

Zastosowanie trójwymiarowej ultrasonografii w ocenie patologii szyjki macicy u kobiet po menopauzie

Three-dimensional sonoangiography in the uterine cervix assessment in postmenopausal women

Artur Czekierdowski, Norbert Stachowicz, Jarosław Daniłoś, Jan Kotarski

Celem pracy była ocena ultrasonograficzna i charakterystyka unaczynienia szyjki macicy u kobiet po menopauzie. Grupę badaną stanowiło 38 kobiet, u których wykonano ocenę ultrasonograficzną objętości zmian szyjki macicy przy zastosowaniu oprogramowania do automatycznego pomiaru objętości brył (VOCAL, Kretztechnik, Austria). U każdej z tych kobiet zmierzono wartości indeksów unaczynienia i przepływu (VI, FI i VFI). Indeksy te oceniano przy wykorzystaniu trójwymiarowej ultrasonografii (3D USG) z opcją „power angio” Dopplera. Wyniki badania 3D USG skorelowano z wynikami badania histopatologicznego. Średnie wartości indeksów unaczynienia i przepływu u kobiet z rakiem szyjki macicy były istotnie wyższe ($P < 0,005$, test U Manna-Whitney’a) niż u kobiet ze zmianami jedynie w nabłonku (CIN I-2) i u kobiet bez zmian histologicznych w szyjce macicy. Wyniki analizy sugerują, że trójwymiarowe badanie ultrasonograficzne z uwzględnieniem analizy obecności drobnych naczyń i przepływu krwi może być włączone do wstępnej oceny szyjki macicy u kobiet po menopauzie.

Słowa kluczowe: menopauza, rak szyjki macicy, trójwymiarowa ultrasonografia, indeksy unaczynienia i przepływu

(Przegląd Menopauzalny 2003; 2:46–54)

Ultrasonografia dopochwowa, szczególnie z wykorzystaniem barwnego kodowania przepływu krwi jest coraz powszechniej wykorzystywaną metodą obrazowania narządów miednicy mniejszej u kobiet po menopauzie. W minionej dekadzie udokumentowano szeroko jej przydatność w badaniach przesiewowych, które pozwalają wstępnie zidentyfikować kobiety ze zwiększonym ryzykiem raka jajnika i endometrium [1, 2, 3]. W badaniach tych jednym z istotnych czynników jest

wykrywanie angiogenezy, czyli powstawania nowych naczyń [4, 5]. W zmianach typu CIN III i w raku inwazyjnym szyjki macicy drobne, czerwone zmiany punktowe i mozaikowe widoczne na tarczy w badaniu kolposkopowym są właśnie wykładnikiem angiogenezy [6, 7]. Ultrasonografia z obrazowaniem 3D i trójwymiarowa sonoangiografia oferują nowe możliwości diagnostyczne w wykrywaniu nawet niewielkich naczyń u kobiet z guzami macicy i jajnika. Potencjalna

I Katedra i Klinika Ginekologii, AM w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. Jan Kotarski



przydatność tej metody w ocenie naczyń szyjki macicy po menopauzie nie została do tej pory zbadana.

