

# Linee Guida per l'isteroscopia ambulatoriale

da un'iniziativa della "Società Italiana di Endoscopia Ginecologica" (SEGi)

## ASPETTI PROCEDURALI

### Setting

Tutte le Unità Operative di Ginecologia dovrebbero offrire un servizio di isteroscopia ambulatoriale per la gestione dei sanguinamenti uterini anomali, dell'infertilità e della patologia endocavitaria. Tale servizio e le relative modalità procedurali si associano ad indiscutibili vantaggi clinici ed economici (**LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

Il medico deve avere le capacità e le competenze necessarie per eseguire un'isteroscopia ambulatoriale (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

L'anamnesi ed il consenso informato scritto devono essere ottenuti prima dell'esecuzione della procedura (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

L'isteroscopia diagnostica ed alcune procedure isteroscopiche operative dovrebbero essere effettuate al di fuori della sala operatoria in un ambulatorio adeguatamente attrezzato e con personale dedicato che tuteli e preservi la sicurezza e la privacy della paziente (**LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

### Analgesia orale

L'uso routinario di analgesici oppioidi prima dell'isteroscopia ambulatoriale andrebbe evitato in quanto potrebbe determinare l'insorgenza di gravi effetti collaterali (**LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

Al fine di ridurre il dolore legato alla procedura isteroscopica, la somministrazione di una singola dose di un farmaco anti-infiammatorio non steroideo (FANS) andrebbe eseguita 1 ora prima della procedura stessa (**LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

### Anestesia topica

L'instillazione routinaria di un anestetico locale nella cavità uterina e l'applicazione topica di anestetici sull'esocervice dovrebbero essere evitate in quanto non riducono il dolore associato all'isteroscopia ambulatoriale (**LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

### Anestesia locale iniettabile

L'applicazione di anestetico locale intra o pericervicale è associata ad una accertata riduzione del dolore in corso di isteroscopia diagnostica ambulatoriale. Tuttavia, non essendo ancora del tutto chiarito l'impatto clinico di tale effetto, tale approccio non andrebbe seguito routinariamente (**LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

L'iniezione paracervicale di anestetico locale è associata a una riduzione del dolore provato durante l'isteroscopia ambulatoriale, soprattutto in donne in postmenopausa. Tuttavia gli avanzamenti tecnici e tecnologici hanno attualmente minimizzato il potenziale vantaggio dell'anestesia paracervicale. Pertanto il suo uso routinario dovrebbe essere preso in considerazione solamente in casi selezionati (es. uso di isteroscopi con un diametro superiore ai 5 mm) (**LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

### Sedazione conscia

Una sedazione conscia non dovrebbe essere adoperata di routine nelle procedure isteroscopiche ambulatoriali non essendo associata ad evidenti vantaggi nel controllo del dolore e nel grado di soddisfazione della donna se confrontata con le altre tecniche di anestesia locale (**LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

La sedazione conscia può associarsi talora a gravi complicanze; pertanto tale metodica deve sempre essere eseguita da personale qualificato che possa anche monitorizzare i parametri vitali della paziente (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

### Isteroscopia flessibile vs isteroscopia rigido

L'utilizzo in isteroscopia ambulatoriale di isteroscopi flessibili è associato ad un ridotto dolore delle pazienti rispetto agli isteroscopi rigidi. Tuttavia, gli isteroscopi rigidi forniscono immagini qualitativamente superiori, sono associati ad un minor numero di fallimenti della procedura, a tempi più rapidi e costi ridotti. Pertanto, sebbene la scelta dell'isteroscopia debba comunque essere lasciata alla discrezione dell'operatore, si raccomanda, per le qualità sopra enunciate, l'utilizzo di isteroscopi rigidi. Questi ultimi divengono indispensabili qualora debbano essere eseguite procedure operative. **(LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B).**

Gli isteroscopi rigidi devono essere assemblati con camicie singole o doppie (sistema a flusso continuo) a seconda del mezzo di distensione scelto (camicia singola per l'anidride carbonica e camicia doppia per il mezzo di distensione liquido) **(LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A).**

### Approccio vaginoscopico

La vaginoscopia riduce il dolore nell'isteroscopia ambulatoriale, limitando la necessità di sedazione e/o anestesia ed aumentando pertanto la *compliance* della paziente. Per tali ragioni, l'approccio vaginoscopico dovrebbe essere la tecnica standard per l'esecuzione di un'isteroscopia ambulatoriale con mezzo di distensione liquido **(LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A).**

L'impiego dello *speculum* vaginale è indicato qualora ostacoli anatomici o impedimenti tecnici superino lo svantaggio del potenziale discomfort legato al suo utilizzo routinario. **(LIVELLO DI EVIDENZA V, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A).**

### Preparazione cervicale

La preparazione cervicale di routine prima di una isteroscopia ambulatoriale non deve essere effettuata in considerazione dell'assenza di ogni evidenza di benefici in termini di riduzione del dolore, del tasso di fallimenti e di lesioni traumatiche **(LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A).**

### Mezzo di distensione

La distensione dell'utero con soluzione salina anzicchè anidride carbonica consente di eseguire l'isteroscopia diagnostica in ambulatorio in tempi piu' rapidi, riducendo inoltre l'incidenza di episodi vasovagali. Tuttavia la scelta del mezzo di distensione deve essere lasciata alla discrezione dell'operatore, dal momento che nessuno di essi può essere considerato superiore in termini di riduzione del dolore e qualità delle immagini fornite (**LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

L'isteroscopia operativa ambulatoriale, qualora si utilizzino dispositivi elettrochirurgici, richiede l'impiego di mezzi di distensione liquidi che siano idonei al tipo di sistema utilizzato (bipolare o monopolare) (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

### Profilassi antibiotica

La profilassi antibiotica dovrebbe essere evitata (se non altrimenti richiesta per casi specifici), dal momento che il rischio di complicanze infettive è estremamente basso e non è influenzato dal pretrattamento con antibiotici (**LIVELLO DI EVIDENZA III, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

