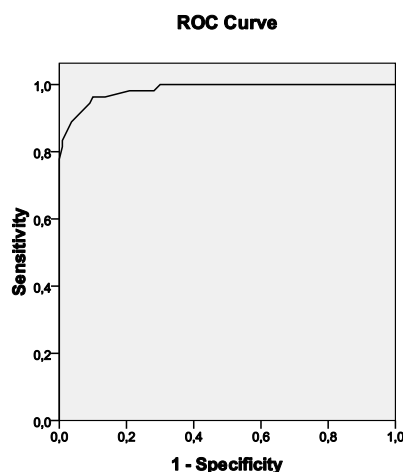
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	Менопауза(1)	2,25	,97	5,38	1	,02	9,44	1,42	62,91
	Обемнаструк / Обем на колкови(1)	4,46	1,20	13,73	1	,000	86,29	8,17	911,66
	CA 125(1)	,68	,97	,49	1	,48	1,97	,30	13,14
	Регуларност(1)	3,08	,88	12,15	1	,000	21,71	3,85	122,51
	PI(1)	4,41	1,20	13,48	1	,000	82,21	7,81	865,06
	Constant	-7,20	1,55	21,54	1	,000	,001		

a. Variable(s) entered on step 1: Менопауза, Обемнаструк, CA125, Регуларност, Pi.

Сензитивноста на моделот изнесува 90,70%, специфичноста 94,50%, а глобалната точност на моделот изнесува 93,30%.

На графиконот 31 е прикажана ROC крива за предикција на ендометријален малигнитет. ROC криваѝа е асоцирана со ризик-скоринг сисѝемотѝ РЕМ-Д. ROC зоната (под линијата) изнесува 0,985. Вредноста на ROC зоната укажува дека кај 98,50%/0,985

(95%CI:0,97-0,99)/ $p < 0,001$ / на сите можни парови пациентки, во кои една има бениген, а друга малиген наод, овој модел ќе одреди повисока веројатност за пациентката со ендометријален карцином.



Графикон 31

5.8.9. СКОРИНГ СИСТЕМ РЕМ-1 & РЕМ-РИ & РЕМ-Д / СТАДИУМ & ГРАДУС

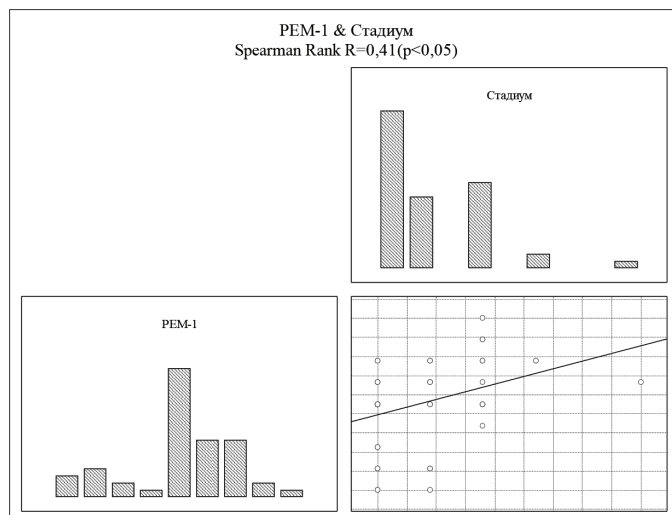
На табела 69 се прикажани хистопатолошките дијагнози на 47 (87,04%) малигни наоди и 7 (12,96%) атипични наоди.

Табела 69. Хистопатолошка дијагноза на малигни и атипични наоди

Хистопатолошка дијагноза	Број	Кумулативно број	%	Кумулативно %
<i>Adenocarcinoma endometrioides endometrii</i>	29	29	53,70	53,70
Adenocarcinoma mucinosum endometrii	2	31	3,70	57,41
Adenocarcinoma serosum endometrii	2	33	3,70	61,11
Endometrial endometrioid adenocarcinoma with squamous differentiation	4	37	7,41	68,52
Clear cell carcinoma endometrii	2	39	3,70	72,22
Malignant mixed Mullerian tumor (heterogenous type) of endometrii	2	41	3,70	75,93
<i>Атипична хиперплазија на ендометриум или атипична хиперплазија на полип</i>	7	48	12,96	88,89
Синхронизирана малигна промена на ендометриуми и други женски органи	2	50	3,70	92,59
Adenocarcinoma endometrioides endometrii+Adenocarcinoma mucinosum endometrii	4	54	7,41	100,00
Missing	0	54	0,00	100,00

Корелацијата меѓу скоринг системот РЕМ-1 и стадиумот на малигните наоди е прикажана на графиконот 32.

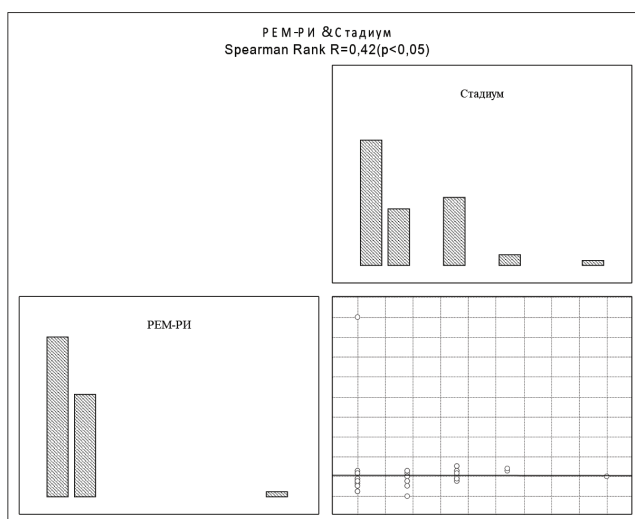
За $R=0,41(p<0,05)$ е утврдена средно јака позитивна значајна корелација. Пора-
стот на вредностите кај скоринг системот РЕМ-1, пратен е со пораст на стадиумот на
малигните наоди.



Графикон 32

Корелацијата меѓу скоринг системот РЕМ-РИ и стадиумот на малигните наоди прикажана е на графиконот 33.

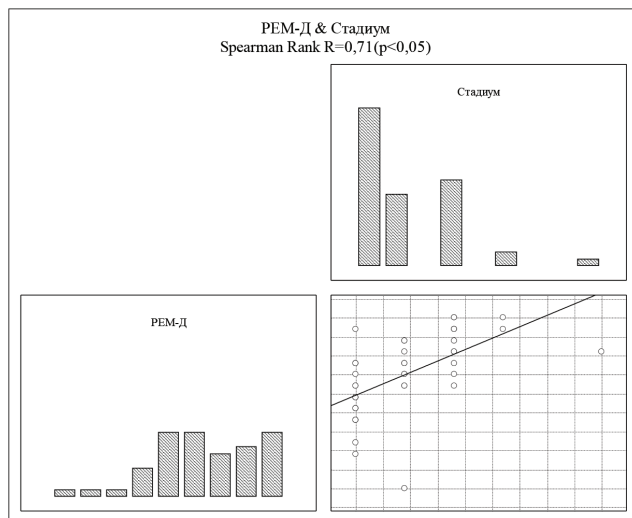
За $R=0,42(p<0,05)$ утврдена е средно јака позитивна значајна корелација. Пора-
стот на вредностите кај скоринг системот РЕМ-РИ, пратен е со пораст на стадиумот на
малигните наоди.



Графикон 33

Корелацијата меѓу скоринг системот РЕМ-Д и стадиумот на малигните наоди е прикажана на графиконот 34.

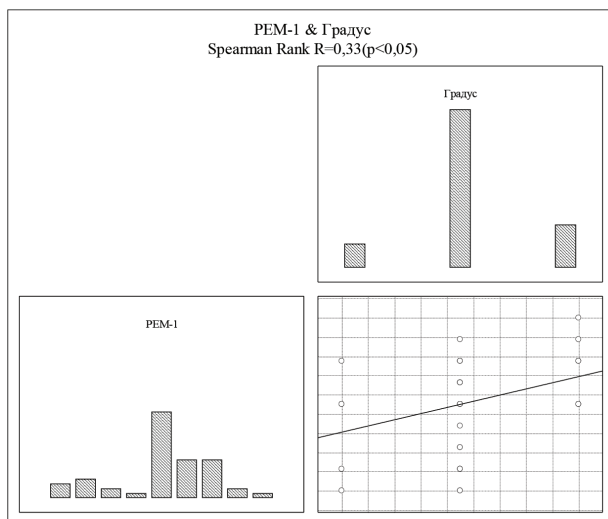
За $R=0,72(p<0,05)$ утврдена е многу јака позитивна значајна корелација. Порастот на вредностите кај скоринг системот РЕМ-Д е следен со пораст на стадиумот на малигните наоди.



Графикон 34

Корелацијата меѓу скоринг системот РЕМ-1 и градусот на малигните наоди е прикажана на графиконот 35.

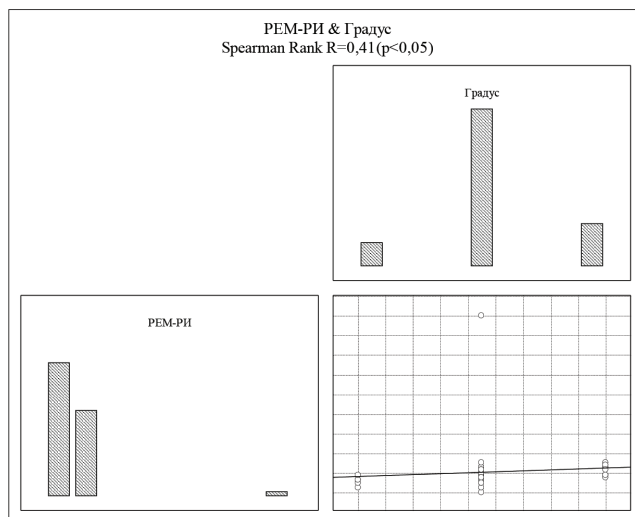
За $R=0,33(p<0,05)$ е утврдена умерено јака позитивна значајна корелација. Порастот на вредностите кај скоринг системот РЕМ-1 е проследен со пораст на градусот на малигните наоди.



Графикон 35

Корелацијата меѓу скоринг системот РЕМ-РИ и градусот на малигните наоди е прикажана на графиконот 36.

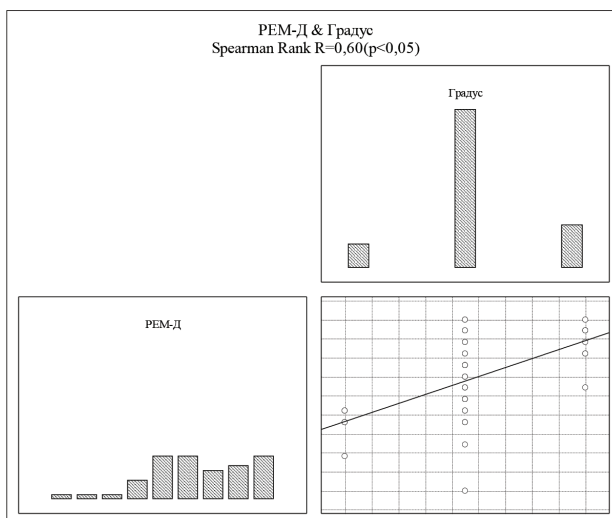
За $R=0,41(p<0,05)$ е утврдена средно јака позитивна значајна корелација. Порастот на вредностите кај скоринг системот РЕМ-РИ е проследен со пораст на градусот на малигните наоди.



Графикон 36

Корелацијата меѓу скоринг системот РЕМ-Д и градусот на малигните наоди прикажана е на графиконот 37.

За $R=0,60(p<0,05)$ утврдена е многу јака позитивна значајна корелација. Порастот на вредностите кај скоринг системот РЕМ-Д, е проследен со пораст на градусот на малигните наоди.



Графикон 37

6. ДИСКУСИЈА

Ендометријалниот малигнитет, како најчест малигнитет на женскиот репродуктивен тракт, претставува еден од најчестите проблеми со кои се среќава гинекологот на своето работно место (2, 3, 129). Пациентки со крвање ex utero во постменопаузалниот период кои се јавуваат за дијагностика на ендометријалната лезија, се јавуваат сè почесто поради зголемената инциденца од ЕМ. Мора да се нагласи неговата висока смртност која се зголемила двојно во последните две декади, без разлика на неговата добра прогноза доколку се открие во почетен стадиум (3). Мора да го истакнам фактот за високата инциденца на ЕМ во нашата држава од 29/100000 жени, која според резултатите од GLOBOCAN, е на високото второ место во светот (табела бр. 1) (5). Според тоа, очигледна е потребата од подигнување на свеста на пациентките, како и на докторите за редовни гинеколошки контроли, со цел навремено да се открие ова заболување, знаејќи го фактот за одличната стапка на преживување, доколку истиот се дијагностицира навремено (45). Притоа, од непроценливо значење би била употребата на неинвазивен дијагностички метод од страна на докторите, со цел соодветно да се менаџираат пациентките и да се одредат оние со висок ризик упатувајќи ги веднаш на натамошна евалуација и третман. Секоја дијагностичка стратегија, која води кон оптимална дијагностичка процедура, мора во себе да ги содржи точноста на дијагностичкиот метод, кој ќе биде лесно прифатен од страна на пациентот и ќе биде евтин за изведба, без да го оптоварува фондот за здравствена заштита.

Основната задача при дијагностиката на пациентки со постменопаузално крвање е да се исклучи ЕМ и атипична промена на ендометриумот, која се потврдува кај една од десет со ваква симптоматологија (118). Според препораките на ACOG Committee Opinion No 440 од 2009 година, иницијална дијагностичка процедура кај пациентки со ирегуларно крвање во репродуктивниот период и утерино крвање во постменопаузалниот период, треба да биде трансвагинална ултрасонографија или ендометријална биопсија со помош на Pipella (130). Во моментот, земајќи ги предвид морбидитетот, морталитетот, како и квалитетот на живот на пациентката како крајна точка, сè уште не постојат податоци со кои се докажало која од овие процедури е поефикасна како дијагностичка процедура (121). Но како што беше напоменато во воведниот дел, во нашата држава, употребата на Pipella инструментот сè уште не нашла примена. Доколку има потреба да се земе ендометријален примерок, кај нас, за жал, пациентките се подложуваат на инвазивна дијагностичка процедура, фракционирана експлоративна киретажа или хистероскопија, со што истите се изложени на комплициите кои може да се јават како резултат на нивното изведување. Според тоа, ТВУ останува како единствена иницијална дијагностичка процедура. Објавени се податоци

од повеќе автори, дека доколку се додадат дополнителни клинички, лабораториски или анамнестички податоци кон трансвагиналната ултрасонографија, вредноста како дијагностички тест значително се зголемува (81-83, 88-90, 116-127, 131-134). Со тоа се овозможува да се поделат пациентките во две групи: оние со мал ризик, за коишто не е неопходна инвазивна дијагностичка процедура и оние со висок ризик, коишто треба веднаш, неодложно да подлежат на натамошна евалуација употребувајќи ги достапните инвазивни средства. Покрај тоа, објавени се математички модели кои се употребуваат и за предоперативно одредување на стејџингот на пациентката, одредување на очекуваната рекуренца, како и стапката на преживување (135-141).

Во ревијалниот труд на Von Hanegem, истакната е студијата на Ормеер, која е една од најцитираните студии, со оглед на тоа што ја обработува темата за подобрување на постоечката дијагностичка стратегија при дијагностика на пациентки со постменопаузално крвање (118,131). Ормеер и соработниците ја истакнуваат потребата од подобрување на дијагностиката кај овие пациентки, со цел да се открие атипична промена на ендометриумот или ЕМ, без притоа да се прават непотребни дијагностички процедури кои го оптоваруваат здравствениот систем и кои носат ризик од компликации кај пациентките „оувевринвестирација“ (118). Тоа се постигнува со индивидуализиран пристап кон секоја пациентка, кај која се прави одредување на нејзиниот профил, со цел да се постигне оптимална грижа кај истата. Авторот и соработниците ја истакнуваат дијагностичката вредност на ТВУ, со чијашто помош се намалуваат за 25-40% од непотребно изведените инвазивни процедури кај пациентките со крвање во постменопаузалниот период. Тоа произлегува од земањето cut off од 4 мм за ендометријалната дебелина како критериум за натамошна евалуација, според препораките на ACOG. Меѓутоа, истите го истакнуваат и ризикут од 1% за малигна промена кај оние со тенок ендометриум и со тоа го потенцираат овој мал, но за одреден број пациентки неприфатлив ризик за малигна промена, па дури и на сметка на компликациите кои може да се јават од изведувањето инвазивни процедури. Поради тоа, авторот и соработниците, одлучиле да ја испитаат вредноста на два модела, едниот составен од повеќе анамнестичко-клинички параметри од пациентката кои се додаваат кон ТВУ, а другиот составен само од ултрасонографски параметри. Со додавањето на анамнестичко – клиничките параметри, истите докажале дека се зголемува сензитивноста на ТВУ, а со тоа уште повеќе се намалуваат непотребно изведените инвазивно дијагностички процедури, штедејќи ги пациентките од можните компликации. Од друга страна, истакнале дека доколку се употребува првиот модел, во кој се вклучени и анамнестичко-клиничките параметри на пациентките од нивната студија со докажан малигнитет кај $ED \leq 4\text{мм}$, јасно би се укажало на зголемената веројатност од присуство на атипична или малигна промена. Препораката од нивната студија е да се пристапува кон пациентката со индивидуализиран менаџмент, со што би се постигнала оптимална грижа. Тоа значи да не се прифаќа

слепо само дебелината на ендометриум како критериум за поделба на пациентките во групата со висок или со низок ризик. Напротив, на секоја пациентка треба да ѝ се прави индивидуален профил, со цел да се откријат пациентки со тенок ендометриум и лоши анамнестичко клинички параметри, коишто укажуваат на зголемен ризик, кај кои ќе се препорача земање ендометријален примерок, или пак, да се поштедат пациентките со задебелен ендометриум, без дополнителни параметри кои укажуваат на можност за малигна промена и кај истите да се препорача внимателно следење, со зачестени гинеколошки контроли. На крај истакнуваат дека ЕМ е јасно поврзан со анамнестичко клиничките параметри од пациентката и дека пациентки со иста дебелина на ендометриумот, а различен профил, имаат различен ризик за појава на малигна промена. Според тоа, при поделбата на пациентките, треба да се зема предвид комплетниот профил на истите.