Powstawanie nowych naczyń w macicy i jajnikach nie występuje fizjologicznie u kobiet po menopauzie [8]. Ocena patologicznej angiogenezy w narządzie płciowym u tych kobiet może być teoretycznie potencjalnym czynnikiem prognostycznym, przydatnym w identyfikacji chorych z rozrostami nowotworowymi [9, 10, 11]. Wraz z rozwojem techniki komputerowej wprowadzono w minionej dekadzie m.in. metodę oceny przepływu naczyniowego przy pomocy Dopplera kodowanego energią, czyli sonoangiografii. Metoda ta jest również często nazywana techniką *power angio* Dopplera lub inaczej *Color Doppler Energy*. Barwne obrazowanie ruchu, czy *energii* poruszających się w naczyniach krwinek czerwonych pozwala na precyzyjne badanie przepływu krwi o szybkościach kilku mm/s. Jej najnowszym uzupełnieniem jest możliwość trójwymiarowego obrazowania naczyń, czyli tzw. *3D sonoangiografia* [2]. Umożliwia to m.in. precyzyjną ocenę przepływu w małych naczyniach w szyjce macicy. Publikacje dotyczące wykorzystania trójwymiarowej ultrasonografii w ocenie indeksów unaczynienia macicy są nieliczne. Do tej pory zaledwie dwie z nich opisują wykorzystanie metody elektronicznej oceny objętości, ale nie szyjki, a błony śluzowej trzonu macicy [12, 13]. Celem naszej pracy była ultrasonograficzna ocena unaczynienia i przepływu krwi w szyjce macicy u kobiet po menopauzie, u których w badaniu histologicznym stwierdzono zmiany dysplastyczne lub raka szyjki macicy.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 38 kobiet po menopauzie, leczonych od sierpnia 2001 r. do grudnia 2002 r. w I Katedrze i Klinice Ginekologii AM w Lublinie. U każdej pacjentki wykonano badanie ultrasonograficzne sondą dopochwową, w którym uwzględniono pomiary objętości szyjki macicy oraz przepływ w tętnicach macicznych, i nowe indeksy przepływu i unaczynienia, oceniane metodą trójwymiarowej sonoangiografii. Badania wykonano przy użyciu metody elektronicznego pomiaru objętości brył, nazywanej w skrócie VOCAL (*Virtual Organ Computer-aided Analysis*), która dostępna jest w najnowszych aparatach ultrasonograficznych Kretz (General Electric, USA). Wszystkie badania wykonano przy pomocy aparatu Kretz Voluson V730 i sondy dopochowej 5–9 MHz. Po dokładnej ocenie trzonu i szyjki macicy oraz dodatków w dwuwymiarowej prezentacji B, aktywowano tryb skanowania objętościowego. Sondę dopochową kierowano na szyjkę macicy i utrzymywano nieruchomo przez ok. 5–10 sekund i zapisywano dane objętościowe uzyskane poprzez automatyczną rotację krysz-

tałów głowicy wokół kąta 95°. Szyjkę macicy obrazowano trójwymiarowo w płaszczyźnie A, która odpowiada jej przekrojowi strzałkowemu. Pomiary wykonywano na zachowanym obrazie bryły po rotacji zeskanowanej bryły o 180° co 30°, w więc na sześciu kolejnych przekrojach. Liczba przekrojów i płaszczyzny pomiaru zostały wybrane arbitralnie, podobnie do cytowanych w piśmiennictwie [12, 14, 15]. Dane objętościowe zachowano na dysku magnetoptycznym 1,3 GB aparatu ultrasonograficznego. Podstawą pomiaru objętości przy pomocy programu VOCAL jest kombinacja danych 3D, prezentowanych jako tzw. voksele (odpowiedniki pikseli badania dwuwymiarowego 2D) i geometrycznej informacji o powierzchniach przekrojów badanej bryły. Główną zaletą tego oprogramowania jest możliwość dokładnego odwzorowania geometrii badanych powierzchni. Pierwszym etapem wykonywanych obliczeń była ocena pola powierzchni wielokątów na kolejnych przekrojach bryły. Objętość bryły obliczana jest według algorytmu opisanego wzorem:

$$\text{Objętość} = \frac{1}{2} [\sum_{i=2}^n (A_{i-1} + A_i) \cdot d_{i-1,j}]$$

We wzorze tym N jest liczbą pól powierzchni zaznaczonych ręcznie wielokątów z kolejnych przekrojów bryły, A_i jest polem powierzchni danego wielokąta mierzonego w płaszczyźnie I , a $d_{i-1,j}$ jest odległością pomiędzy płaszczyznami i oraz j . Wynik pomiaru jest podawany w ml lub cm^3 .

Oprogramowanie VOCAL umożliwia też wykorzystanie opcji 3D *power angio* Doppler, czyli sonoangiografii trójwymiarowej. Ilościowa ocena przepływu krwi w obrębie mierzonej bryły osiągana jest dzięki wykorzystaniu funkcji angiohistogramu, w której automatycznie obliczane są nowe indeksy unaczynienia i przepływu:

- indeks waskularyzacji (unaczynienia) (VI) – charakteryzujący gęstość naczyń,
- indeks przepływu (FI) – charakteryzujący intensywność przepływu krwi,
- indeks naczyniowo-przepływowy (*vascular flow index*, VFI) – oceniający równocześnie unaczynienie i perfuzję.

