

# Iperplasia ed atipie endometriali come causa di sanguinamento uterino anomalo durante la transizione menopausale

Andrea Giannini, Ilaria Catambrone, Marta Caretto, Paolo Mannella, Tommaso Simoncini

DIVISIONE DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA I UNIVERSITARIA,  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UNIVERSITÀ DI PISA, PISA

## ABSTRACT

{ITA} I sanguinamenti uterini anomali (Abnormal Uterine Bleeding, AUB) sono un disturbo molto comune, possono dipendere da varie cause e hanno molteplici fattori di rischio, legati soprattutto all'età della donna.

Durante l'età riproduttiva, gli AUB possono essere causati da gravidanza, aborto, gravidanza ectopica, disordini ormonali, polipi endometriali o cervicali o, più raramente, iperplasia o carcinoma endometriali. Dopo la menopausa i polipi e l'atrofia endometriali sono la causa più comune di AUB. Infine, l'iperplasia endometriale, con o senza atipia, e il carcinoma endometriale rappresentano cause meno frequenti di AUB, tuttavia pur essendo cause meno frequenti si configurano come problematiche potenzialmente più rilevanti per la salute della donna. La Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) ha sviluppato due sistemi classificativi che consentono di standardizzare la definizione e la nomenclatura e di suddividere in categorie in base all'eziologia. Per pianificare correttamente la gestione clinica è fondamentale una diagnosi istologica, per cui si ricorre solitamente a revisioni strumentali della cavità uterina per ottenere un vasto campionamento endometriale o biopsie endometriali. La biopsia può essere effettuata usando la tecnica della "punch biopsy", con cui è possibile rimuovere piccole porzioni di tessuto ma non effettuare una biopsia mirata della lesione. La tecnica più sensibile, specifica e precisa e che consente di ridurre la necessità di ecografie e visite di controllo è però la biopsia mirata sotto guida isteroscopica. La conoscenza dei fattori di rischio paziente-specifici, dell'incidenza di AUB dovuti a iperplasia ed atipie endometriali, dell'approccio diagnostico e dei programmi terapeutici più adeguati e innovativi per la donna durante la transizione menopausale; rappresenta un percorso diagnostico-terapeutico da intraprendere in modo tempestivo ed appropriato al fine di poter prevenire l'eventuale progressione neoplastica delle lesioni, durante questo particolare e delicato momento della vita della donna.

{ENG} The abnormal uterine bleeding (AUB) is a common disorder that can have a wide range of risk factors, particularly in relation to a woman's age, as well as a wide range of causes. They can be brought on by endometrial or cervical polyps, hormonal imbalances, ectopic pregnancies, miscarriages, ectopic pregnancy, hormonal disorders, and, less frequently, endometrial hyperplasia or carcinoma during the reproductive years. Instead, endometrial atrophy and polyps are the most frequent causes of abnormal uterine bleeding after menopause. Less frequently occurring but more harmful to women's health are endometrial hyperplasia, with or without atypia, and endometrial carcinoma. The International Federation of Gynecology and Obstetrics has created two classification systems that permit standardization of nomenclature and definitions as well as categorization based on etiology.

A histological diagnosis, typically obtained through endometrial biopsies or, if necessary, through additional invasive investigations, is necessary to properly plan clinical management. The biopsy can be carried out using the punch biopsy technique, which allows for the removal of small amounts of tissue without performing a targeted biopsy of the lesion. The targeted biopsy under hysteroscopic guidance, however, is the most sensitive, particular, and precise technique that minimizes the need for ultrasound scans and follow-up appointments. The knowledge of patients specific risk factors for AUB due to endometrial hyperplasia and atypia, the proper and novel diagnostic and therapeutic approaches and programs, for the women who are experiencing the menopausal transition is mandatory for the correct management of these complex patients.

Moreover, the proper and rapid assessment of these symptoms is critical to prevent the possible neoplastic progression of precancerous endometrial lesions.

## 1. INTRODUZIONE

I sanguinamenti uterini anomali (Abnormal Uterine Bleeding: AUB) sono un disturbo molto comune definito come un sanguinamento abbondante o intermestruale durante l'età riproduttiva [1], o un qualsiasi tipo di sanguinamento uterino dopo la menopausa. Colpiscono circa 4-11% di donne in post-

menopausa e l'incidenza sembra essere inversamente proporzionale all'epoca di insorgenza della menopausa, infatti, la probabilità di avere AUB decresce con l'avanzare dell'età [1]. Nella maggior parte dei casi i sanguinamenti sono legati a patologie benigne, però allo stesso tempo sono il sintomo più comune e a volte l'unica manifestazione clinica dell'iperplasia endometria-

le e del carcinoma endometriale [2], patologie meno frequenti ma potenzialmente più pericolose per la salute della donna. Per questo motivo, quando una donna, sia in età fertile che in post-menopausa, presenta AUB è necessario indagarne attentamente le cause.