На сличен начин Weber, Randelzhofer и Opolskiene ја имаат истакнато вредноста на морфолошките карактеристики на ендометриумот, односно регуларноста и ехогеноста, кои помагаат во подобрување на дијагностичката вредност на ТВУ (82, 88, 89). Јасно покажале дека вредноста на ТВУ е повисока, доколку кон дебелината на Е се додадат и нејзините морфолошки карактеристики.

Во натамошниот дел од дискусијата се јасно прикажани резултатите од повеќе вакви модели кои се публикувани во литературата, а следејќи го нивниот пример ние го формулиравме скоринг системот РЕМ-ДЕ. Целта на оваа докторска дисертација беше да се испита дијагностичката вредност на овој квантитативен алгоритам, којшто содржи повеќе анамнестички, клинички, сонографски, доплер и лабораториски параметри, во одредувањето на ризикот од ендометријален малигнитет, кај пациентки со задебелен ендометриум, со или без утерино крвавење во постменопаузалниот период. Ние веќе го докажавме тоа во магистерската теза, во која беше испитана дијагностичката вредност на два скоринг система РЕМ-1 и РЕМ-РИ, кај пациентки со ирегуларно крвавење во перименопаузалниот период или утерино крвавење во постменопаузалниот период и дебелина на ендометриумот над 4 мм (127). Во првиот скоринг систем РЕМ 1 беа вклучени анамнестички податоци, клинички знаци и ултрасонографски параметри. Во вториот скоринг систем беа вклучени истите параметри, со тоа што посебен акцент беше ставен на возраста, клиничките знаци, како и морфолошките карактеристики на ендометриумот кои беа бодирани со повисока вредност и дополнително беше вклучено доплер испитување на неоваскуларизацијата на ендометријалната промена со мерење на резистентниот индекс (127). Беше испитана дијагностичката вредност на двата скоринг система, како и предиктивната вредност на секој поединечен параметар. Од резултатите коишто ги добивме во магистерскиот труд, од поединечните параметри како сигнификантни во предикција на ендометријалниот малигнитет се покажаа дебелина-

та на ендометриумот, односот на дебелината на ендометриумот и антеропостериорниот дијаметар на утерусот, возраста, морфолошките карактеристики на ендометриумот, како и доплер испитувањето. Анамнестичките податоци како и BMI според резултатите што ги добивме, не беа доволно сигнификантни во предикција на ендометријалниот малигнитет. Првиот скоринг систем РЕМ 1 имаше сензитивност 49,23%, специфичност 97,39%, ППВ 91,43% , НПВ 77,24%, LR+18,87% LR-0,52 и глобална точност 80%. Вториот систем РЕМ РИ имаше сензитивност 98,46, специфичност 81,74%, ППВ 75, 29% , НПВ 98,95%, LR+5,39% LR-0,02 и глобална точност 87,78%. Двата скоринг система се покажаа како корисни алгоритми во предикцијата на ендометријалниот малигнитет. Скоринг системот РЕМ-РИ, со оглед на тоа што во себе го има вклучено резистентниот индекс од доплер испитувањето, како и сите оние параметри кои беа посебно акцентирани во него, а се покажаа како сигнификантни, се покажа дека има подобра дијагностичка вредност од скоринг системот РЕМ-1.

Со цел да се подобри нивната дијагностичка вредност во новиот скоринг систем РЕМ-Д, ги вклучивме сите поединечни сигнификантни параметри во предикцијата на ендометријалнопт малигнитет, како и дополнителни нови светски докажани сигнификантни параметри, детално објаснети во воведниот дел и во методологијата.

Испитувајќи ја дијагностичката вредност на сите три алгоритми кај новата популација, која се состоеше само од пациентки во постменопаузалниот период, предиктивната вредност на секој поединечен фактор од новиот скоринг систем, споредбата на вредностите на скоринг системите со градусот и стадиумот кај секоја пациентка со ендометријален малигнитет, со цел да се види дали оние со повисок градус и стадиум имаат повисока вредност на скоринг системот, докторската дисертација, резултираше со драгоцени резултати, кои може да најдат примена во секојдневната пракса во гинеколошката амбуланта на нашата клиника, како и во амбулантите на докторите од примарната здравствена заштита, менаџирајќи ги пациентките на брз, евтин и лесен начин за натамошна евалуација и третман.

Средната возраст на пациентките изнесуваше $60 \pm 8,09$ ($\pm 95\%$ CI: 58,80-61,30). Од резултатите што ги добивме од хистопатолошката анализа на испитаничката група (А+Б), малигна промена беше дијагностицирана кај 47 (28,66%), атипична промена кај 7 (4,27%), а бенигна промена кај 110 пациентки (67,07%). Од малигните промени најчеста беше Adenocarcinoma endometrioides endometrii дијагностицирана кај 29 (17,68%) пациентки, а од бенигните Polypus endometrii кај 39 (23,78%). Ова е нешто повисок процент на малигни промени, кој во литературата варира од 1 до 25%, во зависност од дополнителните ризик фактори на популацијата (120). Тоа е, најверојатно, како резултат на сконцентрираноста на пациентките од цела држава на нашата клиника, како најстар терциерен центар, во кој завршуваат најризичните пациентки. Во различни студии, ва-

рира процентот на малигни хистопатолошки наоди, што произлегува од популацијата која е испитувана, како и од центарот во кој е направен испитувањето. Според Weber, кај 15% од пациентките кај кои е направено CEF, хистопатолошки е верифициран ЕМ (88). Gredmark, пак, објавил дека кај 18% од пациентките со постменопаузално утерино крвавење, кај кои е направено киретажа или хистероскопија, се потврдила малигна промена (74). Сличен процент на нашиот е објавен од Opolskiene, во чијашто популација малигнитетот бил докажан кај 24% и од Randelzhofer кај 29,6% (81,89). Објавени се студии и со над 30% на ЕМ, од страна на Alkazar кај 36%, а Dueholm истакнува за малигнитет дури кај 41%, кои како причина за високиот процент го истакнуваат терциерниот центар, како референтен за онколошки заболувања (96, 125). Во популацијата од нашата магистерска теза, малигната промена беше верифицирана кај 36% (127).

Во текот на статистичката обработка на податоците, беше испитана дијагностичката вредност за секоја cut off вредност на скоринг системот РЕМ Д. Ова е прикажано на табела 1 од резултатите, од која јасно се гледа дека земајќи ги предвид сите поединечни фактори за дијагностичка вредност на еден тест, сензитивност, специфичност, ППВ, НПВ, LR+, LR-, преттест веројатност и посттест веројатност, најдобра дијагностичка вредност скоринг системот РЕМ Д има за **cut off ≥ 8** . Примарна цел на едно дијагностичко помагало е да се намали процентот на пропуштени малигни промени, во случајов на ендометриумот, судејќи од вредноста на посттест веројатноста (posttest probability) и да се намали бројот на лажно позитивни пациентки, кое се гледа од преттест веројатноста (pretest probability), со што се поштедува пациентката од инвазивна процедура, а истовремено се намалува и трошокот на здравствениот систем. Посебно треба да се нагласи дека од исклучителна важност се сензитивноста и негативната предиктивна вредност за еден дијагностички тест, како што потенцираат и Giannella и Musonda во своите студии (122, 124). Van Hanegem N, покрај високите сензитивност и НПВ, ја истакнува важноста на ниската LR-, за дијагностичката вредност на еден тест (131). Доколку едно дијагностичко помагало има висока негативна предиктивна вредност, тоа значи дека е мала шансата за лажно негативен резултат, а со тоа и да се пропушти малигна промена. Висока сензитивност, пак, ја покажува способноста на тестот да ги идентификува вистински позитивните малигни промени. Од табелата јасно се гледа дека РЕМ Д има подеднаква сензитивност, НПВ и преттест веројатност за cut off ≥ 6 , cut off ≥ 7 и cut off ≥ 8 , но земајќи ја предвид LR – 0,02, посттест веројатноста од 0,97, како и повисоката специфичност (способност на тестот да ги идентификува бенигните наоди) и ППВ, најдобра дијагностичка вредност РЕМ Д има за **cut off ≥ 8** , со сензитивност 98,15%, специфичност 85,45%, ППВ 76,81%, НПВ 98,95% LR+ 6,75, LR- 0,02, pretest probability 32,93 и posttest probability 0,97. За оваа вредност скоринг системот има исклучително висока сензитивност и НПВ, а судејќи според високата НПВ од 98,95% и вредноста на post test probability од 0,97%, со употреба на овој тест може да се намали процентот на про-

пуштени малигни промени на ендометриумот кај пациентки со ендометријална лезија. Слична сензитивност и НПВ на нашиот тест е објавена и за ултрасонографскиот скоринг систем на Rendelzhofer, 97,00% и 98,00% соодветно, како и за клиничко сонографскиот скоринг систем на Ormeer - сензитивност 97,00% и НПВ 99,30% (89, 118). Скоринг системот на Angioli, во кој покрај клиничко сонографските параметри се воведени и тумор маркери, има сензитивност од 93,30% и НПВ 98,00% (108).

На сличен начин е одредена cut off вредноста во испитувањата на дијагностичката вредност на повеќе скоринг системи (120,122, 124). Во својот труд Burbos ја истакнува потребата од дијагностичко неинвазивно помагало, со коешто ќе се минимализираат лажно негативните резултати и ќе помогне во носењето одлука за употреба на дополнителни достапни дијагностички средства. За таа цел ја испитал дијагностичката вредност за скоринг системот DEFAB за cut off вредности од 1 до 9 и како најдобра ја земал cut off ≥ 3 , со оглед на тоа што за таа вредност тестот имал сензитивност од 81,76, висока НПВ од дури 98,2% и ниска LR-0,36 (120). Musonda е еден од неговите соработници, кој објавил труд во кој ги споредува двата скоринг система на Burbos и во истиот, покрај прикажаното одредување на cut off вредноста на DEFAB моделот, прикажано е и одредувањето на cut off вредноста за DFAB. Испитана е дијагностичката вредност за cut off од 1 до 8, и како најдобар DFAB се прикажува доколку за cut off се земе вредноста 4, со сензитивност 81,8% и НПВ од 98,2%. (122) Во дискусијата на овој труд, нагласено е дека, од клинички аспект, е важно дека со употреба на предиктивниот модел, не смее да се пропушти пациентка со позитивен наод (во случајов атипична или малигна промена на ендонериумот). За таа цел истакнуваат дека е неопходна висока сензитивност и НПВ, она што и ние го нагласивме во дискусијата за cut off вредноста за нашиот скоринг систем. Истите истакнуваат дека со зголемување на сензитивноста, се намалува специфичноста, но сè уште во литературата не постојат прифатени вредности на сензитивноста и специфичноста што би требало да ги поседува еден тест за да влезе во клиничка употреба за евалуација на пациентки со утерино крвање или ултрасонографски знаци за ендометријална лезија во постменопаузалниот период. Според тоа, тие истакнуваат дека од приказот на дијагностичката вредност на DEFAB и DFAB за различната cut off вредност, останува дискреционо право на секој клиничар да одлучи која вредност ќе ја земе, во зависност од искуството, преваленцата на ендометријален малигнитет во нивната популација, како и опремата што ја поседуваат во својот центар.

Giannella ја одредува cut off вредноста за својот скоринг систем RHEA, со тоа што посебен акцент става на posttest probability, сакајќи да ја истакне вредноста на овој параметар, со цел да се намалат пропуштените малигни промени. За cut off вредност на нивниот тест е избрана ≥ 4 , за којашто вредност тестот има НПВ 98 и posttest probability 1,9 и LR-0,35. (124)

Со цел да се направи споредба на дијагностичката и предиктивна вредност на скоринг системот РЕМ Д, со веќе докажаните модели РЕМ 1 и РЕМ РИ од магистерската теза, најпрво ја испитавме дијагностичката и предиктивната вредност на секој од поединечните модели за новата испитаничка популација. Скоринг системот РЕМ-1 за cut off ≥ 7 , испитан кај пациентки во постменопаузалниот период со дебелина на ендометриумот над 4мм, со или без утерино крвавење, има сензитивност 79,63%, специфичност 86,36%, ППВ 74,14%, НПВ 89,62% LR+5,84, LR-0,24 и точност на тестот од 84,15%. Скоринг системот РЕМ-РИ за cut off ≥ 9 , кај оваа испитаничка група, има сензитивност 98,15%, специфичност 79,09%, ППВ 69,74%, НПВ 98,86% LR+4,69, LR-0,02 и точност на тестот од 85,37%, со што се потврди подобрата дијагностичка вредност од скоринг системот РЕМ-1, која беше докажана и кај популацијата од магистерскиот труд. Скоринг системот РЕМ Д, пак имаше најдобра дијагностичка вредност за cut-off ≥ 8 , со сензитивност 98,15%, специфичност 85,45%, ППВ 76,81%, НПВ 98,95% LR+6,75, LR-0,02 и глобална точност од 89,63%. Судејќи според дијагностичката вредност на тестовите, сите скоринг системи имаат одлични дијагностички вредности, но новиот скоринг систем е најдобар, со највисока НПВ и највисока глобална точност. Би сакала да истакнам дека со употреба на скоринг системот РЕМ 1, кај 11 (10,38%) пациентки беше добиен лажно негативен наод, што значи дека со употреба на скоринг системот РЕМ 1 беше добиена вредност под 7, што укажува на бенигна промена, а хистопатолошката анализа докажа малиген наод. Со употреба на РЕМ-РИ и РЕМ-Д, само кај 1 (1,05%) пациентка беше добиен лажно негативен резултат, со што се објаснува високата НПВ кај двата модела од 98,86% и 98,95% соодветно. Овие два модела имаат иста висока сензитивност, но скоринг системот РЕМ-Д има подобра специфичност што произлегува од поголемиот број детектирани вистински негативни (бенигни) наоди. Од ова може да се заклучи дека со употреба на скоринг системите РЕМ-РИ и РЕМ-Д минимална е шансата да се пропушти пациентка со малигна промена. Со тоа се потврдува високата дијагностичка вредност на неинвазивни дијагностички скоринг системи.

Најдобрата дијагностичка вредност на скоринг системот РЕМ-Д е потврдена и од резултатите кои се добиени од споредбата на дијагностичката вредност на РЕМ Д со дијагностичките вредности на скоринг системите РЕМ-1 и РЕМ РИ, како и од нивната предиктивна вредност. Од резултатите се гледа дека најголемо влијание во предикција на ендометријалниот малигнитет има РЕМ Д; потоа следува РЕМ РИ и на крај РЕМ 1. Пациентките со вредности ≥ 8 за РЕМ-Д имаат за 61,56 пати поголема веројатност да развијат ЕМ отколку пациентките со вредности под 8. Пациентките, пак, со вредности ≥ 9 за РЕМ-РИ имаат 19,10 пати поголема веројатност да развијат ЕМ отколку пациентките со вредности под 9 и пациентките со вредности ≥ 7 за РЕМ-1 имаат за 2,49 пати поголема веројатност да развијат ЕМ отколку пациентките со вредности под 7. За Скоринг системите РЕМ Д и РЕМ РИ, укажувањето е сигнификантно, за разлика од РЕМ 1, за кој укажу-

вањето не е сигнификантно. Сензитивноста на моделот изнесува 98,10% специфичноста 90,90%, а глобалната точност 93,3%. ROC зоната (под линијата) изнесува 0,953.

Во натамошниот дел од дискусијата се прикажани повеќе скоринг системи кои се објавени во литературата, меѓутоа, како што нагласува Randelzhofer, не би можеле да направиме компарација поради различната популација, со различни карактеристики на испитаниците (со утерино крвање, без утерино крвање, во репродуктивен период, постменопаузално, со задебелен ендометриум, без задебелен ендометриум), различни сонографски карактеристики, различно искуство на клиничарот кој го спроведува испитувањето и различни методи на статистичка обработка (89). Kitson, во нејзиниот труд објаснува дека нејзиниот модел има различна дијагностичка вредност кај различна испитаничка популација (142). Husing истакнува дека поделбата на пациентките на оние со висок и низок ризик, може да се подобри доколку во популацијата која содржи пациентки и од репродуктивниот и од постменопаузалниот период, кон возраста се додадат и дополнителни клинички параметри (143). За разлика од него, пак, Pfeiffer истакнал дека со додавање на клиничките параметри кон возраста на пациентката, се добива сигнификантно зголемување на лажно позитивните наоди (144). Скоринг системите може да се споредат само доколку се изведуваат на иста популација, од страна на ист истражувач и ако податоците се обработат со исти статистички методи. Влијанието на популацијата врз резултатот за дијагностичката вредност на еден скоринг систем е покажана со тоа што сензитивноста и НПВ, а со тоа и глобалната точност се подобри за скоринг системот РЕМ-1, за пациентките во постменопаузалниот период, отколку за популација во кои се вклучени и оние со ирегуларно крвање во репродуктивниот период, кои беа испитани во магистерската теза (127). Глобалната точност за популацијата од докторската дисертација изнесува 84,15, а НПВ 89,62, додека пак, глобалната точност за популацијата во која има пациентки и од перименопаузалниот и од репродуктивниот период изнесува 80%, а НПВ 77,24%. За разлика од него, дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ-РИ е слична за двете популации. Вториот систем РЕМ РИ за популацијата од постменопаузалниот период има НПВ 98,86% и глобална точност 85,37%, а за популацијата од магистерската теза РЕМ РИ има НПВ 98,85% и глобална точност 87,78%. Оваа компарација може да се направи бидејќи е направена од ист истражувач, со употреба на исти дијагностички средства и податоците се обработени со исти статистички методи. Но без разлика на популацијата, методите и статистичката обработка, а тоа може со сигурност да се потврди и од прегледот на тие податоци, јасно е дека комбинацијата на повеќе параметри може сигнификантно да ја подобри дијагностичката на пациентките со ендометријална лезија, притоа, поштедувајќи ги од непотребно изведени инвазивни процедури, без да се намали сензитивноста на тестот и да се пропушти малигна промена. Така, Dueholm истакнува дека со употреба на неговиот скоринг систем REC, коректно биле идентификувани малигни промени кај 9 од 10

постменопаузални пациентки со $ED \geq 5$, и се намалила веројатноста од малигнитет на една десетина, во споредба со pretest probability (LR-0.10) (125).