Indeks waskularyzacji (VI) odpowiada liczbie naczyń w badanej bryle. Wartości tego indeksu mogą mieć znaczenie w rozpoznawaniu obszarów intensywnego i słabego unaczynienia. Indeks przepływu FI charakteryzuje wysokie szybkości przepływu, typowo spotykane w przetokach tętniczo-tętniczych, które m.in. mogą częściej występować w zmianach złośliwych macicy. VFI jest połączeniem obu wymienionych indeksów. Wskaźnik ten pozwala z jednej strony na identyfikację obszarów słabego unaczynienia i niskich szybkości przepływu, a z drugiej umożliwia wykrycie intensywnego unaczynienia i wysokich szybkości przepływu krwi w innym obszarze zmiany. Wartości



Tab. I. Charakterystyka grupy badanych w ultrasonografii trójwymiarowej kobiet po menopauzie

Wynik badania histologicznego	Liczba pacjentek	Wiek	BMI	HTZ	P
bez zmian w szyjce	15	53,2±6,7	27,1±4,5	2	NS
CIN I i 2	11	52,4±4,6	26,6±3,5	1	NS
rak szyjki macicy	12	55,4±5,1	28,1±4,7	1	NS

NS – nieistotne statystycznie
Wyniki podano jako średnie ±SD

średnie uzyskane w wyniku pomiarów indeksów 3D przepływu dopplerowskiego porównano przy pomocy nieparametrycznego testu U Manna-Whitney'a. Do celów analizy badaną grupę kobiet podzielono wg wyniku badania histopatologicznego materiału uzyskanego z wyskrobin z kanału szyjki, z wycinków, bądź z usuniętej macicy. Wyodrębniono grupę pacjentek z rakiem szyjki macicy, grupę z dysplazją szyjki lekkiego i średniego stopnia (CIN I i II) oraz grupę kobiet bez zmian histologicznych w szyjce macicy. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica for Windows v. 5,0 (Statsoft Polska).

Wyniki

Wybrane cechy charakteryzujące badaną grupę 38 kobiet przedstawiono w tab. I.

Średni wiek całej badanej grupy kobiet wynosił 54,3±6,2 lat (zakres 49–78 lat), a średnia liczba lat od menopauzy 7,5 (zakres 1–26 lat) roku. Nie stwierdzono istotnych różnic we wskaźniku BMI, częstości przyjmowania HTZ, ani w liczbie lat które upłynęły od menopauzy w badanych podgrupach kobiet. U 12 kobiet stwierdzono raka szyjki macicy, wszystkie z nich były w stopniu Ib lub IIa i zostały zakwalifikowane do operacji radykalnej. Zmiany dysplastyczne typu CIN

1-2 stwierdzono u 11 kobiet. Piętnaście kobiet nie miało zmian patologicznych w wyniku badania mikroskopowego szyjki macicy. Nie stwierdzono przypadków zmian typu CIN 3, czyli przypadków raka przedinwazyjnego w badanej grupie kobiet. Wyniki badania ultrasonograficznych indeksów unaczynienia w grupach pacjentek w zależności od rozpoznania histopatologicznego przedstawiono w tab. II. Wartości badanych wskaźników VI, FI i VFI wahały się w szerokim zakresie. Różnice w średnich pomiędzy grupą kobiet z rakiem szyjki, a grupami ze zmianami jedynie w nabłonku szyjki oraz grupie kobiet bez zmian patologicznych okazały się istotne statystycznie ($p < 0,005$ w obu przypadkach). Średnie wartości indeksów unaczynienia i przepływu w grupach kobiet z dysplazją lekkiego stopnia i w grupie kobiet bez zmian mikroskopowych w szyjce macicy nie różniły się istotnie. Badanie indeksów przepływu w tętnicy macicznej nie przyniosło dodatkowych informacji różnicujących rodzaj patologii w szyjce macicy (ryc. 1.–4.).