## 2. EZIOLOGIA

Le cause e i fattori di rischio dipendono in gran parte dall'età della donna. Durante l'età riproduttiva i sanguinamenti uterini anomali possono essere causati da gravidanza, aborto, gravidanza ectopica, disordini ormonali, polipi endometriali o cervicali o, più raramente, iperplasia o carcinoma endometriali [3]. Invece durante la transizione menopausale e dopo la menopausa i polipi endometriali e l'atrofia endometriale sono le cause più comuni di sanguinamento uterino anomalo. Talvolta anche la terapia ormonale sostitutiva può causare un sanguinamento in post-menopausa [4] (Tabella 1). Infine, l'iperplasia endometriale, con o senza atipia, e il carcinoma endometriale rappresentano le cause meno frequenti ma potenzialmente più pericolose per la salute della donna.

### 2.1 Sistema di classificazione FIGO

Per standardizzare la definizione e la classificazione dei sanguinamenti uterini anomali la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) ha creato due sistemi classificativi [5] [6]:

- » Il sistema 1 si basa su definizioni standardizzate degli AUB nelle donne in età fertile suddividendoli in base alle principali caratteristiche delle mestruazioni ovvero la durata, la frequenza e il volume
- » Il sistema 2 racchiude nell'acronimo PALM-COEIN, le cause più frequenti di AUB, e le suddivide in cause strutturali (PALM) e non strutturali (COEIN). PALM: polipi, adenomiosi, leiomiomi, malignità, iperplasia. COEIN: coagulopatia, disfunzione ovulatoria, iatrogeno, non ancora classificato. Durante il periodo della transizione menopausale, le cause di AUB più frequenti e potenzialmente rilevanti che necessitano di un attento inquadramento diagnostico sono: la presenza di polipi endometriali, di atrofia endometriale, cause iatrogene prevalentemente per somministrazione di terapia ormonale sostitutiva, l'iperplasia endometriale con o senza atipie e il carcinoma endometriale.

### 2.2 Polipi endometriali

I polipi endometriali sono dovuti ad una crescita eccessiva dello stroma e delle ghiandole endometriali. Possono essere

delle lesioni singole o multiple, di pochi millimetri o di diversi centimetri, sessili o peduncolati. I fattori di rischio per il loro sviluppo sono l'età avanzata, l'ipertensione, l'obesità, l'uso del tamoxifene, e tutte quelle condizioni che favoriscono l'iperestrogenismo (PCOS, obesità, menopausa tardiva, menarca precoce, iperestrogenismo iatrogeno, ecc) [7]. Molto spesso i polipi sono asintomatici ma quando causano sintomi la manifestazione più comune è la perdita ematica. Inoltre, anche se raramente, i polipi possono nascondere lesioni maligne, con una prevalenza stimata tra il 3.4% e il 4.9% in post-menopausa. I principali fattori di rischio per la trasformazione dei polipi in lesioni maligne sono l'età avanzata, la presenza di AUB e l'obesità. In post-menopausa è solitamente indicata una polipectomia resettoscopica che oltre a rimuovere il polipo consente anche di escludere i casi di malignità tramite la diagnosi istologica.

### 2.3 Atrofia endometriale

Con la menopausa e la riduzione della quantità di estrogeni si sviluppa una atrofia delle superfici endometriali che risultano collassate e maggiormente soggette ad attrito. Da ciò si possono sviluppare delle condizioni infiammatorie che possono andare incontro a sanguinamento.

### 2.4 Cause iatrogene

La terapia ormonale sostitutiva è una causa molto comune di AUB, soprattutto nei primi mesi di terapia. Le donne che presentano questa sintomatologia anche dopo diverso tempo dall'inizio della terapia, però, necessitano di una valutazione endometriale. Altre cause iatrogene possono essere terapia anticoagulante o antiaggregante, oppure supplementi dietetici che interferiscono con la coagulazione.

## 3. IPERPLASIA ENDOMETRIALE CON O SENZA ATIPIA

L'iperplasia endometriale è definita come una crescita eccessiva delle cellule endometriali che possono essere aumentate di dimensioni, di forma atipica e possono contenere atipie citologiche, associate ad un aumento del rapporto cellule-stroma relativo all'endometrio nella fase proliferativa del ciclo [8] [9]. Esistono due tipi di iperplasia endometriale: iperplasia senza atipia e iperplasia con atipia (EIN, iperplasia atipica o neoplasia intraepiteliale endometriale). Esse differiscono dal punto di vista istopatologico perché mentre l'iperplasia senza atipia è caratterizzata semplicemente da un'aumentata proliferazione delle cellule endometriali, l'iperplasia con atipia è una lesione precancerosa che deriva da una crescita eccessiva di cellule caratterizzate da mutazioni genetiche e che possono essere diverse dalle cellule endometriali normali sia dal punto di vista architetturale che citologico [8]. L'incidenza dell'iperplasia endometriale dipende in gran parte dall'età della donna. In donne asintomatiche in età riproduttiva l'incidenza dell'iperplasia senza atipia è <5% mentre quella dell'iperplasia atipica è <1%, invece nelle donne in età riproduttiva che presentano sanguinamenti uterini anomali l'incidenza dell'iperplasia endometriale è maggiore del 10%. Nelle donne in post menopausa che presentano AUB l'incidenza dell'iperplasia con atipia è del 2% e di quella senza atipia è del 4%. [8]