Знаејќи го фактот за влијанието на популацијата врз дијагностичката вредност на еден тест, а сакајќи да ја определиме вредноста на употребата на трите скоринг системи кај различна популација со различни карактеристики и ризик фактори, ја поделивме испитаничката популација во две групи во зависност од присуството или отсуството на утерино крвавење. Првата група А беше составена од пациентки кои имаа задебелен ендометриум над 4 мм и утерино крвавење, а втората група Б од пациентки кај кои имаше само задебелување на ендометриумот, без придружно утериното крвавење. Во магистерскиот труд, беше истакнато дека во некое следно испитување од посебна корист би било доколку се испита дијагностичката вредност на скоринг системите кај пациентки со тенок ендометриум, кај кои според препораките, нема потреба од земање ендометријална биопсија, а сепак, постои одреден мал процент (1-4%), кога може да биде присутен ендометријален малигнитет и покрај тенкиот ендометриум (80, 85, 88, 92, 118).

Во докторската дисертација го направивме тоа преку контролната група, во која беа евалуирани пациентките коишто имаа друго гинеколошко заболување (на грлото на матката или од аднексално потекло), а дебелината на ендометриумот беше ≤ 4 мм.

Резултатите од хистопатолошката анализа, во првата група со утерино крвавење, покажаа поголемо ниво ендометријален малигнитет, дури кај 40 пациентки (48,78%). За разлика од нив, кај пациентките во втората група со $ED \geq 4$ мм, без утерино крвавење, само кај 14 пациентки (17,07%) беше потврдена малигна промена на ендометриумот. Според тоа, пациентките од првата група, се покажаа како повисоко ризични за присуство на ендометријален малигнитет. Во контролната група, кај 2 пациентки (4,76%) со тенок ендометриум под 4 мм, се докажа малигна неоплазија, што е во согласност со податоците од литературата (80, 85, 88, 92, 118). Затоа, се предлага во иднина крвавењето да биде вклучено како посебен параметар и да биде бодирано со 3 бода во скоринг системите РЕМ1 и РЕМ РИ и се планира идна студија за одредување на cut-off на тие нови скоринг системи.

Дијагностичката вредност на скоринг системот РЕМ 1, не се разликувала значајно за групата А со утерино крвавење од целосната испитаничка група. Има нешто пониска сензитивност, НПВ и глобална точност кои изнесуваат 75,00%, 79,10% и 81,71% соодветно. Меѓутоа, значително е подобра дијагностичката вредност кај пациентките од втората група Б, каде што има само задебелен ендометриум, без придружно утерино крвавење. Скоринг системот РЕМ 1, доколку се употребува кај ваква популација, има сензитивност 98,15%, специфичност 92,86%, ППВ 56,52, НПВ 98,31% LR+6,31, LR-0,08 и

глобална точност од 86,59%. Ова е од исклучителна важност да се истакне бидејќи постојат установи што не поседуваат ултрасонографски апарат за доплер испитување и не се во можност да направат испитување на тумор маркерите, па според тоа, од трите скоринг модели, како единствен тест на располагање им останува токму скоринг системот РЕМ-1. Резултатите покажаа дека кај пациентките кај коишто нема утерино крвавење (група Б), предиктивната вредност на овој тест е сигнификантна и дека оние со вредност на тестот ≥ 7 имаат 75,40 пати поголема веројатност да имаат ендометријален малигнитет отколку оние со вредности < 7 . Van Hapnegem N, во својот ревијален труд, во кој се обработени 9 студии од големи истражувачи како Opolskiene, Burbos, Epstein, истакнува дека најдобар модел би бил оној кој би ги поделил пациентките на висок и на нисок ризик, само врз база на карактеристиките на пациентот (131). Истиот би бил најприфатлив и за употреба од страна на доктори по фамилијарна медицина, доктори од примарната заштита кои работат во рурални средина, во услови со ограничена дијагностичка апаратура (131).

Дијагностичката вредност на скоринг системите РЕМ-РИ и РЕМ-Д беше идентична за двете групи. Кај пациентките од групата А имаше сензитивност 97,50%, специфичност 80,95%, ППВ 82,98, НПВ 97,14% LR+5,21, LR-0,03 и глобална точност од 89,02% и не се разликуваше многу од вредноста за целокупната испитаничка популација. Имаше послаба сензитивност за 0,65%, и НПВ за 1,72. За пациентките од група Б со употребата на двата теста, не била пропуштена ниту една пациентка со малигна промена, што ги прави исклучително значајни во менаџирањето и дијагностиката на овие пациентки. Двата теста имаат подеднаква сензитивност и НПВ, а РЕМ Д има нешто подобра специфичност, што незначително ја подобрува неговата глобална точност кај оваа група пациентки. Кој од двата скоринг система би се употребил кај двете групи, ќе зависи од условите што ги поседува центарот во кој се изведува испитувањето, како и од искуството на самиот лекар. Резултатите кои се однесуваат на предиктивните вредности на трите скоринг системи кај испитаничките од група А, се сигнификантни само за скоринг системите РЕМ-РИ и РЕМ-Д, но скоринг системот РЕМ 1 се покажа како сигнификантен кај пациентките од групата Б.

Испитувањето на дијагностичката вредност кај контролната група, пациентки кај кои немаше ниту утерино крвавење, ниту задебелен ендометриум, покажа дека сите три скоринг системи РЕМ 1, РЕМ РИ и РЕМ Д имаат исклучително висока НПВ од 97,37%, 97,14% и 97,37% и глобална точност од 90,48%, 83,33% и 90,48% соодветно. Со тоа на индиректен начин докажавме дека може да се употребуваат скоринг системите кај пациентки кои имаат тенок ендометриум. Така, на пример, кога ќе дојде пациентка на редовен гинеколошки ултразвучен преглед, кај истата треба, покрај дебелината на ендометриумот, ако е под 4 мм, да се испитаат и морфолошките карактеристики

на ендометриумот и со земање детална анамнеза и клинички преглед, да се класифицира во група со низок или со висок ризик. Ормеер и неговите соработници, исто така, потенцираат дека доколку се употребува нивниот модел, во кој биле вклучени и анамнестичко клиничките параметри, кај пациентките од нивната студија со докажан малигнитет кај $ED \leq 4\text{mm}$, јасно би се укажало на зголемената веројатност од присуство на атипична или малигна промена. Препораката од нивната студија е да се пристапува кон пациентката со индивидуализиран менаџмент, со што би се постигнала оптимална грижа (118). Би сакала да истакнам дека кај пациентки со тенок ендометриум, ретко може да се добие васкуларизација на ендометриумот, а со тоа да се направи и доплер испитување, што е истакнато и од страна на Opolskiene (81). Според тоа, кај оваа група најдобро е да се употреби скоринг системот REM1, со оглед на неговата добра дијагностичка вредност од сензитивност 50,00%, специфичност 92,50%, ППВ 25,0, НПВ 97,37% $LR+6,67$, $LR-0,54$ и глобална точност од 90,48%. Меѓутоа, мора да истакнам дека е добро да се направи испитување на тестот на поголема популација од овој тип, со оглед на тоа што е мал процентот на малигни промени, па истото може да послужи како идеја за наредно испитување со цел да се потврди дијагностичката вредност на скоринг системите кај ваков тип на популација.

Во натамошниот дел од текстот, ќе биде продискутирано за поединечните анамнестички, клинички, ултрасонографски, лабораториски и доплер параметри од РЕМ-Д системот, со цел да се види нивната предиктивна моќ во поделба на пациентките на оние со висок и со низок ризик. Од резултатите што ги добивме, поголем број од поединечните параметри се покажаа како сигнификантни и истите може да помогнат во дијагностиката и менаџментот на пациентките со ендометријална лезија.

Анамнестички податоци, кои беа земени како поединечни параметри во нашиот скоринг систем се менархата, менопаузата, паритетот и возраста. За анамнестичките параметри, нема потреба од никаква дијагностичка опрема и може да се земат во сите улсови и од страна на секој лекар, без разлика на неговото искуство. Поради тоа, сакавме да ја испитаме нивната поединечна предиктивна вредност, со цел да се види можноста за нивна употреба во поделбата на пациентката. Меѓутоа, мора да нагласам дека не секогаш се точни анамнестичките податоци што ги добиваме од пациентките бидејќи често истите не се сеќаваат точно на својата прва и последна менструација, што може да има биас на резултатите за овие два параметри. Што се однесува до возраста, која е земена од овластен документ и паритетот, за истите може да сме сигурни во точноста на податоците и не постои ризик од гореспомнатиот биас.

Жените што се изложени на пролингирано естрогено дејство имаат зголемен ризик за појава на ендометријален малигнитет. **Раната менарха и касната менопауза**, го зголемуваат времетраењето на естрогеното дејствување, со што пациентите ги ста-

ва во ризична група. Од нашата испитаничка популација на 164 пациентки, само 7 се изјасниле дека добиле прва менструација пред својата единаесетгодишна возраст и за истите резултатите покажаа дека имаат 1,56 пати поголема веројатност за присуство на малигнитет, со тоа што укажувањето не беше значајно. За разлика од раната менарха, доцната менопауза (над 52-годишна возраст) беше евидентирана кај 50 пациентки и кај истите униваријантната анализа докажа дека имаат 3,78 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет, отколку пациентките коишто го изгубиле менструалниот циклус пред својата 52-годишна возраст. Кај 54% од пациентките со доцна менопауза, хистопатолошката анализа ја потврдила ендометријалната промена, а само кај 23,68% од оние со рана менопауза, со што овој параметар се докажа како сигнификантен во предикцијата на ендометријалниот малигнитет. Fujita и соработниците истакнале дека пациентките коишто добиле прв менструален циклус пред својата 12-годишна возраст имаат релативен ризик од 1,2 да добијат малигна промена на ендометриумот, а оние кои имале прв менструален циклус по својата 15-годишна возраст имаат релативен ризик од 0,53 (62). За пациентките, пак, со доцна менопауза, во литературата е објавено дека имаат 2,4 пати поголем ризик да развијат ендометријален малигнитет, во споредба со пациентките кои имале менопауза пред својата 52-годишна возраст (51, 63).

Бременоста е состојба во која пациентката е поштедена од естрогеното дејствување на ендометриумот. Поради тоа пациентките кои се мултипари, спаѓаат во групата на нискоризични пациентки да добијат ендометријален малигнитет, за разлика од нулипарите, кај кои ендометриумот бил постојано под естрогено дејствување. Ali AT и Fujita во своите истражувања покажале дека нулипара пациентка има 2 пати поголема веројатност да развие ЕМ, во споредба со пациентка која има едно дете и 3,65 пати поголема веројатност, во споредба со пациентка која има 5 или повеќе деца (51, 62, 63). Би сакала да истакнам дека нулипарите имаат поголема веројатност да развијат ЕМ, поради тоа што често се изложени на ризик фактори, кои произлегуваат и од третманот на инфертилитет. **Паритетот** како параметар е испитуван од страна на повеќе автори како Giannella, Kitson, Angioli, Dueholm, Ormeer, Opolskiene, поради што беше земен како анамнестичка варијабила, со цел да се одреди неговата сигнификантност (81, 108, 118, 124, 125, 142). Резултатите од нашата студија покажаа дека нема сигнификантно влијание како поединечен фактор, што е во согласност со резултатите од повеќето горенаведени студии. Само во студијата на Ormeer се покажа како сигнификантен параметар, со тоа што авторот истакнува дека пациентките кои се нулипари, имаат двојно поголема веројатност да развијат ендометријален малигнитет (118). Паритетот се покажа како сигнификантен и во истражувањето на Madcour (90).

Раната менарха, касната менопауза и паритетот, се покажале како несигнификантни поединечни фактори во испитувањето на Gianella, поради што не ги зема пред-

вид при мултиваријантната анализа на скоринг системот RHEA (124). За разлика од него, пак, во моделот на Kitson за стратегија на превенција на пациентки од ендометријален малигнитет, преку идентификување на високоризичните пациентки, раната менарха, доцната менопауза и паритетот се земени како поединечни параметри во репродуктивниот скоринг модел (142).

Возраста е параметар, кој претставува составен дел од голем број модели објавени во литературата (81-83, 89, 108, 118, 120-125, 127). Кај популацијата од магистерската теза се покажа како сигнификантен поединечен фактор, во предикцијата на ендометријален малигнитет (123, 127). Пациентките од сениумот, компарирани со пациентките од генеративната возраст (предменопаузален период) за 12,61 пати имаа поголема веројатност да развијат ендометријален малигнитет, а пациентките од перименопаузалниот период 3,02 пати. Од резултатите што беа добиени при испитувањето на вредноста на овој параметар, кај постменопаузалната популација од оваа докторска дисертација, произлегува дека пациентките со над шеесетгодишна возраст, имаат 1,75 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет, отколку оние под 60-годишна возраст. Меѓутоа, возраста како поединечен фактор кај популација во постменопаузалниот период, се покажа како несигнификантна. До ист заклучок, дошол и Epstein во своето истражување, кој истакнува дека возраста, претставува несигнификантен поединечен фактор, кај постменопаузалните пациентки со утерино крвање (83). Opolskiene, пак, истакнал дека возраста е сигнификантен поединечен фактор кај пациентки со задебелен ендометриум и постменопаузално утерино крвање, но сепак, не ја внесува во мултиваријантната анализа на својот модел (82). За разлика од нив, возраста е внесена во моделите на Bachman, Burbos, Giannella, Angioli, Ormeer и Dueholm, кои истакнуваат дека е значајна во предикција на ендометријалниот малигнитет (108, 116, 118, 120, 121, 124, 125).

Според резултатите што се добиени за анамнестичките податоци од докторската дисертација, може да се види дека сигнификантен фактор претставува само доцната менопауза и може да се употребува како поединечен сигнификантен предиктивен параметар кај пациентките во постменопаузалниот период, со сензитивност 50,00%, специфичност 79,10% и глобална точност 69,50%.

Клинички знаци кои беа земени како поединечни параметри во скоринг системот РЕМ-Д се присуството на хипертензија, дијабетес, БМИ, однос на обем на струк и обем на колкови, оскудно и обилно утерино крвање. Клиничките параметри се податоци, за коишто, исто така, нема потреба од посовремена дијагностичка опрема, ниту од поголемо клиничко искуство на лекарот. Според тоа, важна е нивната сигнификантност за предикција на ендометријален малигнитет, со што на едноставен и лесен начин би се поделиле пациентките на оние со висок и со низок ризик. Како што напоменавме,

и во ревијалниот труд на Van Hanegem N беше истакнато дека најидеален би бил токму ваков модел, составен од клинички параметри (131).

Хипертензијата и дијабетесот често се среќаваат кај пациенти во поодмината возраст. Со оглед на тоа што средната возраст на пациентките од нашата испитаничка популација беше $60,05 \pm 8,09$, истите претставуваат нивни чести коморбидитети. Хипертензијата беше дијагностицирана кај 106 пациентки (64,63%), а дијабетесот кај 39 (23,78%). Резултатите од униваријантната анализа покажале дека овие два фактора имаат сигнификантно влијание во предикцијата на ЕМ. Пациентките кои имале хипертензија, за 3,41 пати имаат поголема веројатност за ендометријален малигнитет, од пациентките кои немаат хипертензија. Пациентките пак заболени од дијабетес имаат за 2,82 пати поголема веројатност за ЕМ. Овие резултати се во согласност со тврдењата на Kaplan и Kol, кои за пациентките со дијабетес истакнуваат релативен ризик од 2,8 за присуство на ЕМ (65). Friberg, пак, ги поделил своите испитаници во зависност од типот на дијабетес и истакнал дека пациентките со инсулин зависен дијабетес (тип I) имаат 3,15 пати поголема веројатност за ЕМ, а пациентките со инсулин независен дијабетес (тип II) имаат 2,22 пати поголема веројатност да добијат ЕМ (66). Во последниот ревијален труд, кој е објавен оваа година, направена е метаанализа на достапните трудови што се однесуваат на хипертензијата како ризик фактор за ЕМ и истакнато е дека пациентките кај кои има хипертензија имаат 1,61 пати поголема веројатност за ЕМ, отколку оние кои немаат (145). Во нашиот магистерски труд беше докажана сигнификантноста на овие два параметри, но беше испитана и предиктивната вредност на двата ризик фактора заедно и докажавме дека ако пациентката е заболена од хипертензија и дијабетес има релативен ризик од 7,77 за ЕМ (127, 146). Дијабетесот е докажан како сигнификантен поединечен параметар во испитувањата на Burbos, Ormeer, Madcour и Dueholm, а хипертензијата во истражувањата на Burbos, Giannella и Ormeer (81, 90, 123-125). Во истражувањата на Bachman и Opolskiene, пак, и двата параметри се покажаа како несигнификантни (81, 116).

