



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

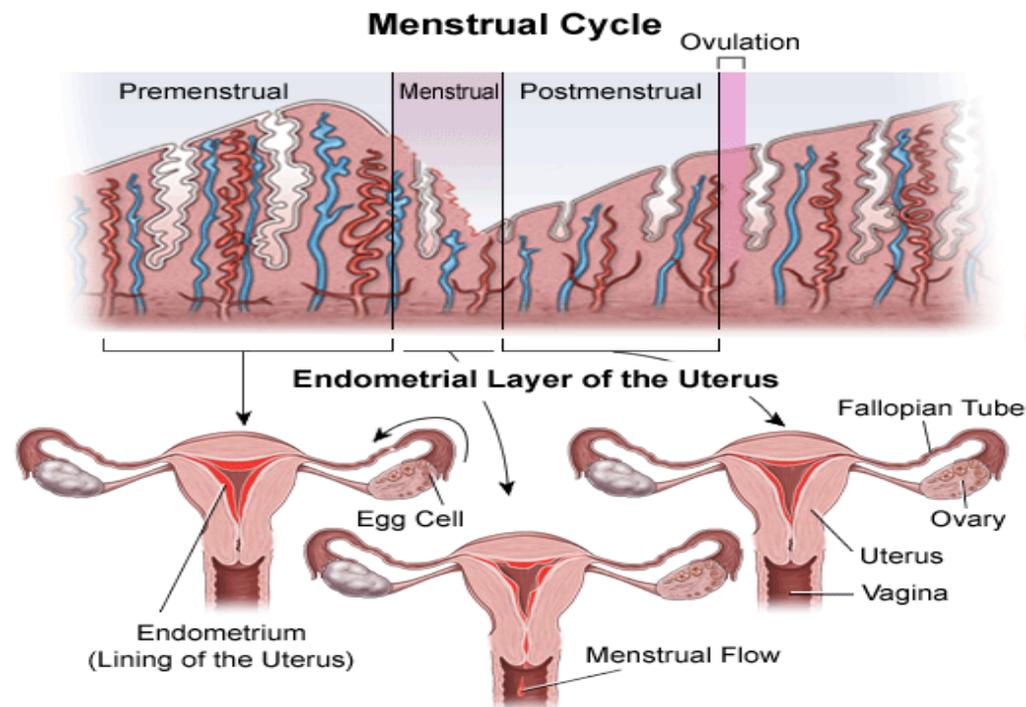


IL SANGUINAMENTO UTERINO IN MENOPAUSA

- *Dott. A. Vacilotto*

LA MENOPAUSA

- + Secondo il WHO si definisce menopausa una cessazione permanente del ciclo mestruale derivante dalla perdita di attività follicolare ovarica. (Munro et al. 2014)



LA MENOPAUSA

- + La menopausa si verifica naturalmente nella maggior parte delle donne di età compresa tra 40 e i 55 anni d'età. Il processo di terminazione del ciclo ovulatorio e mestruale è graduale e si completa nell'arco di 1 – 2 anni (Hsu et al. 2008).



- + La maggior parte delle donne sperimentano un periodo compreso tra i 4 e i 6 anni di cicli mestruali irregolari e specialmente di intervalli prolungati tra un ciclo mestruale e il successivo. (Astrup et al. 2004)

SANGUINAMENTO UTERINO

- + Il sanguinamento uterino in post menopausa (PMB) si definisce come un episodio di sanguinamento 12 mesi dopo l'ultima mestruazione. (Munro et al. 2014)
- + Il PMB si verifica approssimativamente nell' 4-11% delle donne in postmenopausa.
- + Il PMB determina il 5% dei motivi che inducono le donne a sottoporsi ad una visita ginecologica (Astrup et al. 2004)



Incidenza



- + L'incidenza del sanguinamento sembra correlata con il tempo trascorso dall'inizio della menopausa. Astrup et al. hanno dimostrato come l'incidenza stimata del PMB dopo i primi 12 mesi di amenorrea sia di 409/1000 pz-anno, e di 42/1000 pz-anno più di 3 anni dall'inizio della menopausa (Astrup et al. 2004)

Eziologia

TABELLA | **Eziologia del sanguinamento in postmenopausa (PMB)**

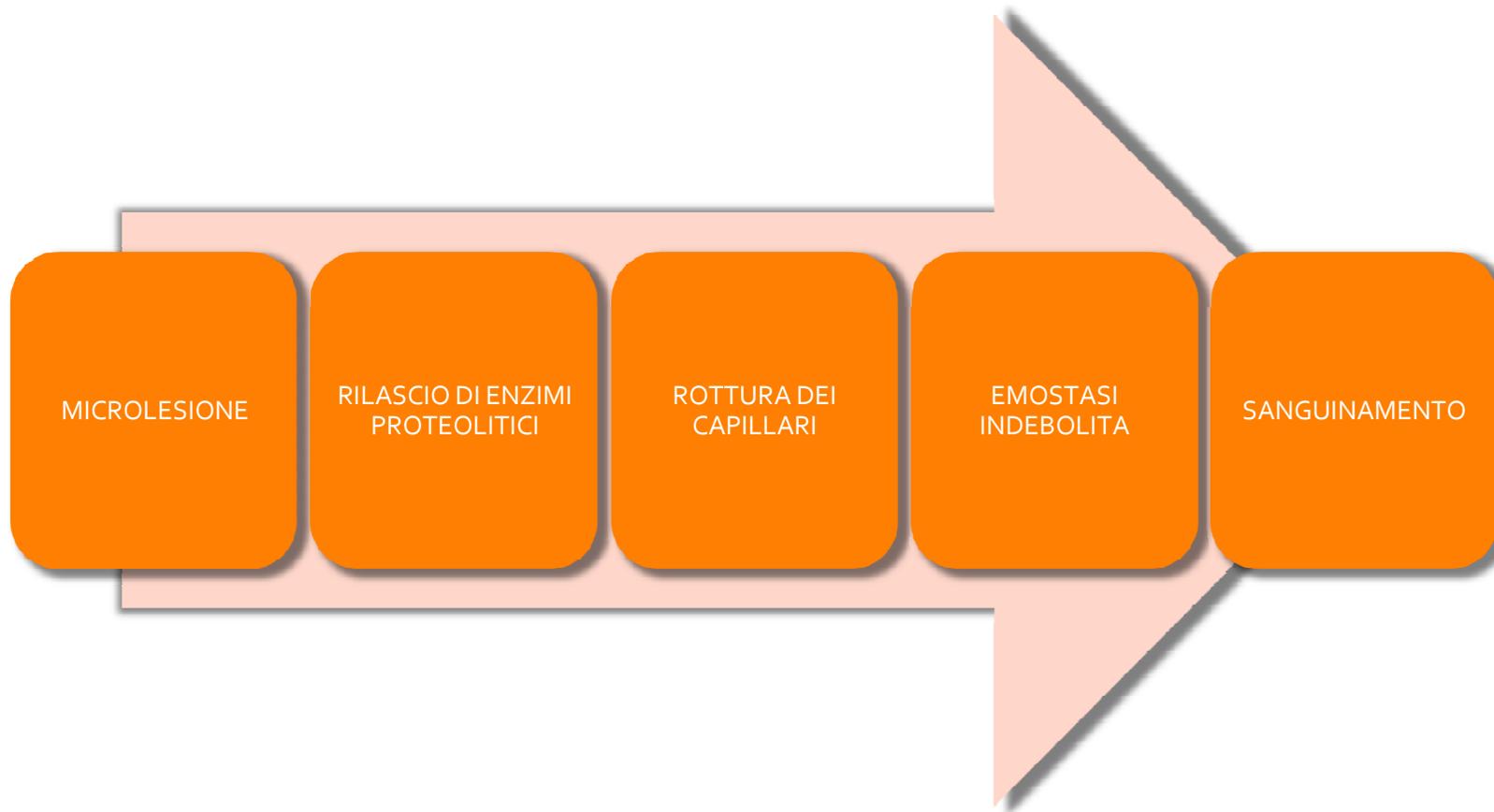
CAUSE DI SANGUINAMENTO	%
• Atrofia endometriale	60-80
• Estrogeni esogeni (HRT)	15-25
• Polipi endometriali o cervicali	2-12
• Iperplasia dell'endometrio	5-10
• Ca endometrio	10
• Miscellanea (Ca cervice, sarcomi uterini, traumi)	10

