

Abnormal uterine bleeding.
Indicazioni alla diagnostica isteroscopica.

Prof. Giovanni Piantelli
Dott. Andrea Dall'Asta
Dipartimento di Scienze Chirurgiche
U.O.C. Ostetricia e Ginecologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria di
Parma

Parma, 8 Febbraio 2013



#### TABLE 1

## Terms abandoned in the FIGO nomenclature system

Dysfunctional uterine bleeding

Epimenorrhagia

Epimenorrhea

Functional uterine bleeding

Hypermenorrhea

Hypomenorrhea

Menometrorrhagia

Menorrhagia (all usages: essential menorrhagia, idiopathic menorrhagia, primary menorrhagia, functional menorrhagia, ovulatory menorrhagia, anovulatory menorrhagia)

Metrorrhagia

Metropathica hemorrhagica

Oligomenorrhea

Polymenorrhagia

Polymenorrhea

Uterine hemorrhage

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Munro. FIGO system for abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 2012.

## **IL CAMBIAMENTO**

TABLE 2

## Suggested "normal" limits for menstrual parameters in the mid-reproductive years

Clinical dimensions of menstruation and menstrual cycle	Descriptive term	Normal limits (5th-95th percentiles)	
Frequency of menses, d	Frequent	<24	
	Normal	24-38	
	Infrequent	>38	
Regularity of menses: cycle-to-cycle variation over 12 months, d	Absent	No bleeding	
	Regular	Variation ± 2-20	
	Irregular	Variation >20	
Duration of flow, d	Prolonged	>8.0	
	Normal	4.5-8.0	
	Shortened	<4.5	
Volume of monthly blood loss, mL	Heavy	>80	
	Normal	5-80	
	Light	<5	

Munro. FIGO system for abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 2012.

The FIGO systems for nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: who needs them?

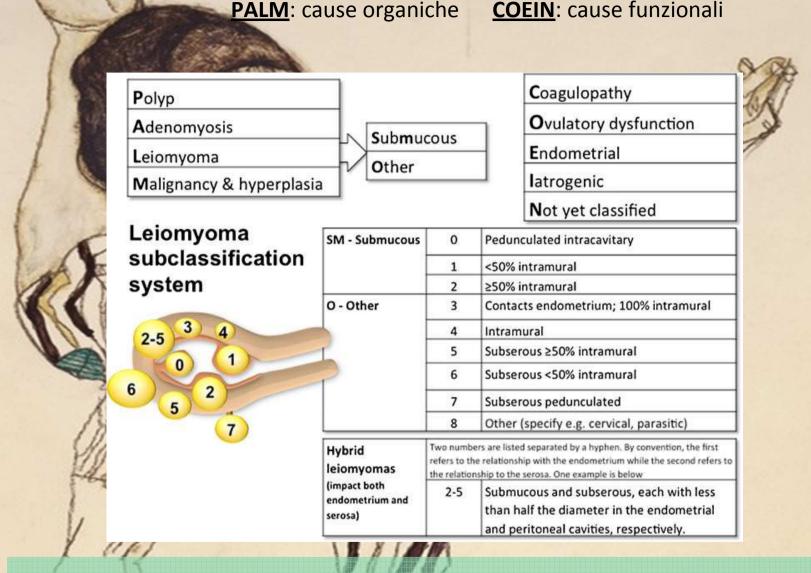
Malcolm G. Munro et al. Am J Obstet Gynecol 2012

# AUB IN ETA' FERTILE OGGI

- Acute bleeding
- Chronic bleeding
- Intermenstrual bleeding (IMB)
- Heavy menstrual bleeding (HMB)

FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age.

Munro MG et al., Int J Gynaecol Obstet 2011



The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years

Malcolm G. Munro et al. Fertil Steril 2011.

## Postmenopausal bleeding is "cancer until proven otherwise".

Steven R. Goldstein, MD. Menopause 2011



-Età

- -Obesità
- -lpertensione
- -Diabete mellito

Steven R. Goldstein, MD. Obstetrics & Gynecology 2010

## Incidenza in postmenopausa

- Pazienti < 50 aa: 14,6/1000</li>
- Pazienti 51-79 aa: 4/1000
- Pazienti > 80 aa: 1,7/1000

Gredmark T. et al. BJOG 1995

La maggioranza dei AUB postmenopausali è secondaria a modificazioni atrofiche della vagina o dell'endometrio.

Steven R. Goldstein, MD. AJOG 2009

Prevalence of hysteroscopic findings and histologic diagnoses in patients with abnormal uterine bleeding.

Lasmar RB et al. Fertil Steril 2008.

4054 pz (tutte le età) con AUB sottoposte ad isteroscopia

46.6% endometrio normale

33.9% polipi endometriali

15.1% iperplasia endometriale

2.6% K endometrio



• Escludere K endometrio in pazienti >35 anni

Identificare la causa

Massima accuratezza diagnostica ed efficacia

ACOG Committee on Practice Bulletins— Gynecology. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. Int J Gynaecol Obstet 2001.





- 10-40% delle pazienti con AUB
- 12-34% in pazienti asintomatiche
- F.R. noti: età, stimolazione estrogenica, obesità, Tamoxifene, ipertensione arteriosa, diabete mellito.
- HSC con biopsia è il gold standard diagnostico ( sensibilità 97%, specificità 90%)

### Domande più frequenti:

Probabilità di malignità del polipo?

È sempre necessaria la rimozione?

- The <u>malignant potential</u> of endometrial polyps is relatively low ranging from <u>0.5% to 4.8%</u> depending on the population studied.

L Costa-Paiva et al. Menopause 2011

- Endometrial polyps undergo malignant transformation in less than 8% of cases.

S C Lee et al. Obstetrics & Gynecology 2010

## Polipi endometriali

### Fattori di rischio dimostrati per malignità:

- età (> 60 anni)
- sanguinamento

"Rimuovere tutti i polipi associati ad AUB in postmenopausa"

Bassa incidenza di polipi maligni in pazienti in età fertile e asintomatiche (1,51%) → polipectomia solo per trattare il sintomo sanguinamento.

L. Costa-Paiva, MD et al. Menopause 2011 S. C. Lee, MD et al. Obstetrics & Gynecology 2010

<u>Fattori di rischio non dimostrati per malignità:</u> dimensioni del polipo, obesità, ipertensione, diabete mellito.

Solo in 1 studio è stato dimostrato un significativo incremento del rischio di polipi maligni in pazienti in terapia con Tamoxifene.

Martinez MA et al. Prog Obstet Ginecol 2004.

Solo in 1 studio è stato dimostrato un significativo incremento del rischio di polipi maligni in pazienti in Terapia Ormonale Sostitutiva.

Orvieto R et al. Acta Obstet Gynecol Scand 1999.