Omówienie

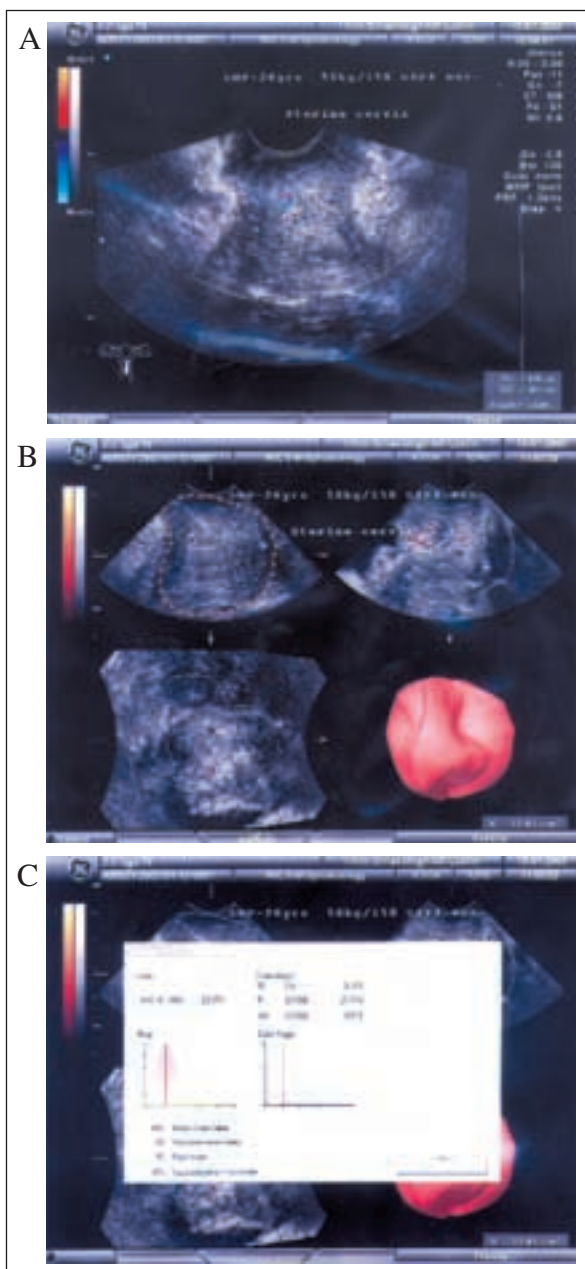
W pracy przedstawiono wyniki wstępnej analizy zależności pomiędzy ultrasonograficznie zmierzoną objętością i indeksami unaczynienia i przepływu w szyjce macicy u kobiet po menopauzie. Uzyskane

Tab. II. Wyniki pomiarów indeksów przepływu naczyniowego w szyjce macicy wykonanych przy pomocy trójwymiarowej ultrasonografii w badanej grupie kobiet po menopauzie

Rozpoznanie histopatologiczne	Indeks unaczynienia VI	Indeks przepływu FI	Indeks przepływowo-naczyniowy VFI	P
bez zmian w szyjce macicy	1,328±0,497	3,734±6,520	1,117±0,827	NS
CIN 1–2	2,636 ± 5,214	5,128 ± 4,197	2,643±1,325	NS
rak inwazyjny szyjki	19,657± 9,238	22,786±10,485	15,435±4,112	0,0044*

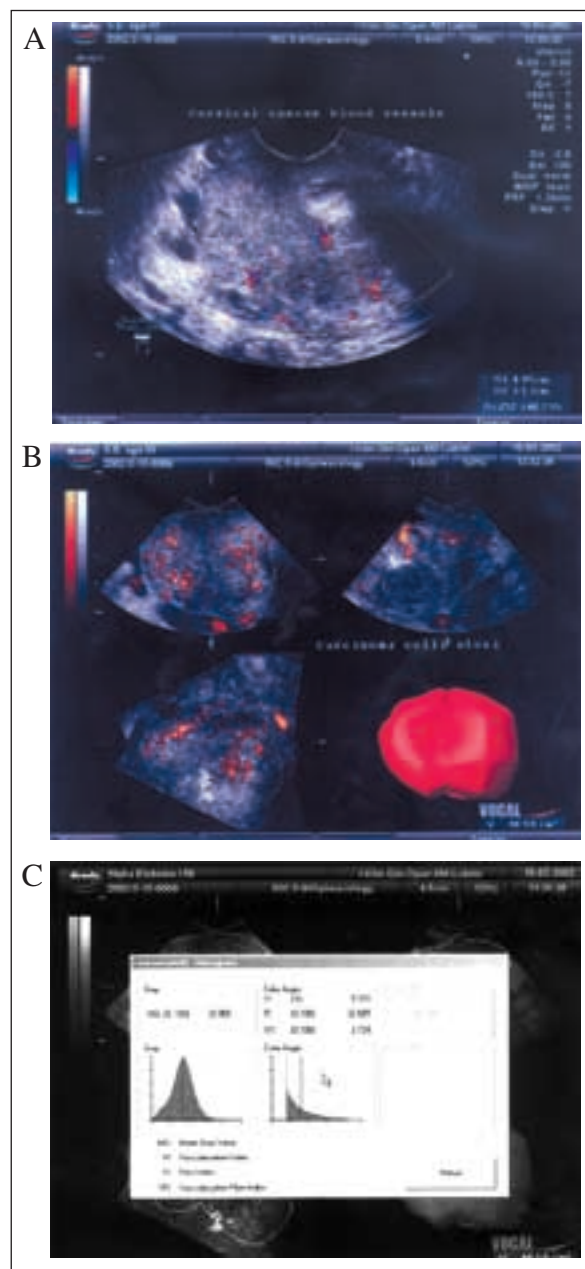
NS – nieistotne statystycznie
Wyniki podano jako średnią ±SD
** w porównaniu do grupy bez zmian w szyjce macicy*