(Hsu et al. 2008)

ATROFIA ENDOMETRIALE

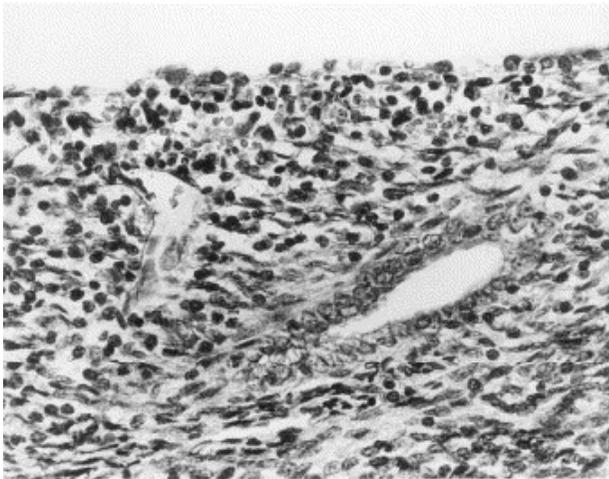
- + L'atrofia endometriale rende conto della maggior parte dei casi di PMB.
- + Nell'endometrio atrofico le superfici collassate contengono una minima quantità di liquido intracavitario così che si verifica una frizione intracavitaria.
- + Tale processo esita in microlesioni della superficie epiteliale e in una conseguente reazione infiammatoria cronica. (Ferenczy et al. 2003)

ATROFIA ENDOMETRIALE

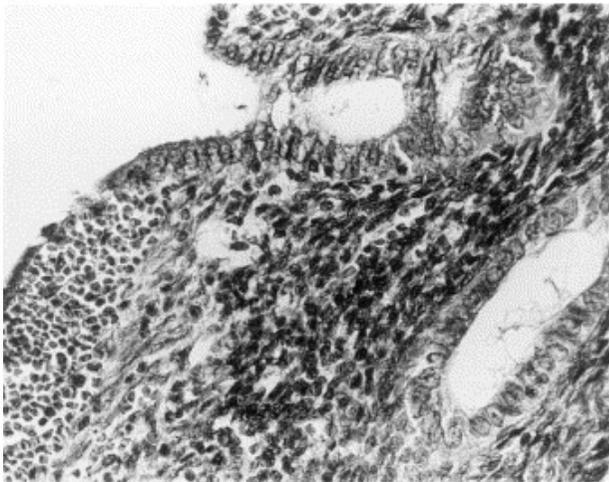


Adattato da Ferenczy et al. 2003

ATROFIA ENDOMETRIALE



(a)



(b)

a) Endometrio atrofico. Mucosa sottile con ghiandole atrofiche, superficie esposta, infiltrato di cellule infiammatorie rottura dei capillari.

b) Endometrio atrofico. Extravasazione di globuli rossi al di sotto di un endometrio sottile, fragile e parzialmente danneggiato. Cellule infiammatorie attivate sono visibili nello stroma. (Ferenczy et al. 2003)

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

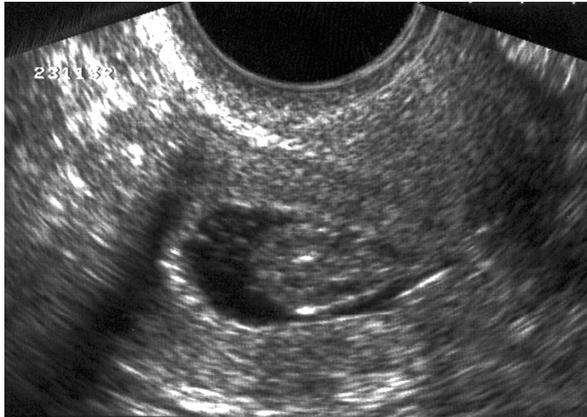
La terapia ormonale sostitutiva (HRT) è usata nelle donne in post menopausa per dare principalmente sollievo dai sintomi vasomotori e dalla secchezza vaginale tipici della menopausa.



- + Nel 40% delle donne che assumono HRT si verifica PMB.
- + Dati scientifici ancora limitati suggeriscono che l'esposizione a HRT alteri l'endometrio, lo stroma e gli endoteli vascolari aumentando così la fragilità vascolare e determinando PMB. (Hickey et al. 2011)

La principale problematica legata all'uso di HRT è determinare se il sanguinamento è compatibile con il regime terapeutico o se sottende a una patologia endometriale.