## **UTILITA' DELLA VALUTAZIONE ISTEROSCOPICA NEL PERCORSO DIAGNOSTICO DELL' INFERTILITA'**

### **Isteroscopia come indagine di screening nel percorso diagnostico della coppia infertile**

La scarsa invasività e la sicurezza dell'isteroscopia ambulatoriale, associate al desiderio della coppia infertile di raggiungere in tempi rapidi obiettivi diagnostici spesso fonte di ansie ed incertezze, rendono tale metodica raccomandabile nella valutazione diagnostica della cavità uterina, nell'ambito di un corretto percorso diagnostico riproduttivo (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**). Il riscontro di patologie a sviluppo endocavitario deve essere associato ad un adeguato trattamento delle stesse, finalizzato al miglioramento dell'outcome riproduttivo (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

### **Isteroscopia diagnostica ed operativa prima di una tecnica di fecondazione in vitro (IVF)**

L'isteroscopia dovrebbe essere raccomandata nelle donne sottoposte a ripetute ( $\geq 2$ ) tecniche fallite di fecondazione in vitro (IVF) (**LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**) al fine di migliorare l'outcome riproduttivo.

Ulteriori studi sono necessari per determinare se un simile vantaggio sussista effettivamente anche prima della prima ciclo IVF o dopo una IVF fallita. (**LIVELLO DI EVIDENZA III**).

Tuttavia una isteroscopia di "screening" dovrebbe essere comunque eseguita prima di decidere di includere le pazienti in un programma di IVF. Ciò allo scopo di ridurre al minimo qualsiasi influenza negativa che una patologia uterina potrebbe avere sull'esito della IVF. (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

### **Isteroscopia in donne con aborti spontanei ricorrenti**

La diagnosi ed il trattamento isteroscopico delle malformazioni uterine e delle aderenze endocavitari in tali pazienti può migliorare il tasso di nati vivi; pertanto il loro trattamento dovrebbe essere raccomandato (**LIVELLO DI EVIDENZA V, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**). Si raccomanda la valutazione isteroscopica della cavità uterina in donne con aborti spontanei ricorrenti (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

## UTILITA' DELLA VALUTAZIONE ISTEROSCOPICA NELLE DONNE IN TRATTAMENTO CON TAMOXIFENE

### Valutazione isteroscopica basale dell'endometrio

L'elevata prevalenza di lesioni endometriali precancerose in pazienti con storia di carcinoma mammario positivo per il recettore degli estrogeni suggerisce la necessità di effettuare uno *screening* isteroscopico prima di iniziare la terapia con tamoxifene, associando eventualmente, laddove ritenuto utile per una diagnosi definitiva, una biopsia endometriale (**LIVELLO DI EVIDENZA V, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

### Valutazione isteroscopica periodica dell'endometrio di donne asintomatiche in trattamento con tamoxifene

E' ragionevole proporre un controllo isteroscopico annuale a queste pazienti allo scopo di ridurre l'incidenza di patologie endometriali. Tuttavia la carenza di dati significativi sul rapporto costo-beneficio di tale approccio innovativo non ci consente di trarre conclusioni definitive a riguardo (**LIVELLO DI EVIDENZA V, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE C**).

### Valutazione isteroscopica dell'endometrio in donne con sanguinamento uterino anomalo

Si raccomanda in tali donne una valutazione endometriale isteroscopica associata a prelievo biptico al fine di diagnosticare precocemente e quindi di ridurre l'incidenza di patologia endometriale maligna (**LIVELLO DI EVIDENZA V, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

### Valutazione isteroscopica dell'endometrio in donne asintomatiche con ispessimento endometriale

L'aumentato spessore endometriale in corso di terapia con tamoxifene sembrerebbe essere associato alla presenza di lesioni endometriali precancerose; pertanto l'isteroscopia dovrebbe essere eseguita nelle donne asintomatiche con spessore massimo endometriale  $\geq 8$  mm al fine di diagnosticare formazioni polipoidi e/o lesioni carcinomatose (**LIVELLO DI EVIDENZA V, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

## **UTILITA' DELLA VALUTAZIONE ISTEROSCOPICA IN DONNE CON SANGUINAMENTO UTERINO ANOMALO (AUB)**

### *Confronto tra isteroscopia ed altre tecniche di imaging*

La sonoisterografia, l'isteroscopia e l'ecografia transvaginale sono tecniche accurate e di semplice esecuzione per la diagnosi o l'esclusione di patologie endouterine.

L'isteroscopia dovrebbe essere sempre eseguita nelle donne con AUB in cui le altre metodiche (sonoisterografia e/o ecografia transvaginale) abbiano precedentemente diagnosticato o non possano escludere la presenza di patologie endouterine **(LIVELLO DI EVIDENZA III, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B)**.

### *Sanguinamento uterino anomalo ed ecografia negativa in postmenopausa*

Sebbene non siano disponibili studi a tal riguardo, è ragionevole raccomandare una valutazione isteroscopica della cavità endometriale in tali donne, laddove vi siano ripetuti episodi di AUB **(LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B)**.

### *Biopsia endometriale mirata in corso di isteroscopia e lesioni endometriali atipiche*

La biopsia endometriale mirata in corso di isteroscopia appare molto più accurata di quella effettuata con tecnica "alla cieca"; pertanto tale approccio dovrebbe essere preferito nel percorso diagnostico delle lesioni endometriali atipiche. **(LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B)**.

Il possibile rischio di disseminazione di cellule neoplastiche in cavità addominale non dovrebbe costituire un fattore limitante l'utilizzo dell'isteroscopia **(LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A)**.

