

La valutazione isteroscopica della cavità uterina e dell'endometrio in perimenopausa

Giampietro Gubbini¹, Daniela Nascetti¹, Elena Marra²

¹CASA DI CURA MADRE FORTUNATA TONILOLO BOLOGNA,

²DIPARTIMENTO DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA POLICLINICO S.ORSOLA-MALPIGHI, UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

PREMESSA

La perimenopausa rappresenta quella fase della vita della donna che comprende la transizione menopausale e termina dopo 12 mesi dall'ultima mestruazione, ed è di durata variabile (>4 anni) (1). Tale fase è caratterizzata da una condizione di subfertilità e instabilità endocrina dell'ovaio, in cui si evidenzia una fluttuazione dei livelli di FSH ed estradiolo, associata ad anovulazione, fino a raggiungere livelli di FSH aumentati e di estradiolo ridotti.

IL QUADRO MESTRUALE E IL SANGUINAMENTO UTERINO ANOMALO

Come conseguenza di questo quadro ormonale, da un punto di vista clinico la perimenopausa è caratterizzata da una lunghezza variabile del ciclo (irregolarità mestruale), successivamente da amenorrea ≥ 60 giorni fino al raggiungimento della menopausa (amenorrea ≥ 12 mesi).

Il flusso mestruale abbondante, inteso come sanguinamento uterino eccessivo e prolungato a intervalli irregolari e/o frequenti, interessa fino al 24% delle donne in età compresa tra 40 e 50 anni (2). Le cause possono essere varie, di tipo organico (polipi, miomi sottomucosi, fibromatosi, adenomiosi, iperplasia, neoplasia) e/o disfunzionali (da cicli anovulatori), o sistemiche (emopatie, tireopatia, patologie epatiche). I sanguinamenti uterini disfunzionali, frequenti nelle donne in premenopausa, sono dovuti a cicli per lo più anovulatori, che determinano una situazione di iperestrogenismo relativo. La stimolazione estrogenica persistente, non controbilanciata adeguatamente dall'effetto del progesterone, determina una continua spinta proliferativa in assenza di differenziazione a carico dell'endometrio, rendendolo di aspetto proliferativo prolungato e disordinato, fino a quadri di iperplasia semplice e complessa, con o senza atipie. Tali alterazioni strutturali, in particolare quelle con atipie, rappresentano notoriamente i precursori dell'adenocarcinoma endometrioidale dell'endometrio, di tipo I e ormono-dipendente. Questo tipo di tumore insorge appunto nell'ambito di un endometrio iperplastico da iperestrogenismo, a differenza del tumore di tipo II, non ormono-dipendente, che insorge nel contesto di un endometrio atrofico, tipicamente dell'età postmenopausale, di diverso istotipo (carcinoma a cellule chiare, sieroso-papillifero o endometrioidale G3), a pro-

gnosi nettamente peggiore.

Donne in perimenopausa che presentino sanguinamenti uterini anomali necessitano di un adeguato inquadramento diagnostico, che miri in prima istanza ad escludere una gravidanza e una patologia neoplastica, e secondariamente a individuare la causa del sanguinamento.

LISTEROSCOPIA

Tra le indagini strumentali disponibili l'isteroscopia occupa senza dubbio una posizione rilevante, poiché è un esame endoscopico, utilizzato a scopo sia diagnostico che terapeutico, che consente la visualizzazione diretta del canale cervicale e della cavità uterina.

Nel panorama strumentale isteroscopico si collocano diversi tipi di isteroscopi con una serie di strumenti operativi, meccanici ed elettrificati (mono- e bi-polari), che consentono di personalizzare il trattamento nella maniera più appropriata per ciascuna paziente.

Gli isteroscopi diagnostici, introdotti negli anni '80 con diametro di 5 mm e con l'utilizzo di CO₂ come mezzo di distensione, hanno permesso la possibilità di eseguire l'esame a livello ambulatoriale, in modo atraumatico e quindi con minimo discomfort per la paziente.