POLIPI ENDOMETRIALI

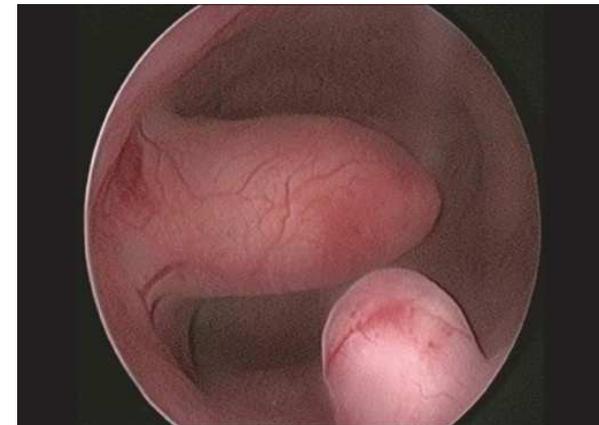


JUM June 1, 2004 vol. 23 no. 6 743-748

- + La prevalenza dei polipi endometriali sembra aumentare con l'età, ed è maggiore in postmenopausa (11,8%) rispetto alle donne in premenopausa (5,8%). È importante notare che i sintomi non sono correlati con il numero di polipi, diametro, e il sito.

- + Nella postmenopausa il 56% delle donne con un polipo endometriale presenta sintomi quali PMB.

(Salim et al. 2011)



Palshetkar N, Pai H, Pisat S - J Gynecol Endosc Surg (2009)

POLIPI ENDOMETRIALI

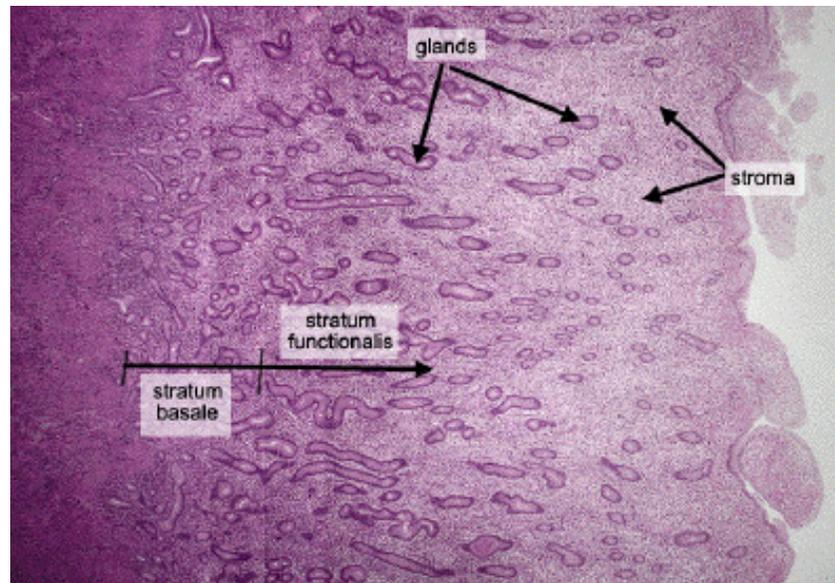


- + Le donne che utilizzano il tamoxifene presentano un rischio specifico per lo sviluppo di polipi endometriali, con vari studi che riscontrano una prevalenza dal 30% al 60% di in questo particolare gruppo.
- + La maggior parte dei polipi endometriali sono benigni, tuttavia essi possono diventare iperplastici, con conseguente trasformazione maligna in una percentuale compresa tra 0% e il 12,9% dei polipi. (Salim et al.2011)

IPERPLASIA ENDOMETRIALE

- + Il termine iperplasia endometriale copre uno spettro di lesioni proliferative dell'endometrio alcune delle quali progrediscono o co-esistono con l'adenocarcinoma dell'endometrio.

(Sviridis et al. 2013)



L'iperplasia endometriale è caratterizzata dalla proliferazione ghiandolare endometriale risultante in un aumentato rapporto ghiandole/stroma rispetto al normale endometrio. Le ghiandole proliferano in varia misura e forma e posso includere aspetti di atipia.

IPERPLASIA ENDOMETRIALE

Vi sono due sistemi classificativi:

(Sviridis et al. 2013)

WHO 94



- Iperplasia semplice senza atipia
- Iperplasia complessa senza atipia
- Iperplasia atipica semplice
- Iperplasia atipica complessa

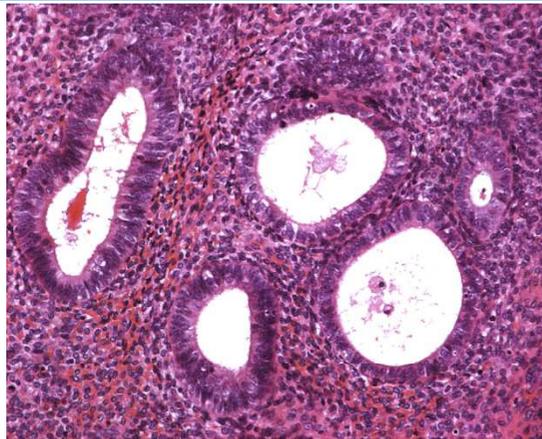
Sistema dell'iperplasia endometriale intraepiteliale



- iperplasia benigna
- neoplasia endometriale intraepiteliale

Il sistema classificativo dell'iperplasia endometriale intraepiteliale distingue la stimolazione estrogenica dall'accumulo di mutazioni neoplastiche.

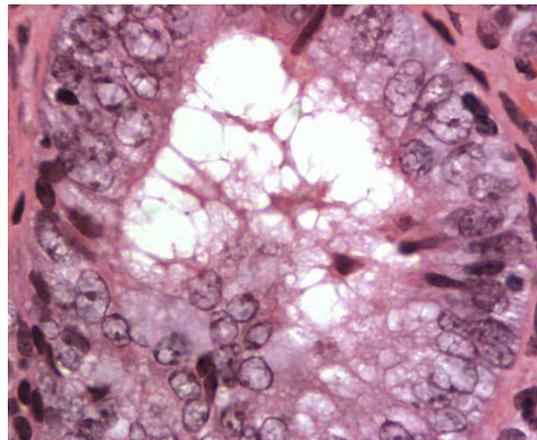
IPERPLASIA ENDOMETRIALE



IPERPLASIA ENDOMETRIALE SEMPLICE

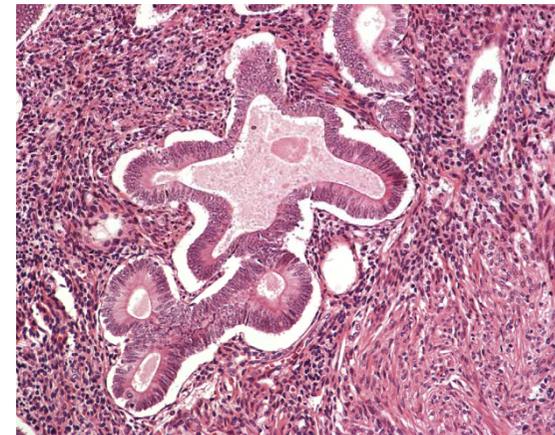
Pseudostratificazione e abbondanza di stroma cellulare denso