# Management dei polipi Linee Guida 2012

- Approccio conservativo nei polipi <1 cm in pz asintomatica (Livello A)
  - → 25% regressione spontanea
- Rimozione in pazienti infertili (Livello B)
  - → pregnancy rate aumenta del 43-80%
- Rimozione polipi sintomatici in pz in postmenopausa (Livello B)
  - → rischio neoplastico 4%

# Iperplasia endometriale (EH)

#### Table 1

World Health Organization 1994 (WHO94) classification system [49]

Class	Histologic findings	Risk of progression to endometrial carcinoma [51] <sup>a</sup>	Implied treatment option
Simple	Proliferation of glandular cells, but glands relatively unchanged	1%	Hormone therapy
Complex	Proliferation of glandular cells, and glands crowded and distorted	3%	Hormone therapy or surgery
Simple with atypia	Architectural features of simple hyperplasia; individual cells demonstrating atypia	8%	Surgery or hormone therapy for poor surgical candidates or those who wish to preserve fertility
Complex with atypia	Architectural features of complex hyperplasia; individual cells demonstrating atypia	29%	Surgery or hormone therapy for poor surgical candidates or those who wish to preserve fertility

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Data are based on 170 patients with a diagnosis of hyperplasia and followed up for 12 months without hysterectomy [51].

Armstrong AJ et al., J Minim Invasive Gynecol 2012

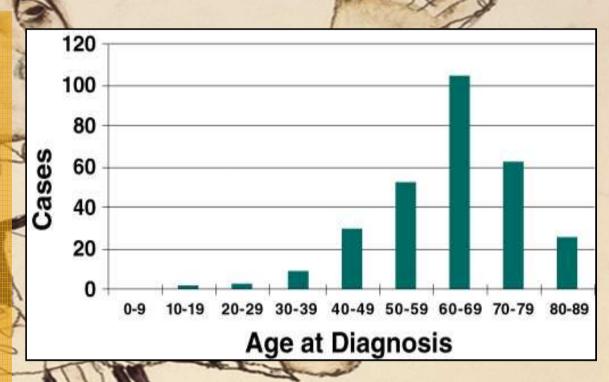
# K endometrio

#### **EPIDEMIOLOGIA:**

- 1 tumore ginecologico in USA (2,6%)
- 5-30% dei casi in <45 anni (in aumento)
- picco inizio 7 decade

AUB in circa il 90% delle pazienti affette

Asintomatico alla diagnosi nel 10-20% dei casi



www.moffitcancercenter.com

Arora V et al., Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2012



#### L'incidenza aumenta con l'età:

- 30-34 aa 2,3/100.000

- 35-39 aa 6,1/100.000

- 40-49 aa 36,2/100.000

(SEER: Cancer Statistic Review 1973-1996)

#### Diagnosi

80% Stadio 1

13% Stadio 2

Buona prognosi a 5 anni: 90% sopravvivenza in Stadio 1

Chang YN et al., Fertil Steril 2011

American College of Obstetrician and Gynecologists Practice Bulletin No. 14-2001 states that "based on age alone, endometrial assessment to exclude cancer is indicated in any woman older than 35 years who is suspected of having anovulatory uterine bleeding."

# Gestione paziente con AUB

## Approccio individualizzato

- Anamnesi, esame clinico-strumentale in assenza di urgenza.
- Singolo episodio di AUB in pazienti fertili
  - > possibile management di attesa
- Persistenza/ricorrenza di AUB (6-8 mesi)
  - > necessario approfondimento diagnostico
- Bassa Frequenza di K endometriale in pazienti con AUB
  - → quando è necessario il sampling endometriale?

Office Diagnosis and Management of Abnormal Uterine Bleeding Ming C Tsai, MD and Steven R. Goldstein, MD. Clinical Obstetrics and Gynecology 2012

## Istologia endometriale: gold standard diagnostico

Bingol B et al. Arch Gynecol Obstet 2011

- CURETTAGE (Novak, Karman, Recamier...)

- VABRA (Vacuum Aspiration/Abrasion Biopsy Random Assay)

- PIPELLE DU CORNIER e PISTON BIOPSY DEVICES



# Dilatation&Curettage

1843, Recamier

Fattori che limitano l'utilizzo del D&C come singolo test diagnostico in pazienti con AUB Pre-postmenopausale.

- 2-11% di falsi negativi K endometrio
- Accuratezza limitata in caso di lesioni focali



Epstein E et al., Acta Obstet Gynecol Scand 2001 Bettocchi S et Al., Fertil Steril 2001

## EVIDENZA DEI LIMITI DEL D&C

105 pazienti con AUB postmenopausale ed endometrio >5 mm (TVUS)

I step: isteroscopia diagnostica

II step: D&C

III step: isteroscopia operativa

Unico tempo chirurgico

80% patologia intrauterina; 97% lesione focale

#### **EVIDENZA**

D&C missed 58% of polyps, 50% of hyperplasias, 60% of complex atypical hyperplasias and 11% of endometrial cancers.

Epstein E et al., Acta Obstet Gynecol Scand 2001

La concordanza tra la diagnosi D&C e la diagnosi finale è eccellente (94%) solo in pazienti prive di lesioni focali all'isteroscopia.

Epstein E et al., Acta Obstet Gynecol Scand 2001 Linda D. Bradley, MD. Menopause 2011



1968, Jensen

Dagli anni '70 i "vacuum-suction curettage devices" hanno consentito il sampling endometriale in regime office.

Accuratezza 86% nella diagnosi di K endometrio

Vuopala S. Acta Obstet Gynecol Scand 1997

# PIPELLE DU CORNIER

1984, Cornier

40 pazienti con noto K endometrio: 97,5% sensibilità.

Stovall TG et al., Obstet Gynecol 1991

#### Fattori limitanti:

- esigua superficie di cavità endometriale campionata
- sensibilità variabile: 17% falsi negativi in pazienti con K endometrio
- efficace se processo patologico diffuso
- sensibilità del 100% se il tumore è esteso almeno al 50% della cavità

Guido RS et al., J Reprod Med 1995

### ACCURATEZZA DIAGNOSTICA PIPELLE VS VABRA

<u>STRUMENTI</u>	CA ENDOMETRIO IPI		ERPLASIA ENDOMETRIALE	
	MENOPAUSA	SENS%	SPEC%	SENS % SPEC%
PIPELLE	Post	99,6	99	88 98
PIPELLE	Pre/Post	91	98	82.3 100
VABRA	Post	97,1	>95	
VABRA	Pre/Post	80	99	66,7 99,8

In pre- e post-menopausa Pipelle più sensibile e specifica del Vabra nella diagnosi di ADK e iperplasia.

Dijkhuizen FP et al., Cancer 2000

Campionamento endometriale adeguato per esame istologico: 52% VABRA, 73% Pipelle.

Naim NM et al., Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007





Isteroscopia significativamente più accurata rispetto a TVUS per individuazione patologia endometriale.

Elevata efficienza nella diagnosi di anomalie focali.