Повеќе автори ја нагласија поврзаноста на **прекумерната тежина** со ендометријалниот малигнитет (17, 18, 22, 23, 51, 63). Како резултат на новиот начин на живот, прекумерната тежина станува сè почеста појава која се јавува како во развиените држави, така и во земјите во развој. Во литературата, како една од причините за зголемената инциденца на ендометријалниот малигнитет, која се бележи во последните две декади, се наведува токму прекумерната тежина кај жената, која станува болест на модерното општество (142). Опишано е дека со зголемување на телесната тежина, значително се зголемува и ризикот од ЕМ. Кај пациентки со прекумерна тежина од 9,5-22,6 кг, ризикот од ЕМ е зголемен 3 пати, а дури 10 пати кај оние со прекумерна тежина над 22,6 килограми (65). За жал, и во нашата клиничка пракса, сè почесто се бележат

пациентки со прекумерна тежина, поради што одлучивме да биде испитана предиктивната вредност на **BMI**. Истата веќе беше испитана кај популацијата на пациентки од репродуктивниот и постменопаузалниот период во магистерската теза, каде што беше докажано дека пациентки со $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ имаат 1,79 пати поголема веројатност да развијат ЕМ, отколку пациентки со $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$, но укажувањето беше несигнификантно (127). Petridou, Xu, Kitson и Aune во своите трудови посебно ја истакнуваат важноста на типот на прекумерната дебелина, објавувајќи дека дистрибуцијата на масното ткиво во горниот дел од телото, која се одредува преку **односот на обем на струк/обем на колк** е посигнификантен ризик фактор од зголемениот BMI (142, 147-149). Поради тоа, во новиот скоринг систем РЕМ-Д ги вметнавме двата параметри. Во студија направена на Универзитетот во Јужна Флорида забележано е дека жените со ЕМ имаат поголем сооднос на обем на струк/обем на колк, споредени со жените во контролната група (65). Како што се зголемува овој сооднос, се зголемува и ризикот, така што во највисоката група достигнува и до релативен ризик од 5,8 пати. Во нашата популација 86 пациентки (52,44 %), биле со прекумерна тежина, односно со $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$. За истите униваријантната анализа покажа дека имаат 2,71 пати поголема веројатност за ендометријален малигнитет, отколку пациентките со $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$. Кај овие пациентки укажувањето беше сигнификантно. Меѓутоа, како и податоците објавени во литературата и нашите резултати го потврдија тврдењето, дека навистина е важна дистрибуцијата на масното ткиво. Оние пациентки кои имаа однос на обем на струк/обем на колк $> 0,85$ дури за 40,89 пати имаа поголема веројатност за ЕМ, од оние со однос на обем на струк/обем на колк $< 0,85$. Од 66 пациентки, кај кои односот беше $> 0,85$, дури кај 48 (72,73%), хистопатолошки беше верифицирана малигна промена. За разлика од нив, само кај 6 (6,12%) од 98 со однос под 0,85, имаше малигна промена на ендометриумот.

Во моделите коишто се објавени во литературата, најчесто како показател за дебелината се употребува BMI. По докажаната сигнификантност на BMI со униваријантна анализа, Burbos го овметнува овој параметар во своите скоринг системи DEFAB и DFAB (120,121) Како сигнификантен се покажал и во испитувањата на Angioli, Ormeeg, Dueholm и Madcour (90, 108, 118, 124). За разлика од нив, во истражувањата на Giannella и Opolskiene, резултатите од униваријантната анализа, покажале дека BMI нема сигнификантно влијание, во одредување на ризикот за присуство на ЕМ (81, 124).

Посебен акцент на прекумерната тежина е ставен во предиктивниот модел за ендометријалниот канцер кој е формулиран од Kitson и соработниците, во склоп на програмата за превенција од овој малигнитет (142). Со негова употреба тие би ги издвоиле жените со висок ризик, кај кои со посебна стратегија за нивна евалуација, навремено би се открила малигната промена. Тие во својот модел го внесуваат покрај BMI, и односот на обемот на струк/обемот на колк. Авторите истакнуваат дека доколку овој

однос е поголем од 0,80, пациентките се класифицираат во ризична група, дури и ако имаат нормален BMI. Поради тоа, односот на обемот на струкот / обемот на колкот го истакнуваат како посигнификантен фактор во предикција на EM. Истото е потврдено по направената мета анализа во ревијалниот труд на Aune. (147)

Крвавењето ex utero по направената униваријантна анализа, се покажа како сигнификантен поединечен клинички параметар во предикцијата на EM. Пациентките кои крвават имаат 4,65 пати поголема веројатност за малигна промена, отколку оние кои не крвават. Со оглед на тоа што малигна промена се докажа кај 72,22% од пациентките со обилно крвавење и кај 42,19 % со оскудно крвавење, како и од мултиваријантната анализа на сите клинички параметри, може да се заклучи дека и количеството на крвавење има важност при одредување на ризикот на пациентките. Крвавењето се покажало како еден од најдобрите поединечни параметри, во униваријантната анализа на Angioli и бил вклучен во REM скоринг системот (108). Некои ја вклучуваат и фреквенцијата на крвавењето во своите скоринг системи. Така, Burbos во своето истражување истакнал дека количеството на крвавење не е сигнификантно во предикција на EM, за разлика од фреквенцијата која ја зел како параметар во своите скоринг модели DFAB и DEFAB (121, 122). Фреквенцијата на крвавење како сигнификантен параметар, беше влучен и во RHEA скоринг системот (124).

Со оглед на тоа што сите поединечни клинички параметри се покажаа како сигнификантни предиктивни фактори, истите може да се комбинираат со што би се добил лесен, евтин и едноставен за употреба клинички модел, кој би нашол употреба во амбуланти кои немаат соодветна апаратура и истиот може да биде изведен од лекар без големо клиничко искуство. За таа цел, ние со мултиваријантна анализа, ја испитавме вредноста на ваков клинички скоринг систем и се покажа дека истиот има сензитивност 77,80%, специфичност 90,90% и глобална точност 86,60%. ROC зоната (под линијата) изнесува 0,942. Од резултатите при утврдување на придонесот на секоја компонента може да се истакне дека како најзначаен параметар се покажал односот на обемот на струкот и обемот на колкот, потоа следува обилното утерино крвавење, оскудното утерино крвавење, па дијабетесот. Во целокупниот модел, хипертензијата и BMI немаат сигнификантен придонес. Имајќи го ова предвид, секој доктор без разлика на неговото искуство и апаратурата што ја поседува, на едноставен начин може да направи индивидуален профил на пациентката и доколку истата припаѓа во ризична група, веднаш, неодложно би ја испратил во подобар центар, со пософистицирана апаратура.

Од тумор маркерите кои беа испитани како поединечни предиктивни фактори за ендометријалниот малигнитет, двата се докажаа како сигнификантни. Пациентките кои имаат **CA125 > 35 U/ml**, за 4,06 пати имаат поголема веројатност за EM од пациентките кои имаат **CA125 < 35 U/ml**, а пациентките кои имаат **CEA > 10 ng/ml**, за 5,51 има-

ат поголема веројатност за ЕМ, отколку оние со $CEA < 10 \text{ ng/ml}$. Обично елевацијата на овие тумор маркери, се поврзува со миоетрална инвазија, лош степен и напреднат стадиум на малигнитетот. Во литературата е објавено покачување на $CA\ 125 > 35 \text{ U/ml}$, кај 10-20% од пациентките со почетен стадиум на ендометријален малигнитет (150). Во нашата популација $CA\ 125$ беше покачен кај 40 пациентки (24,39%). Во своето испитување, Hseih со униваријантна анализа докажал дека покаченото ниво на $CA\ 125$, сигнификантно е поврзано со напреднат стадиум, инвазија на малигнитетот во миоетрум, поголема туморска маса, цервикална инвазија, позитивна цитологија и зафатеноста на лимфоваскуларните простори. Во истото истражување мултиваријантната анализа докажала најјакото поврзување на $CA\ 125$ и зафатеноста на лимфоваскуларните простори со сензитивност 78%, а специфичноста 81%. (151) Powell истакнал дека покаченото ниво на $CA\ 125$ е посигнификантен предиктивен параметар за екстраутерино ширење на болеста, отколку за одредување на длабочината на миоетријалната инвазија на болеста (152). Angioli ги вметнал тумор маркерите $CA\ 125$ и $HE4$ и по направената анализа како сигнификантен се докажал само $HE4$ и истиот е вклучен во REM скоринг системот (108). Düsunger пак ја испитал предиктивната вредност на $CA\ 125$ кај тип 2 на ендометријален канцер и заклучил дека сигнификантно корелира со ендометријалниот малигнитет (100). $CEA > 10 \text{ ng/ml}$ во нашата популација беше покачен кај 4,27%. Hashiguchi објавил покачување на CEA кај 11,6% од својата популација, истакнувајќи ја неговата поврзаност со степенот, хистолошкиот тип и длабочината на миоетријалната инвазија (153).

Употребата на лабораториски скоринг систем е непрактична, со оглед на тоа што за негова реализација се потребни посебни услови во лабораторија, со реагенси за одредување на соодветните тумор маркери. Мора да се нагласи дека кај овој модел е намалено субјективното дејство, со оглед на тоа што не зависи ниту од пациентот, ниту од искуството на лекарот, па според тоа, со мултиваријантна анализа ја одредивме неговата дијагностичка вредност. Сензитивноста на истиот изнесува 46,30%, специфичноста 84,50%, а глобалната точност 72,00%. ROC зоната (под линијата) изнесува 0,658. Овој модел претставува скап, непријатен за пациентката, кај која се зема крвен примерок за испитување, па според тоа непрактичен за одредување на ризикот од ендометријален малигнитет. Поголема вредност би имал во одредување на предоперативниот стејџинг на пациентките, со цел да помогне во носењето одлука за натамошниот третман кај истите.

Дебелината на ендоемтриумот кај постменопаузалните пациентки, претставува водечки параметар за менаџирање на истите на нашата клиника, како и во повеќе центри во светот. Најчесто, според препораките на ACOG Committee Opinion No 440 од 2009 година, cut of за ендометријалната дебелина е 4,5мм, чијашто сензитивност изнесува 94%, специфичност 48%, ППВ 69% и НПВ 97% (130). Скоро и да не постои труд

во кој ЕД се покажала како несигнификантна, па според тоа, таа претставува составен дел на скоро секој објавен скоринг модел кој се однесува на одредување на ризикот од ЕМ (81-83, 89, 118, 120, 121, 124, 125, 127, 156). Во последната деценија повеќе автори ја испитуваат вредноста на градацијата на ендометријалната дебелина, во предикција на ендометријалниот малигнитет (82, 89, 125, 127, 155, 156). Така Smith Bindman, во својата студија испитувала при колкава ендометријална дебелина кај пациентки без крвање во постменопаузалниот период, треба да се препорача натамошна евалуација, т.е. земање ендометријален примерок за ХПА (155). Истата, според резултатите од истражувањето, истакнала дека cut off за ендометријалната дебелина кај пациентки без крвање во постменопаузалниот период е 11 мм, поради тоа што само доколку ЕД >11мм, има ризик од ЕМ кај 6,7%, што е сличен со процентот 7,03% кај пациентки со крвање и ЕД > 5мм. Bruhim, пак истакнал дека во неговата испитаничка популација кај 10% од пациентките со ЕД 5-9 мм имале ЕМ, а 18% оние со ЕД > 9мм, па според него, најдобра cut off вредност за ЕД е 9 мм (156). Opolskiene, пак, како најдобра cut off вредност ја зема ≥ 15 мм (82). Dueholm, исто така, прави градација на ендометриумот кај пациентките од својата популација, и тоа пациентки со ЕД ≥ 10 мм и пациентки со ЕД ≥ 15 мм, истакнувајќи поголема точност во предикцијата за поголемата дебелина (125). Во магистерската теза, градацијата на ендометриумот се покажа како сигнификантен поединечен фактор покажувајќи дека пациентките со ЕД 8-12мм имаат 1,2 пати поголема веројатност за ЕМ, а оние со ЕД ≥ 12 мм 4,08 пати (127). Истото се потврди и во докторската дисертација, во која пациентките беа поделени со ЕД 5-10мм и ЕД > 10мм, и се истакна дека пациентките со дебелина над 10 мм имаат 4,73 пати поголема веројатност за ЕМ, отколку оние со ЕД 5-10 мм. Randelzhofer, својата популација ја поделил на исти групи како и ние и докажал дека 56% со ЕМ имале ЕД >10мм, што е скоро идентично со нашиот процент (89). Во нашата популација 30 (55,55%) пациентки од 54 со дијагностициран ЕМ, имале ЕД >10мм.

Ехогеноста и регуларноста, претставуваат ехонографски карактеристики, на кои сè поголем број истражувачи посветуваат внимание во последните години, со цел да ја подобрат дијагностичката вредност на трансвагиналната ултрасонографија, во евалуацијата на ендометријалните лезии. Тие се важни сономорфолошки карактеристики на ендометриумот, кои овозможуваат да се поделат пациентките на оние со поголем и со помал ризик, а со тоа правилно да се упатат за натамошна евалуација. Според консензусот во Чикаго од 2008 и препораките на IETA, овие карактеристики може да помогнат во предикцијата и дијагностиката на ендометријалната патологија (87). Според нивните препораки, покрај дебелината на ендометриумот, се препорачува да се анализира и неговата морфологија, како и регуларноста на ендометријалната граница. Тоа било и претходно истакнато од страна на Weber, Randelzhofer и Opolskiene, кои покажале дека дијагностичката вредност на трансвагиналната ултрасонографија,

значително се зголемува, доколку моделот ги содржи трите ултрасонографски карактеристики (82, 88, 89). Според Weber, сензитивноста, специфичноста, ППВ и НПВ на ехогеноста изнесуваат 82%, 64%, 73% 74% соодветно, а на регуларноста 75%, 66%, 73% и 69%. Меѓутоа, доколку се направи комбинација од трите параметри, се добива ултрасонографски скоринг систем кај кој сензитивноста се зголемува на 97%, специфичноста на 65%, ППВ на 89% и НПВ на 94%. Opolskiene ја истакнува ехогеноста како најдобар поединечен предиктивен фактор, потоа дебелината на ендометриумот и на крај, регуларноста (82). Во магистерската теза, исто така, ехогеноста се покажа како подобар предиктивен фактор од регуларноста, меѓутоа, двата беа подобри од дебелината на ендометриумот, во одредувањето на ризикот од ЕМ (123, 127). За разлика од претходните тврдења, во испитувањето на Dueholm и Valentin, ирегуларниот ендометриум се покажа како посигнификантен со AUC 86%, во споредба со хетерогениот кој имаше AUC 75% (95, 125). Регуларноста се покажа како посигнификантен поединечен предиктивен фактор за ЕМ и во нашето истражување, меѓутоа и пациентките со хетероген ендометриум имаат сигнификантен ризик да добијат ендометријален малигнитет. Истражувањето на Giannella, покажува дека од сите параметри што ги испитала со униваријантна анализа, ехогеноста и регуларноста се покажале како најдобри (131).

Со оглед на тоа што сите три параметри се покажаа како сигнификантни, следејќи го примерот на горенаведените автори, ја испитавме дијагностичката вредност на ултрасонографскиот скоринг систем, во кој беа вклучени сите три параметри. И во мултиваријантната анализа, најголемо влијание имаше регуларноста, потоа ехогеноста, а најслабо дебелината на ендометриумот. Сензитивноста на моделот изнесуваше 79,60%, специфичноста 95,50% и глобалната точност 90,20%. ROC зоната (под линијата) изнесува 0,940. Со оглед на неговата одлична глобална точност, истиот би можел да се употребува како засебен модел, од страна на лекар специјалист, со оглед на тоа што за негова употреба е доволен само ултрасонографски апарат, па би можел да се употребува во примарни и секундарни установи, во кои би немале можноста да ги испитаат и останатите параметри од скоринг системот РЕМ-Д (лабораториските параметри и параметрите од доплер испитувањето). На тој начин, овој модел би нашол широка примена кај матичните гинеколози или во здравствените домови, со цел да ги поделат пациентките во ризични групи и доколку има потреба да ги упатат во терциерните центри за натамошна евалуација и третман. Да не ја забораваме неговата важност за пациентките со тенок ендометриум, за коишто убаво беше истакнато во воведниот дел, дека оној мал процент кој има малигна промена, на ултрасонографски преглед има најчесто ирегуларен и хетероген ендометриум.

Во последните години, со напредокот на техничките достигнувања, сè повеќе се обрнува внимание на можноста за **испитување на васкуларизација на ендометријал-**

ната промена и мерење на протокот со доплер испитување, и испитување на неговата вредност како предиктивен параметар за малигна промена на ендометриумот (82, 92-100) Според IETA, постојат повеќе параметри, кои може да се земат предвид при испитување на васкуларизацијата на ендометриумот кај пациентка со ендометријална лезија, како присуство на васкуларизација; и тоа доколку е присутна дали е тоа поединечен доминантен крвен сад или се повеќе крвни садови; дали е со фокално потекло или мултифокално и дали има густо спакувани васкуларни снопчиња (87). Opolskiene и неговите соработници, во еден од своите трудови ги објавиле резултатите од испитувањето на морфолошките карактеристики на ендометриумот, како и неговата неоваскуларизација во предикцијата на ендометријален малигнитет кај пациентки со постменопаузално утерино крвреење и дебелина на ендометриумот над 4,5мм и истакнал дека бројот на крвни садови, како и густо спакуваните снопчиња имаат најголема дијагностичка вредност во откривањето на ендометријален малигнитет кај овие пациентки (82), Dueholm, исто така, ја испитувал вредноста на сите параметри кои се препорачани од IETA и по направената униваријантната анализа на секој параметар заклучил дека сите параметри се покажале како сигнификантни за предикција на ЕМ (125). Valentin ги истакнува густо спакуваните снопчиња и ирегуларното разгранување на крвните садови на ендометриумот, како најсигнификантни (95). Ние во нашето истражување од овие параметри ги земаме бројот на крвните садови што ја минуваат ендометриум-миометриум, како и присуството на густо спакувани снопчиња. Кај сите пациентки кај коишто беше евидентирано присуство на густо спакувани снопчиња, хистопатолошката анализа покажа малигна промена. Од 81 пациентка кај којашто имаше само еден крвен сад, кај 22 (27,50%) беше евидентирана малигна промена. Од друга страна, пак, од 31 пациентка кај којашто имаше повеќе крвни садови, кои ја минуваат границата, дури 29 (93,55%) имаа малигна промена, и беше одредено дека пациентките кај коишто има поголем број крвни садови, имаат 18,41 пати поголема веројатност за ЕМ, отколку оние кај коишто имаше еден крвен сад.