Negli anni '90 l'introduzione sul mercato di ottiche miniaturizzate ed isteroscopi operativi col diametro esterno di 5 mm, ha permesso la diffusione di procedure chirurgiche ambulatoriali senza ricorrere a premedicazione o anestesia. Il concetto di "See&Treat" è diventato da allora patrimonio culturale dei ginecologi endoscopisti, diffondendosi in tutto il mondo. Queste procedure hanno consentito una notevole riduzione dei ricoveri chirurgici nelle pazienti precedentemente indirizzate al trattamento chirurgico resettoscopico. Oltre ad una notevole riduzione del discomfort, tutto ciò ha comportato un notevole risparmio in termini di risorse economiche.

Il Miniretettore da 16 Fr a flusso continuo ha ampliato ulteriormente le possibilità chirurgiche ambulatoriali, permettendo di trattare adeguatamente a livello office la maggior parte delle patologie endocavitari normalmente gestite con strumenti di 9 mm. La possibilità di eseguirla in vaginoscopia, senza dilatazione del canale cervicale, riduce significativamente le complicanze che la chirurgia resettoscopica può riservare.

L'isteroscopia riveste quindi un ruolo fondamentale nella diagnosi di patologie endouterine dal momento che, rispetto all'esame ecografico transvaginale e alla sonoisterografia, consente la visualizzazione diretta della cavità uterina e lo studio orientato o mirato dell'endometrio tramite biopsia ed esame istologico. Ciò nonostante, in realtà, a differenza dei lavori scientifici degli ecografisti riportati in letteratura, sono pochi quelli pubblicati da endoscopisti che hanno valutato l'accuratezza diagnostica dell'isteroscopia nelle donne con sanguinamenti uterini anomali nell'età fertile avanzata e nella transizione menopausale (3, 4).

In considerazione dell'affidabilità diagnostica dell'indagine isteroscopica, della buona accettabilità da parte delle pazienti e dell'aumentata incidenza di patologie endocavitari in età climaterica, l'indagine isteroscopica rappresenta un momento fondamentale nella valutazione delle pazienti metrorragiche in questa fascia di età.

Inoltre, un adeguato approfondimento diagnostico diventa obbligatorio in epoca postmenopausale, quando al decremento della patologia disfunzionale benigna fa riscontro un aumento di patologia maligna e potenzialmente maligna; in questi casi l'esecuzione tempestiva dell'isteroscopia può condurre ad una diagnosi precoce e ad un più corretto ed adeguato trattamento terapeutico.

Quadri isteroscopici endometriali in perimenopausa

- I. Endometrio normale
- II. Endometrio disfunzionale
- III. Patologia organica benigna
- IV. Patologia maligna

Descrizione dei quadri isteroscopici

L'endometrio atrofico è caratterizzato da una mucosa endometriale sottile e da una rete vascolare capillare superficiale.

Nell'ambito della patologia organica benigna i polipi endometriali possono essere sessili o peduncolati, singoli o multipli. Appaiono lisci e ben delimitati, rivestiti da endometrio con caratteristiche simili a quelli della restante mucosa, di consistenza molle. I miomi, sia a sviluppo endocavitario che parzialmente sottomucosi, presentano superficie liscia o plurilobulata, di consistenza dura e sono ricoperti da endometrio sottile, madreperlaceo e solcato da grossi vasi. Da alcuni anni viene utilizzata una classificazione isteroscopica per i miomi: miomi G0, totalmente sottomucosi; miomi G1, endocavitari > 50%; miomi G2, endocavitari < 50%).

Le lesioni **iperplastiche tipiche** sono caratterizzate da uno spessore aumentato e disomogeneo dell'endometrio, con affollamento di sbocchi ghiandolari e vascolarizzazione spiccata. La **patologia maligna** endometriale mostra la presenza di vegetazioni endocavitari a superficie irregolare con zone necrotiche, friabili, facilmente sanguinanti e vascolarizzazione accentuata irregolare. L'architettura endocavitaria è completamente sovvertita: in questi casi l'isteroscopia consente anche di poter effettuare una mappa topografica dell'estensione della lesione sia all'interno della cavità uterina che del canale cervicale, di eseguire un prelievo biotipico adeguato necessaria per una corretta diagnosi istologica.