Nuclei cellulari ingranditi vescicole e perdita della polarità



IPERPLASIA ENDOMETRIALE ATIPICA

IPERPLASIA ENDOMETRIALE COMPLESSA



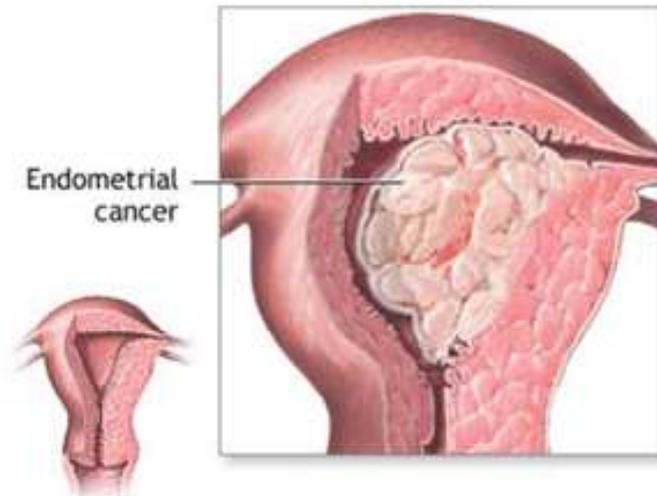
Affollamento cellulare, ramificazioni tra cellule, tipi proliferativi cellulari normali

(Sivridis et al. 2013)

IPERPLASIA ENDOMETRIALE

- + L'iperplasia endometriale tipicamente si presenta con PMB ed è più comune nelle donne in post menopausa e con l'aumentare dell'età nelle donne in peri-menopausa. (Owings et al. 2014)
- + L'incidenza complessiva dell'iperplasia endometriale è di 133 pz su 100000 donne-anno.
- + La diagnosi è più comune nelle donne di età compresa tra i 50 e i 54 anni d'età e raramente si verifica prima dei 30 anni.
- + L'incidenza dell'iperplasia semplice e complessa senza atipia è maggiore nelle donna di età compresa tra i 50 e i 54 anni d'età (142 a 213 pz su 100000 donne-anno rispettivamente)
- + l'incidenza dell'iperplasia con atipie è maggiore nelle donne d'età compresa tra i 60 e i 64 anni (56 pz su 100000 donne-anno) (Reed et al. 2009)

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO



- + Le donne caucasiche hanno il 2,88% di rischio durante la vita di sviluppare un tumore uterino contro 1,69% delle donne africane.
- + I comuni sintomi di presentazione sono PMB, e secrezioni vaginali atipiche.
- + Negli stadi avanzati si potrebbe sviluppare una sintomatologia simile a quella del Ca ovarico avanzato : dolore pelvico-addominale, addome disteso, sazietà precoce, cambiamenti nella funzione di intestino e vescica.
- + Il Ca endometriale è una malattia eterogenea. (Carlson et. al 2014)

TIPO
2

CARCINOMA
ENDOMERIALE

TIPO
1

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO



(SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group 2014)

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO



(SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group 2014)

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

- + Una prolungata esposizione a soli estrogeni è associata alla maggior parte dei casi di Ca endometriale di tipo 1.
- + La HRT a base di estrogeni, aumenta il rischio di sviluppare Ca endometriale da 2 a 20 volte con un aumento del rischio correlato con la durata della terapia.
- + L'associazione di progestinici continua o intermittente riduce significativamente questo rischio. (Burke et al.2014)



CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

- + Il tamoxifene un SERM (selective estrogen receptor modulator), agisce come antagonista estrogenico nel tessuto mammario e come agonista nel tessuto osseo e endometriale.



- + L'uso del tamoxifene si associa ad un'aumentata incidenza di Ca endometriale di 6 – 8 volte (Burke et al.2014)

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

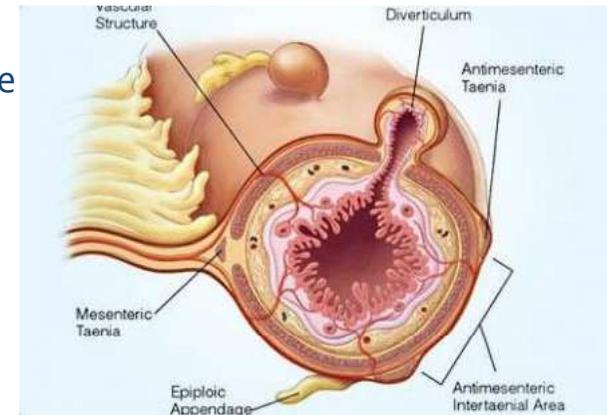


- + Anche l'obesità potrebbe avere un ruolo fondamentale nell'incidenza del Ca endometriale spiegabile con l'alta produzione di estrogeni endogeni derivata dall'aromatizzazione nei tessuti adiposi.
- + La maggior parte delle diagnosi avvengono nelle donne in postmenopausa con solo il 15% delle diagnosi prima dei 50 anni d'età e solo il 5% prima dei 40 anni d'età.

(Burke et al.2014)

ALTRE CAUSE DI PMB

- + Patologie degli organi adiacenti: l'infiammazione degli organi vicini, come ad esempio la diverticolite, può occasionalmente determinare una concomitante infiammazione degli organi genitali femminili.
- + La rottura di un diverticolo potrebbe fistolizzare nell'utero e dare PMB.
- + Patologie dell'uretra, della vescica, dell'intestino, possono dare un sanguinamento che può mimare un sanguinamento uterino.



- + Esiti post radioterapia possono causare endoarterite obliterante, desquamazione tissutale, necrosi tissutale. Conseguenti proctiti o cistiti emorragiche e in caso di necrosi vaginale sanguinamenti imponenti.