L'isteroscopia da sola non è sufficiente  $\rightarrow$  in presenza di lesioni sospette è necessario associare la biopsia mirata.



Tinelli R et al., Menopause 2008 Trimble CL et al., Obstet Gynecol 2012

## PERCHE' L'ISTEROSCOPIA + BIOPSIA?

- L'isteroscopia esprime alta sensibilità nei confronti di lesioni protrudenti.
- L'accuratezza dell'isteroscopia nella <u>predizione</u> istologica della patologia endometriale è in generale:
- -elevata per K endometrio: sensibilità 86,4%, specificità 99,6%
- -inaccurata per iperplasia: sensibilità 63,7%, specificità 91,7%
  - La biopsia mirata di aree sospette migliora l'accuratezza della diagnosi isteroscopica di iperplasia endometriale.

Clark TJ et al., JAMA 2002 Garuti G et al., J Minim Invasive Gynecol 2005

# CONCORDANZA ISTEROSCOPIA VS ESAME ISTOLOGICO

#### 4054 pazienti con AUB e lesione intrauterina

- 80% concordanza isteroscopia-istologia per K endometrio
- 56% concordanza isteroscopia-istologia per iperplasia endometriale

Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding

Lasmar RB et al., J Minim Invasive Gynecol 2006

### 1500 pazienti con sospetta patologia endometriale

- 94,2% sensibilità, 88,8% specificità per endometrio normale vs patologico
- 95,3% sensibilità, 95,4% specificità per polipi
- 70% sensibilità, 91,6% specificità per iperplasia

Accuracy of hysteroscopy in predicting histopathology of endometrium in 1500 women

Garuti G et al., J Am Assoc Gynecol Laparosc 2001

# CONCORDANZA ISTEROSCOPIA VS ESAME ISTOLOGICO

# Studio multicentrico: 1286 pazienti con AUB o endometrio >=5mm

- 29 K endometrio
- mancata diagnosi di K endometrio con isteroscopia senza biopsia in 10 casi (34,5%)

L'isteroscopia deve essere associata alla biopsia

Comparison of transvaginal ultrasound, hysteroscopy and D&C in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding and intrauterine pathology in perimenopausal and postmenopausal women.

\*\*Deckardt R et al., J Am Assoc Gynecol Laparosc 2002\*\*

# ISTEROSCOPIA E STADIAZIONE PREOPERATORIA

60 pz con ADK endometrioide sottoposte ad isteroscopia e a staging

- Coinvolgimento all'isteroscopia <50% superficie endometriale associato con 100% sopravvivenza, il 97,1% S1 e il 96,6% carcinomi a basso grado
- Coinvolgimento >50% superficie endometriale: riduzione delle percentuali di sopravvivenza, di stadio e K basso grado rispettivamente al 73,1%, 65,3% e 76,9%

### **EVIDENZE**

L'estensione all'interno della cavità endometriale è significativamente correlata con lo stadio, il grado e la sopravvivenza

L'isteroscopia ha elevata accuratezza nella valutazione dell'interessamento cervicale

Prognostic Significance of Hysteroscopic Imaging in Endometrioid Endometrial Adenocarcinoma

Garuti G et al., Gynecologic Oncology 2001

## ISTEROSCOPIA OFFICE: TECNICA

#### Mezzi di distensione

- CO2
- Fisiologica



Outflow

Inflow

Pressioni di infusione dei mezzi di distensione

• >50 mmHg, <80 mmHg

Profilassi antibiotica?

ACOG PRACTICE BULLETIN - Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures. Obstetrics & Gynecology 2009

Complicanze: 0,13% isteroscopia diagnostica; 0,95% operativa

Jansen FW et al., Obstet Gynecol. 2000

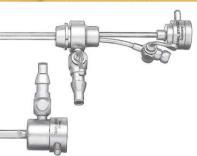
Controversie



# ISTEROSCOPIA OFFICE

- > Guida ad un più attento campionamento endometriale
- > L'isteroscopio operativo "Bettocchi" 4,3 mm consente una

biopsia mirata



### Meta-analisi condotta su 4208 pazienti

- l'isteroscopia diagnostica/office è accurata e fattibile nella diagnosi di anomalie intrauterine... accuratezza diagnostica: 96,9%
- in pazienti con AUB la probabilità di diagnosi di K endometrio dopo isteroscopia negativa è dello 0,4-0,5%

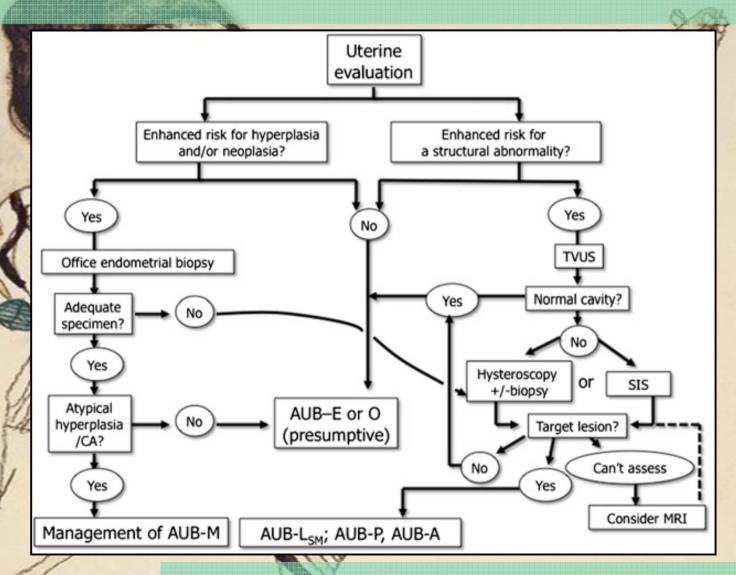
# AUB in età fertile: quando sampling endometriale? quando isteroscopia?

#### **ACOG 2001**

 "based on age alone, endometrial assessment to exclude cancer is indicated in any woman older than 35 years who is suspected of having anovulatory uterine bleeding"

 "women younger than 35 years who have sufficient risk factors (eg, morbid obesity, polycystic ovary syndrome) may also require endometrial sampling

## **ALGORITMO AUB**



FIGO classification system for causes of AUB.

Munro MG, MD. Fertil Steril 2011.

## **AUB POSTMENOPAUSALE: COSA FARE?**

- La biopsia <u>non è raccomandata</u> in AUB postmenopausale con spessore endometriale <=4 mm (VPN del 99%, rischio di malignità 1/917).
- AUB postmenopausale con endometrio ispessito: D&C oppure, se sospetto lesioni focali, isteroscopia.