Ryc. 1. Przykład badania sonoangiograficznego 3D u kobiety, 26 lat po menopauzie, bez zmian w badaniu mikroskopowym szyjki macicy. Objętość szyjki zmierzona przy pomocy programu VOCAL wynosi 33,61 cm³. Wartości indeksów VI, FI, i VFI wynoszą odpowiednio: 0,345; 21,110 i 0,073, co wskazuje na niewielką liczbę naczyń i słaby przepływ w atroficznej szyjce macicy

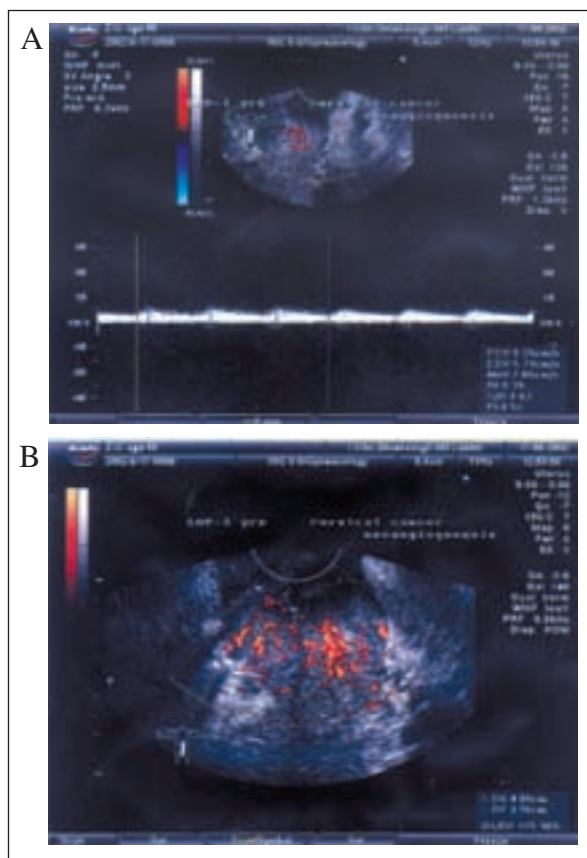
wyniki wskazują, że u badanych kobiet z inwazyjnym rakiem szyjki można wykazać istotne statystycznie zwiększenie liczby naczyń w szyjce macicy, w porównaniu do kobiet bez rozrostu nowotworowego. Zbyt mała liczba chorych z wczesnymi postaciami raka