Мерењето на пулсатилниот индекс PI, резистентниот индекс, RI, TAMX (time averaged maximum mean velocity) и PVS (peak systolic velocity) се параметри што, исто така, може да укажат на малигна промена на лезијата на ендометриумот (94, 96-100, 118, 157). Szpurek во својот труд истакнал дека при испитување на неоваскуларизацијата на ендометриумот, вредностите на PI, RI и TAMX може да помогнат во диференцијацијата на бенигните од малигните промени на ендометриумот (97). Во магистерската теза RI се покажа како еден од најсигнификантните поединечни параметри, што беше една од причините за подобра дијагностичка вредност на скоринг системот РЕМ-РИ, во кој беше вметната како посебна варијабила (127). Поради тоа, во докторската дисертација ги вметнавме и останатите доплер параметри за мерење на протокот. Беше испитана предиктивната вредност на RI, PI, TAMX и PSV, а статистичката обработка за

овие параметри потврди сигнифинантно влијание. Во мултиваријантната логистичка регресија како најсигнификантни поединечни фактори се докажа PI, PSV и бројот на крвни садови. RI, PI и PSV биле испитувани кај пациентки со докажан тип II на ендометријален карцином кај постменопаузални пациентки со утерино крвавење, од страна на Dusguner (100). Истиот истакна дека како сигнификантни предиктивни фактори, кај неговата популација се покажале RI и PSV. Во студијата, пак, на N. M AbdelMoboud, кој ја испитувал улогата на ТВУ и колор доплер испитувањето кај пациентки со постменопаузално крвавење, се докажал само PI како сигнификантен, за разлика од RI (98). До ист заклучок, кај истата популација, дошол и Vapo, во чиешто истражување, исто така, PI се покажал како посигнификантен (157).

Мора да нагласам дека за изведување доплер испитување се потребни современ ултразвучен апарат и поголемо искуство на клиничарот. Исто така, мора да се истакне дека доколку има интракавитарна течност или големи миоми кои оневозможуваат да се добие јасна слика на ендометриумот, има лимитација за доплер испитување. Веќе беше напомената неговата лимитација кај пациентки со тенок ендометриум, кај коишто ретко може да се изведе. Сепак, ние направивме мултиваријантна регресиона анализа на сите доплер параметри и добивме доплер скоринг модел со сензитивност 79,60%, специфичност 97,30% и глобална точност 91,50%. ROC зоната (под линијата) изнесува 0,932.

По завршување на анализата на секој параметр, како поединечен предиктивен фактор, а оние варијабилите кои се докажаа со најјакото дејство од секоја група, ги влучивме во посебна мултиваријантна регресиона анализа и добивме скоринг модел со исклучително голема дијагностичка вредност. Сензитивност за овој модел кој ги содржи менопаузата, односот на обемот на струкот и обемот на колкот, CA125, регуларноста и PI индексот, изнесува 90,70%, специфичноста 94,50 и глобалната точност 93,30%. ROC зоната (под линијата), изнесува 0,985.

Последната цел на оваа докторска дисертација, беше да се споредат хистопатолошките наоди со резултатите од скоринг системите и да се види дали пациентките со повисока вредност на скоринг системите РЕМ-Д, РЕМ-1 и РЕМ-PI имаат хистопатолошки наод за повисок стадиум или полошо диференциран карцином. На тој начин би имале посоодветен предоперативен стејџинг кај секоја пациентка, кај којашто би се одредил соодветен третман во зависност од проширеноста на болеста и прогнозата што ја диктира стадиумот и градусот на истата. Од резултатите што ги добивме од корелацијата меѓу вредностите на скоринг системите и **стадиумот на малигните наоди** од ХПА, се покажа средно јака позитивна значајна корелација за РЕМ 1 и РЕМ PI и многу јака позитивна значајна корелација за РЕМ Д. Што се однесува пак до корелацијата меѓу вредностите на скоринг системите и **градусот** (степенот на диференцираност

на малигномот), резултатите докажаа умерено јака позитивна значајна корелација со РЕМ 1, средно јака позитивна значајна корелација со РЕМ РИ и многу јака позитивна значајна корелација со РЕМ Д. Според тоа, пациентката ако има повисока вредност на скоринг системите, се очекува да има и повисок стадиум и полошо диференциран карцином, па според тоа, кај истата би требало да бидеме поагресивни во третманот, за разлика од оние кај кои има помала вредност на скоринг системот. Со тоа, секој клиничар во предоперативната подготовка на пациентките со одредување на вредноста на скоринг системот, може да си помогне во носењето на одлуката за одредување со одветен третман кај истата. Корелацијата меѓу скоринг системот од ултрасонографски и доплер параметри, со стадиумот и градусот на малигнитетот е докажана и во мултицентрична студија спроведена во Шведска, Белгија и Италија и е објавена во трудот од страна на Epstein (158). Авторите истакнале дека пациентките со хетероген, ирегуларен и задебелен ендометриум, како и оние со повисок васкуларен скор на доплер испитување (поголем број крвни садови, кои се разгранувале и кои биле спакувани во густи снопчиња), имале повисок стадиум и полош тип на малигнитет (158). Hashiguchi пак објавил труд во кој го истакнал покачувањето на тумор маркерот СЕА и негова поврзаност со степенот, хистолошкиот тип и длабочината на миометриалната инвазија (153).

Во преостанатиот дел од дискусијата накратко се евалуирани најцитираните публикувани скоринг модели, кои се однесуваат на одредување на ризикот на ЕМ, со што сакав да ја прикажам актуелноста на темата ширум светот. И покрај добрата стапка на преживување, зголемена стапка на смртност во последните декади е тоа што налага да се пристапи посериозно кон неговата дијагностика, како што истакнува Epstein во својот труд (158). Тој потенцира дека е потребно лекарите да се концентрираат на одредување на високо ризичните пациентки, со цел да се постигне превенција, навремено откривање, а со тоа и овозможување поголема стапка на преживување. Како што покажале бројни автори, најдобро се постигнува со рутинска употреба на скоринг системи, базирани на ризик фактори, клинички, ултрасонографски и доплер параметри, во секојдневната пракса на клиничарот.

Уште во далечната 1998 година Германецот Weber, покажал дека доколку се додадат морфолошките карактеристики на ендометриумот на дебелината на истиот, се подобрува дијагностичката вредност на ТВУ (88). Тој ја испитал вредноста кај 159 пациенти со постменопаузално утерино крвавење коишто се јавиле на Универзитетската клиника во Мајнц и истакнал дека доколку се земе во обзир $ED \geq 5mm$, сензитивноста изнесува 94%, специфичноста 48%, ППВ 69% и НПВ 87%. Регуларноста, пак, како поединечен фактор ги има следните вредности: сензитивност 75%, специфичност 64%, ППВ 73% и НПВ 74%, а ехогеноста: сензитивност 82%, специфичноста 64%, ППВ 73% и НПВ

74%. Доколку се комбинираат сите три параметри, сензитивноста се зголемува на 97%, специфичноста на 65%, ППВ на 80%, а НПВ 94%. (88%). Според тоа, со додавање на сономорфолошките критериуми на ендометриумот, се зголемува сензитивноста за 3%, специфичност за 17% ППВ за 7% а НПВ 25%.

Во 2002 година, неговиот сограѓанин Randelshofer, исто така, ја испитувал вредноста на сономорфолошките критериуми на ендометриумот кај жени со постменопаузално крвавење (89). Тој истакнал дека ТВУ претставува адекватна неинвазивна дијагностичка процедура кај овие пациентки, меѓутоа, доколку се користи само дебелината на ендометриумот и покрај добрата сензитивна вредност, во овој случај ТВУ има ниска специфичност, што води кон многу непотребно изведени киретажи, во обид да се избегне пропуст на малигна промена на ендометриумот. Со цел да се подобри дијагностичката вредност на ТВУ, истиот ги испитува ендометријалната ехогеност, регуларност, присуството на централното ехо, како и присуството на интракавитарна течност, следејќи го примерот на повеќе автори (88, 132, 133). Ги внесува и возраста на пациентката и градијацијата на ендометриумот во својот труд, и формулира модел кој го испитува кај 321 пациентка, во терциерниот центар во Фрибург, Германија. Од резултатите што ги добил, истакнува дека возраста, интракавитарната течност, како и присуството на централно ехо на Е не се сигнификантни во предикција на малигнитет, па со оглед на тоа, во конечниот модел ги внесува само дебелината на ендометриумот $ED \geq 10$, ехогеноста, која може да биде со мали и големи цистични промени и регуларноста. Тој во дискусијата објаснува дека со додавање на сономорфолошките карактеристики на ЕД се подобрува специфичноста од 33% на 61,9 % и вредноста на точноста на тестот од 52,3% на 72,0%, за сметка на мал пад во сензитивноста од 97,9% на 96,8%, потенцирајќи дека се работи за популација од терциерен центар којашто е нерепрезентативна бидејќи има атипична или малигнирна промена кај 29,6%. Доколку тестот се употреби кај нормална популација, каде што процентот на малигни промени изнесува околу 10%, во тој случај, тестот би имал уште подобра НПВ која би изнесувала 99%. Со употреба на овој сономорфолошки модел, во нивната популација со докажан малигнитет кај 29,6% би се избегнала киретажата или хистероскопијата кај 101 (32%) пациентка, земајќи ја во обзир $ED \geq 5$ мм, пропуштајќи ја дијагнозата на малигна промена кај 2%, процент којшто е еднаков на процентот на малигни промени кај тенок ендометриум, каде што во најголем дел од центрите во светот, не се изведува инвазивна дијагностичка процедура.

Швеѓанецот Epstein, е еден од првите автори, кој во својот труд објавен во 2002 година, ја објаснува улогата на доплер испитувањето на неоваскуларизацијата на ендометриумот, во дијагностицирањето на ендометријалниот малигнитет (83). Формулира два модела за испитување на ендометријалната лезија. Првиот претставува софтверско-компјутерски модел, кој го нарекува „објективна веројатност за ендометријален

малигнитет“ и се состои од ендометријална дебелина, васкуларен индекс и употреба на ХЗТ и вториот модел „субјективна веројатност за ендометријален малигнитет“ кој се состои од морфологија на ендометриумот, ендометријален колор скор и употреба на ХЗТ. Истите модели биле испитани кај 105 пациентки, во Универзитетската клиника за гинекологија и опстетриција во Малме. Во зависност од дебелината на ендометриумот, пациентките биле поделени во две групи (пациентки со $ED \leq 15\text{mm}$ и пациентки со $ED > 15\text{mm}$). Се истакнува дека двата модела имаат одлична сензитивност и специфичност во двете групи, со тоа што „објективниот“ е подобар кај пациентките со потенок ендометриум, а „субјективниот“ кај пациентките со подебел ендометриум, поради влијанието на ендометријалната морфологија, која е вклучена во истиот, а има поголема сензитивност и специфичност за пациентките со подебел ендометриум. Во трудот е истакнато дека предноста на субјективниот модел, е тоа што дијагностиката кај пациентката може да се направи во самиот момент на преглед, без докторот да зависи од компјутерски-софтвер за одредување на ризикот од ЕМ, како кај објективниот модел. Од друга страна, со употреба на објективниот модел, дијагностиката на пациентката не зависи од искуството на докторот. Како и да, резултатите покажале дека употребата на доплер испитувањето, може да придонесе за соодветна дијагноза на ендометријалниот малигнитет кај пациентки со постменопаузално крвање и ЕД над 5мм.

Mandic и соработниците во 2006 година, го формуирале скоринг системот ONCO 1, кој во себе содржи анамнестички податоци, клинички знаци и сонографски параметри (117). Истите истакнале дека сите параметри употребени во скоринг системот биле статистички сигнификантни.

Во гореспомнатиот труд на Ormeeg беа опишани два модела коишто биле испитани кај 927 пациентки, во повеќе центри низ Холандија (118). Во првиот „модел составен од анамнестичко-клинички параметри“ биле вклучени возраста, времето поминато од последниот менструален циклус, BMI, паритетот, дијабетесот, хипертензијата, анамнезата за дисфункција на тироидната жлезда и употреба на антикоагулантна терапија. Кон вториот „модел составен од ТВУ и анамнестичко-клинички параметри“, на параметрите вклучени во првиот модел била додадена и дебелината на ендометриумот. Од поединечните параметри како сигнификантни се покажале возраста, BMI, дијабетот, паритетот и употребата на антикоагулантна терапија и истите заедно со дебелината на ендометриумот биле вклучени во моделот. Од добиените резултати, авторот и соработниците истакнуваат дека со додавање на анамнестичко-клиничките параметри кон ЕД на ТВУ, се овозможува редуцирање на дијагностичките инвазивни процедури кај 15-20% од пациентките со постменопаузално крвање, без притоа да се изгуби на сензитивноста. Тие јасно докажале дека ендометријалниот малигнитет е јасно асоциран со повеќе клиничко анамнестички параметри. Истакнале дека зголе-

мената веројатност за малигна промена е различна кај пациентки со слична дебелина на ендометриумот, но различен профил кој се оценува токму според клиничко-морфолошките карактеристики.

Швеѓанецот Opolskiene е еден од истражувачите кој има формулирано најголем број дијагностички модели за откривање ендометријален малигнитет (81, 82). Целта на трудот објавен во 2007 година била да се одреди кои од морфолошките карактеристики на ендометриумот, и кои од параметрите од доплер испитувањето може да послужат како дискриминирачки параметри за пациентките со крвање во постменопаузалниот период (82). Од морфолошките карактеристики на ендометриумот, ги вметнува присуството на светла линија меѓу ендометриумот и миометриумот, присуството на централна ехогена линија на ендометриумот, регуларноста, ендометријалната структура и ехогеноста. Од анализата на доплер испитувањето со боја, пак, ги вклучува: бројот на крвните садови, нивната големина, регуларноста на разгранувањето на крвните садови, присуството на поголеми зони со боја (color splashes) и присуство на густо спакувани снопчиња. Покрај овие патраметри, биле вклучени возраста и дебелината на ендометриумот. Од сите параметри кои биле испитани кај 120 пациентки, како параметри со најдобра предиктивна вредност од морфолошките карактеристики се издвоил хетерогениот ендометриум, а од доплер испитувањето, присуството на густо спакувани снопчиња од крвни садови. Потоа биле формулирани повеќе модели вклучувајќи ги најдобрите поединечни параметри, а како модел со најдобра дијагностичка вредност се истакнува оној што во себе ги вклучил дебелината на ендометриумот, ехогеноста и густо спакуваните снопчиња или ирегуларното разгранување на крвните садови од доплер испитувањето. Авторот во овој труд го потенцира значењето на индивидуализираниот менаџмент кај секоја пациентка, сакајќи да ни даде препорака за рутинско внесување на ехогеноста и регуларноста кај секоја прегледана пациентка која доаѓа на редовна годишна гинеколошка контрола. Тој ја истакнува потребата од одредување на морфолошките карактеристика кај секоја пациентка, со што би се откриле оние со повисок ризик кај тенок ендометриум, и оние со понизок ризик со задебелен ендометриум.

Во 2009 година е објавена студија од страна на Gjurgjević, кој формирал два скоринг система за одредување ризик од оваријален малигнитет „Нови Сад 1“ и за одредување ризик од ендометријален малигнитет „Нови Сад 2“ кои биле испитувани на универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Нови Сад, кај 357 пациентки (119). Инклузиони критериуми за пациентките со ендометријална лезија биле ирегуларно утерино крвање и отсуство на менструален циклус во последните 12 месеци. Кај секоја пациентка била измерена дебелината на ендометриумот, истмично фундусниот дијаметар на утерусот, траењето на менопаузата и присуството на ризик факто-

рите како прекумерна тежина (над 85кг), дијабетес, хипертензија, паритет и пушење. Истите одредиле при која cut off вредност има најдобра дијагностичка вредност овој скоринг систем и прикажале дека тоа е за вредноста 6, со сензитивност 80% специфичност 97%, ППВ 94% и НПВ 82,7%. Точноста на тестот за оваа вредност изнесувала 91,6%.

Burbos е еден од истражувачите, кој често објавува модели кои се однесуваат на предикција на ендометријалниот малигнитет кај постменопаузални пациентки (120-122). Во 2010 година го објавува својот труд на проспективната кохортна студија, која се спровела во гинеколошко-онколошкиот центар во Обединетото Кралство во периодот меѓу 2006 и 2009 година, кај 3047 пациентки. За секоја пациентка биле евидентирани возраста, BMI, употребата на ХЗТ, присуството на хипертензија, дијабетес, лична анамнеза за карцином на дојка и употреба на тамоксифен, присуството на крвање, кое било карактеризирано како точкато крвање, лесно (помалку отколку крвање при менструален период) или обилно (крвање кое го надминува крваењето при нормален менструален период). Доколку крваењето траело до 7 дена и се појавило еднаш, се карактеризирало како единечно, а ако се појавувало во два или три наврати, или пак, траело над 7 дена, се карактеризирало како рекурентно. На крај, кај секоја пациентка се измерила дебелината на ендометриумот. Она што било ново во неговиот труд, е испитувањето на типот и траењето на крваењето. Истиот истакнал дека количеството не е асоцирано со хистопатолошкиот наод, за разлика од рекурентното крвање, кое се покажало како сигнификантен ризик фактор, за одредување ендометријален малигнитет. По одредување на поединечната вредност на секој параметар, бил формулиран скоринг систем DEFAB, кој ги содржел дијабетесот, ендометријалната дебелина, фреквенцијата на крвање (рекурентноста), возраста и BMI, како параметри со најдобра предиктивна вредност. Потоа била одредена дијагностичката вредност на овој скоринг систем за различни cut off вредности и заклучиле дека најдобра точност кај тестот има за вредноста на cut off од 3 со сензитивност 81,9%, а NPV 98,2%. ROC вредноста за истиот изнесувала 0,66. Авторот ја истакнал потребата од изнаоѓање неинвазивно дијагностичко средство, со кое би се минимализирале непотребно изведените инвазивни процедури. Со употребата на нивниот скоринг систем, се овозможува квантитативно испитување на ризикот од ЕМ, а со тоа подобрување на ефикасноста на дијагностичката работа во нивната клиничка пракса. Како лимитација за својата студија, го истакнуваат тоа што во огромната популација што ја вклучиле, изземени се пациентките со тенок ендометриум. Во нашата студија ние тоа го направивме преку контролната група на пациентки.