L'importanza della diagnosi di iperplasia endometriale è cor-

EZIOLOGIE AUB IN POST-MENOPAUSA	
Polipi endometriali	37.7%
Ipotrofia / atrofia endometriale	30.8%
Proliferativo / secretivo	14.5%
Carcinoma endometriale	6.6%
Leiomiomi uterini	6.2%
Iperplasia senza atipia	2%
Iperplasia con atipia	0.2%

Tabella 1. Eziologie AUB in post-menopausa (Modificata da ref 3 e 4)

relata al rischio di progressione in carcinoma endometriale, infatti l'iperplasia endometriale atipica può essere un precursore del carcinoma endometriale endometrioidale, con cui condivide un profilo simile di alterazioni genetiche e di crescita monoclonale. Più del 60% delle pazienti con iperplasia endometriale atipica hanno sviluppato o svilupperanno un carcinoma endometriale invasivo, mentre l'iperplasia senza atipia raramente progredisce in carcinoma (1%-3%). In alcuni casi, l'iperplasia endometriale con atipia nasconde il cosiddetto "concurrent" carcinoma, ovvero, la presenza simultanea dell'iperplasia endometriale atipica e del carcinoma endometriale [8]. Per questo motivo, tutte le donne in cui si sospetta la presenza di iperplasia endometriale atipica, dovrebbero sottoporsi ad una biopsia endometriale [10].

Il sintomo principale dell'iperplasia endometriale è il sanguinamento uterino anomalo e il principale fattore per lo sviluppo dell'iperplasia è l'eccesso di estrogeni [9]. Infatti, l'anovulazione che nelle donne in età fertile può essere associata alla sindrome dell'ovaio policistico e in postmenopausa all'obesità, è il principale fattore di rischio per lo sviluppo di iperplasia endometriale. Nella gestione di queste pazienti bisogna prima di tutto definire il rischio di progressione verso il carcinoma endometriale ed escludere la presenza di un "concurrent" carcinoma [11]. Il rischio di progressione in carcinoma dell'endometrio cambia a seconda che si tratti di iperplasia senza atipia (rischio di progressione del 4.6% in 20 anni) o di iperplasia con atipia o EIN (rischio di progressione del 28%) [12]. Per quanto riguarda il "concurrent" carcinoma in letteratura è descritta una prevalenza tra il 17 e il 52%.

In caso di iperplasia endometriale senza atipia il trattamento di prima scelta è la terapia medica che ha l'obiettivo di controllare i sintomi e prevenire il rischio di progressione a cancro. Nelle donne in età fertile si preferisce di solito una terapia estrogeno-progestinica orale con la posologia di una compressa al giorno per 21 o 30 giorni al mese, in modo da controllare anche altri sintomi associati come l'irsutismo e le anomalie mestruali. Nelle donne che per controindicazioni mediche o per l'insorgenza di effetti collaterali non sono candidate all'utilizzo degli estrogeno-progestinici, si può optare per una terapia a base di soli progestinici, per via intramuscolare o tramite dispositivi intrauterini a rilascio di progesterone. L'efficacia della terapia progestinica sta nell'effetto pro-apoptotico del progesterone che può essere in grado di bloccare la crescita eccessiva delle cellule endometriali tipica dell'iperplasia [13]. Nel caso in cui si scelga la terapia progestinica in donne in età riproduttiva con iperplasia endometriale senza atipia, la somministrazione deve essere effettuata per 12 o 14 giorni al mese in modo da garantire un sanguinamento mensile. Invece nelle donne con iperplasia persistente o con iperplasia atipica, si deve necessariamente ricorrere alla terapia progestinica quotidiana per garantire un'esposizione ormonale continua. Solitamente è necessario un trattamento progestinico di almeno 6 mesi per indurre una regressione in caso di iperplasia endometriale senza atipia. Il follow-up si basa sulla biopsia o campionamento endometriale ogni 3-6 mesi per escludere una progressione della patologia durante la terapia. Le pazienti che non rispondono dopo 12 mesi di trattamento raramente risponderanno successivamente, pertanto bisogna prendere in considerazione la possibilità di cambiare la terapia. Ulteriori alternative sono gli agonisti del