## INDICE

1. Finalità e obiettivi
2. Background
3. Metodologia di produzione
4. Aspetti procedurali
  - 4.1 Introduzione
  - 4.2 Background
    - 4.2.1 Premessa generale
    - 4.2.2 Premessa terminologica
    - 4.2.3 Premessa realtà italiana
  - 4.3 Impostazione del lavoro
  - 4.4 Analgesia orale
  - 4.5 Anestetici locali
  - 4.6 Sedazione conscia
  - 4.7 Isteroscopi flessibili versus rigidi
  - 4.8 Approccio vaginoscopico
  - 4.9 Preparazione cervicale
  - 4.10 Mezzo di distensione
  - 4.11 Profilassi antibiotica
5. Indicazioni cliniche
  - 5.1 Utilità della valutazione isteroscopica nel percorso diagnostico nell'infertilità
    - 5.1.2 L'isteroscopia come metodica di screening nel percorso diagnostico della coppia infertile
    - 5.1.3 Isteroscopia diagnostica e operativa prima della fecondazione in vitro e tasso di gravidanza
    - 5.1.4 L'Isteroscopia in donne con aborto spontaneo ricorrente
  - 5.2 Utilità dell' esame isteroscopico in donne in trattamento con tamoxifene
    - 5.2.1 Background
    - 5.2.2 L'isteroscopia nella valutazione di base
    - 5.2.3 L'isteroscopia come metodica di valutazione routinaria durante la terapia
    - 5.2.4 L'isteroscopia nel primo sanguinamento uterino anomalo
    - 5.2.5 L'isteroscopia nell'incremento dello spessore endometriale



### 5.3 Utilità della valutazione isteroscopica in donne con sanguinamento uterino anomalo

5.3.1 Background

5.3.2 L'isteroscopia nella donna fertile

5.3.3 L'isteroscopia nella donna in post-menopausa

5.3.4 L'isteroscopia in caso di ecografia negativa

5.3.5 Biopsia e sua accuratezza per (identificare) la diagnosi di lesioni atipiche

6 Appendice

7 Tabelle di Evidenza

## 1. FINALITÀ E OBIETTIVI

L'obiettivo di queste linee guida è quello di fornire, al clinico moderno ed aggiornato, informazioni basate sulla letteratura internazionale e sull'esperienza riguardanti l'isteroscopia ambulatoriale (*office hysteroscopy*), per quanto concerne un'ottimale organizzazione logistica, la correttezza degli aspetti procedurali e delle indicazioni cliniche.

Molti medici hanno, infatti, iniziato la propria attività isteroscopica senza un'appropriata formazione teorico-pratica, basandosi esclusivamente su quanto osservato dai colleghi o dalla lettura di un libro e/o pochi lavori scientifici, in assenza di una specifica formazione qualificata, idonea a superare il fenomeno dell'"autodidattica".

Molte delle conclusioni a cui giungono queste linee guida saranno considerate ovvie dagli isteroscopisti più abili e già applicate di routine nella pratica clinica quotidiana.

Ad ogni modo, riteniamo che queste linee guida rappresentino un'ottima piattaforma di base per accrescere la conoscenza e la diffusione dei più recenti progressi in termini di tecnologia, tecniche, ed indicazioni cliniche.

## 2. BACKGROUND

L'isteroscopia (dal greco Hysteros= utero, e scopeo = guardare), può essere considerata una vera e propria rivoluzione copernicana della moderna ginecologia, poiché, se da un lato la laparoscopia ha semplicemente modificato l'accesso alla cavità addominale, al contrario l'isteroscopia ha "illuminato" per la prima volta uno spazio angusto e buio, mai direttamente esplorato fino alla metà del XIX secolo. La prima isteroscopia è stata eseguita nel 1869 da Pantaleoni, un medico italiano, con l'aiuto dell'endoscopio di Desormeaux. Negli anni successivi, l'isteroscopia è rimasta una curiosità più che una tecnica di reale utilità clinica. Sono stati necessari più di 100 anni infatti affinché il valore clinico dell'isteroscopia divenisse evidente, grazie agli sviluppi nei sistemi ottici e mezzi di distensione, che hanno permesso di ottenere una visualizzazione soddisfacente della cavità uterina. Nei primi anni '80, l'evoluzione in ambito tecnico e strumentale ha reso l'isteroscopia ancor meno invasiva e dolorosa e ha aumentato la sua diffusione riducendone il numero eseguito in sala operatoria ed aumentando quelle eseguite in ambiente ambulatoriale (*office hysteroscopy*). In pochi anni l'isteroscopia ambulatoriale ha mostrato evidenti vantaggi rispetto alle tecniche "alla cieca" (es: dilatazione e curettage, Vabra, Pipelle) iniziando ad essere considerata la procedura *gold standard* per la valutazione della cavità uterina. A metà degli anni '80, si è accresciuta rapidamente l'isteroscopia chirurgica mediante ausilio del resettore e dei sistemi elettrochirurgici, che

ha consentito il trattamento di molteplici patologie intrauterine in donne con sanguinamenti uterini anomali, infertilità, aborti spontanei ricorrenti, etc.

L'introduzione della videocamera ha incrementato la fattibilità dell'approccio isteroscopico consentendo al medico di sedersi, eseguendo più agevolmente e comodamente le procedure diagnostiche ed operative. Tuttavia l'ampio diametro del resectoscopio ne ha limitato l'utilizzo alla sala operatoria in regime di anestesia generale.

A metà-fine degli anni '90 lo sviluppo di isteroscopi di piccolo diametro, con camicia operativa e sistema a flusso continuo ha permesso all'endoscopista di esaminare la cavità, e di effettuare al contempo la biopsia ed il trattamento di alcune patologie benigne intrauterine con strumenti miniaturizzati, in tempi relativamente brevi. Il tutto senza la necessità di un' anestesia generale o della sala operatoria (*isteroscopia operativa ambulatoriale, office operative hysteroscopy*).

Negli ultimi 30 anni la rapida diffusione delle tecniche endoscopiche e l'incremento delle possibili condizioni in cui l'isteroscopia sembrava essere clinicamente indicata hanno portato a:

- i) un'estrema variabilità nella modalità di esecuzione dell'isteroscopia diagnostica ed operativa in termini di set-up, tecnica e specifica strumentazione adoperata;
- ii) un variabile sovra o sotto-utilizzo dell'isteroscopia nel mondo in relazione alla grande confusione inerente le reali indicazioni cliniche di tale metodica.