Во истиот период, од страна на истиот истражувач, кај истата популација е испитана и дијагностичката вредност на скоринг системот FAD 31 (или истиот го нарекуваат DFAB), составен од клиничките параметри како и претходниот DEFAB, само исклучена е ендометријалната дебелина (121). Овој труд е објавен наредната година, а целта е да се

види каква е дијагностичката вредност на тестот доколку истиот се состои само од клинички параметри, дијабетес, фреквенција на крвавење, возраст и $BMI > 31$. Тоа е направено поради различната организација на здравствениот систем во Обединетото Кралство (ОК). Пациентка со утерино крвавење во постменопаузалниот период, во ОК најчесто се јавува кај лекар специјалист по фамилијарна медицина (general practitioner GP), кој во моментот може да не поседува трансвагинален ултразвук, а има за цел врз основа на клиничко-анамнестичките податоци, да ги подели пациентките на висок и на низок ризик за присуство на ЕМ. Потоа, оние со висок ризик, веднаш неодложно треба да ги испрати кај гинеколог, кој ќе продолжи со натамошната инвестирација. Според тоа, Burbos и соработниците во овој тест ги вклучуваат само присуството на дијабетес, фреквенцијата на крвавење, возраста и BMI. Истите ја испитуваат вредноста на скоринг системот за секоја cut off вредност и докажуваат дека како најдобра се покажала вредноста 4. Тие истакнале дека овој тест има одлична можност да ги класифицира пациентките и коректно да ги упати на натамошна евалуација. Претставува студија од исклучителна важност за лекарите кои не се секогаш во можност да ги прегледаат пациентките ултрасонографски, па кај истите е од исклучителна важност да се земе добра анамнеза и да се направи добро клиничко испитување со цел да се откријат ризик факторите за присуство на ЕМ. За жал, во светот сè уште постојат земји каде што здравствениот организациски систем на лекарот не му дава секогаш на располагање ултрасонографски апарат.

Musonda во 2011 година, го објавува трудот во кој ги споредува претходно двата објавени скоринг система од страна на неговиот соработник Burbos (122). Сакајќи да ја истакне разликата во отсуството на ендометријалната дебелина во скоринг системот FAD 31, го именува како DFAB. За разлика од него, оној којшто ја содржи и ендометријалната дебелина беше именуван како DEFAB. Според него, не постои разлика за одредување на ризикот од ендометријален малигнитет без разлика дали се употребува клиничкиот скоринг систем DFAB или клиничко сонографскиот скоринг систем DEFAB. Истите истакнуваат дека дури и со употребата на поединечните параметри, утврдена е статистичка сигнификантна вредност ($p, 0,0001$) за класификација на пациентките со висок и низок ризик за присуство на ЕМ. Според тоа, тие истакнуваат дека двата скоринг система може да се употребуваат наизменично, во зависност од моменталните услови во кои се наоѓа лекарот.

Трудот на Opolskiene од 2011 година, е окарактеризиран во ревијалниот труд на Von Hanegem како една од двете најдобри студии објавени во литературата, со одлична можност за поделба на пациентките со висок и со низок ризик за присуство на ендометријален малигнитет и со извонредна корист во интерната клиничка пракса (81, 131). Целта на авторот била да се формулира математички модел за евалуација на индивидуалниот ризик од ЕМ кај жени со постменопаузално утерино крвавење и

ултрасонографски знаци за $ED \geq 4,5$ мм употребувајќи клинички, ултрасонографски и параметри од доплер испитување. Од клиничките варијабели ги вметнал возраста, ВМІ, дијабетот, хипертензијата, паритетот, употребата на ХЗТ, антикоагулантната терапија, од ултрасонографското испитување само ЕД и од доплер испитувањето, индексот на васкуларизација изразен преку VAS резултатот. Откако била одредена вредноста на секој поединечен параметар со униваријантна анализа кај 371 пациентка, биле формулирани четири модела. Првиот модел се состоел само од клинички параметри; вториот клинички и ултрасонографски; третиот клинички, ултрасонографски и доплер испитување; и четвртиот составен од најдобрите клинички параметри, ултрасонографски параметри и доплер испитување. Моделот кој се состоел само од клинички параметри, имал дијагностичка вредност AUC 0,74. Со додавање на ЕТ кон клиничките параметри веќе се подобрува дијагностичката вредност на тестот AUC 0,82, а како најдобар се покажува моделот во кој се вклучува и доплер испитувањето, AUC 0,91. Значи моделот со најдобра сензитивност 90% и AUC 0,91 ги вклучува во себе ЕТ, возраста, употребата на ХЗТ и доплер испитувањето. Авторот истакнал дека во своите претходни трудови имал објавено поедноставни скоринг системи, вклучувајќи само по три варијабели: ЕТ, употреба на ХЗТ и присуство на неоваскуларизација, одредена со компјутерски софтвер. За прв пат вклучува клинички параметри во својот модел и само еден едноставен ултрасонографски параметар, за кој не треба некое поголемо искуство како ултрасонографер и на кој параметар нема многу субјективно влијание. Ја истакнуваат високата вредност на својот модел, што овозможува оптимален индивидуализиран менаџмент, со извонредна корист за клиничката пракса во својот клинички центар (81).

Во 2013 година, Италијанецот Anjooli, во својот труд на извонреден начин ја прикажува потребата од употреба на скоринг систем кај пациентки со ултрасонографски знаци за ендометријална промена, за евалуација на ризик од ендометријален малигнитет (108). Истиот ја објаснува дијагностичката вредност на трансвагиналната ултрасонографија, со тоа што потенцира дека кај асимптоматски пациентки, сензитивноста на ТВУ за $ED > 5$ мм е пониска за 20%. Од друга страна, 20% од пациентките со ендометријален малигнитет се дијагностицираат во предменопаузалниот период и 10% се асимптоматски. Кај нив многу потешко се поставува рана дијагноза во почетен стадиум, со оглед на тоа што ирегуларното утерино крвавење е игнорирано од страна на пациентката. Затоа кај овие пациентки се поставува дијагноза во понапреднат стадиум. Исто така, авторот укажува на тоа дека за пациентки во репродуктивниот период, во литературата сè уште не постои одредена cut off вредност за дебелината на ендометриумот, при која пациентките се упатуваат на инвазивна дијагностичка процедура, за да се земе ендометријален примерок. За таа цел тие ја објаснуваат потребата од употреба на неинвазивно, евтино, лесно дијагностичко помагало, со кое би се поделиле пациентките, на оние со висок и со низок ризик за присуство на ендометријален малигнитет и рано

откривање на истиот со цел да се подобри прогнозата кај асимптоматските пациентки во перименопаузалниот период. За да се постигне тоа, кон трансвагиналната ултрасонографија ги додаваат клиничките и за прв пат лабораториските параметри (ту маркери). Ја испитале поединечната предиктивна вредност на возраста, паритетот, менархата, BMI, абнормалното утерино крвање, ендометријалната дебелина, присуството на неоваскуларизација, како и тумор маркерите CA125 и HE4. Од сите параметри, како најдобри предиктивни фактори се покажале возраста, абнормалното утерино крвање, дебелината на ендометриумот и вредноста на тумор маркерот HE4 и истите ги вметнале во скоринг системот REM. Дијагностичката вредност на овој тест била испитана кај 675 пациентки на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Рим и истиот имал сензитивност 93,3%, специфичност 97,1%, ППВ 83% и НПВ 98%. AUC за REM изнесувал 0,975. За дијагностичката вредност што ја добиле за скоринг системот REM, авторот и соработниците, потенцираат дека таа е подобра од светски прифатениот скоринг систем ROMA кој се употребува за одредување присуство на оваријален малигнитет вклучувајќи ги во себе CA125, HE 4 и возраста. Овој тест за одредување на ризикот од оваријален малигнитет, кај пациентки со аднексална промена, е влезен во употреба во голем број клинички центри ширум светот и има сензитивност 88,1%, специфичност 74,9%, ППВ 38,1% и НПВ 97,3% (134). На крај, авторите истакнуваат дека ова ново дијагностичко помагало е исклучително корисно за одредување малигнитет во ран стадиум, со оглед на тоа што во нивната популација најголем број од испитаничките биле во I стадиум. Истите ја покажале вредноста на овој тест, како дијагностичко помагало за соодветна тријажа на пациентките во соодветен центар за натамошен третман, нагласувајќи ја потребата од реevaluација на истиот тест од страна на истражувачи од друг дијагностичко-клинички центар, со што би се избегнал евентуален биас.

Наредната година, исто така, во Италија, во Универзитетско гинеколошко-акушерската клиника во Модена, е направено истражување за вредноста на скоринг моделот RHEA, за предикција на ендометријалниот малигнитет кај пациентки со постменопаузално крвање и дебелина на ендометриумот над 4 мм, од страна на Giannella и соработниците (124). За таа цел, тие најправо ја испитале поединечната вредност на возраста, менархата, менопаузата, времето од последниот менструален циклус, BMI, дијабетесот, хипертензијата, паритетот, употребата на ХЗТ, антикоагулантна терапија, историја за присуство на карцином на дојка и третман со тамоксифен, појава на рекурентно крвање, како и ултрасонографските карактеристики, ехогеност и дебелината на ендометриумот. Статистичка сигнификантност докажале за возраста, времето од последниот менструален циклус, рекурентното утерино крвање, хипертензијата, дебелината на ендометриумот и ехогеноста и истите ги искористиле за формулирање на RHEA. Потоа, ја пресметале дијагностичката вредност за cut off вредностите од 1-7 и истите судејќи според параметрите што ги добиле, но земајќи ги предвид сензитив-

носта и НПВ како најзначајни за вредноста на еден дијагностички тест, заклучиле дека има најголема вредност доколку за cut off се земе вредноста ≥ 4 . За неа, сензитивноста на тестот изнесува 87,5%, специфичноста 80,1%, ППВ 36,5% и НПВ 98%. Истите истакнуваат дека нивната примарна цел била да го намалат процентот на пропуштени малигни промени на ендометриумот, а судејќи според вредноста на post test probability од 1,9%, тоа може да се постигне со употреба на овој тест. Исто така, со употреба на нивниот тест се намалува бројот на лажно позитивни пациентки, pretest probability 11,9%, со што се поштедуваат пациентките од инвазивна процедура, а истовремено се намалува и трошокот на здравствениот систем.

Данецот Dueholm и неговите соработници направиле одлично истражување за вредноста на REC алгоритмот за одредување ендометријален малигнитет, кој бил спроведен кај 174 пациентки на универзитетската болница за гинекологија и опстетриција во Архус, Данска (125). Тие во своето истражување вклучиле повеќе анамнестички, клинички и ултрасонографски параметри, кои биле испитани со едноставна трансвагинална ултрасонографија, но и со аплициран гел во кавумот на матката (gel infusion sonography - GIS), со цел да се види дали со тоа се подобрува визуелизацијата на морфолошките карактеристики на ендометриумот, кои биле испитани според препораките на IETA. Покрај овие параметри, биле испитани и параметрите од доплер испитувањето, според препораките на IETA (87). Секоја пациентка била испитана од страна на двајца истражувачи, еден со помало клиничко искуство и еден со големо, долгогодишно клиничко искуство, со цел да се евалуира варијацијата на валидноста на тестот, во зависност од искуството на лекарот. Била испитана дијагностичката вредност на возраста, BMI, паритетот, хипертензијата, дијабетот, употребата на ХЗТ, фреквенцијата и траењето на крвавењето, дебелината на ендометриумот градуирана во 4 групи, морфологијата, регуларноста, присуството на неоваскуларизација, бројот, типот, разгранувањето на крвните садови и присуството на густо спакувани крвни снопчиња. Во зависност од предиктивната вредност на секој параметар, биле формулирани 4 модели од различни клиничко-сонографски параметри. Првиот се состоел од возраст, BMI и ЕД. Во вториот модел се додал и доплер резултатот кој бил пресметан во зависност од бројот, големината, разгранувањето и присуството на густо спакувани крвни снопчиња на параметрите од првиот. Во третиот била додадена ирегуларноста на ендометриумот кон параметрите од вториот модел и во четвртиот биле вклучени истите параметри од третиот, плус ирегуларноста испитана со помош на GIS, која се покажала како единствен параметар со подобра дијагностичка вредност доколку се испитува со помош на GIS. Со најголема точност се покажал четвртиот модел со AUC 96,9%, доколку бил испитуван од страна на добро искусен ултрасонографер. За разлика од тоа, моделите 2, 3 и 4 не биле статистички сигнификантно подобри од првиот модел, доколку биле испитувани од страна на неискусниот ултрасонографер. На крај бил формулиран REC скоринг системот кој ги содржел BMI,

ET \geq 10мм, ET \geq 15мм, присуство на васкуларизација на ендометриумот, бројот на крвните садови, нивната големина, присуството на густо спакувани крвни снопочиња, ирегуларна ендометријална граница и ирегуларен ендометриум испитан со GIS. За cut off над 4 сензитивноста на тестот е 89,5%, специфичноста 78,3%, со 86,8% интеропсервирачко согласување. На крај авторот истакнува дека нивната студија е направена на популација со висока инциденца на ендометријален малигнитет, па потребни се дополнителни истражувања со цел да се утврди можноста за апликација на овој скоринг систем кај популација со пониска инциденца. Исто така, мора да се нагласи дека во овој скоринг тест е вметнат и параметар испитуван со GIS, па според тоа не е секогаш едноставна неговата употреба, посебно во амбуланти со голема фреквенција и кај пациентки кои неретко имаат стеноза на цервикален канал, па за инфузирање на гелот потребна е дилатација со Хегар.

Еден од најновите трудови во кои е објаснета предноста на употребата на скоринг системите е оној објавен од Египќанецот Nadia M Madkour (90). Тој формулирал клиничко сонографски скоринг систем на кој е додадено и доплер испитувањето. Од клиничките параметри се вклучени возраста, паритетот, BMI, дијабетесот, хипертензијата кои се покажале како сигнификантни и црнодробно заболување, кое се покажало како статистички несигнификантно. Ултрасонографската евалуација на ендометриумот ја вклучила покрај дебелината на ендометриумот и ехогеноста, регуларноста, присуството на средна ехогена линија и ендометријалната граница според препораките на IETA (87). Според истите препораки, било направено и доплер испитувањето со евалуација на неговиот скор и присуството на бројот и типот на крвни садови. Од нив како најмоќни во предикцијата на EM се покажале дебелината на ендометриумот \geq 12мм, хетерогениот, ирегуларен ендометриум, ирегуларната средна ехогена линија и скорот над два на доплер испитување, со присуство на повеќе крвни садови со неправилно гранење. Во скоринг системот биле вметнати само параметрите од сонографско – доплер испитувањето, кој како најпредиктивен се покажал за неговата cut off \geq 5. Една од слабостите која би сакала да ја истакнам е малата популација, од само 60 испитанички кај кои е спроведено ова истражување. Меѓутоа, и самите истражувачи ја потенцираат потребата од испитување на поголема испитаничка група, со препорака за додавање тумор маркер CA125 и употреба на 3D Doppler, со што би се добил модел со уште повисока дијагностичка вредност.

Kitson и неговите соработници, формулираат предиктивен модел за ендометријалниот канцер кој е во склоп на програмата за превенција од овој малигнитет (142)/ Нивната цел е да се откријат високоризичните пациентки, врз основа на долготрајното естрогено дејствување на ендометриумот. Според тоа, моделот содржи таканаречен скор на згоеност, составен од BMI, однос на обем на струк/обем на колк, добивање прекумерна тежина во различен период од животот и адипонектин; репродуктивен скор составен од рана менарха, доцна менопауза, ановулација подолго од 6 месеци,

паратет, употреба на тамоксифен; инсулински скор составен од дијабетес тип II, PCOSy, C пептид; и генетски скор за фамилијарна анамнеза за ЕМ. Во зависност од вкупниот скор на моделот, ги делат пациентките во три групи и им даваат соодветни препораки за превентивни мерки, натамошна евалуација и третман. На тој начин, се обидуваат да ја намалат преваленцата на ЕМ. Во заклучокот ја истакнуваат потребата од евалуација и одредување на дијагностичката вредност на поголема популација.

Покрај горенаведените трудови, кои прикажуваат скоринг системи за одредување на ризикот од ендометријален малигнитет кај пациентки со симптоматологија која укажува на ендометријална промена, во литературата се објавени многубројни трудови, кои имаат формулирано скоринг системи за предоперативно одредување на проширеноста на малигнитетот, а согласно на тоа и планирање на оперативниот третман. Лимфаденектомијата на пелвичните и парааортални лимфни јазли е есенцијална кај пациентките со лошо диференциран и неендометриоидните тип на карцином. Меѓутоа, истата е пропратена со одредени компликации, па доколку пациентката нема корист од неа, не би требало да се изведува. За таа цел сè поголем број клиничари се обидуваат да направат предоперативен стејџинг на пациентките, со цел да го изведат оптималниот оперативен третман, без притоа да го скратат животниот век на истите. Објавени се повеќе скоринг системи, математички модели со кои предоперативно се одредува проширеноста на болеста. Така уште во 2003, Todo и соработниците формулираат модел за одредување на зафатеноста на лимфните јазли, кај пациентките со ендометријален карцином (135). Слични модели се објавени и во 2010 од страна на Lee, во 2013 од AlHilli и во 2015 од страна на Финецот Tuomi (136-137,154). Во главно сите, ги содржат Mayo критериумите, кои се употребуваат за предикција на напреднат карцином: лошо диференциран тип, степен 3, миометријална инвазија >50 %, дијаметар на туморот над 2 см (138). Покрај нив, испитувани се и волуменот на туморот, правено е доплер испитување за одредување на неоваскуларизацијата на туморот, а земени се предвид и возраста, згоеноста, дијабетесот и хипертензијата како ризик фактори. Во најголем број од трудовите, покажана е успешна корелација на предоперативниот стејџинг направен со помош на математичките модели и хируршкиот стејџинг, земен како златен стандард. Објавени се дури и мултицентрични студии, од страна на Bendifallah спроведени во повеќе центри во Франција, како и од страна на Van Holske, изведена во повеќе центри во Белгија, Шведска, Италија и Чешка (139, 140). Сите овие автори ја охрабруваат предоперативната употреба на скоринг системите, со цел да се постигне соодветен третман кај пациентката со ЕМ.