GnRH, gli inibitori delle aromatasi e, in caso di donne affette contestualmente da PCOS e iperplasia endometriale, è stata proposta una terapia a base di agenti insulino-sensibilizzanti, che consentirebbero di aumentare la sensibilità endometriale agli estrogeni, anche se l'efficacia di questa terapia non è ancora stata stabilita [8]. Infine per le donne con iperplasia atipica o carcinoma di basso grado è stata proposta una terapia combinata con progestinici e metformina, che sembrerebbe ridurre il tasso di recidiva di malattia, anche se è una terapia ancora in fase di studio [14]. Il trattamento chirurgico dovrebbe essere riservato alle pazienti che non desiderano preservare la fertilità oppure alle donne in cui si è assistito ad una progressione della patologia durante il trattamento o il follow-up e l'intervento in caso di iperplasia endometriale senza atipia dovrebbe consistere nell'isterectomia con salpingectomia bilaterale, con o senza ovariectomia [10]. In caso di iperplasia endometriale atipica invece la prima linea di trattamento è quella chirurgica, con isterectomia e annessiectomia o salpingectomia bilaterale e dovrebbe essere preferito un approccio mininvasivo [10]. Un caso particolare è rappresentato dalle donne con iperplasia endometriale con desiderio di gravidanza: in questi casi si può optare per una terapia ormonale basata su progestinici (orali o locali), inibitori delle aromatasi, o agonisti del GnRH [10], seguita da un attento follow-up [8]. Il follow-up dovrebbe essere effettuato ogni 3 mesi fino a che non si ottengono due biopsie negative consecutive. L'approccio chirurgico dovrebbe essere considerato in caso di pazienti in cui si assiste ad una progressione in cancro durante il follow-up, o in cui l'iperplasia non risponde alla terapia dopo 12 mesi, o in cui si assiste ad una interruzione della terapia progestinica, o in cui continuano i sanguinamenti uterini anomali nonostante il trattamento, o nelle pazienti che rifiutano il monitoraggio endometriale o il trattamento medico [10]. Nelle donne con iperplasia endometriale che non sono candidabili a un trattamento chirurgico maggiore è possibile prendere in considerazione altri approcci, come la resezione o l'ablazione endometriale. Queste tecniche, sviluppate originariamente per trattare la menorragia, consistono in una distruzione dell'endometrio per cui in teoria dovrebbero prevenire la progressione dell'iperplasia in carcinoma. Tuttavia non sempre si riesce ad ottenere una distruzione totale del tessuto endometriale e un'asportazione completa della lesione e, d'altra parte, rendono più difficoltoso il follow-up tramite ecografia e biopsia endometriale [8].

#### 4. CARCINOMA ENDOMETRIALE

Il carcinoma endometriale è il sesto tumore per incidenza e nella maggior parte dei casi il principale o unico sintomo con cui si manifesta è la perdita ematica [15], che solitamente compare già in uno stadio precoce della malattia e può essere considerato un buon trigger per la valutazione della cavità endometriale [16]. Esistono due tipi di carcinoma endometriale, tipo I e tipo II, che differiscono dal punto di vista epidemiologico, istopatologico, prognostico e terapeutico. Il carcinoma di tipo I è estrogeno-dipendente, più comune, generalmente ha una minore probabilità di recidiva e una prognosi più favorevole (con un tasso di sopravvivenza a 5 anni dell'85%) poiché solitamente al momento della diagnosi è confinato all'utero ed è di basso grado (grado 1 o 2 secondo la stadiazione FIGO). La neoplasia intraepiteliale endometriale (EIN) viene considerata

un precursore del carcinoma endometriale di tipo I, che è più frequente nelle donne giovani ed obese. Il carcinoma di tipo II, non endometrioidale, non è estrogeno-dipendente, è considerato di alto grado per definizione ed ha una prognosi peggiore (con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 55%) ed un maggior rischio di recidiva [17]. In questo gruppo vengono inseriti anche il carcinoma a cellule chiare, il carcinoma sieroso, quello a cellule miste, quello indifferenziato, il neuroendocrino e il carcinosarcoma.

La probabilità di sviluppare un carcinoma endometriale cresce con l'aumentare dell'Indice di Massa Corporea (IMC) e dell'età, altri fattori di rischio sono la terapia con tamoxifene e l'esposizione cronica all'iperestrogenismo sia endogena (menarca precoce, menopausa tardiva, anovularietà cronica, nulliparità, infertilità) che esogena (come la terapia ormonale sostitutiva). L'obesità va considerata di per sé una condizione di iperestrogenismo, soprattutto per le donne in menopausa che sono sottoposte naturalmente ad una carenza di progesterone. È descritta, inoltre, una predisposizione genetica allo sviluppo di questo carcinoma, ad esempio la sindrome di Lynch, legata a mutazioni dei geni del mismatch repair, o la sindrome di Cowden, legata invece a mutazioni del gene PTEN [2].