Queste linee guida affrontano tali problematiche analizzando la letteratura internazionale prodotta sull'argomento, cercando di identificare le prerogative di un servizio ottimale d'isteroscopia per rispondere alla legittima richiesta di salute delle pazienti.

### 3. METODOLOGIA DI PRODUZIONE

#### **Definizione delle domande di rilevanza clinica**

In una serie d'incontri svoltisi nel 2011 e 2012 il gruppo editoriale composto da ginecologi-ostetrici con comprovata esperienza nell'esecuzione della isteroscopia e da un epidemiologo ha definito i contenuti delle linee guida, le domande clinicamente rilevanti e il processo per la identificazione e la valutazione della evidenza scientifica. Le domande cliniche sono state elaborate secondo il metodo PICOS (1, 2, 3)

**P:** caratteristiche dei pazienti

**I:** intervento sperimentale sul quale è focalizzata la domanda

**C:** intervento di confronto /gruppo di riferimento

**O:** misure di risultato rilevanti per la domanda clinica

**S:** disegni di studi considerati per la domanda

I componenti del PICOS sono stati utilizzati dall'epidemiologo per individuare le parole chiave appropriate per interrogare le banche dati e realizzare una ricerca bibliografica esaustiva.

#### **Criteri per la ricerca delle fonti bibliografiche**

L'epidemiologo ha condotto ricerche bibliografiche sulle banche dati Medline e Cochrane Library dal 2000 al dicembre 2011 usando sia termini Mesh che parole chiave libere. Sono stati utilizzati anche articoli suggeriti dagli esperti del gruppo editoriale non reperiti attraverso le ricerche bibliografiche. Sono state incluse nella revisione solo pubblicazioni in lingua inglese, italiana, francese e spagnola. In prima istanza sono state considerate le revisioni sistematiche di recente pubblicazione. Se attraverso la ricerca venivano individuate revisioni sistematiche di buona qualità metodologica la ricerca degli studi primari si è limitata agli anni di pubblicazione successivi alle date coperte dalle ricerche bibliografiche delle revisioni sistematiche. Se non venivano individuate revisioni sistematiche, la ricerca degli studi primari è stata effettuata dal 2000.

Per la ricerca delle evidenze relative agli aspetti procedurali sono state utilizzate le domande cliniche, le strategie di ricerca ed i risultati delle ricerche pubblicati nelle linee guida "*Best practice in Hysteroscopy*" (4) sviluppate dal Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Le ricerche bibliografiche realizzate dal RCOG sono state inoltre aggiornate al dicembre 2011. Le raccomandazioni elaborate dalle linee guida del RCOG sono state adattate alla realtà italiana e la forza delle raccomandazioni riassegnata utilizzando i criteri elaborati per le presenti linee guida.

### **Criteri d'inclusione**

La definizione dei criteri di inclusione si è basata sugli elementi del PICOS e sul più alto livello di evidenza disponibile per ogni domanda. Per quanto riguarda gli studi primari per ogni tipo di domanda (es: relativa all'efficacia, all'accuratezza diagnostica, all'accettabilità o all'aderenza al trattamento) è stata definita una gerarchia di disegni di studio da parte dell'epidemiologo. Per esempio, se la domanda riguardava l'efficacia di un trattamento, in prima istanza sono stati cercati e considerati gli studi controllati randomizzati (RCTs) in quanto studi con maggiore validità interna e meno esposti a distorsioni sistematiche. Se venivano individuati RCTs, gli altri disegni di studio (studi sperimentali non randomizzati, studi osservazionali) non venivano considerati. Se venivano individuati solo pochi RCTs con campioni poco numerosi o nessun RCT, venivano cercati anche gli studi "quasi randomizzati". Se nessuno studio "quasi randomizzato" veniva individuato, venivano cercati anche gli studi osservazionali controllati o, in assenza di ogni tipo di evidenza di livello superiore, anche le indagini trasversali e le serie di casi non controllate. Per i quesiti riguardanti l'accuratezza diagnostica di un test, gli studi trasversali con verifica attraverso un esame considerato standard di riferimento sono stati considerati la fonte di evidenza più valida.

### **Valutazione della qualità metodologica**

La qualità metodologica degli studi è stata valutata utilizzando le seguenti griglie di valutazione validate e pubblicate nella letteratura scientifica internazionale:

**Revisioni sistematiche :** AMSTAR CHECKLIST (5).

**Studi controllati randomizzati:** criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration (6).

**Studi caso controllo e studi prospettici di coorte:** New-Castle-Ottawa checklist (7)

**Studi di accuratezza diagnostica:** QUADAS checklist (8):

## **Tabelle di evidenza e sintesi delle evidenze**

L'epidemiologo ha redatto i seguenti documenti per ogni domanda clinica o per gruppi di domande:

- una tabella di evidenza per ogni studio incluso contenente le principali caratteristiche dello studio stesso (disegno di studio, obiettivo dello studio, confronti previsti, caratteristiche dei pazienti, misure di risultato, risultati, valutazione della qualità metodologica, livello di evidenza);

- un documento di sintesi per ogni domanda clinica in cui è stato riportato: la strategia di ricerca bibliografica utilizzata, il numero di studi individuati, i tipi e le caratteristiche principali degli studi, la loro qualità metodologica complessiva, una sintesi dei risultati, le conclusioni e il livello di evidenza complessiva.

Questi documenti sono stati utilizzati dagli autori per la stesura dei vari capitoli delle linee guida.