- + Supplementi dietetici e erboristici: soia e altri fitoestrogeni



MANAGEMENT

- + **ESAME OBIETTIVO**
- + Paziente in post menopausa si presenta in pronto soccorso con un sanguinamento vaginale acuto in atto
- + Immediata valutazione dello stato emodinamico
 - Raccolta anamnesi
 - Valutazione parametri vitali
 - ✓ Pressione arteriosa
 - ✓ Frequenza cardiaca
 - ✓ Frequenza respiratoria
 - ✓ Temperatura corporea



MANAGEMENT

+ Esecuzione di esami ematochimici:

- ✓ Emocromo
- ✓ PT PTT
- ✓ Ionemia



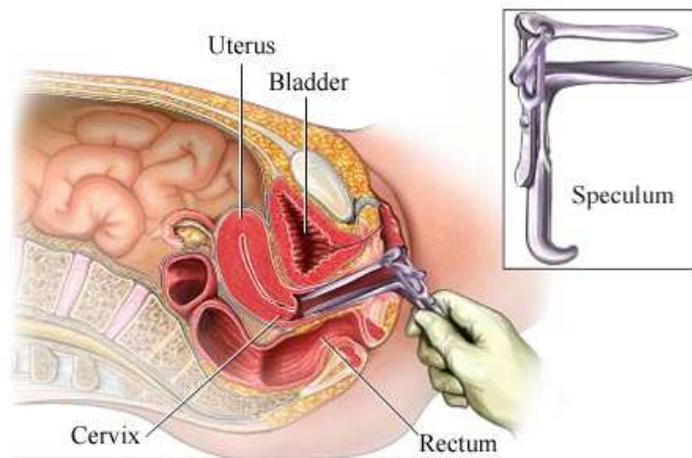
- + Se, una donna in postmenopausa è emodinamicamente compromessa possono rendersi necessarie tecniche rianimatorie al fine di stabilizzare lo stato clinico.
- + La trasfusione di sangue può essere presa in considerazione. (Munro et al.2014)

DOMANDE GUIDA

- + Quando è iniziato il sanguinamento?
- + Qual è la natura del sanguinamento (correlazione temporale, durata,postcoito, quantità)?
- + Ci sono sintomi associati come dolore, febbre, alterazioni nella funzione vescicale o intestinale?
- + Qual è la storia clinica della paziente e la eventuale terapia farmacologica in atto?
- + Utilizza supplementi dietetici come la soia o prodotti erboristici contenenti fitoestrogeni?
- + C'è un'anamnesi familiare positiva per Ca della mammella, Ca endometriale, Ca colon?



MANAGEMENT



- + ESAME CON LO SPECULUM:
è obbligatorio per rilevare visivamente evidenza di lesione o sanguinamento
- + origine ginecologica (vulva, vagina, esocervice) per esempio, polipi cervicali, ectropion cervicale e carcinoma cervicale.
- + origine non ginecologica (perineo, periuretra, perianale)

(Bignardi et al. 2009)(Munro et al.2014)

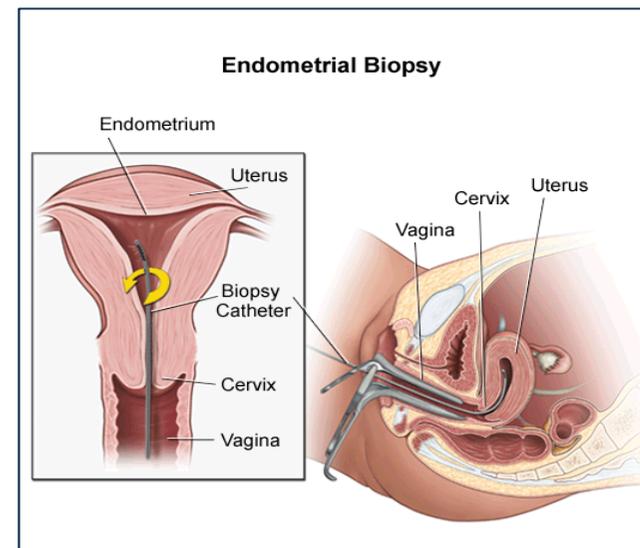
MANAGEMENT

ACOG COMMITTEE OPINION

Number 440 • August 2009

The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding

- + l'approccio clinico al sanguinamento in post menopausa richiede una pronta ed efficiente valutazione per escludere o diagnosticare presenza di malignità.



MANAGEMENT

ACOG COMMITTEE OPINION

Number 440 • August 2009

The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding

- + Le donne in post menopausa con sanguinamento uterino dovrebbero essere valutate o con una biopsia endometriale o con un'ecografia transvaginale; questa valutazione iniziale non richiede l'esecuzione di entrambe gli esami.
- + Se si esegue una biopsia endometriale e il materiale inviato all'esame istologico risulta insufficiente per formulare una diagnosi, vanno eseguite ulteriori indagini e dovrebbe essere eseguita un'ecografia transvaginale.