Goldstein SR, MD. AJOG 2009 (Review)

 AUB postmenopausale con endometrio ispessito >5 mm e pregressa biopsia endometriale non diagnostica: isteroscopia con/senza biopsia endometriale.

van Doorn et al., Int J Gynecol Obstet 2007

## **SIAMO SICURI?**

## 220 pazienti in postmenopausa con AUB

Endometrial thickness <=4 mm can miss malignancies...
outpatient hysteroscopy with biopsy is mandatory in all
postmenopusal women with AUB (2 K/74 pazienti)

Litta P et al., Maturitas 2005

## 752 pazienti in postmenopausa con AUB

In 3 casi di endometrio atrofico all'isteroscopia, l'istologia ha rivelato K endometrio.

- -TVUS ed echi <4 mm: sensibilità 89%, specificità 86%, VPN 92%
- -isteroscopia: sensibilità 98%, specificità 91%

Tinelli R et al., Menopause 2008



Women using Tamoxifen and presenting with any abnormal vaginal bleeding, bloody vaginal discharge, staining, or spotting should be investigated to exclude endometrial cancer.

MC Tsai, SR Goldstein. Clinical Obstetrics and Gynecology 2012

# CONTROVERSIE

Forte sospetto clinico-ecografico di ADK

Isteroscopia?
Blind sampling endometriale?

Confrontata con D&C, l'isteroscopia con biopsia mirata garantisce:

- migliore accuratezza diagnostica prima della terapia chirurgica
- maggior precisione nella valutazione del coinvolgimento cervicale in pazienti con K

## ISTEROSCOPIA E DISSEMINAZIONE

#### Meta-analisi 2011 su 2944 pazienti

- incremento significativo citologia peritoneale positiva in pazienti sottoposte a isteroscopia preoperatoria rispetto a controlli, NO in stadi iniziali (St1 e St2) (19 studi)
- tassi di sopravvivenza e recidiva di malattia **non significativi** tra casi e controlli (6 studi)

"there is no evidence to suggest that hysteroscopic examination before surgery is correlated with a worse prognosis"

Chang YN et al., Fertil Steril 2011

## **NUOVE PROSPETTIVE**

#### 80 pazienti totali, 59 pazienti eligibili

iniezione preoperatoria subendometriale per via isteroscopica di Tecnezio 99 → acquisizione immagini mediante gamma camera → identificazione linfonodo sentinella

SLN detection for endometrial cancer patients has a high sensitivity and NPV when injection is carried out by hysteroscopy.

56% of sentinel node in paraaortic area: better sensitivity in this area using hysteroscopic injection. In 2 (3.4%) cases isolated paraaortic sentinel node.

NAME OF THE

Sentinel node detection when performed by hysteroscopic injection of radiolabeled albumin colloids has a sensitivity of 90% and a negative predictive value of 98% in endometrial cancer patients.

Diagnostic accuracy of sentinel node in endometrial cancer by using hysteroscopic injection of radiolabeled tracer.

Solima E et al., Gynecol Oncol 2012



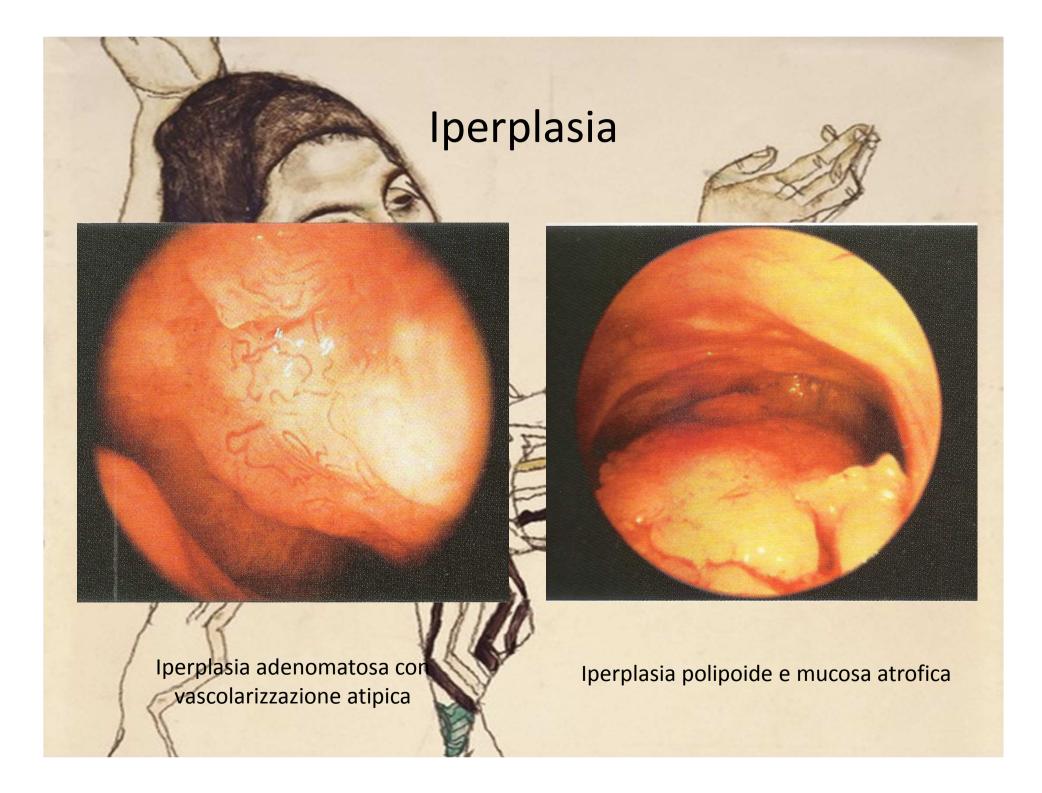
373 pazienti sottoposte ad isteroscopia ed in seguito a D&C

"hysteroscopy did not improve the sensitivity of D&C in the diagnosis of endometrial hyperplasia or carcinoma"

Ben Yehuda OM et al., Gynecolgic Oncology 1998

## **CONCLUSIONI 2012**

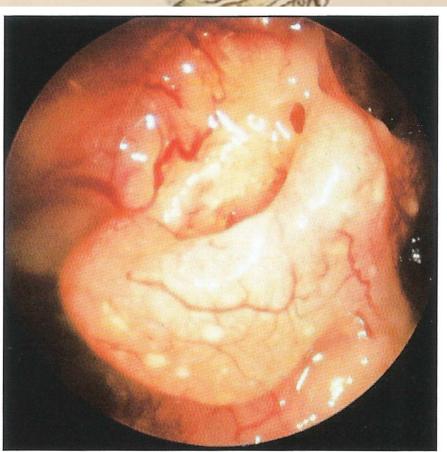
Nella formulazione di un algoritmo per lo studio dell'AUB in pre-peripostmenopausa, l'isteroscopia ambulatoriale associata a biopsia mirata è da ritenersi il Gold Standard diagnosticoterapeutico, con risoluzione del sintomo nel 95% dei casi ed una corretta diagnosi istologica nel 97% dei casi. Accuratezza diagnostica del 98%.