Fig 1 - Cavità uterina normoconformata con endometrio ipotrofico.



Fig 2 - Polipo endometriale



Fig. 3 - Mioma sottomucoso



Fig. 4 - Miomectomia resettoscopica

CASISTICA

Come riportato nella casistica personale di Gubbini-Mazzon (5), nella metà dei casi di menorragia in donne di età compresa tra i 40 e i 50 anni l'isteroscopia evidenzia un quadro isteroscopico negativo, mentre le patologie endocavitarie più riscontrate sono i miomi sottomucosi o, più generalmente, la fibromatosi e i polipi endometriali nel 22% e nel 17% dei casi, rispettivamente, a seguire le lesioni iperplastiche tipiche (9%) e le lesioni endometriali atipiche nell'1%.

Se da un lato l'individuazione di lesioni organiche, quali polipi e miomi, può risultare piuttosto semplice, dall'altro la diagnosi differenziale tra iperplasia e cancro endometriale non è sempre facile né immediata. Per quanto purtroppo ancora largamente utilizzati, la dilatazione e il curettage (D&C) o la biopsia eseguita alla cieca sono meno accurati della biopsia endometriale orientata, eseguita dopo visione isteroscopica, o, meglio, mirata, eseguita sotto diretta visualizzazione isteroscopica della cavità uterina. Infatti, quadri di iperplasia con atipie possono includere uno o più foci coesistenti di carcinomi endometriale fino a circa un terzo (33%, range 16-50%) dei casi (6-18). L'individuazione di tali focolai può sfuggire in caso di D&C o di biopsia alla cieca senza aver visualizzato la cavità uterina, con una percentuale di falsi negativi del 25%.

Donne in terapia con tamoxifene

La valutazione isteroscopica dell'endometrio è indubbiamente utile anche nelle donne in terapia con tamoxifene che, peraltro, sono di frequente in età perimenopausale.

La visualizzazione della cavità uterina mediante isteroscopia prima dell'inizio della terapia può essere d'ausilio per identificare le donne che possono risultare più esposte al rischio carcinogenetico del tamoxifene.

Sebbene nelle donne con sanguinamenti uterini anomali, in corso di terapia con tamoxifene, la valutazione endometriale con isteroscopia e prelievo biotico con esame istologico siano mandatori per riconoscere precocemente e ridurre l'incidenza di cancro endometriale avanzato, per lo screening di donne asintomatiche alcuni autori promuovono di routine l'esame ecografico e la biopsia endometriale (19-21). Tuttavia, l'ecografia transvaginale presenta un'alta percentuale di falsi positivi

e non è accurata nell'individuare lesioni iperplastiche e polipi endometriali. Pertanto, è ragionevole sottoporre tali donne a isteroscopia, da ripetere, in caso di esame negativo e assenza di sanguinamenti uterini anomali, dopo 24 mesi. In donne asintomatiche con ispessimento endometriale ≥ 8 mm l'isteroscopia può sicuramente essere dirimente nel distinguere i polipi dalle lesioni tumorali (22-23)



Fig. 5 - Adenocarcinoma e polipo peri-ostiale



Fig. 6 - Adenocarcinoma endometriale

CONCLUSIONI

L'integrazione dell'ecografia ginecologica transvaginale e dell'isteroscopia consente un corretto inquadramento diagnostico nelle donne in perimenopausa con sospetta patologia endocervicale e/o endometriale.