MANAGEMENT

ACOG COMMITTEE OPINION

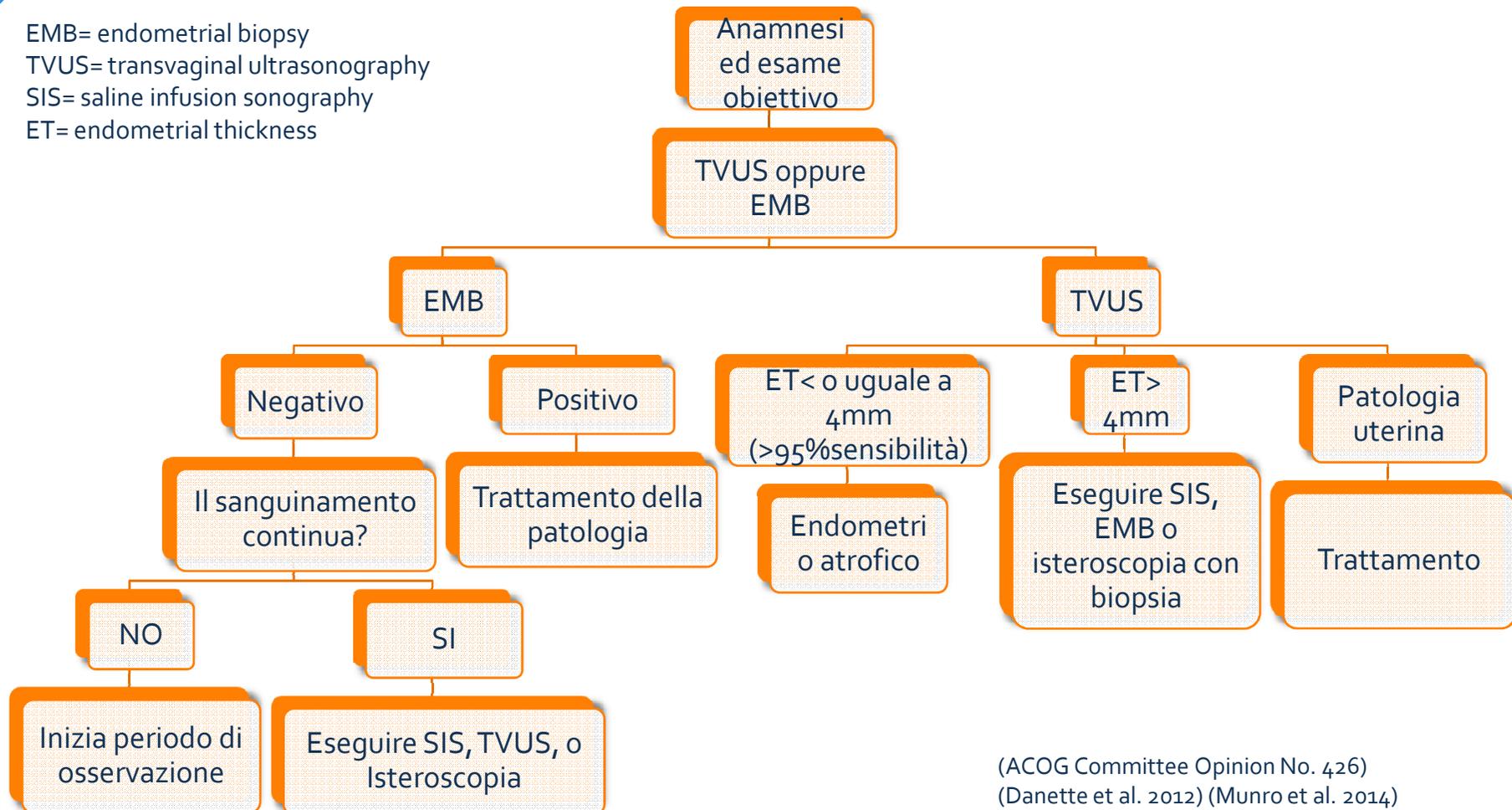
Number 440 • August 2009

The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding

- + Se si esegue un'ecografia transvaginale in una paziente con PMB e lo spessore endometriale risulta essere $\leq 4\text{mm}$ la biopsia endometriale non si rende necessaria
- + Se lo spessore endometriale risulta essere $>4\text{mm}$ bisognerebbe avviare ulteriori esami come la sonoisterografia, l'isteroscopia o la biopsia endometriale.
- + Nel caso in cui vi sia una persistenza del sanguinamento nonostante una valutazione iniziale negativa, ulteriori accertamenti sono solitamente indicati
- + Il significato di un ispessimento endometriale $>4\text{mm}$ in una donna in postmenopausa asintomatica non è ancora stato chiaramente stabilito, e tale rilievo non richiede di routine l'avvio di ulteriori accertamenti.

MANAGEMENT

EMB= endometrial biopsy
TVUS= transvaginal ultrasonography
SIS= saline infusion sonography
ET= endometrial thickness



(ACOG Committee Opinion No. 426)
(Danette et al. 2012) (Munro et al. 2014)

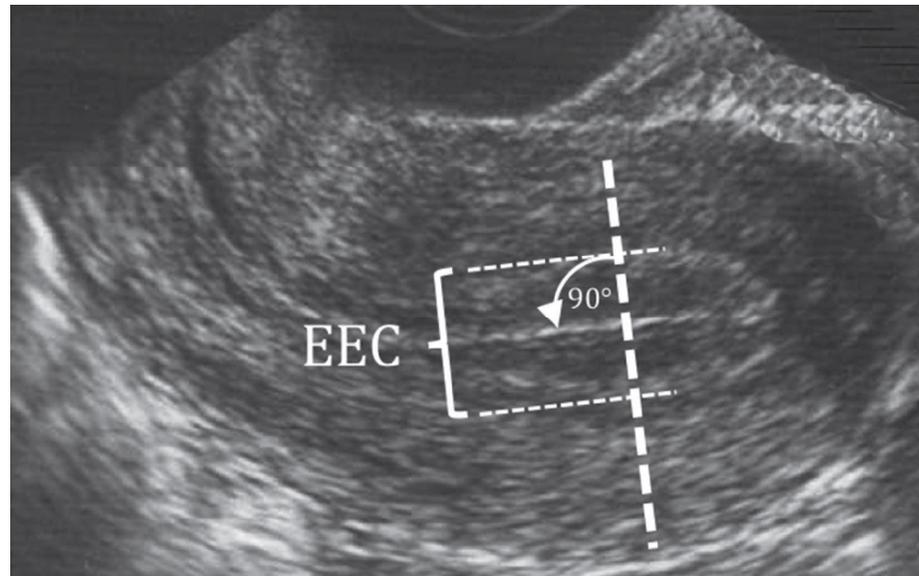
Focus on HRT

- + Poiché vi è un chiaro aumento del rischio di tumore dell'endometrio per le donne con PMB che assumono estrogeni non bilanciati si richiede la valutazione in tutte le circostanze.
- + Per le donne con PMB durante il trattamento con regimi HRT estrogeno-progestinici combinati, l'approccio è meno chiaro in letteratura, in quanto è evidente che in queste donne è ridotto in modo significativo il rischio di carcinoma dell'endometrio rispetto alle donne che non beneficiano di HRT (Burbos et al. 2012)
- + Le donne che usano estrogeni e progestinici in terapia ciclica e che hanno sanguinamento ciclico in prossimità o dopo la fine della componente progestinica del regime non richiede alcuna indagine di routine. (Munro et al. 2014)

Focus on HRT

- + Le donne che usano regimi continui di estrogeni e progestinici frequentemente sperimentano una metrorragia nei primi 6 mesi di terapia e in genere non richiedono indagini.
- + Le donne che ricevono una terapia progestinica ciclica che presentano un sanguinamento inaspettato, o quelle che ricevono la terapia progestinica continua che hanno metrorragia oltre i 6 mesi e soprattutto dopo un periodo di amenorrea, necessitano di ulteriori valutazioni dell'endometrio. (Munro et al 2014)
- + E' fondamentale indagare qualunque PMB eventualmente presente prima di intraprendere l'HRT.