# Iperplasia

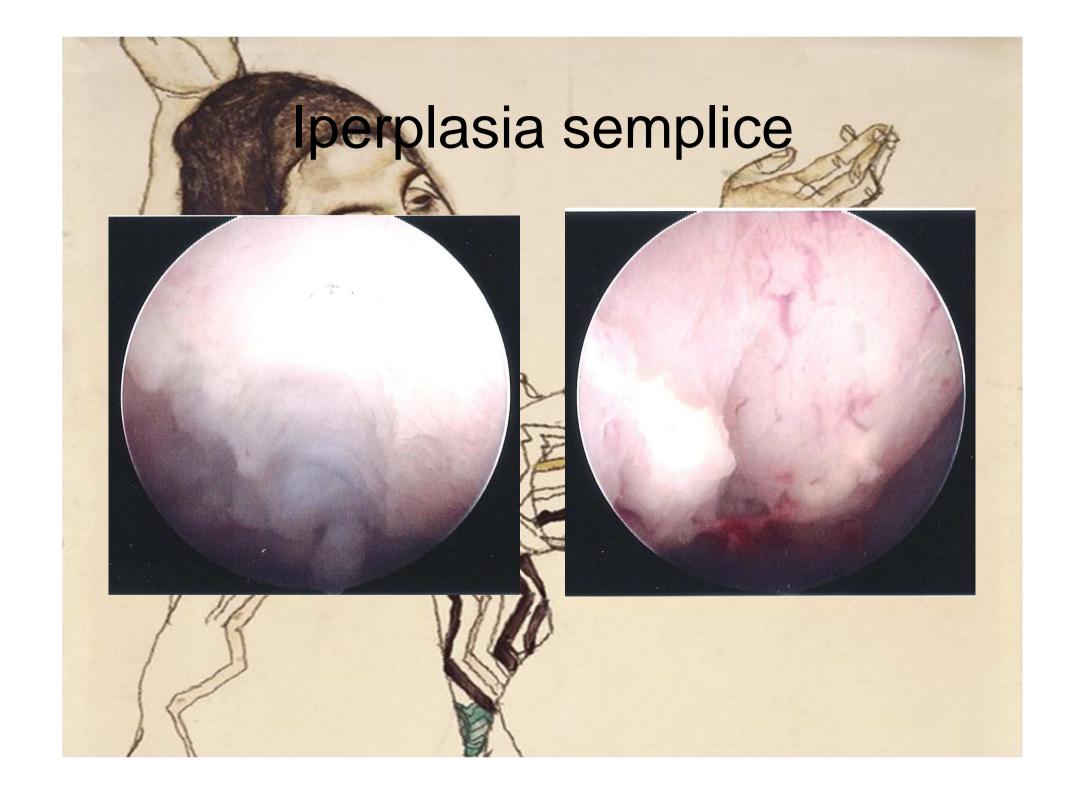






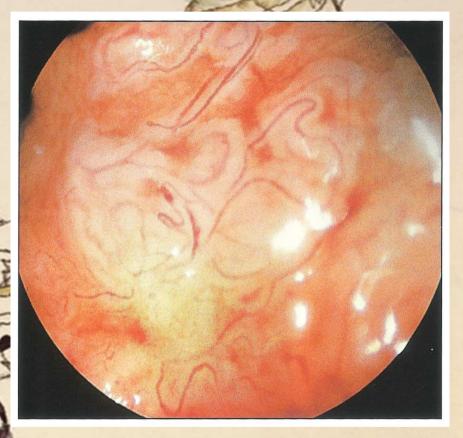
Iperplasia focale endometriale

Iperplasia endometriale polipoide



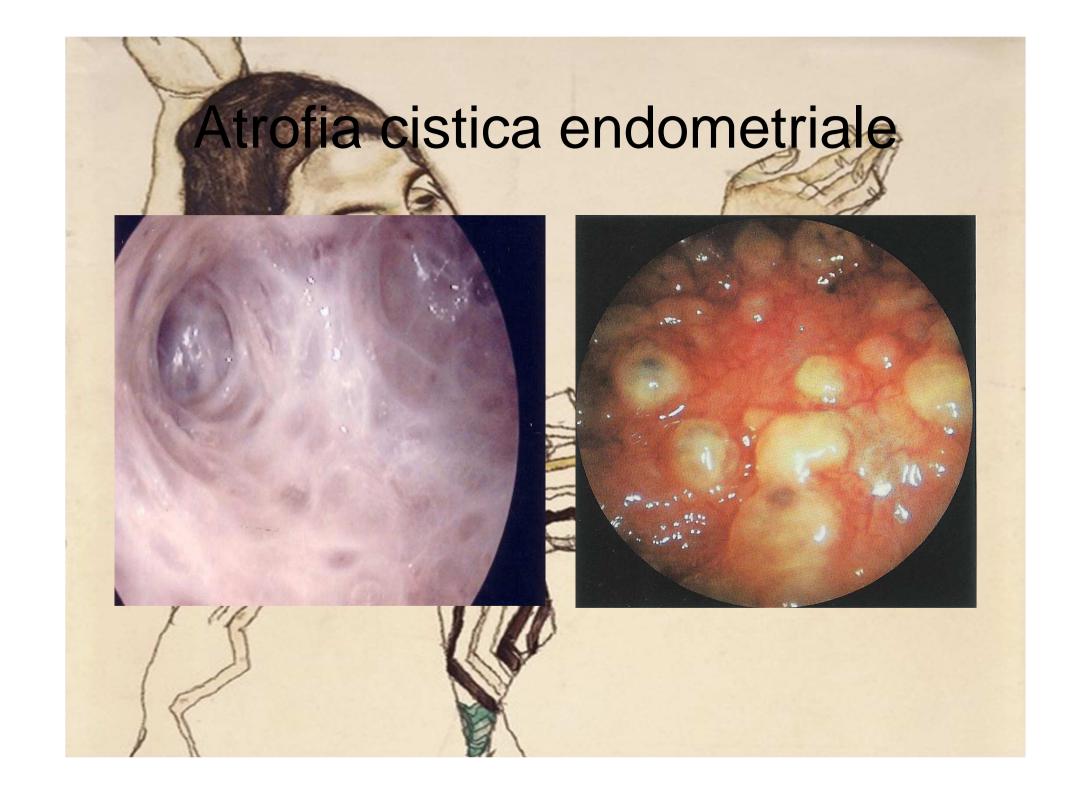
## Iperplasia alto rischio

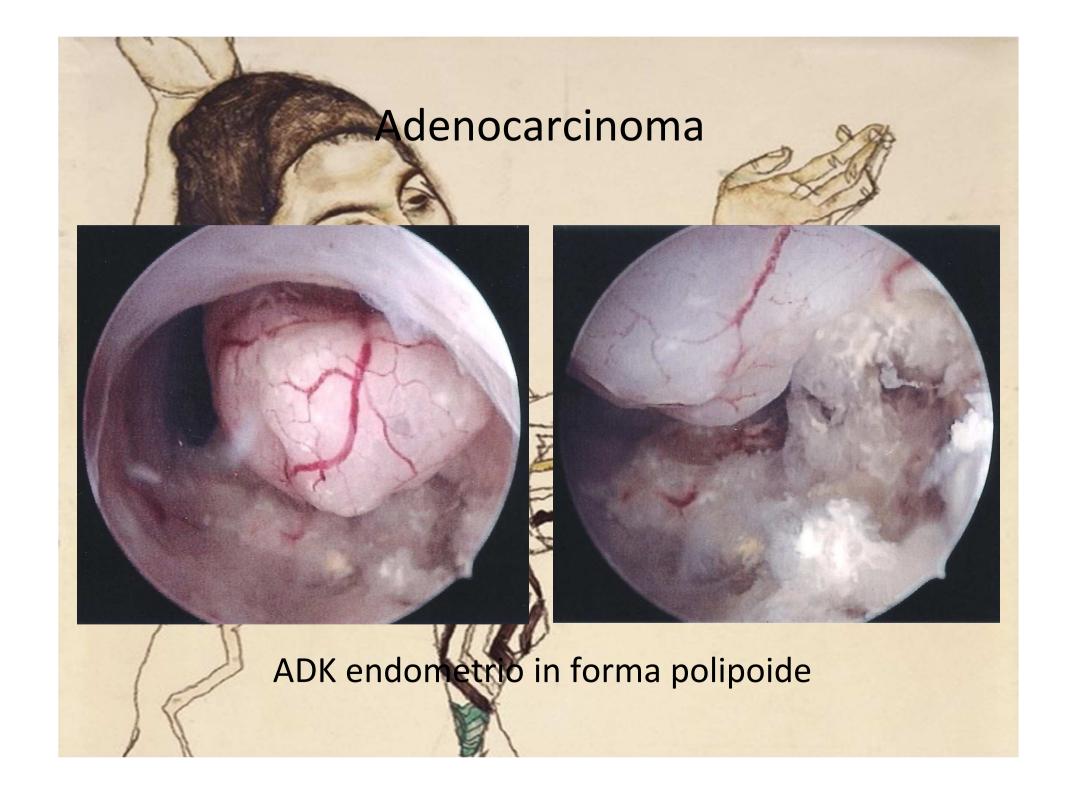


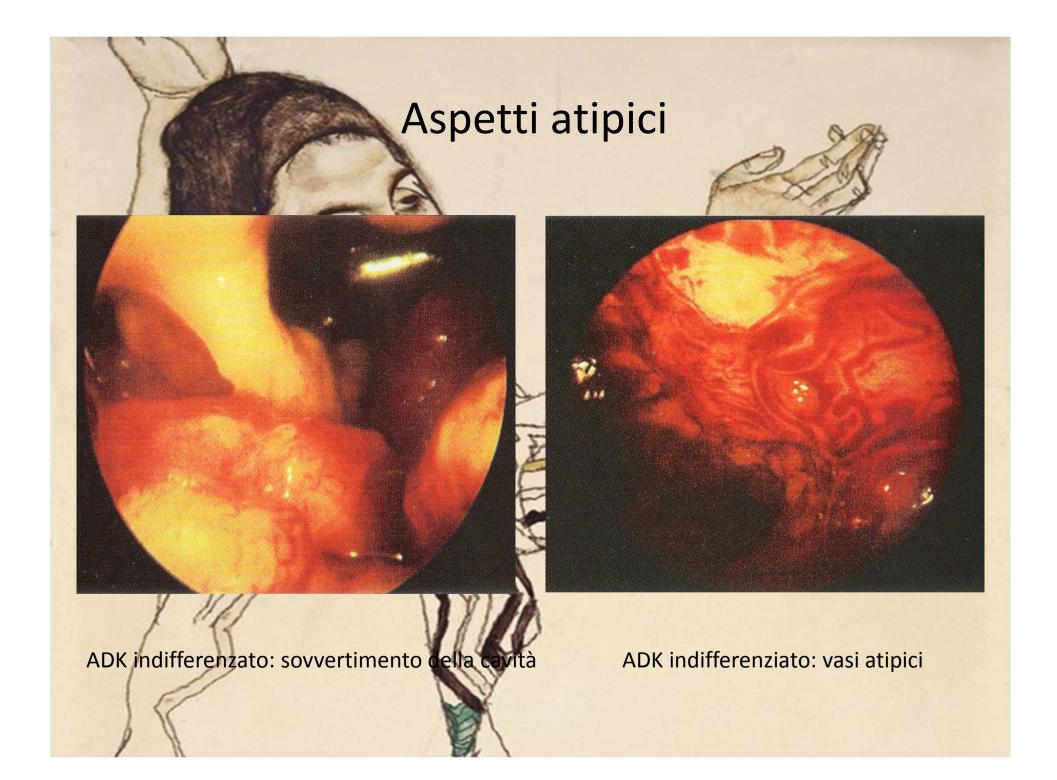