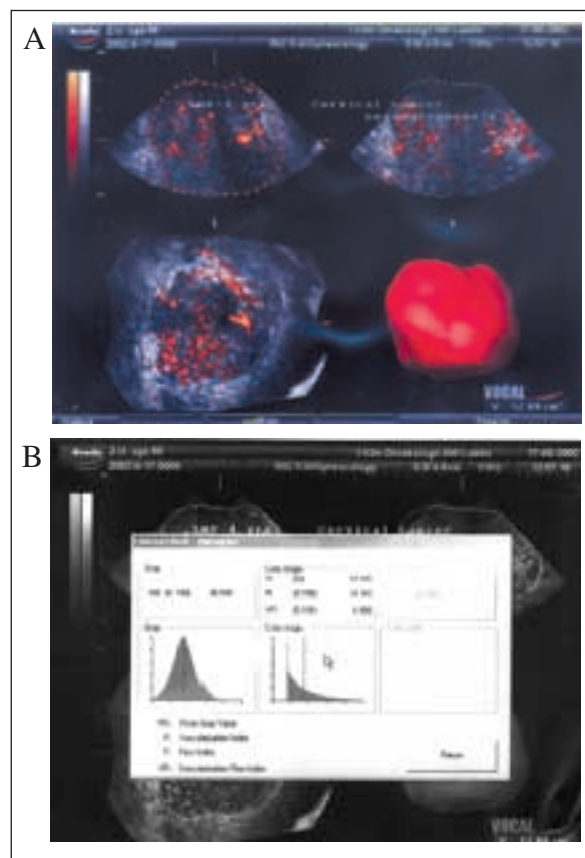
Ryc. 2. Przykład pomiaru objętości zmiany w szyjce macicy u 50-letniej kobiety, w 2 lata po menopauzie. Skąpe unaczynienie zmiany widoczne w badaniu z kolorowym Dopplerem (panel A), pomiar objętości zmiany przy zastosowaniu programu VOCAL 3D (panel B) oraz angiohistogram (panel C), który wskazuje na stosunkowo słabe unaczynienie nowotworu VI=8,333; FI=32,689 oraz VFI= 2,724

szyjki macicy nie upoważnia jeszcze do wyciągania wiążących wniosków, ale wskazuje na możliwe kierunki dalszych poszukiwań nowych sposobów wstępnej przedoperacyjnej charakterystyki rozrostów nowotworowych w szyjce. Porównanie naszych wyników





Ryc. 3. Przykład badania sonoangiograficznego w raku szyjki u 55-letniej kobiety, 4 lata po menopauzie. Typowy dla neoangiogenezy niskooporowy ($RI=0,39$, $PI=0,51$) przepływ naczyniowy widoczny w badaniu ze spektralnym i kolorowym Dopplerem (panel A), obfita neoangiogeneza w badaniu 2D *power angio* Doppler (B)



Ryc. 4. Unaczynienie raka szyjki macicy u tej samej kobiety badanej w 3D sonoangiografii. Chaotycznie ułożone drobne naczynia raka widoczne w 3 prostopadłych płaszczyznach. Neoangiogeneza znajduje potwierdzenie po zmierzeniu objętości guza przy pomocy programu VOCAL (panel A) i wykorzystaniu opcji angiohistogramu (panel B). Wartości indeksów naczyniowych wynoszą: $VI=18,935$; $FI=34,360$ oraz $VFI=6,506$

z innymi pracami nie jest jeszcze możliwe, gdyż publikacje dotyczące przydatności ultrasonografii trójwymiarowej i komputerowej analizy unaczynienia zmian w narządzie płciowym kobiet są do tej pory nieliczne. Prace te dotyczą głównie trójwymiarowej oceny objętości endometrium i pęcherzyków jajnikowych [6, 16]. Osobnym problemem jest powtarzalność uzyskanych pomiarów, zmienność pomiędzy badającymi oraz kwestia czułości detekcji przepływu zależna od rodzaju zastosowanego systemu ultrasonograficznego, oprogramowania i doświadczenia badającego [17, 18].

Pomimo tych ograniczeń badania 3D wstępne wyniki badań innych autorów są interesujące. Chou i wsp. [14] wykazali, że pomiary objętości szyjki macicy wykonane przy pomocy ultrasonografii trójwymiarowej korelowały lepiej z objętością zmian w szyjce ocenianej histopatologicznie w porównaniu do pomiarów uzyskanych z prostopadłych płaszczyzn

w ultrasonografii dwuwymiarowej. Suren i wsp. [19] badając metodą 3D *Color Power Angio* (aparat ATL HDI) grupę 8 chorych z rakiem szyjki stwierdzili różnice w architekturze naczyń szyjki, w porównaniu do kontrolnej grupy kobiet ze zmianami niezłośliwymi szyjki macicy. W innej badanej przez nich grupie kobiet zmiany zapalne i nasilony przepływ krwi obserwowany w badaniu 3D CPA powodowały trudności diagnostyczne w różnicowaniu nowotworu ze zmianami niezłośliwymi.