Focus on ECOGRAFIA

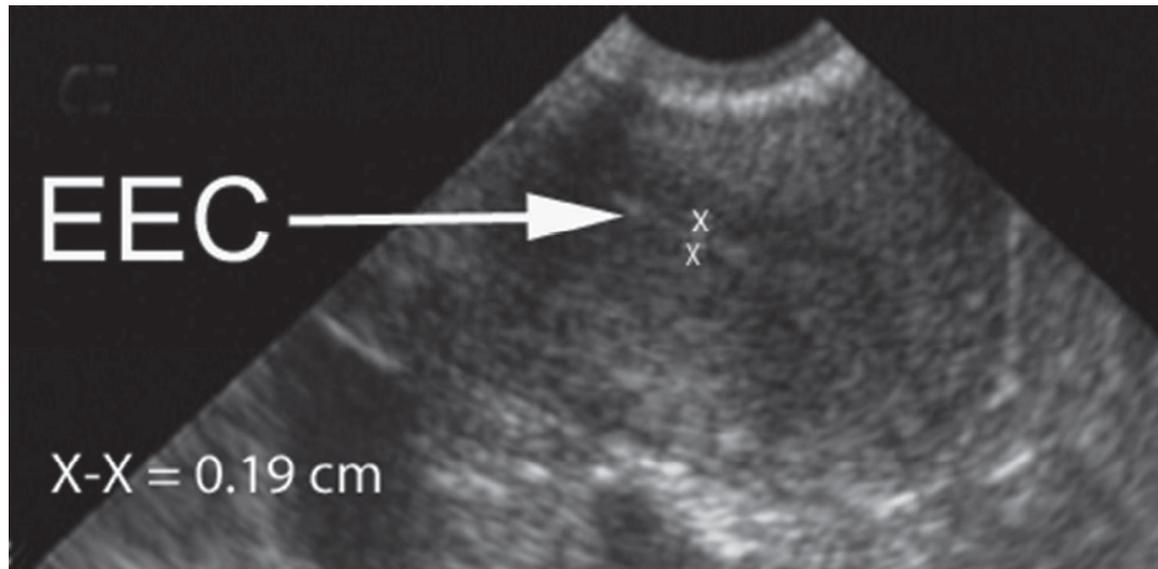


Endometrial Echo Complex (EEC) misurato secondo un piano sagittale; lo studio dovrebbe prevedere anche la valutazione della proiezione coronale

(Munro et al. 2014)

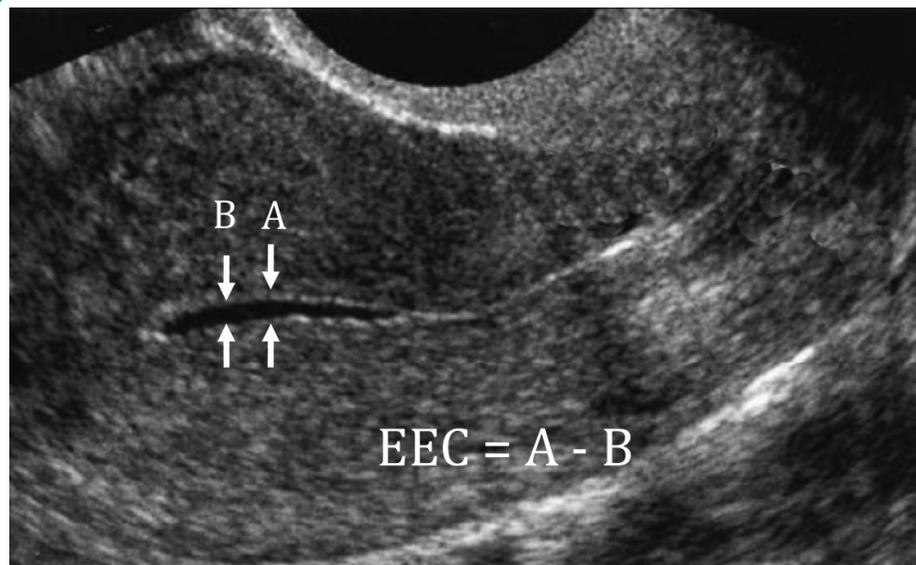
Focus on ECOGRAFIA

- + Se paragonato alle donne in premenopausa lo spessore endometriale dovrebbe essere più sottile nelle donne in menopausa che non assumono HRT



(Munro et al. 2014)

Focus on ECOGRAFIA

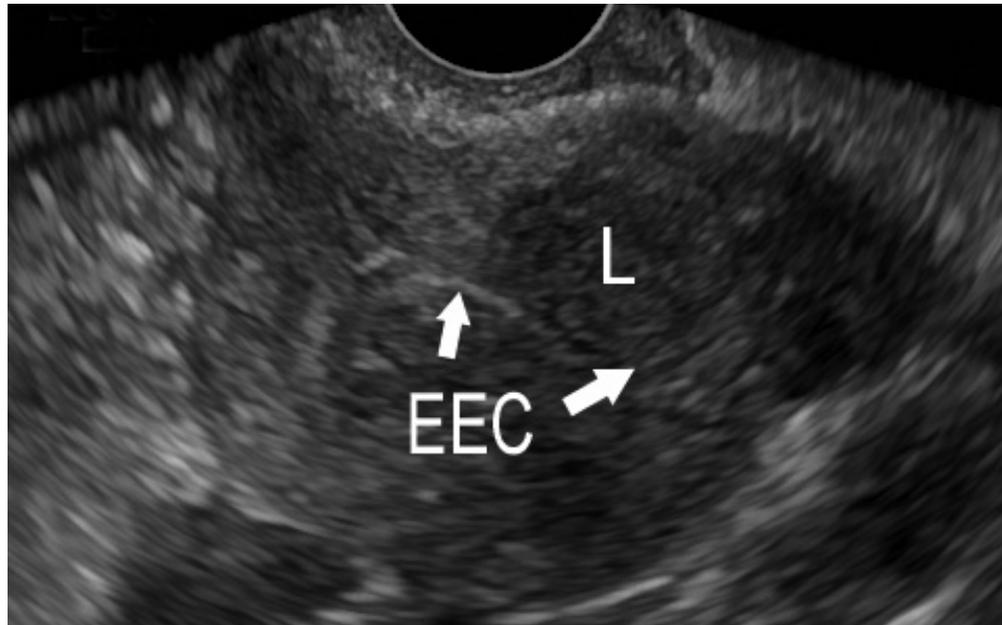


Se ci troviamo di fronte alla presenza di liquido intracavitario anecogeno lo spessore del fluido deve essere sottratto. (Munro et al. 2014)