## **Grading delle evidenze e delle raccomandazioni**

### **Livello di evidenza**

Per assegnare il livello di evidenza ai risultati derivanti dalla ricerca della letteratura scientifica a supporto delle raccomandazioni cliniche sono stati considerati i seguenti aspetti: (9, 10)

- Disegno di studio
- Similarità fra le caratteristiche della popolazione inclusa negli studi e delle misure di risultato con quelle definite nella domanda clinica e nel PICOS
- Qualità metodologica degli studi
- Consistenza e precisione dei risultati degli studi

Questi aspetti sono stati valutati in modo informale per assegnare un livello di evidenza complessivo all'insieme delle evidenze reperite per ogni domanda clinica.

### Gerarchia dei disegni di studio

- **I:** numerosi studi controllati randomizzati (RCTs) con campioni di numerosità adeguata o revisioni sistematiche di RCTs (SRs)
- **II:** un solo RCT con campione di numerosità adeguata, o 3 o meno RCTs con campioni di piccole dimensioni
- **III:** studi controllati di coorte prospettici o retrospettivi e loro revisioni sistematiche; studi trasversali di accuratezza diagnostica e loro revisioni sistematiche.
- **IV:** studi retrospettivi di tipo caso-controllo, analisi delle serie temporali e loro revisioni sistematiche

- **V:** serie di casi non controllati; studi di tipo prima-dopo senza gruppo di controllo; indagini trasversali
- **VI:** opinione degli esperti non supportata da nessun tipo di studio

### **Forza delle raccomandazioni**

- A:** intervento fortemente raccomandato (deve essere eseguito con tutti i pazienti)
- B:** intervento raccomandato (dovrebbe essere eseguito, ma non necessariamente con tutti i pazienti)
- C:** intervento da considerare ma con incertezza relativamente al suo impatto ( può essere considerato su base individuale)

Il livello di evidenza è stato assegnato dall'epidemiologo ad ogni studio e all'insieme delle evidenze riportate nei documenti sintetici per ogni domanda clinica utilizzando il livello di evidenza più alto fra quello degli studi inclusi per ogni domanda. La forza delle raccomandazioni è stata assegnata dal gruppo editoriale nel suo insieme.

### **Corrispondenza fra livello di evidenza e forza delle raccomandazioni**

Il grading della forza delle raccomandazioni adottato non richiede una corrispondenza rigida con il livello di evidenza. Per esempio forza **A** è stata assegnata ad interventi supportati da evidenza di livello **I** (numerosi RCTs di buona qualità metodologica e risultati consistenti o revisioni sistematiche di RCTs ) ma anche a interventi non supportati dal livello di evidenza **I** allorquando si riteneva che RCTs non fossero realizzabili per il tipo di intervento considerato, o perché il tipo di misura di risultato considerata era difficilmente valutabile con un RCTs , o perché la conduzione di un RCT veniva giudicata non etica; o infine perché la raccomandazione riguardava un comportamento del medico il cui impatto ricadeva prevalentemente sul benessere psicologico del paziente (per esempio l'importanza di una diagnosi tempestiva per ridurre l'ansia del periodo di incertezza, o l'importanza di fornire un' informazione accurata, completa e comprensibile al paziente su tutti gli aspetti della diagnosi e del trattamento). Forza **B** è stata assegnata ad interventi con più basso livello di evidenza a supporto (**II** o **III**) ma anche ad interventi per i quali vi era evidenza di livello **I** ma permaneva dell'incertezza relativamente al loro impatto sulla popolazione considerate o relativamente alla loro pratica realizzazione (per esempio mancanza di risorse, barriere sociali,

supposta mancanza di accettazione da parte dei pazienti). Forza **C** è stata assegnata ad interventi per i quali non vi era evidenza scientifica a supporto (**VI**) o era di basso livello (**IV, V**) nonostante il fatto che studi randomizzati avrebbero potuto essere realizzati per l'intervento considerato.

### **Modalità per raggiungere il consenso tra gli autori della Linea Guida**

Gli autori responsabili di redigere ogni capitolo hanno elaborato la bozza ed hanno proposto una o più raccomandazioni con relativa forza delle raccomandazioni stesse basandosi sia sulla sintesi delle evidenze reperite in letteratura che sulla loro esperienza clinica. Le bozze dei capitoli sono state inviate a tutti gli altri membri del gruppo editoriale. Per raggiungere il consenso relativamente sia al contenuto delle raccomandazioni che alla loro forza è stato utilizzato l'approccio DELPHI (11) che prevede un primo confronto via email con espressione delle eventuali discordanze, disaccordo e proposte di modifica e successivamente un incontro finale di tutti i membri del gruppo editoriale per arrivare alla formulazione definitiva delle raccomandazioni e della loro forza.

### **References**

1. O'Connor D, Green S, Higgins J. *Defining the review question and developing criteria for including studies*. Cochrane handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wiley-Blackwell, UK, 2008.
2. Greenhalgh T. *Why read paper at all? In : How to read a paper. The basic of evidence based medicine*. British Medical Journal Publishing Group 1997.
3. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J. *The well-built clinical question*. American College of Physicians Journal Club 1995; 123: A12.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Best Practice in hysteroscopy. Green-top guideline n. 59. March 2011. [www.evidence.nhs.uk](http://www.evidence.nhs.uk).
5. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. *Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*. BMC Medical Research Methodology 2007; 7: 10.
6. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
7. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. [Newcastle-Ottawa Scale]. <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.
8. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. *The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews*. BMC Medical Research Methodology 2003; 3(1): 25.



9. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J. *Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies*. British Medical Journal 2008; 336 (7653): 1106-10.
10. National Health and Medical Research Council (NHMRC) *NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines . STAGE 2 CONSULTATION 2009* [www.nhmrc.gov.au](http://www.nhmrc.gov.au).
11. Sackman H. *Delphi assessment: expert opinion, forecasting and group process. A report prepared for United States Air Force*. Santa Monica, CA Project Rand. Rand, April 1974.