L'isteroscopia riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi di patologie endouterine dal momento che, rispetto all'esame ecografico transvaginale e alla sonoisterografia, consente la visualizzazione diretta della cavità uterina e lo studio orientato o mirato dell'endometrio tramite biopsia ed esame istologico. Gli attuali isteroscopi diagnostici determinano un minimo di discomfort con possibilità di un loro corretto utilizzo a livello ambulatoriale. Il Miniretettore da 5 mm. a flusso continuo ha ampliato ulteriormente le possibilità chirurgiche ambulatoriali senza ricorrere nella maggior parte dei casi a premeditazione o anestesia permettendo di trattare adeguatamente a livello office la maggior parte delle patologie endocavitarie.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril.* 2012 Apr;97(4):843-51. Epub 2012 Feb 16.
2. Donnez J. Menometrorrhagia during the premenopause: an overview. *Gynecol Endocrinol.* 2011 Dec;27 Suppl 1:1114-9. Review. Erratum in: *Gynecol Endocrinol.* 2012 Feb;28(2):156.
3. Soguktas S, Cogendez E, Kayatas SE et al. Comparison of saline infusion sonohysterography and hysteroscopy in diagnosis of premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Mar;161(1):66-70. Epub 2011 Dec 10.
4. Dueholm M, Lundorf E, Olesen F. Imaging techniques for evaluation of the uterine cavity and endometrium in premenopausal patients before minimally invasive surgery. *Obstet Gynecol Surv.* 2002 Jun;57(6):388-403.
5. Gubbini G, Mazzon I, Morricone D et al. Diagnostica isteroscopica nelle metrorragie in climaterio. *Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia. Congresso Nazionale della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia.* Milano, 20-23 Settembre 1998; 177-181
6. Gusberg SB, Kaplan AL. Precursors of corpus cancer. iv. adenomatous hyperplasia as stage 0 carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 1963 Nov 1;87:662-78. No abstract available

7. Tavassoli F, Kraus FT. Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am J Clin Pathol.* 1978 Nov;70(5):770-9.
8. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer.* 1982 Jun 15;49(12):2547-59.
9. King A, Seraj IM, Wagner RJ. Stromal invasion in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 May 1;149(1):10-4.
10. Lambert B, Muteganya D, Lepage Y et al. Complex hyperplasia of the endometrium. Predictive value of curettage vs. hysterectomy specimens. *J Reprod Med.* 1994 Aug;39(8):639-42.
11. Widra EA, Dunton CJ, McHugh M et al. Endometrial hyperplasia and the risk of carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 1995 May;5(3):233-235.
12. Xie X, Lu WG, Ye DF et al. The value of curettage in diagnosis of endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2002 Jan;84(1):135-9.
13. Agostini A, Cravello L, Shojai R et al. Risk of finding an endometrial cancer when atypical hyperplasia was incidentally diagnosed on hysteroscopic resection products. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Jun 10;103(1):58-9.
14. Bilgin T, Ozuysal S, Ozan H et al. Coexisting endometrial cancer in patients with a preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004 Jun;30(3):205-9.
15. Merisio C, Berretta R, De Ioris A et al. Endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Sep 1;122(1):107-11.
16. Shutter J, Wright TC Jr. Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2005 Oct;24(4):313-8.
17. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2006 Feb 15;106(4):812-9.
18. Garuti G, Mirra M, Luerti M. Hysteroscopic view in atypical endometrial hyperplasias: A correlation with pathologic findings on hysterectomy specimens. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006 Jul-Aug;13(4):325-30.
19. Giorda G, Crivellari D, Veronesi A et al. Comparison of ultrasonography, hysteroscopy, and biopsy in the diagnosis of endometrial lesions in postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 975-980
20. Timmerman D.; Deprest .I.; Bourne T. et al. A randomized trial on the use of ultrasonography or office hysteroscopy for endometrial assessment in postmenopausal patients with breast cancer who were treated with tamoxifen . *Am J Obstet Gynecol* 1998 179:62-70
21. Garuti G, Cellani F, Grossi F et al. Saline Infusion Sonography and Office Hysteroscopy to Assess Endometrial Morbidity Associated with Tamoxifen Intake. *Gynecologic Oncology* 2002;86, 323-329.
22. Franchi M, Ghezzi F, Donadello M et al. Endometrial Thickness in Tamoxifen-Treated Patients: An Independent Predictor of Endometrial Disease. *Obstet Gynecol* 1999;93:1004-8
23. Vosse Renard F, Coibion M et al. Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen. The case for less intensive monitoring. *Eur J of Obstetrics & Gynecology and reproductive biology* 2002; 101: 58-63