Vari studi hanno valutato il significato della presenza di liquido endocavitario sostenendo che se EEC è di 3mm e il fluido è anecogeno è molto probabile l'assenza di patologia. (Schmidt et al. 2005)(Debby et al. 2006)

Takacs et al. affermano che se l'EEC è > di 3-4,5mm e il fluido è ecogeno si rendono necessari ulteriori approfondimenti (Takacs et al 2005)

Focus on ECOGRAFIA



Le caratteristiche morfologiche dovrebbero essere uniformi e se vi fossero irregolarità o non fosse chiaramente valutabile l'EEC, dovrebbero essere intrapresi ulteriori accertamenti come la sonoisterografia, l'isteroscopia o la biopsia endometriale

(Munro et al. 2014)

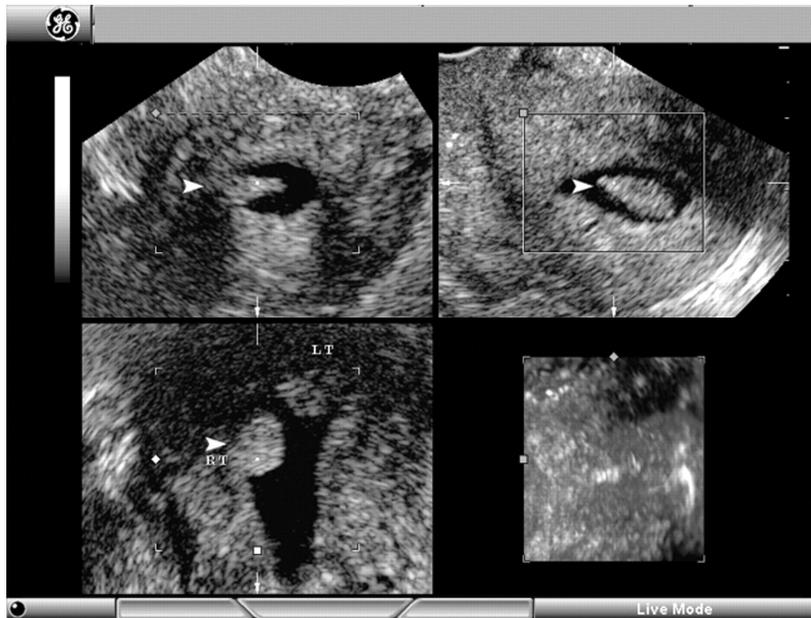
Focus on SIS

SIS (Saline Infusion Sonography) è una tecnica d'immagine in cui si utilizza una soluzione salina sterile che viene instillata all'interno della cavità endometriale seguita da una TVUS.



- + Nel 2003 Kroon et al. affermavano che la SIS è una metodica accurata nella valutazione della cavità uterina della donna in postmenopausa con PMB. La SIS in combinazione (quando necessario) con il campionamento endometriale potrebbe diventare il gold standard nelle donne con PMB. (Kroon et al. 2003)
- + Bingol et al. in uno studio condotto su 137 pz con PMB hanno dimostrato come la SIS che è di facile esecuzione, sicura e ben tollerata, con un elevato grado di accuratezza diagnostica appare essere superiore alla TVUS e molto simile all'isteroscopia. Dovrebbe diventare la metodica principale nella valutazione della donna con PMB (Bigol et al. 2011)

Focus on SIS



JUM January 1, 2004 vol. 23 no. 1 97-112

La specificità e la sensibilità calcolate sulla base dei risultati istologici derivanti dalle lesioni endocavitare di donne con PMB sono state rispettivamente per TVUS 44.4% e 25% , 88.8% e 60.7% per la SIS, 100% e 77.7% per l'isteroscopia

La SIS appare dunque superiore rispetto alla TVUS ed efficace quanto l'isteroscopia nella valutazione delle lesioni endometriali intracavitare delle pazienti con PMB (Nergiz et al. 2014)

BIBLIOGRAFIA

- + Differential indication for histological evaluation of endometrial fluid in postmenopause. Schmidt T, Nawroth F, Breidenbach M, Hoopmann M, Mallmann P, Valter MM. *Maturitas*. 2005 Mar 14;50(3):177-81.
- + Debby A, Malinger G, Glezerman M, Golan A. Intra-uterine fluid collection in postmenopausal women with cervical stenosis. *Maturitas*. 2006 Nov 20;55(4):334-7.
- + Takacs P, De Santis T, Nicholas MC, Verma U, Strassberg R, Duthely L. Echogenic endometrial fluid collection in postmenopausal women is a significant risk factor for disease. *J Ultrasound Med*. 2005 Nov;24(11):1477-81.
- + Munro MG; Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations. *Perm J*. 2014 Winter;18(1):55-70.
- + Null DB, Weiland CM, Camlibel AR. Postmenopausal bleeding-first steps in the workup. *J Fam Pract*. 2012 Oct;61(10):597-604.
- + American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 426: The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol*. 2009 Feb;113(2 Pt 1):462-4.
- + Bignardi T, Van den Bosch T, Condous G. Abnormal uterine and post-menopausal bleeding in the acute gynaecology unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Oct;23(5):595-607.

BIBLIOGRAFIA

- + SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Brewer M, Boruta D, Vilella J, Herzog T, Abu Shahin F; for the Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecol Oncol*. 2014 Jun 4. pii: S0090-8258(14)00978-0.
- + Carlson MJ, Thiel KW, Leslie KK. Past, present, and future of hormonal therapy in recurrent endometrial cancer. *Int J Womens Health*. 2014 May 2;6:429-35.
- + Owings RA, Quick CM. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Apr;138(4):484-91.
- + Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, Voigt LF, Weiss NS. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jun;200(6):678.e1-6.
- + de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2003 Oct;110(10):938-47.
- + Bingol B, Gunenc MZ, Gedikbasi A, Guner H, Tasdemir S, Tiras B. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Jul;284(1):111-7.
- + Burbos N, Musonda P, Duncan TJ, Crocker SG, Nieto JJ, Morris EP. Postmenopausal vaginal bleeding in women using hormone replacement therapy. *Menopause Int*. 2012 Mar;18(1):5-9.