## 4. ASPETTI PROCEDURALI

### 4.1. Introduzione

Per quanto riguarda il capitolo relativo agli aspetti procedurali dell'isteroscopia, gli autori hanno utilizzato i PICOS e la bibliografia utilizzata dal *Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCGO)* nella stesura delle linee guida per l'isteroscopia "*Best practice in Hysteroscopy*". La ricerca bibliografica è stata aggiornata al Dicembre 2011, utilizzando Medline e limitandola ai soli articoli pubblicati in inglese, italiano, francese e spagnolo. E' stata aggiunta una parte relativa alla profilassi antibiotica, che non era stata trattata dal RCGO. La qualità metodologica degli studi è stata valutata secondo i parametri indicati nel capitolo sulle metodiche. I risultati delle linee guida inglesi sono stati aggiornati ed adattati alla realtà italiana; la forza delle raccomandazioni è stata assegnata in base ai criteri utilizzati in queste linee guida.

### 4.2 Background

#### 4.2.1 Premessa generale

L'introduzione degli isteroscopi miniaturizzati a flusso continuo e dotati di canale operativo, ha contribuito a evidenziare importanti differenze di esecuzione delle procedure isteroscopiche. Per questa ragione negli ultimi vent'anni ci sono state accese discussioni su quale fosse il miglior setting, il miglior mezzo di distensione o se fosse necessaria un'analgesia o un'anestesia pre-procedurale. I nuovi isteroscopi con canale operativo hanno dato la possibilità di associare alla diagnosi, il trattamento simultaneo di una gran parte della patologia riscontrata, in un setting ambulatoriale, riducendo il numero dei casi da trattare in sala operatoria con l'ausilio del resettore. Infine, a complicare ulteriormente la questione, i modelli organizzativi ed assistenziali predisposti per un esame isteroscopico non solo devono fare riferimento alle indicazioni dettate dalla buona pratica clinica ma anche a quelle indicate da leggi nazionali e regionali.

Il ruolo del gruppo di esperti nella preparazione delle Linee Guida Italiane, è stato quello di analizzare e valutare la letteratura scientifica relativa all'isteroscopia ambulatoriale (*office hysteroscopy*), riducendo la distanza fra l'esperienza clinica del singolo e la medicina dell'evidenza, naturalmente partendo dalla realtà Italiana.

#### **4.2.2 Premessa terminologica**

Per definire le attività chirurgiche diurne, vengono utilizzati a livello internazionale, termini differenti, quali *day-surgery*, *ambulatory surgery*, *same day-surgery*, *one day-surgery*, *office-based ambulatory surgery*, *office-based surgery*; tale ricchezza terminologica ha determinato notevoli difficoltà interpretative alle quali l'*Executive Committee della International Association for Ambulatory Surgery (IAAS)*, cui aderiscono 22 società nazionali, riunitasi a Parigi il 27 settembre 2003, ha cercato di fornire una risposta considerando il termine *ambulatory surgery* come sinonimo di *day surgery* e *same day-surgery*.

Inoltre con il termine *office-based ambulatory surgery*, o *office-based surgery*, viene indicata la possibilità di effettuare interventi chirurgici negli ambulatori dei medici privati, o comunque non operanti in ambienti di tipo ospedaliero ma che rispondano a criteri di sicurezza indicati da specifiche linee guida prodotte. Executive Committee International Association for Ambulatory Surgery (IAAS) (IAAS, International Terminology 2003). <http://www.iaas-med.com/index.php/iaas-initiatives>

#### **4.2.3 Premessa realtà italiana**

##### **Studio medico/ ambulatorio**

Bisogna ricordare che, con il tempo, la vecchia distinzione fra **studio medico** (*luogo dove si esercita un'attività sanitaria in cui il profilo professionale prevale assolutamente su quello organizzativo*), e **ambulatorio**, [*definito come struttura in cui si svolgono prestazioni di natura sanitaria caratterizzate dalla complessità dell'insieme delle risorse (umane, materiali ed organizzative) utilizzate per l'esercizio dell'attività* (Corte di Cassazione sentenza penale n. 10043 del 30.9.1995)] si è modificata per la possibilità di svolgere negli studi medici attività più complesse e, in relazione all'evoluzione del progresso scientifico e tecnologico, di effettuare anche attività chirurgiche mini-invasive.

##### **Chirurgia ambulatoriale**

Nonostante le proposte delle Società Scientifiche, dell'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali e dei pareri del Consiglio Superiore della Sanità, non esiste in Italia una definizione condivisa di *Chirurgia Ambulatoriale*. L'unica definizione ufficiale, a livello nazionale, rimane quella presente nel Decreto del Presidente della Repubblica del 14 gennaio 1997 "*Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private*" (G.U.42 suppl del 20/02/97).

*“.. con il termine di chirurgia ambulatoriale si intende la possibilità clinica, organizzativa ed amministrativa di effettuare interventi chirurgici o anche procedure diagnostiche e/o terapeutiche invasive e seminvasive praticabili senza ricovero, in ambulatori e ambulatori protetti, in anestesia topica, locale, locoregionale (limitatamente agli ambulatori protetti) e/o analgesia, intendendo come ambulatorio protetto una struttura operante nell’ambito di ospedali e case di cura private con la possibilità di un eventuale ricovero”*

Le regioni hanno legiferato in materia privilegiando di volta in volta gli aspetti chirurgici, anestesiológicos, clinico/assistenziali al fine di ottemperare all’ indicazione di eseguire interventi chirurgici in ambito ambulatoriale perché altrimenti considerati inappropriati se eseguiti in ricovero ordinario o in regime di day surgery (*Patto per la salute* 3 dicembre 2009 relativo al triennio 2010-2012).