Il sintomo più comune è la perdita ematica, ma specialmente negli stadi più avanzati di malattia possono comparire anche dolore addominale, disturbi vaginali, distensione addominale, alterazioni della funzione vescicale o intestinale e dispnea per la presenza di versamento pleurico [17]. La stadiazione FIGO del carcinoma endometriale è quella più utilizzata e riconosce quattro stadi del tumore, in base all'infiltrazione del miometrio e all'estensione locale e a distanza della malattia. Per stadiazione della malattia bisogna effettuare una visita ginecologica e un'ecografia transvaginale per valutare il volume del tumore, l'infiltrazione del miometrio, il coinvolgimento della cervice e l'eventuale presenza di malattia a livello ovarico [15]. La diagnosi viene confermata da una biopsia guidata da isteroscopia o dilatazione e curettage. Tecniche di imaging come la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata possono anche essere usate per escludere metastasi a distanza [17].

In caso di malattia in stadio iniziale (stadio I FIGO) il trattamento di prima scelta è l'approccio chirurgico, con isterectomia totale, annessiectomia bilaterale con o senza linfadenectomia [15] [18], che può essere effettuato per via open o con tecniche mininvasive, anche se è stato dimostrato che la laparoscopia o la chirurgia robotica dovrebbero essere preferite alla tecnica laparotomica. Per quanto riguarda il ruolo della linfadenectomia bisogna considerare che il coinvolgimento linfonodale dà importanti informazioni prognostiche e terapeutiche, per cui è necessario asportare i linfonodi aumentati di dimensioni anche in donne in cui si sospetta una malattia confinata all'utero. Per poter optare alla linfadenectomia sistematica, che non sembra migliorare sostanzialmente la prognosi delle pazienti bensì aumenta la morbidità e l'incidenza edema agli arti inferiori, è possibile utilizzare la tecnica del linfonodo sentinella. In caso di donne giovani che desiderino preservare la fertilità è possibile effettuare un approccio conservativo basato sulla terapia progestinica, purché siano rispettate alcune caratteristiche, ovvero che il tumore sia di istotipo endometrioidale, sia ben differenziato, l'invasione miometriale sia minima o assente. Questo tipo di trattamento farmacologico è temporaneo e finalizzato

solo al raggiungimento della gravidanza e va interrotto in caso di progressione della malattia. Nello stadio II il trattamento di prima scelta è chirurgico, ma è necessaria un'isterectomia radicale. Invece, negli stadi più avanzati (stadi FIGO III – IV) l'approccio chirurgico è indicato solo se è possibile raggiungere una radicalità chirurgica, altrimenti assume uno scopo palliativo e la chemioterapia è il trattamento di prima linea [15] [18]. Nelle pazienti in cui la chirurgia non è possibile, ad esempio pazienti con malattia non resecabile o con significative comorbidità, la radioterapia e/o la chemioterapia è il trattamento di scelta.

Per stabilire il corretto programma di follow-up e per decidere è necessaria una terapia adiuvante andrebbe effettuata una stratificazione del rischio. Il basso rischio di carcinoma endometriale include donne con grado 1 – 2 endometrioidale, limitato all'endometrio (stadio FIGO IA). In questo caso c'è un basso rischio di recidiva per cui non è necessaria una terapia adiuvante. Il rischio intermedio del carcinoma endometriale è definito da una malattia confinata all'utero ma con invasione miometriale (stadio FIGO IA o IB) o con invasione della cervice (stadio FIGO II). Questo gruppo può essere ulteriormente suddiviso in rischio intermedio – alto e intermedio – basso in base all'età e ad altri fattori patologici (ad esempio la presenza di invasione miometriale profonda o di malattia nello spazio linfo – vascolare). Per il rischio intermedio – basso è raccomandata un'osservazione stretta, mentre in caso di malattia a rischio intermedio – alto andrebbe considerata la radioterapia per ridurre il rischio di recidive [17].

La diagnosi precoce del carcinoma endometriale è fondamentale per ridurre mortalità e morbidità, però al momento non esistono dei programmi di screening o di sorveglianza attiva efficaci. Il sanguinamento uterino anomalo, nonostante sia il sintomo principale del tumore, non può essere considerato un marker clinico per attivare un percorso diagnostico invasivo. Questo perché se è vero che in circa il 90% dei casi di carcinoma endometriale le pazienti presentano questa sintomatologia, solo il 9% circa di donne in menopausa con sanguinamento uterino anomalo ha effettivamente un carcinoma dell'endometrio. Inoltre, come descritto in precedenza, il rischio di carcinoma dipende anche da altri fattori.