Przydatność ultrasonografii dwuwymiarowej nawet z wykorzystaniem kolorowego Dopplera w diagnostyce raka szyjki macicy jest ciągle ograniczona [20, 21]. W przeciwieństwie do wykrywania wczesnych postaci raka jajnika i endometrium, rola współczesnych metod obrazowania u chorych na raka szyjki macicy nie polega na wykazaniu obecności guza. W tym celu wystarczająco skuteczne są inne metody diagnostyczne, takie



jak badanie kliniczne, cytologia i biopsja [15, 16, 22]. Zadaniem metod obrazowania jest precyzyjne określenie obszaru zajętego przez nowotwór, co pozwoli wybrać optymalną w danym przypadku metodę leczenia. I tak, u kobiet z rakiem szyjki w stopniu I zaawansowania klinicznego, przy rozmiarach guza <2 cm nie jest zwykle potrzebne obrazowanie zmiany, jeżeli tylko chora może być dokładnie zbadana klinicznie [16, 22]. O ile jednak istnieją wątpliwości, to wydaje się, że można wykorzystać ultrasonografię dopochwową i obrazowanie trójwymiarowe jako metodę wstępnej oceny przed ewentualnych skierowaniem chorej na badanie w tomografii rezonansu magnetycznego [15]. Metoda ta ma znacznie wyższą niż ultrasonografia i tomografia komputerowa dokładność diagnostyczną, ale jest jednocześnie znacznie droższa i dla kobiet po leczeniu raka szyjki nie jest zazwyczaj dostępna ambulatoryjnie. Niezwykle interesującą możliwością potencjalnego zastosowania precyzyjnej oceny unaczynienia i przepływu krwi jest monitorowanie remisji zmian miejscowych po leczeniu chirurgicznym lub chemioterapią [21] kobiet z rakiem szyjki macicy. Jedną z takich prób podjęto ostatnio, wykorzystując nową metodę zahamo-

wania angiogenezy nowotworowej w szyjce macicy przy pomocy specyficznego inhibitora [23]. Pomimo stosunkowo jeszcze małej badanej grupy kobiet sądzimy, że nasze wstępne wyniki przyczynią się do dalszych poszukiwań sposobów lepszej przedoperacyjnej diagnostyki zmian nowotworowych w szyjce macicy u kobiet po menopauzie.

Wnioski

1. Ocena szyjki macicy przy pomocy sondy dopochwowej powinna być uwzględniana w badaniach ultrasonograficznych narządu płciowego kobiet po menopauzie.
2. Przepochwowa trójwymiarowa ocena przepływu krwi w naczyniach szyjki macicy u kobiet po menopauzie może być wartościowym uzupełnieniem badania ultrasonograficznego wykonywanego w celach oceny zaawansowania guzów szyjki macicy.

Praca finansowana z grantów DS 119/2002 i DS 119/2003 dla AC i NS

Summary

Objectives: The aim of our paper was to study the usefulness of new three-dimensional blood flow indices in the vascularity assessment of cervical cancer in postmenopausal women.

Material and methods: We have assessed 38 women with 3D transvaginal probe and automatic volume measurement (VOCAL) using Voluson V730 scanner (Kretztechnik, Austria). Uterine artery blood flow and uterine cervix vascularity indices (vascular index, VI, flow index FI and vascularity-flow index VFI) were measured in all women. All ultrasound measurements were verified by histology. Study group included women with cervical carcinoma, women with cervical intraepithelial neoplasia CIN 1-2 and women with no histological changes found in D&C or hysterectomy specimens.

Results: Mean age of the studied group was 54.3 ± 6.2 years (range 49–78 years). There were no differences in HRT use, BMI values and years after menopause in the studied subgroups of patients which included 15 women with normal cervix, 11 had CIN 1–2 lesions and 12 had cervical cancer, FIGO stage Ib–IIa. 3D power Doppler sonography revealed that chaotic blood vessel arrangement and tortuous blood vessel network was characteristic for women with cervical cancer in most cases. There were significant differences in means of cervical blood flow and vascularity indices between women with cervical cancer and two other study subgroups (both $p < 0.005$). In contrast, there were no significant differences in mean values of Doppler blood flow indices measured in uterine artery.

Conclusion: We conclude that uterine cervix should be assessed during transvaginal sonography. Three-dimensional sonography with 3D blood flow indices measurements might be used to better characterize cervical cancer vascularity in postmenopausal women.