A seguito dell’emanazione del D.Lgs. n. 229/99, che incentra il problema dell’autorizzazione all’esercizio dell’attività sanitaria non più sul solo vincolo di complessità organizzativa, ma anche sul concetto di rischio per il paziente (art. 8-ter comma 2 *“L’autorizzazione all’esercizio di attività sanitarie è, altresì, richiesta per gli studi odontoiatrici, medici e di altre professioni sanitarie, ove attrezzati per erogare prestazioni di chirurgia ambulatoriale, ovvero procedure diagnostiche e terapeutiche di particolare complessità o che comportino un rischio per la sicurezza del paziente, individuati ai sensi del comma 4, nonché per le strutture esclusivamente dedicate ad attività diagnostiche, svolte anche a favore di soggetti terzi.”*), le regioni hanno legiferato definendo, per gli ambulatori/studi medici, i requisiti minimi (strutturali, tecnologici e organizzativi) necessari per ottenere l’autorizzazione all’esercizio dell’attività di chirurgia ambulatoriale.

### ***Definizione di Chirurgia Ambulatoriale***

**In Toscana** (D.P.G. 61/R del 24 dicembre 2010) con il termine di chirurgia ambulatoriale si intende *“la possibilità clinica, organizzativa ed amministrativa di effettuare interventi chirurgici ed anche procedure diagnostiche e/o terapeutiche invasive e semi-invasive, senza ricovero, in ambulatorio, che consentano all’utente autonomia motoria e piena vigilanza entro le due ore successive alla conclusione dell’intervento e non necessitino di assistenza continuativa post-intervento”*

**In Piemonte** (D.G.R. n.71-5059 del 28 dicembre 2006) con il termine di chirurgia ambulatoriale si definisce *“la possibilità clinica, organizzativa ed amministrativa di effettuare interventi chirurgici od anche procedure diagnostiche e/o terapeutiche invasive e seminvasive praticabili senza ricovero, in ambulatori ed ambulatori protetti, in anestesia topica, locale e loco regionale e/o analgesia....”*

**In Lombardia** (deliberazione n. VIII 5724 Seduta del 27 Luglio 2001) con il termine di chirurgia ambulatoriale si definisce la *“possibilità clinica, organizzativa ed amministrativa di effettuare interventi chirurgici - od anche procedure diagnostiche e/o terapeutiche invasive e seminvasive - praticabili senza ricovero, in ambulatori, in anestesia topica, locale, loco regionale”*.

**In Emilia Romagna** ( D.G.R. 327 del 23 febbraio 2004) con il termine di chirurgia ambulatoriale si definisce *“lo svolgimento di procedure diagnostico-terapeutiche invasive o seminvasive in anestesia locale o loco-regionale (blocco periferico), praticabili senza ricovero e senza necessità di osservazione post-operatoria prolungata”*.

**In Puglia** (Regolamento regionale n. 3 del 5 febbraio 2010) con il termine di chirurgia ambulatoriale si definiscono *“gli interventi chirurgici e le procedure diagnostiche e/o terapeutiche invasive e seminvasive, effettuati in qualunque ambulatorio, eseguiti esclusivamente in analgesia o anestesia locale o loco-regionale (questi ultimi solo in ambulatori protetti) su pazienti accuratamente selezionati”*.

**Nel Lazio** (DPCA n. 8/2011) con il termine di chirurgia ambulatoriale si definisce *“la possibilità clinica, organizzativa ed amministrativa di effettuare senza ricovero, in ambulatorio, interventi chirurgici ed anche procedure diagnostiche e/o terapeutiche invasive e seminvasive, che consentano al paziente autonomia motoria e piena vigilanza entro le due ore successive all'intervento e non necessitino di assistenza continuativa post-intervento”*. Pertanto, nel corso di tali interventi devono essere utilizzate metodiche anestesilogiche tali da consentire all'utente di subire l'atto chirurgico e di deambulare al termine del medesimo. È fatto espresso divieto di uso della anestesia generale con intubazione oro-tracheale. Gli interventi chirurgici e le procedure diagnostiche e/o terapeutiche invasive e semi-invasive, effettuati in qualunque ambulatorio, sono atti eseguiti esclusivamente in analgesia o anestesia locale o loco-regionale, con associati vari gradi di sedazione, su pazienti accuratamente selezionati”

**In Veneto** (DGR 549 del 25 febbraio 2005) in base alla struttura in cui vengono effettuate le prestazioni di chirurgia ambulatoriale - ambulatori chirurgici, ambulatori chirurgici con sala chirurgica, struttura extraospedaliera di chirurgia - è possibile utilizzare diverse tipologie di anestesia [ambulatori chirurgici: anestesia locale e/o loco regionale; ambulatori chirurgici con sala chirurgica: anche vari gradi di sedazione fino all'ipnosi, prevedendo il coinvolgimento diretto o la presenza nella struttura dello specialista in anestesia; struttura extraospedaliera di chirurgia: anestesia locale, plessica, loco-regionale, generale, con il coinvolgimento diretto dell'anestesista]

### ***Tipologia di studi medici/ambulatori***

Al fine di garantire che lo svolgimento dell'attività chirurgica avvenga nel rispetto della sicurezza dei pazienti e degli operatori, le regioni oltre ad aver definito i requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi delle strutture (studi medici/ambulatori), in funzione della complessità delle procedure chirurgiche e della tipologia anestesiológica, hanno anche stabilito l'iter autorizzativo all'apertura ed esercizio dell'attività graduandone la complessità in funzione delle prestazioni eseguibili e riportate in allegati specifici.

## ***4.3 Setting***

### ***4.3.1 Qual è il setting migliore per eseguire un'isteroscopia ambulatoriale?***

Un servizio di isteroscopia ambulatoriale rappresenta un modo sicuro e conveniente per la diagnosi ed il trattamento dei sanguinamenti uterini anomali (AUB) e la gestione di varie problematiche ginecologiche benigne (e.g. sterilità, infertilità, aborti ripetuti e alterazioni citologiche ghiandolari ) (1). Uno studio randomizzato ha segnalato una più rapida mobilizzazione (0 minuti [range 0-5] versus 105 minuti [range 80-120],  $P < 0.001$ ) e un miglior recupero dopo la procedura nelle pazienti sottoposte ad isteroscopia diagnostica ambulatoriale rispetto a quella eseguita in regime di anestesia generale (2). Lo stesso studio ha evidenziato un grado di soddisfazione elevato e senza differenze significative nei due gruppi, con considerevoli vantaggi economici sia per la donna che per il Sistema Sanitario nel gruppo sottoposto ad isteroscopia ambulatoriale.