È interessante sottolineare come la terapia ormonale possa rappresentare una causa di sanguinamento, soprattutto nei primi 6 mesi di terapia. Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato che nelle donne con sanguinamento uterino che fanno uso di terapia ormonale ci sarebbe in realtà un rischio minore di sviluppare un carcinoma endometriale grazie al ruolo protettivo svolto dalla terapia combinata estro-progestinica sull'endometrio. Pertanto, è necessario considerare queste informazioni quando si programma un percorso diagnostico in donne con sanguinamento uterino anomalo, in modo da limitare le indagini invasive [19]. Secondo le linee guida NICE ci si può basare su un primo episodio di perdite ematiche per avviare un percorso diagnostico solo nelle donne in post-menopausa con più di 55 anni.

## 5. APPROCCIO DIAGNOSTICO

Di fronte ad una donna in post-menopausa con AUB è sempre necessario escludere le cause di malignità e contestualmente escludere che il sanguinamento possa essere dovuto a fattori

non ginecologici, soprattutto a patologie del tratto urinario o intestinale.

Per inquadrare correttamente la paziente bisogna eseguire una attenta anamnesi durante la quale si indaga da quanto tempo la donna soffre di AUB, se tali sanguinamenti sono associati a perdita o aumento di peso, uso di farmaci o alla presenza di altri sintomi. Il secondo esame che viene consigliato consiste in una valutazione ginecologica completa, che deve comprendere quando possibile l'utilizzo dello speculum in modo da identificare l'origine del sanguinamento. Inoltre bisogna includere anche un calcolo dell'IMC e un esame della cute per escludere la presenza di ecchimosi o traumi. Bisogna indagare attentamente anche la cervice uterina, in quanto è spesso difficile riconoscere se il sanguinamento provenga dal corpo o dal collo uterino e in caso di lesioni visibili esse dovrebbero essere eseguite biopsie mirate.

Successivamente si procede con l'ecografia transvaginale che è il metodo di prima scelta per identificare patologie dell'utero come polipi endometriali, altre anomalie organiche dell'endometrio, masse annessiali, ed è fondamentale per misurare lo spessore dell'endometrio, che rappresenta una valutazione dirimente nella scelta del successivo management [2]. È importante puntualizzare che la misurazione dello spessore endometriale tramite l'ecografia, può risultare difficoltosa e meno accurata in caso di leiomiomi, adenomiosi ed obesità; per cui in questo gruppo di pazienti può essere necessario ricorrere a ulteriori indagini a prescindere dallo spessore endometriale [8]. Se l'ecografia transvaginale risulta inconcludente o inadeguata si può ricorrere alla risonanza magnetica o alla TC. In alcuni casi per completare la diagnosi è necessario anche ricorrere ad indagini invasive, come l'esecuzione di un campionamento endometriale e isteroscopia, che consentono di effettuare una diagnosi istologica ad esempio in donne in post-menopausa in cui si riscontra uno spessore endometriale  $>4.5\text{mm}$ , o in cui le perdite ematiche siano ricorrenti.

Per decidere se ricorrere o meno ad indagini invasive dopo la valutazione ecografica ci si può far guidare dalla storia clinica della paziente, ad esempio un sanguinamento persistente in post-menopausa è quasi sempre un trigger di patologie endometriali, per cui è necessario ricorrere almeno ad una biopsia endometriale. Nel caso in cui, tramite l'ecografia si dovesse diagnosticare chiaramente la presenza di polipi endometriali o altre alterazioni e dovesse essere esclusa la presenza di una patologia maligna, esse dovranno essere trattate seguendo le specifiche linee guida [1]. La fig 1 riporta la flow chart per la valutazione diagnostica.

## 6. BIOPSIA E CAMPIONAMENTO ENDOMETRIALE

Secondo le raccomandazioni NICE il sampling endometriale deve essere effettuato in donne con più di 45 anni con persistente sanguinamento o fallimento della terapia. Le linee guida RCOG danno le stesse indicazioni, anche se abbassano a 40 anni l'età in caso di fallimento della terapia [6]. Dato il significativo aumento dell'incidenza del carcinoma endometriale, il sampling endometriale è raccomandato in donne con più di 40 anni con sanguinamenti uterini che abbiano dei fattori di rischio per la trasformazione maligna, ad esempio obesità o PCOS. Esso può risultare più difficoltoso in caso di presenza

di miomi che alterano la cavità endometriale e in questi casi può essere utile un'isteroscopia.

Non è ancora stato definito quale sia il metodo più accurato per ottenere un campione istologico di endometrio. Per molti anni il metodo di scelta è stato quello della revisione strumentale della cavità uterina. Tale tecnica risulta molto efficace; anche se talvolta con questa tecnica tutta o una parte della lesione potrebbe rimanere nella cavità uterina. In alternativa, l'isteroscopia offre dei vantaggi perché consente di distinguere tra endometrio normale o anomalo grazie alla visualizzazione diretta della cavità uterina e alla possibilità di effettuare biopsie mirate. La scelta tra le due tecniche può essere effettuata in base alle caratteristiche della lesione: se tramite imaging e valutazione clinica si sospetta la presenza di una lesione intracavitaria abbastanza grande si può optare per una biopsia tramite curettage, evitando così di ricorrere all'isteroscopia [21].