Key words: postmenopausal women, uterine cervix, 3D sonography, vascular blood flow indices



Piśmiennictwo:

1. Czekierdowski A, Kotarski J. Zastosowanie trójwymiarowej ultrasonografii i sonoangiografii 3D oraz kontrastu ultrasonograficznego w diagnostyce różnicowej guzów przydatkowych u kobiet po menopauzie. *Przegl Menop* 2002; 1: 17-23.
2. Kurjak A, Kupesic S, Breyer B, et al. *The assessment of ovarian tumor angiogenesis: what does three-dimensional power Doppler add?* *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 136-46.
3. Stachowicz N, Czekierdowski A, Bednarek W, Kotarski J. Zastosowanie trójwymiarowej ultrasonografii w ocenie objętości błony śluzowej macicy u kobiet z krwawieniami z jamy macicy *Gin Pol* 2002; 11: 1056-61.
4. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. *Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia.* *Nature* 1989; 339: 58-61.
5. Folkman J. *What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent?* *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 4-6.
6. Abulafia O, Triest W, Sherer D. *Angiogenesis in squamous cell carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the uterine cervix.* *Obstet Gynecol* 1996; 88: 927-32.
7. Tjama W, Sonnemans H, Weyler J, et al. *Angiogenesis in cervical intraepithelial neoplasia and the risk of recurrence.* *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 554-9.
8. Obermair A, Wanner C, Bigli S, et al. *Tumor angiogenesis in stage IB cervical cancer: correlation of microvessel density and survival.* *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 314-9.
9. Blood CH, Zetter BR. *Tumor interactions with the vasculature: angiogenesis and tumor metastasis.* *Biochim Biophys Acta* 1990; 1032: 89-118.
10. Bremner GL, Tiebosch AT, van der Putten H, et al. *Tumor angiogenesis: An independent prognostic parameter in cervical cancer.* *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 126-31.
11. Weidner N. *The relationship of tumor angiogenesis and metastasis with emphasis on invasive breast cancer.* W: *Advances in pathology*, Chicago: Mosby-Year Book, 1992; 5: 101-22.
12. Bordes A, Bory AM, Benchaib M, et al. *Reproducibility of transvaginal three-dimensional endometrial volume measurements with virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) during ovarian stimulation.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 76-80.
13. Lee A, Sator M, Kratochwil A, et al. *Endometrial volume change during spontaneous menstrual cycles: Volumetry by transvaginal three-dimensional ultrasound.* *Fertil Steril* 1997; 68: 831-5.
14. Chou CY, Hsu KF, Wang ST, et al. *Accuracy of three-dimensional ultrasonography in volume estimation of cervical carcinoma.* *Gynecol Oncol* 1997; 66: 89-93.
15. Spaczyński M. *Rak szyjki macicy.* W: *Onkologia ginekologiczna.* Red. M. Spaczyński, Urban & Partner Wrocław 1997: 127-9.
16. Burghardt E, Pickel H, Haas J, Lahousen M. *Prognostic factors and operative treatment of stage IB to IIB cervical cancer.* *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 988-96.
17. Raine-Fenning N, Campbell B, Collier J, et al. *The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 69-75.
18. Riccabona M., Nelson TR, Pretorius DH, et al. *Distance and volume measurement using three-dimensional ultrasonography.* *J Ultrasound Med.* 1995; 14: 881-6.
19. Suren A, Osmer R, Kuhn W. *3D Color Power Angio imaging: a new method to assess intracervical vascularisation in benign and pathological conditions.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 133-7.
20. Breyer B, Despot A, Predanic M, Judin S. *Characteristics of blood flow in cancer of the uterine cervix.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 268-70.
21. Greco P, Cormio G, Vimercati A, et al. *Transvaginal color Doppler sonography in predicting the response to chemotherapy in advanced cervical cancer.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 49-52.
22. van Bommel PFJ, van Lindert ACM, Kock HCLV, Leers WH, Neijt JP. *A review of prognostic factors in early stage carcinoma of the cervix (FIGO IB and IIA) and implication for treatment strategy.* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26: 69-84.
23. Kudelka AP, Verschraegen CF, Loyer E. *Complete remission of metastatic cervical cancer with the angiogenesis inhibitor TNP-470.* *N Engl J Med* 1998; 338: 991-2.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. Jan Kotarski
I Klinika Ginekologii AM w Lublinie
ul. Staszica 16
20-081 Lublin