Iperplasia ad alto rischio, vascolarizzazione arborescente

Iperplasia ad alto rischio, vascolarizzazione spiraliforme

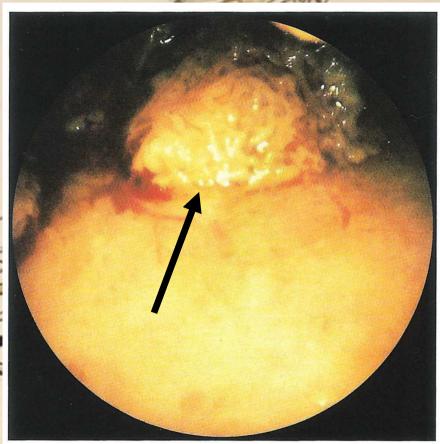






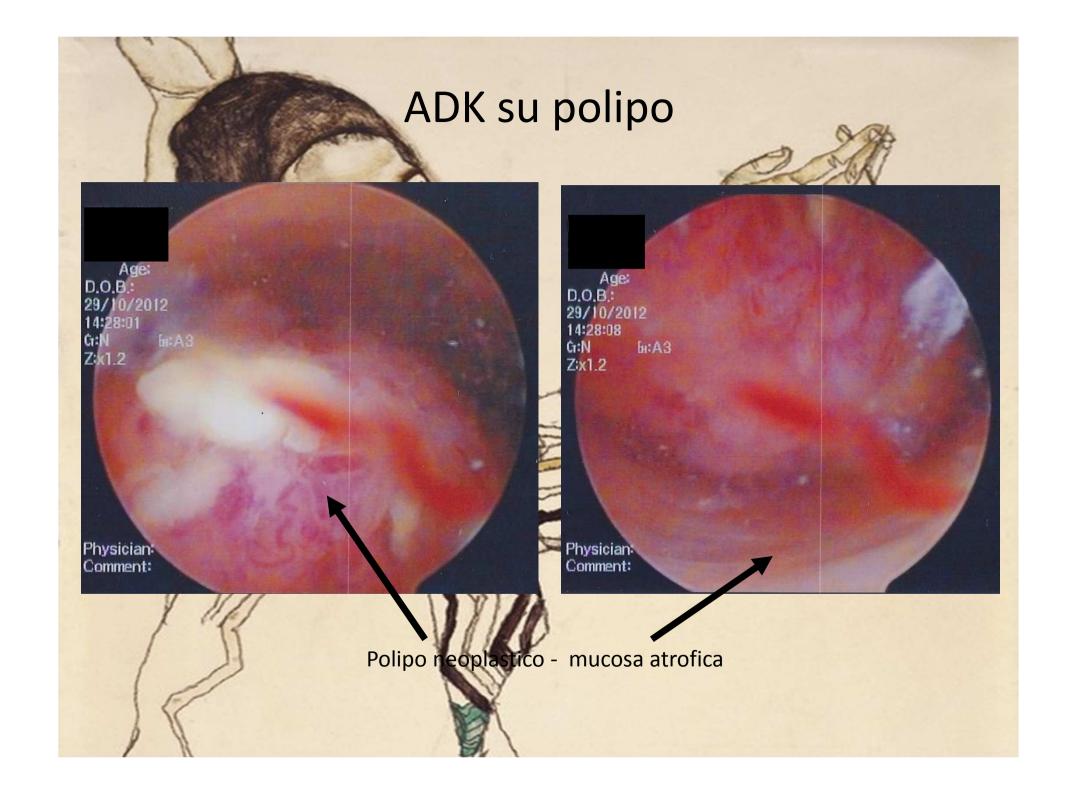
## ADK: quadri focali

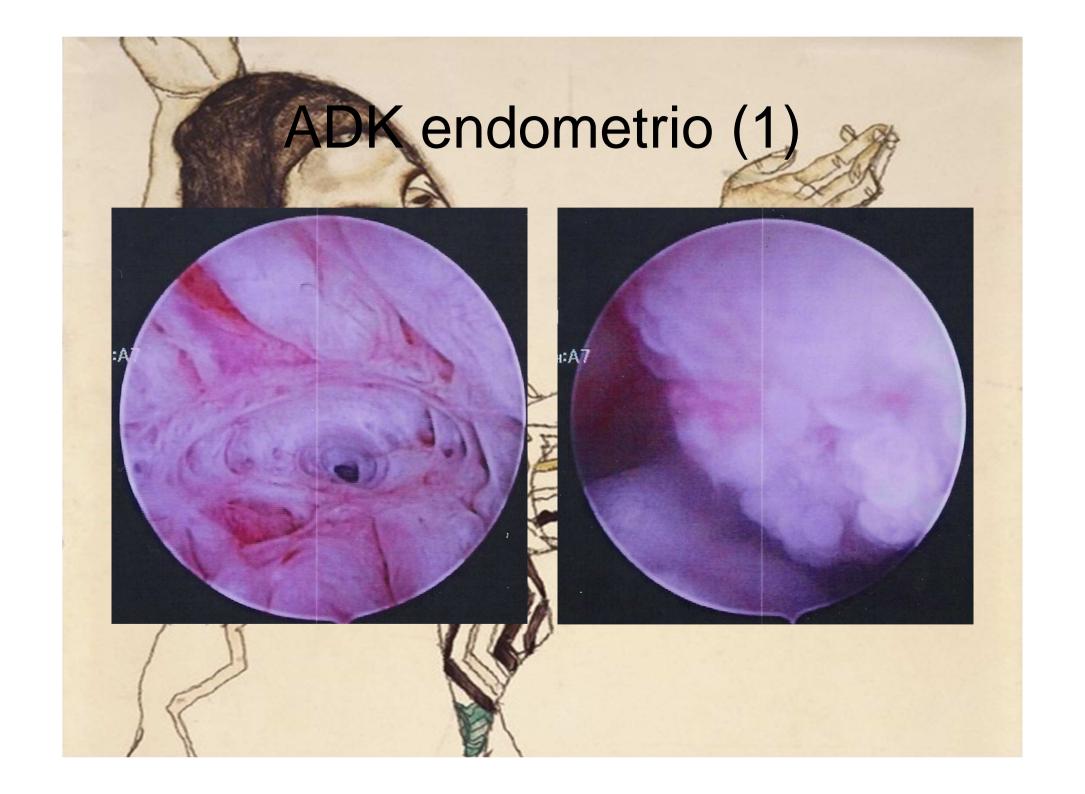


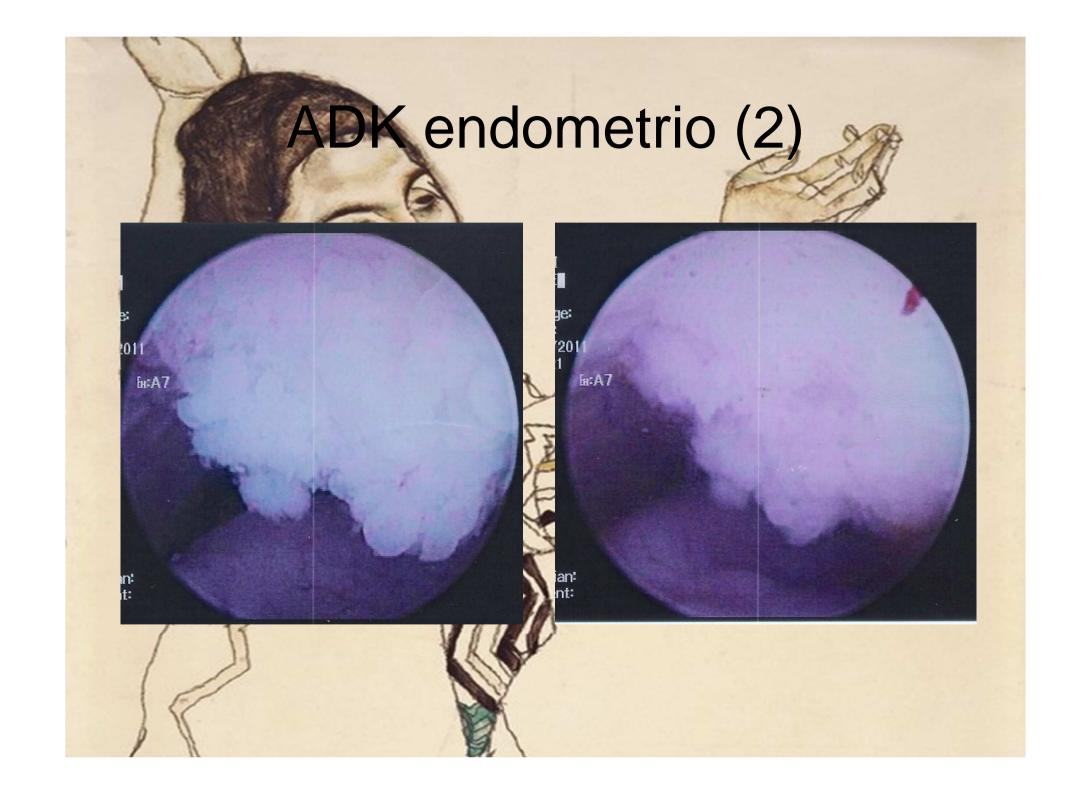