## 7. RUOLO DELL'ISTEROSCOPIA.

L'isteroscopia è una procedura che consente di esaminare l'interno della cavità uterina. Essa è effettuata facendo passare l'isteroscopio attraverso la cervice uterina. Questa procedura viene effettuata solitamente senza una anestesia generale o locale. La procedura con tecnica vaginoscopica è quella raccomandata ed utilizza un piccolo isteroscopio (3.5mm o più piccolo) [22]. L'isteroscopia rimane il gold standard per la diagnosi di AUB ed è particolarmente importante nelle donne con lesioni focali e / o sanguinamenti ricorrenti in post-menopausa. L'isterosco-

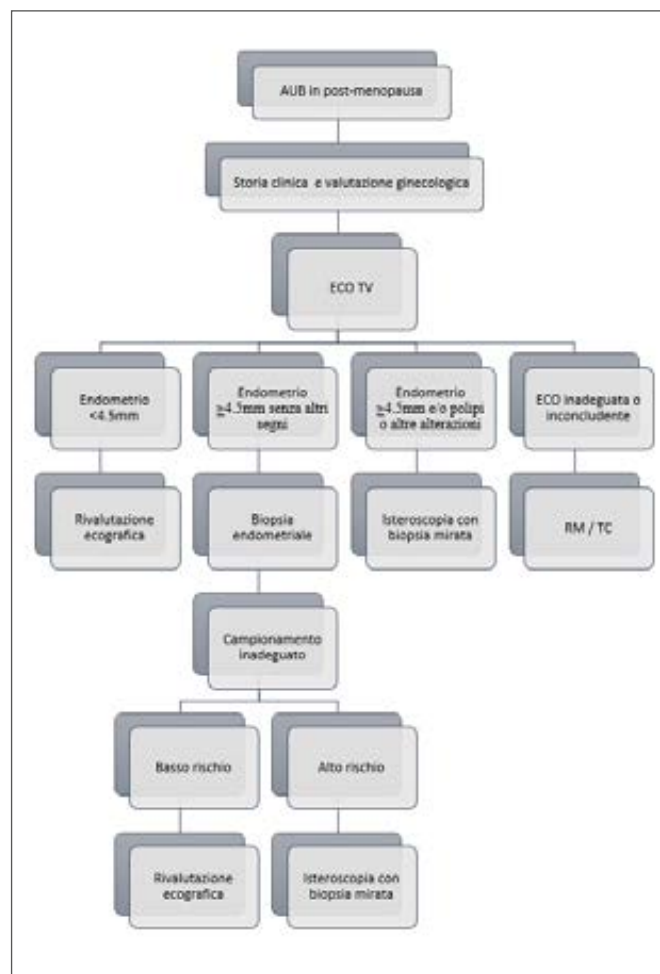


Fig.1 Flow chart dell'approccio diagnostico

pia ambulatoriale può essere utile nel percorso preoperatorio per valutare il rischio di lesioni maligne e predire metastasi cervicali o carcinoma endometriale. I vantaggi dell'isteroscopia includono: una diretta visualizzazione della cavità endometriale e la possibilità di effettuare una biopsia guidata. I rischi procedurali di questo metodo sono minimi e includono: lesioni cervicali, sanguinamento e, raramente, l'assorbimento di liquidi usati come mezzo di distensione.

L'isteroscopia con o senza biopsia è indicata nelle donne in post-menopausa con spessore endometriale > 5mm e AUB, mentre in premenopausa è indicata quando sono sospettate delle alterazioni ginecologiche come causa di AUB [2].

## 8. RUOLO CHIRURGICO DELL'ISTEROSCOPIA

Quando si effettua un'isteroscopia è importante scegliere il mezzo di distensione più adeguato in base alla finalità dell'isteroscopia [23]: se si effettua una isteroscopia diagnostica si può utilizzare della semplice soluzione fisiologica, che è molto economica e consente una visione chiara, mentre se è necessario effettuare un'isteroscopia operativa bisogna utilizzare dei

sistemi di distensione con cariche elettriche che consentano di distendere la cavità uterina e di controllare la pressione intrauterina. Si possono utilizzare due diverse tecniche di biopsia: la punch biopsy, che però consente di prelevare piccole porzioni di tessuto ma non consente di effettuare una biopsia mirata della lesione, oppure tramite forbici o elettrodo bipolare, particolarmente efficace nei casi di endometrio atrofico in cui la punch biopsy è più difficoltosa. Bisogna tenere presente che la percentuale media di prelievo insufficiente usando la tecnica della biopsia "cieca" nelle donne in postmenopausa è del 31%. Cause di un prelievo insufficiente possono essere la stenosi cervicale, il prollasso dell'utero, patologie endometriali focali (come polipi uterini e fibrosi submucosale) e l'atrofia endometriale. La biopsia guidata da isteroscopia è la tecnica più sensibile, specifica e precisa e consente di ridurre la necessità di visite ed ecografie nel follow up.