Направени се обиди за формулирање скоринг системи за одредување на ризикот од рекуренца на болеста, врз база на ретроспективна анализа на базаите на оперирани пациентки со ендометријален карцином, кои имале лоши предоперативни

Мауо критериуми (141). Со формулирањето на овој тип скоринг систем и негова предоперативна употреба, би се одредиле оние пациентки кои се со висок ризик за појава на рекуренца и кај истите би се одело со поагресивен оперативен третман и би се советувано соодветна адјувантна терапија.

Откако беа прикажани повеќе скоринг системи, објавени во последните две декади во литературата, може да се заклучи дека комбинацијата на повеќе параметри, може значително да ја подобри дијагностиката на пациентките со ендометријална лезија и сензитивноста на тестот за да не пропушти малигна промена. Важно е на крај да се истакне дека интеропсервациската варијација, за одредување на малигнитетот кај пациентки со ендометријална лезија, од страна на различни искусни клиничари е прифатлива, но сè уште дискутабилна за клиничари кои немаат доволно клиничко искуство за ултрасонографско и доплер испитување (125). За таа цел, за воведување соодветен скоринг систем во протоколот на повеќе клинички центри, се спроведуваат соодветни тренинзи и курсеви за негова правилна употреба и искористување на неговата дијагностичка вредност. На таков начин, по посетување на интензивни курсеви кои се одржани од страна на искусни сонографиери, е воведена употребата на голем број ултрасонографски знаци, за одредување фетални абнормалности, како и за одредување оваријална патологија (159-161). Благодарение на напредокот на технологијата во медицината, со современите ултрасонографски апарати со висока резолуција и со можност за соодветно доплер испитување на ендометријалната неоваскуларизација, имаме можност за воведување различни скоринг системи, да направиме соодветна неинвазивна предикција на ендометријален малигнитет кај пациентки со знаци за ендометријална лезија.

Веќе се воведени едноставни и докажано ефикасни скоринг системи за одредување на ризикот од оваријален малигнитет во секојдневната пракса, кои ја променија дијагностичката постапка кај пациентки со аднексална промена (162,163). Според тоа, не постои причина зошто истото не би се спровело и во дијагностиката на ендометријалниот малигнитет (125). Ендометријалниот малигнитет секогаш може да биде верифициран хистопатолошки, меѓутоа, воведувањето на лесно, едноставно, евтино и точно дијагностичко средство во форма на скоринг систем, е од исклучителна важност. За таа цел скоринг системот РЕМ-Д, би можел да претставува извонредно помагало, како дел од дијагностичката стратегија, кај пациентките на нашата клиника, па и во другите центри во нашата држава. Резултатите од оваа докторска дисертација, покажаа дека скоринг системот РЕМ-Д е ефикасен и би можел да претставува тема за евалуација во иднина, од страна на повеќе истражувачи, во студија на уште поголема популација.

7. ЗАКЛУЧОК

Според резултатите што ги добивме од оваа студија ја потврдивме хипотезата дека комбинацијата на ултразвучна евалуација, доплер испитување, лабораториски параметри, како и повеќе клинички знаци и анамнестички податоци, може да претставува ефикасен алгоритам за одредување на ризикот од ендометријалниот малигнитет кај пациентки со ендометријална лезија. Резултатите потврдија дека:

- Скоринг системот РЕМ Д има **најдобра дијагностичка вредност за cut off ≥ 8**
- **Скоринг системот РЕМ-Д** за одредување ризик од ендометријален малигнитет, претставува брз, едноставен, евтин и безбеден неинвазивен дијагностички метод.
- **Скоринг системот РЕМ Д** има повоисока дијагностичка вредност од скоринг системите РЕМ 1 и РЕМ-РИ
- Скоринг ситемот РЕМ 1 има значително подобра дијагностичката вредност, кај пациентките од втората група Б, додека пак, дијагностичката вредност на скоринг системите РЕМ-РИ и РЕМ-Д, беше идентична за двете групи (А и Б).
- Испитувањето на дијагностичката вредност кај контролната група, покажа дека сите три скоринг системи РЕМ 1, РЕМ РИ и РЕМ Д имаат исклучително висока НПВ и глобална точност.
- Од поединечните параметри во скоринг системот РЕМ Д, со најсигнификантна предиктивна вредност се покажаа **менопаузата** од анамнестичките податоци, **односот на обемот на струк и обемот на колкот** од клиничките, **СА125** од лабораториските, **ирегуларниот ендометриум** од сонографските и **PI** од доплер испитувањето.
- Пациентките кои имаат **повисок стадиум и лошо диференциран ендометријален** малигнитет **имаат повисока вредност на скоринг системите РЕМ-Д, РЕМ-РИ и РЕМ 1**. При испитувањето на асоцијацијата меѓу вредностите со степенот и стадиумот на малигните наоди, утврдена е сигнификантна поврзаност со трите, при што најјака е со РЕМ-Д скоринг системот, со што се покажа дека употребата на овие скоринг системи може да помогне во предоперативната евалуација и планирање посоодветен третман на пациентката со ендометријален малигнитет.

8. ИМПЛИКАЦИЈА ВО ПРАКСА

Ние вклучивме повеќе параметри во нашиот модел, со цел да ги одвоиме пациентките со зголемен ризик на малигнитет на полесен начин. Употребата на овие скоринг системи и одредувањето на очекуваниот ризик, може да помогне во секојдневната пракса на лекарот во менаџирањето на пациентките. На тој начин, може да се одреди кога е неопходно земањето ендометријална биопсија, и покрај тоа што иницијалните испитувања не го диктираат тоа. Најчесто, тоа се пациентки со тенок ендометриум, кои според овој модел, би имале висок скор и зголемен ризик за ендометријален малигнитет. Ова може да биде одлична тема за следна студија, во која ќе се вклучат поголем број пациентки со тенок ендометриум. Од друга страна, би се издвоиле пациентките со зголемен оперативен ризик поради присуство на коморбидитети и задебелен ендометриум, кај коишто не е неопходно да се земе ендометријална биопсија. Посебна корист би имале пациентките, кај коишто не може да се употреби инвазивна дијагностичка процедура, поради стеноза или оклузија на цервикалното устие. Исто така, помага да се открие кои пациентки имаат приоритет, доколку има долга листа на чекање. Употребата од страна на лекарите од примарното здравство, би им ја олеснила тријажата на пациентките за посоодветна натамошна евалуација и третман. Јасно се истакнува препораката скоринг системите да се воведат во секојдневната амбулантска и клиничка пракса како скоринг и дијагностички метод, а изборот кој скоринг ќе се употреби би зависел од техничката опременост на институцијата, како и од искуството на самиот ултрасонографер. На крај, би сакала да ја истакнам и можноста за употреба на скоринг системите во предоперативната подготовка и планирањето посоодветен третман, кај пациентки со ендометријален малигнитет.

Анекс 1

Универзитетска Клиника за
Гинекологија и Акушерство, Скопје

ФОРМУЛАР ЗА ИНФОРМИРАЊЕ

Јас, д-р _____, би сакала накратко да Ве информирам за истражувањето што се спроведува на нашата Клиника за гинекологија и акушерство и на Институтот за патологија, за испитување на вредноста на РЕМ-Д скоринг системот, како дијагностичко помагало во неинвазивното одредување ризик за присуство на ендометријален малигнитет кај пациентки со ендометријална лезија. Со оглед на тоа што Вие сте примени во нашата институција за земање биоптичен материјал за хистопатолошка анализа, со цел микроскопски да се дијагностицира промената на лигавицата на вашата матка, би сакала да Ве информирам дека, доколку сте согласни, вашите податоци од историјата за првата и последната менструација, како и бројот на децата што сте ги родиле, клиничките знаци за присуство на шеќер, висок крвен притисок, височината, тежината, возраста, односот на обемот на стомакот и колкот, лабораториската вредност на тумор маркерите СА125, СЕА и хистопатолошкиот наод би ги искористиле во научно истражувачките цели. Исто така, доколку сте согласни, потребно е да се направи ултразвучен преглед и испитување на дебелината и изгледот на лигавицата на матката, како и да се испита протокот на крвните садови, промената на лигавицата на матката, со помош на доплер испитување. Тоа се изведува со помош на вагинална сонда, со празна бешика, на гинеколошки стол, при што може да почувствувате мала непријатност, но некои посериозни компликации не би се случиле. Лабораториските податоци ќе се испитаат од истиот примерок на крв, кој ви се зема во предоперативната постапка за земање на биоптичниот материјал. Со тоа би придонеле во напредокот на медицинското достигнување во неинвазивното одредување ризик за присуство на ендометријален малигнитет.

Скопје,

_____, Г

Потпис на лекар-специјалист

Анекс 2

Универзитетска Клиника за
Гинекологија и Акушерство, Скопје

ФОРМУЛАР ЗА СОГЛАСНОСТ

Основни податоци на пациентот :

1. Име и презиме _____
2. Адреса на живеење _____
3. ЕМБГ _____
4. Датум и место на раѓање _____

Дијагноза и податоци за дијагностичката процедура

1. Дијагноза _____
2. Дијагностичка постапка _____

Изјава за согласност:

Изјавувам под полна и чиста свест, без присила и со разбирање за дијагностичката процедура, опишана погоре, а врз основа на моја целосна информираност за очекуваните резултати и можните компликации од интервенцијата, дека **се согласувам** да се искористат податоците добиени од истата, во натамошни научно-истражувачки цели.

Истражувач

Пациент

* Пациентот има право да одбие неговите податоци да се употребуваат во научно-истражувачки цели

** Слепо лице, глуво лице кое не знае да чита, немо лице кое не знае да пишува и глувонемо лице, прифаќањето или одбивањето на медицинска интервенција го врши со изјава пред двајца сведоци.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Bray F, Dos Santos Silva I, Moller H, Weiderpass E. Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1132-42
2. World Cancer Research Fund International. Cancer facts and figures: Endometrial cancer rates. http://www.wcrf.org/cancer_statistics/cancer_facts/endometrial_cancer_rates.php (accessed on January 30, 2013)
3. Siegel R, MA J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *Ca Cancer J Clin* 2014;64-9
4. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
5. F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013
6. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/uterine-cancer/incidence#heading-Zero>
7. Bradley LD. Assessment of abnormal uterine bleeding: 3 office based tools. *OBG Management* 2003 35:51-66
8. N. Burbos, P musonda, I Glarenis, AM Shiner, P Giamougiannis, EP Morris, JJ Heto. Predicting the risk of endometrial cancer in postmenopausal women presenting with vaginal bleeding: The Norwich DEFAB risk assessment tool. *British Journal of Cancer* (2010) 102. 1201-6
9. Sherwood, Laurelee (2013). *Human Physiology: From Cells to Systems* (8th ed). Belmont, California: Cengage: pp.735-794
10. Minjares DA, Bradshaw KD. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *Obstet Gynecol Clin North AM*. Mar 2000;27(1):63-78
11. Strickland J, Gibson EJ, Levine SB. Dysfunctional uterine bleeding in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. Feb 2006;19(1):49-51
12. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *menopause* 2008 Jul-Aug;15 (4 Pt 1): 603-12
13. Hale GE, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *menopause*. 2009 Jan-Feb;16(1):50-9
14. Sweet MG¹, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician*. 2012 Jan 1;85(1):35-43.
15. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and metaanalysis *Hum Reprod Update*. 2014 Sep-Oct;20(5):748-58
16. Chittende N BG, Fullerton G. Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynecological cancer: A systematic review. *Reprod Biomed online*. 2009 Sep;19(3):398-405
17. Zhang Y Liu H, Yang S, Zhang J, Qian L, Chen X. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: Result from a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol markers*. 2014 mar 24;29(1):e21-9.

18. Carlson MJ, Thiel KW, Yang S, Leslie KK. Catch it before it kills: Progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer. *Discov med*. 2012 Sep;14(76):215-22
19. Charalampakis V, Tahrani AA, Helmy A, Gupta JK, Singhal R. Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Dec;207:220-226.
20. Ali AT. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Ceska Gynekol*. 2015 Aug;80(4):279-89.
21. Tokmak A¹, Kokanali MK, Guzel AI, Kara A, Topcu HO, Cavkaytar S. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial cancer: a mini-review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(17):7011-4.
22. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskeva E, Gabra H², Martin-Hirsch P, Tsilidis KK. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*. 2017 Feb 28;356:j477.
23. Laskey RA, McCarroll ML, von Gruenigen VE. Obesity-related endometrial cancer: an update on survivorship approaches to reducing cardiovascular death. *BJOG*. 2016 Jan;123(2):293-8.
24. Deligdisch L. Hormonal pathology of the endometrium. *Mod Pathol*. 2000 Mar;13(3):285-94.
25. Creasy GW, Kafrissen ME, Upmalis D. Review of the endometrial effects of estrogens and progestins. *Obstet Gynecol Surv*. 1992 Sep;47(9):654-78.
26. Busquets M, Gonzalez-Bosquet E, Muchart J, Rovira C, Laïlla JM. Granulosa cell tumor and endometrial cancer: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31(5):575-8.
27. Bacalbasa N, Stoica C, Popa I, Mirea G, Balescu I. Endometrial Carcinoma Associated with Ovarian Granulosa Cell Tumors--A Case Report. *Anticancer Res*. 2015 Oct;35(10):5547-50.
28. Lin YC, Chu TY, Ding DC. Synchronous primary ovarian granulosa cell tumor and endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2011 Dec;50(4):546-8
29. Lee SM, Hahm JR, Jung TS, Jung JH, Kang MY, Kim SJ, Chung SI. A case of Cushing's syndrome presenting as endometrial hyperplasia. *Korean J Intern Med*. 2008 Mar;23(1):49-5
30. Swerdlow AJ, Jones ME, British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 2;97(5):375-84
31. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, Van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Center ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer risk following Tamoxifen. *Lancet*. 2000 Sep 9;356(9233):881-7
32. Hrstka R, Podhorec J, Nenutil R, Sommerova L, Obacz J, Durech M, Faktor J, Bouchal P, Skoupilova H, Vojtesek B. Tamoxifen-Dependent Induction of AGR2 Is Associated with Increased Aggressiveness of Endometrial Cancer Cells. *Cancer Invest*. 2017 Apr 12:1-12
33. Rosell J, Nordenskjöld B, Bengtsson NO, Fornander T, Hatschek T, Lindman H, Malmström PO, Wallgren A, Stål O, Carstensen J. Long-term effects on the incidence of second primary cancers in a randomized trial of two and five years of adjuvant tamoxifen. *Acta Oncol*. 2017 Apr;56(4):614-617
34. Grzankowski KS¹, Szender JB, Spring-Robinson CL, Lele SB, Odunsi KO, Frederick PJ. Evaluation of Metachronous Breast and Endometrial Cancers: Preroutine and Postroutine Adjuvant Tamoxifen Use. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Oct;26(8)

35. An KC. Selective Estrogen Receptor Modulators. *Asian Spine J.* 2016 Aug;10(4):787-91
36. Sasamoto N, Ueda Y, Amemiya K, Enomoto T, Morii E, Adachi K. Endometrial adenocarcinoma arising in a Turner's syndrome patient with spontaneous menstruation: a case report. *J Reprod Med.* 2014 Mar-Apr;59(3-4):177-80.
37. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol.* 2008 Mar;9(3):239-46
38. Hedrick Ellenson L, Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed, New York 2010. p.360-361.
39. Wang JH, Zhao J, Lin J. Opportunities and risk factors for premalignant and malignant transformation of endometrial polyps: management strategies. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010 Jan-Feb;17(1):53-8.
40. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer.* 1985 Jul 15;56(2):403-12.
41. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010; 28:788.
42. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76:287.
43. Eldeen Elkholi DG, Halah MN. Unexplained postmenopausal uterine bleeding from atrophic endometrium: Histopathological and hormonal studies *Middle East Fertility Society Journal* (2015) 20, 262-270
44. Bray F, Loos aH, ostindier m, Weiderpass E. Geographic and temporal variations in cancer of the corpus uteri: incidence and mortality in pre and postmenopausal women in Europe. *Int. J. Cancer.* 2005 oct; 117(1):123-131
45. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol oncol.* 1983;15(1):10-17
46. Malik TY, Chishti U, Aziz AB, Sheikh I. Comparison of Risk Factors and survival of Type 1 and Type II Endometrial Cancers. *Pak J Med Sci.* 2016 Jul-Aug;32(4):886-90.
47. Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TA, Oldereid NB, Omland AK, Robsahm TE, Brinton LA, Vangen S, Furu K, Larsen IK. Cancer Risk in Women Treated with Fertility Drugs According to Parity status - A Registry-based Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Jan 20. pii: cebp.0809.2016.
48. Abacjew-Chmyłk AO¹, Chmyłko Ł, Wydra DG, Olszewska H, Kobiela P, Ciach K. Multiple multiparity is a negative prognostic factor for endometrial cancer in Poland. *Ginekol Pol.* 2016;87(3):178-82
49. Chen Q, Tong M, Guo F, Lau S, Zhao M. Parity Correlates with the Timing of Developing Endometrial Cancer, But Not Subtype of Endometrial Cancer. *J Cancer.* 2015 Sep 3;6(11):1087-92.
50. Bonneau C, Perrin M, Koskas M, Genin AS, Rouzier R. Epidemiology and risk factors for cancer of the uterus. *Rev Prat.* 2014 Jun;64(6):774-9.
51. Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ceska Gynekol.* 2013 Nov;78(5):448-59.
52. Bandera Ca, Boyd J. The molecular genetics of endometrial carcinoma. *Prog Clin Biol res* 1997;396:185-203

53. reasman WT, Ali S, Mutch DG, Zaino RJ, Powell MA, Mannel RSet al.Surgical-pathological findings in type 1 and 2 endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. *Gynecol Oncol.* 2017 Apr 6. pii: S0090-8258(17)30233-
54. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch.* 2004 Mar;444(3):213-23.
55. Liu FS. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007 Mar;46(1):26-32.
56. Oliva E, Clement PB, Young RH. Endometrial stromal tumors: an update on a group of tumors with a protean phenotype. *Adv Anat Pathol.* 2000 Sep;7(5):257-81.
57. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC.Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and Stage I disease. *Cancer.* 1983 May 1;51(9):1705-9.
58. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HFEndometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol.* 1981 Jun;57(6):699-704.
59. Zaino RJ¹, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP.Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 1996 Mar 15;77(6):1115-21.
60. Feldman S, Cook EF, Harlow BL, Berkowitz rS. Prediciting endometrial cancer among older women who present with abnormal vaginal bleeding. *Gynecol oncol* 1995;56(3):376-81
61. Lurain JR¹, 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 Jul;78(1):63-9.
62. Fujita M¹, Tase T, Kakugawa Y, Hoshi S, Nishino Y, Nagase S, Ito K, Niikura H, Yaegashi N, Minami Y.Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study. *Tohoku J Exp Med.* 2008 Dec;216(4):297-307.
63. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J. Gynecol Cancer.* 2014 mar;24(3):384-
64. Rosato V, Zucchetto A, Bosetti C, Dal Maso L, Montella M, Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Ann Oncol.* 2011 Apr;22(4):884-9
65. Philip J DiSaia, Wiliam Creasman. *Clinical Gynecologic Oncology Philadelphia: Mosby Elsevier.* 2007
66. Friberg E, Orisini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer. A meta analysis. *Diabetologia.* 2007 Jul;50(7):1365-74
67. Lindgren AM, Nissinen AM, Tuomilehto JO, Pukkala E. Cancer pattern among hypertensive patients in north Karelia, Finland. *J Hum Hypertens.* 2005 May;19(5):373-9
68. Rosato V, Zucchetto A, Bosetti C, Dal Maso L, Montella M, Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Ann Oncol.* 2011 apr;22(4):884-9
69. Friedenreich CM, Biel RK, Lau DC, Csizmadi I, Courneva KS, Magliocco AM, Yasui Y, Cook LS. Case- control study of the metabolic syndrome and metabolic risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 nov;20(11):2384-95
70. Fisher B¹, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994 Apr 6;86(7):527-37.

71. Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995 Jun;49(3):241-57.
72. Lecuru F, Le Frere Belda MA, Bats AS, Tulpin L, Metzger U, Olschwang S, Laurent-Puig P. Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polypous colon cancer: A prospective study. *Int J Gynecol Cncr* 2008 Dec;1326-31
73. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;195:103-104
74. Gredmark T, Kvint S, Havel G et al. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *BJoG* 1995;102:133-6
75. Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J med.* 1996;335:640-7
76. M.C. Breijer, H.C. van Doorn, T.J. Clark, et al. Diagnostic strategies for endometrial cancer in women with post-menopausal bleeding: cost-effectiveness of individualized strategies *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 163 (1) (2012), pp. 91-96
77. N. Van Hanegema, M. Breijer, K. Khan. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding *Maturitas*, 68 (2011), pp. 155-164
78. Epstein E, Valentin L. Managing women with post-menopausal bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 125–143.
79. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280: 1510–1517.
80. 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: 401–408.
81. Opolskiene G, Sladkevicius P, Valentin L. Prediction of endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 232–240.
82. Opolskiene G, Sladkevicius P, Valentin L. Ultrasound assessment of endometrial morphology and vascularity to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 332–340.
83. Epstein E, Skoog L, Isberg PE, De Smet F, De Moor B, Olofsson PA, Gudmundsson S, Valentin L. An algorithm including results of gray-scale and power Doppler ultrasound examination to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 370–376.
84. 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
85. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002;99(4):663-70
86. M.C. Salman, G. Bozdog, S. Dogan, et al. Role of post-menopausal bleeding pattern and women's age in the prediction of endometrial cancer *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 53 (5) (2013), pp. 484-488

87. F. Leone, D. Timmerman, T. Bourne, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the international endometrial tumor analysis (IETA) group *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 35 (1) (2010), pp. 103-112
88. Weber G, Merz E, Bahlman F and Rosch B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:265-270
89. Randelzhofer B, Prompeler H. J, 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;19:62-68
90. Nadia M Madkour. An ultrasound risk-scoring model for prediction of endometrial cancer in post-menopausal women (using IETA terminology) *Middle East Fertility Society Journal* 2017
91. Brejer MC, Van Doorn HC, Clark TJ, Khan KS, Timmermans A, Mol BW, Opmeer BC. Diagnostic strategies for endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: cost-effectiveness of individualized strategies. *Eur J Obstet Gynecol Report Biol.* 2012 Jul;163(1):91-6
92. Gupta JK, Chein PF, Volt d, et al. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnostic endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 Sep;81(9):799-816
93. Weaver J, mc Hugo JM, Clarc TJ. accuracy of transvaginal ultrasound in diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding and tamoxifen. *Br. J. Radiol.* 2005 78:394-7
94. M El- Morsi Aboul-Fotouh, M Hani Mosbeh, A Fathi El-Gebaly, A Nageeb Mohamed. Transvaginal power Doppler sonography can discriminate between benign and malignant endometrial conditions in women with postmenopausal bleeding. *Middle East Fertility Society Journal* 2012. 17,22-29
95. L. Valentin. Ultrasound deserves to play prominent role in the diagnosis and management of endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* May 2014;43(5);483-487
96. J.L Alkazar, G Castilo. J A. Mingues and M J Galan Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:583-588
97. Szpurek D, Sajdak S, Moszynski R, Roszak A. Estimation of neovascularization in hyperplasia and carcinoma of endometrium using a "power" angi-Doppler technique *Eur J Gynecol Oncol.* 2000;21(4):405-7.
98. N M AbdelMaboud, H H Elsaid. Role of transvaginal ultrasonography and colour Doppler in the evaluation of postmenopausal bleeding. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2015.46, 235-243
99. De Kroon CD, Hiemstera E, Trimbos JB, Jansen FW. Power Doppler area in the diagnosis of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* Oct; 2010(7):1160-5
100. Düzgüner S, Ozkan MB, Küçüközkan T, Ozkaya E, Kara F, Balin IN et al. Role of spiral artery Doppler to screen type 2 endometrial cancer cases. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2014 Mar 1;15(1):1-5
101. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, Qvist I, Hansen MR, Fisker R, Andersen ES, Sperling L, Nielsen AL, Asmussen J, Høgdall E, Fagö-Olsen CL, Christensen IJ, Nedergaard L, Jochumsen K, Høgdall C. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 300–308.

102. Ozdemir S, Celik C, Emlik D, Kiresi D, Esen H. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer by transvaginal sonography, Doppler ultrasonography, magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1085–1090.
103. Saarelainen SK, Kööbi L, Järvenpää R, Laurila M, Mäenpää JU. The preoperative assessment of deep myometrial invasion by three-dimensional ultrasound versus MRI in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 983–990.
104. Belhocine T, Grigsby PW. FdG PET and PET-CT in uterine cancer.(review). *Cancer Therapy* 2005;3:201-18
105. Li J, Dowdy S, Tipton T, Podratz K, Lu WG, Xie X et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol* 2011; 12:38-48
106. Neunteufel W, Bieglmayer C, Breitenecner G. CA19-9, CA125 and CEA in endometrial carcinoma tissue and its relation to hormone receptor content and histological grading. *Arch Gynecol Obstet.*1988;244(1):47-52
107. Yutaka Ueda, Takayuki Enmoto, Toshihiro Kimura et al. Serum biomarkers for early detection of Gynecologic Cancers. *Cancers* 2010,2, 1312-1327
108. Angioli R, Capriglione S, Aloisi A, Luvero D, Cafa EV, Dugo N et al. REM (risk of endometrial malignancy): a proposal for a new scoring system to evaluate risk of endometrial malignancy. *Clin Cancer res.* 2013 Oct 15;19(20):5733-9
109. Karlson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Endovaginal scanning of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. A Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1488-94
110. Saadia A, Mubarik A, Zubair A, Jamal S, Zafar A. Diagnostic accuracy of endometrial curettage in endometrial pathology. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2011 Jan-mar;23(1):129-31
111. Demirkiran F, yavuz E, Erenel H, Bese T, arvas m, Sanioglu C. Which is the best technique for endometrial sampling? Aspiration (pipelle) versus dilatation and curettage(d&C) *arch Gynecol obstet.* 2012 nov;286(5):1277-82
112. TJ Clark et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia. a systematic quantitative review. *Jama* 2002 288:1610-21
113. Marchetti M, Litta P, Lanza P et al. The role of out-patient hysteroscopy and ultrasonography in the diagnosis of endometrial disease. *obstet Gynecol* 2002;99(6):1001-7
114. Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S, Messini CI, Valachis A, Messinis IE. Intrapertoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Feb;20(2):261-7
115. Goldstein SR. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:5-11
116. Bachmann LM, ter Riet G, Clark TJ et al. Probability analysis for diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding: an approach for a rational diagnostic workup. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 82(6), 564–569 (2003).
117. Mandic A, Vujkov T, Novakovic P, Ninic D, Mihajlovic O, Ivkovic-kapic T. Clinical-sonographic system in noninvasive diagnosis of endometrial cancer. *J BUON* 2006. Apr-Jun;11(2):197-204

118. Opmeer BC, van Doorn HC, Heintz AP et al. Improving the existing diagnostic strategy by accounting for characteristics of the women in the diagnostic work up for postmenopausal bleeding. *BJOG* 114(1), 51–58 (2007).
119. Djurdjevic S, Stojanovic S, Kopitovic V, Hadnadjev D, Basta-Nikolic M. Diagnostic value of endosonography scoring systems in the detection of ovarian and endometrial carcinoma. *J BUON* 2009 Jan-Mar;14(1):97-102
120. N. Burbos, P musonda, I Glarenis, AM Shiner, P Giamougiannis, EP Morris, JJ Neto. Predicting the risk of endometrial cancer in postmenopausal women presenting with vaginal bleeding: The norwich DEFAB risk assessment tool. *British Journal of Cancer*(2010) 102. 1201-6
121. Burbos N, Musonda P, Duncan TJ, Crocker SG, Morris EP, Nieto JJ. Estomating the risk of endometrial cancer in symptomatic postmenopausal women: a novel clinical prediction model based on patients` characteristics. *Int J Gynecol Cancer*, 2011 Apr; 21(3):500-6
122. Musonda P, Burbos N, Duncan TJ, Crocker SG, Morris EP, Nieto JJ. Comparing the performance of two models in estimating the risk of endometrial cancer in symptomatic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol report Biol.* 2011 dec;159(2):433-8
123. Aleksioska Papestiev I, Antovska V, Stojovski M, Janevski V. Predictive value of endometrial thickness, its morphological characteristics and age in postmenopausal patients, with vaginal bleeding and sonographic signs of endometrial lesions. *Gynecol Perinatol* 2016;25(1)8-12
124. Giannella L, Mfuta K, Setti T, Cerami LB, Bergamini E, Boselli F.A risk-scoring model for the prediction of endometrial cancer among symptomaticpostmenopausal women with endometrial t hickness > 4 mm. *Biomed Res Int.* 2014;
125. Dueholm M., Moller C, Rydbjerg S, Hansen ES, Ortoft G. An ultrasound algorithm for identification of endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*2014;43:557-568
126. Gungorduk K, Ozdemir A, Ertas EE, Sahbaz A, Ascioglu O, Gokcu M et all. A novel preoperative Scoring sustem for predicting endometrial cancer in patients with complex endometrial cancer in patients with complex endometrial hyperplasia and accuracy of frozen section pathological examination in this context:a multicenter study. *Gynecol Obset Invest* 2015;79(1):50-6;
127. Aleksioska Papestiev I. Predictive value of the scoring systems for presence of the endometrial malignancy. University St Cyril and Methodius, Medical Faculty-Skopje. Master thesis:2014 p74-76,80
128. World Health Organization Clasiification of Tumors. Tummors of uterine corpus. In *Pathology and Genetics. Tunors of the bresr and Female Genital Organs*, Tavassoli FA, Devilee P(eds). LARC Press: Lyon,2003;217-287
129. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;28:581-92
130. ACOG Committee opinion no. 440 (2009) The role of transvaginall ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 114:409-411
131. N van Hanegem, Maria Breijer, Brent C Opmeer, B WJ Mol, A Timmermans. Prediction models in women with postmenopausal bleeding: systematic review 2017
132. Gerber B, Krause A, Kuelz T, Quasmeh A, Reimer TFriese K. Stellenwert der vaginosonographie in der Abklärung von Postmenopausenblutuungen. *Zantralbl Gynakol* 1999;121142-8
133. Schramm T, Kuerzl r Shweighthart C, Stuckert-Klein AC. Endometriumkarzinom und Vaginalsonographie: Untersuchungen zur diagnostischen Validitat. *Geburtshilfe Frauenhkeit* 1995;55;65-72

134. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with pelvic mass. *Gynecol Oncol* 23009;112:40-6
135. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, Yamada T, Ebina Y, Yamamoto R, Fujimoto S. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May;188(5):1265-72.
136. Lee JY, Jung DC, Park SH, Lim MC, Seo SS, Park SY, Kang S. Preoperative prediction model of lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Nov;20(8):1350-5. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181f44f5a.
137. Tuomi T, Pasanen A, Lumaranta A, Leminen A, Bützow R, Loukovaara M. Risk-stratification of endometrial carcinomas revisited: a combined preoperative and intraoperative scoring system for a reliable prediction of an advanced disease. *Gynecol Oncol*. 2015 Apr;137(1):23-7
138. Marriani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1506-19
139. Bendifallah S, Canlorbe G, Arsene E, Collinet P, Huguet F, Coutant C et al. French multicenter study evaluating the risk of lymph node metastases in early-stage endometrial cancer: contribution of a risk scoring system. *Ann Surg Oncol*. 2015 Aug;22(8):2722-
140. Van Holsbeke C, Ameye L, Testa A.C, Mascilini F, Lindqvist P, Fischerova D et al. Development and external validation of new ultrasound-based mathematical models for preoperative prediction of high-risk endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:586-595
141. Bendifallah S, Canlorbe G, Huguet F, Coutant C, Hundry D, Greasslin O et al. A risk scoring system to determine recurrence in early-stage type 1 endometrial cancer: a French multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2014 Dec;21(13):4239-45
142. Kitson SJ, Evans DG, Crosbie EJ. Identifying High-Risk Women for Endometrial Cancer Prevention Strategies: Proposal of an Endometrial Cancer Risk Prediction Model. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017 Jan;10(1):1-13. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0224. Epub 2016 Dec 13.
143. Husing A, Dossus L, Ferrari P, Tjonneland A, Hansen L, Fagherazzi G, et al. An epidemiological model for prediction of endometrial cancer risk in Europe. *European journal of epidemiology*. 2016;31:51-60.
144. Pfeiffer RM, Park Y, Kreimer AR, Lacey JV, Jr., Pee D, Greenlee RT, et al. Risk prediction for breast, endometrial, and ovarian cancer in white women aged 50 y or older: derivation and validation from population-based cohort studies. *PLoS medicine*. 2013;10:e1001492.
145. Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Scientific Reports* 2017
146. Aleksioska Papestiev I, Antovska V, Stojovski M, Janevski V. Predictive value of hypertension and diabetes indicating endometrial malignancy in postmenopausal patients with vaginal bleeding. *Physioacta Vol 10.No1.1-8*
147. Xu WH, Matthews CE, Xiang YB, Zheng W, Ruan ZX, Cheng JR, Gao Y, Shu X. Effect of adiposity and fat distribution on endometrial cancer risk in Shanghai women. *Am J Epidemiol* 2005 May 15;161(10):939-47
148. Petridou E, Belehri M, Dessypris N, et al. Leptin and body mass index in relation to endometrial cancer risk. *Ann Nutr Metab* 2002;46:147-51

149. Aune D, Rosenbalt DA, Chan DS, Vingeliene S, Abar L, Vieira AR et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2015;26:1635-38
150. Li J, Dowdy S, Tipton T, Podratz K, Lu WG, Xie X et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. *Expert Rev Mol Diagn* 2009;9:555–66.
151. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, Chang SY Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol.* 2002;86(1):28.
152. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med.* 2005;50(8):585.
153. Y. Hashiguchi, M. Kasai, T. Fukuda, T. Ichimura, T. Yasui, T. Sumi Serum CEA as a tumor marker in patients with endometrial cancer. *Europ Jour of Can, Sep2015; Vol 51, Supp 3; 2724*
154. AlHilli MM, Podratz KC, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL et al. Risk-scoring system for the individualized prediction of lymphatic dissemination in patients with endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013 Oct;131(1):103-8.
155. R. Smith Bindman, E. Weiss and V. Feldstein. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:558-565
156. 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 Jun;32(5):219-24.
157. Bano I, Akhtar Nishat, Mittal G, Arshad Z, Khalid M. A study of Endometrial Pathology by Transvaginal Color Doppler Ultrasonography and its Correlation with Histopathology in Postmenopausal Women. *Indian Medical Gazette.* 2013Apr; 147 (4): 134-139
158. Epstein E, Van Holsbeke C, Mascilini F, Mäsback A, Kannisto P, Ameye L et al. Gray scale and color Doppler ultrasound characteristics of endometrial cancer in relation to stage, grade and tumor size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:586-593
159. Sonek J, Nicolaides K. Additional first-trimester ultrasound markers. *Clin Lab Med* 2010; 30: 573–592.
160. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Guerriero S, Fischerova D, Lissoni AA, Van Holsbeke C, Fruscio R, Czekierdowski A, Jurkovic D, Savelli L, Vergote I, Bourne T, Van Huffel S, Valentin L. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 226–234.
161. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, Ajossa S, Testa AC, Guerriero S, Fruscio R, Lissoni AA, Czekierdowski A, Savelli L, Van Huffel S, Valentin L, Timmerman D. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 815–825.
162. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, Paladini D, Van Calster B, Vergote I, Van Huffel S, Valentin L. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 681–690.
163. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, Van Holsbeke C, Savelli L, Fruscio R, Lissoni AA, Testa AC, Veldman J, Vergote I, Van Huffel S, Bourne T. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010; 341: c6839.