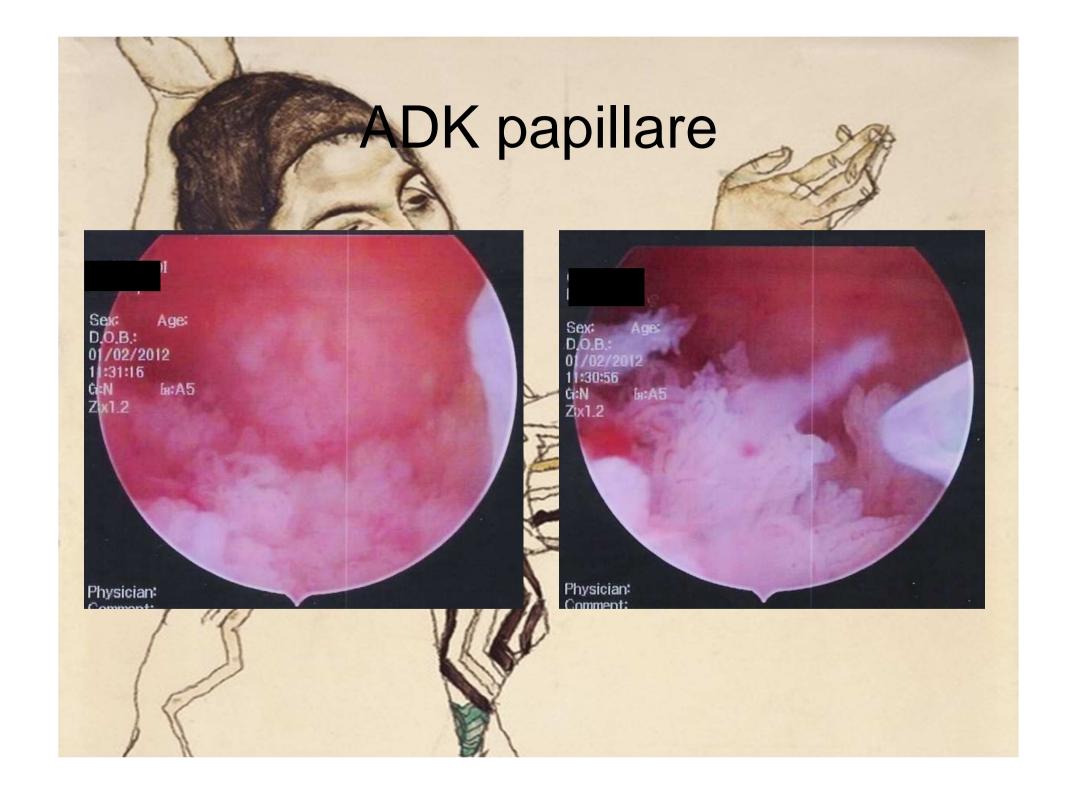
ADK a partenza dal fondo uterino

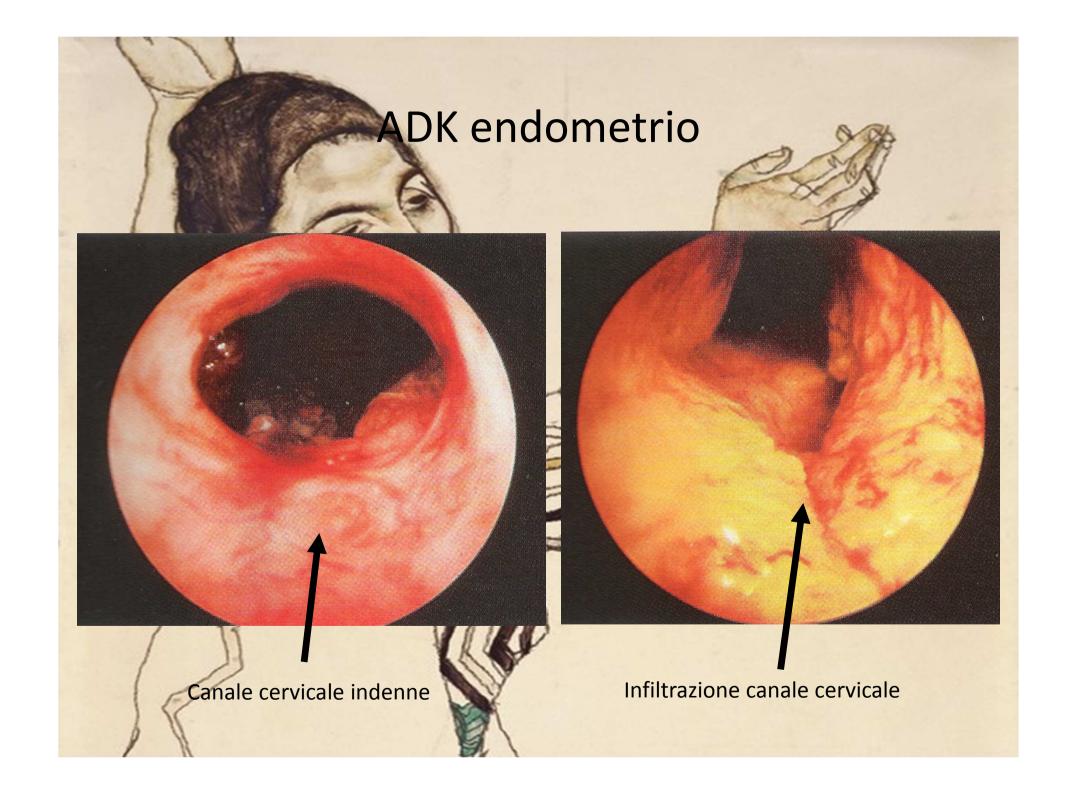
ADK focale: limite tra mucosa normale e neoplastica











## **TESTI CONSIGLIATI**

 Hysteroscopy – Visual perspectives of uterine anatomy, physiology and pathology.

M.S. Baggish, R.F. Valle, H. Guedj. Lippincott Williams & Wilkins 2007

- Manual of Hysteroscopy Diagnosis and surgery.
   L. Mencaglia, J.E. Hamou. Endo: Press 2010
- Manuale per un'isteroscopia moderna.
   Gruppo italiano isteroscopisti SICMIG a cura di M. Luerti.
   Edizione online 2010
- Disorders of Menstruation. P.B. Marshburn, B.S.Hurst Wiley-Blackwell 2011