In accordo con le linee guida NICE [22], l'isteroscopia è raccomandata in alternativa all'ecografia pelvica per la diagnosi di fibrosi submucosale, polipi e patologia endometriale. Essa è una tecnica efficiente e sicura con un basso rischio di complicanze, dolore e ansia per molte donne [24].

---

## {BIBLIOGRAFIA}

1. Approach to the patient with postmenopausal uterine bleeding. Goodman, A. 2023, Vol. UpToDate.
2. Endometrial cancer. CROSBIE, Emma J., et al. 399.10333: 1412-1428., 2022, Vol. The Lancet.
3. Abnormal uterine bleeding during the reproductive years. . DAVIDSON, Bridget R., et al. 57.3: 248-254, 2012, Vol. Journal of Midwifery & Women's Health.
4. Risk assessment of endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia in women with abnormal bleeding and implications for clinical management algorithms. . CLARKE, Megan A., et al. 223.4: 549, 2020, Vol. American journal of obstetrics and gynecology.
5. Abnormal uterine bleeding in reproductive-age women. . KAUNITZ, Andrew M. 321.21: 2126-2127., 2019, Vol. JAMA.
6. FIGO-Sistema di classificazione (PALM-COEIN) delle cause di sanguinamento uterino anomalo in donne non gravide e in età riproduttiva. MUNRO, M. G., et al. 33.5: 289-303., 2011, Vol. Giornale italiano di ostetricia e ginecologia.
7. Abnormal uterine bleeding. . WHITAKER, Lucy e CRITCHLEY, Hilary OD. 34: 54-65., 2016, Vol. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.
8. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. . VITALE, Salvatore Giovanni, et al. 260: 70-77., 2021, Vol. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.
9. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. . ARMSTRONG, Amy J., et al. 19.5: 562-571., 2012, Vol. Journal of minimally invasive gynecology.
10. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. . TRIMBLE, Cornelia L., et al. 106.4: 812-819., 2006, Vol. Cancer.
11. Significance of concurrent endometrial cancer in women with a preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. . GIEDE, Kurt Christopher, et al. 30.10: 896-901., 2008, Vol. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.
12. Linee guida AIOM. Neoplasie dell'utero: endometrio e cervice.
13. Impact of hysteroscopy on course of disease in high-risk endometrial carcinoma. . LARISH, Alyssa, et al. 30.10., 2020, Vol. International Journal of Gynecologic Cancer.
14. Heavy menstrual bleeding. s.l. : NICE .
15. A mini-review of office hysteroscopic techniques for endometrial tissue sampling in postmenopausal bleeding. . HAIMOVICH, Sergio e TANVIR, Tanvir. 12.1: 21., 2021, Vol. Journal of Mid-life Health.
16. Best Practice in outpatient hysteroscopy. Guideline, RCOG/BSGE Joint. 2011.
17. Guideline No. 390-classification and management of endometrial hyperplasia. . AUCLAIR, Marie-Hélène, et al. 41.12: 1789-1800., 2019, Vol. Journal of obstetrics and gynaecology Canada.
18. Sampling in atypical endometrial hyperplasia: which method results in the lowest underestimation of endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. . BOURDEL, Nicolas, et al. 23.5: 692-701., 2016, Vol. Journal of minimally invasive gynecology.
19. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. . SANDERSON, Peter A., et al. 23.2: 232-254., 2017, Vol. Human reproduction update.

20. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. KIMURA, T., et al. 85.2: 145-150., 2004, Vol. International Journal of Gynecology & Obstetrics.
21. Endometrial cancer: an overview of pathophysiology, management, and care. . PASSARELLO, Kelly, KURIAN, Shiney e VILLANUEVA, Valerie. p. 157-165., 2019, Vol. Seminars in oncology nursing. WB Saunders.
22. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus systemic progestins in management of endometrial hyperplasia: A systemic review and meta-analysis. . ELASSALL, Gena M., et al. 102432., 2022, Vol. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction .
23. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. . CHAE-KIM, Jennifer, et al. 31.12., 2021, Vol. International Journal of Gynecologic Cancer.
24. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. . CLARKE, Megan A., et al. 178.9: 1210-1222., 2018, Vol. JAMA internal medicine.
25. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. . CONCIN, Nicole, et al. 31.1., 2021, Vol. International Journal of Gynecologic Cancer.