L'isteroscopia ambulatoriale, rispetto a quella in anestesia generale in regime di ricovero, comportava una ridotta assenza dal lavoro (0.8 giorni vs 3.3 giorni,  $P < 0.001$ ) e minor perdita di guadagni e ridotti costi di trasporto. I costi per il sistema Sanitario sono stati valutati essere sostanzialmente inferiori per le procedure ambulatoriali (3).

## **Raccomandazioni**

Tutte le Unità Operative di Ginecologia dovrebbero offrire un servizio di isteroscopia ambulatoriale per la gestione dei sanguinamenti uterini anomali, dell'infertilità e della patologia endocavitaria benigna. Tale servizio e le relative modalità procedurali si associa ad indiscutibili vantaggi clinici ed economici (**LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

## **Bibliografia**

1. Clark TJ, Gupta JK. *Handbook of outpatient hysteroscopy: a complete guide to diagnosis and therapy*. London: Hodder Arnold; 2005.
2. Kremer C, Duffy S, Moroney M. *Patient satisfaction with outpatient hysteroscopy versus day case hysteroscopy: randomised controlled trial*. British Medical Journal 2000; 320: 279–82.
3. Marsh F, Kremer C, Duffy S. *Delivering an effective outpatient service in gynaecology. A randomised controlled trial analysing the cost of outpatient versus daycase hysteroscopy*. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 2004; 111: 243–8.

#### 4.3.2 Quali sono i requisiti per la gestione ottimale di un servizio di isteroscopia ambulatoriale?

L'esame isteroscopio ambulatoriale deve essere eseguito in ambienti che rispettino i requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici, generali e specifici richiesti per avviare un ambulatorio chirurgico.

Le norme generali per il rilascio delle autorizzazioni necessarie per l'attività di chirurgia ambulatoriale sono stabilite dal decreto legislativo N. 229 del 19 giugno del 1999; le regioni in piena autonomia hanno nel tempo legiferato e regolamentato la chirurgia ambulatoriale in base alla complessità delle procedure diagnostiche e terapeutiche nella logica della qualità e della sicurezza per il cittadino. (vedi leggi regionali allegate sul sito [www.segionline.it](http://www.segionline.it) ).

Poichè l'esame isteroscopio è spesso gravato nella sua esecuzione dall'ansia della paziente, gli ambienti, pur rispettando i requisiti richiesti, devono risultare il più possibile demedicalizzati e caratterizzati da un'atmosfera amichevole.

Poichè tutta l'attività dell'ambulatorio di isteroscopia deve essere centrato sulla sicurezza della paziente è fondamentale mappare tutto il percorso assistenziale dall'accoglienza alla dimissione in modo da identificare immediatamente qualsiasi evento avverso si possa verificare.

L'isteroscopia ambulatoriale dovrebbe essere eseguita in un ambiente di dimensioni adeguate, dotato di un'attrezzatura idonea; l'ambulatorio può essere dedicato o anche multidisciplinare.

L'isteroscopia può essere motivo di ansia per la donna e pertanto l'ambulatorio dovrebbe essere riservato ed accogliente, possibilmente collegato con uno spogliatoio ed una *toilet*. E' necessario disporre di un carrello per la rianimazione e di una zona per un' eventuale permanenza dopo la procedura dove sia possibile avere assistenza e/o conforto. E' necessario disporre di vie di accesso sterili e vie di uscita. L'isteroscopia ambulatoriale non dovrebbe essere fatta in sala operatoria, perché questo ambiente potrebbe generare ansia nella donna e annullare i vantaggi economici associati ad una procedura esclusivamente ambulatoriale.

Per queste ragioni è necessario disporre di un adeguato organico; questo può variare nelle varie realtà, in relazione a fattori locali (numerosità della casistica, esami eseguiti per seduta) e la tipologia di servizi offerti (ecografia pelvica concomitante, isteroscopia diagnostica o anche operativa). In generale ci dovrebbero essere fino a tre infermiere di cui almeno una infermiera professionale. Se possibile una delle infermiere dovrebbe assistere la donna durante la procedura, e parlando con lei tranquillizzarla, darle informazioni sulla procedura e offrirle supporto. Questo tipo di approccio, che distrae la donna, può diminuire l'ansia e limitare il dolore e l'imbarazzo ( la così detta "*anestesia locale-vocale*").



Un'adeguata preparazione della donna è l'elemento chiave di una buona riuscita della procedura e dovrebbe cominciare dal momento della decisione di eseguire l'isteroscopia ambulatoriale. Devono essere date semplici informazioni sulla procedura, verificando che siano state chiare e comprensibili; deve essere inoltre offerta alla donna la possibilità di porre domande e chiarire qualsiasi dubbio, in particolare nel caso venga offerta anche la possibilità di un trattamento contestuale (*see and treat*). Dopo le informazioni, è buona pratica clinica ottenere un consenso scritto prima della procedura.

La sicurezza della paziente è l'essenza di qualsiasi trattamento medico. E' fondamentale che in tutti gli ambulatori di isteroscopia venga eseguita una accurata valutazione del rischio, prima di ogni procedura. La valutazione deve interessare tutti gli aspetti, clinici e non-clinici ambientali:

- Ambientali: strumentazione, farmaci e controllo e prevenzione delle infezioni
- Personale: numero e preparazione
- Valutazione preoperatoria: controllo della documentazione medica e valutazione degli accertamenti eseguiti
- Trattamento: consensi e protocolli/linee guida
- Piano di dimissione e pianificazione del follow-up

Quando la procedura è ripartita in questo modo, è chiaro che errori di qualsiasi natura potranno accadere in ciascuna delle fasi considerate. Aree specifiche di risk-management nella isteroscopia ambulatoriale includono: documentazione, consenso ed adeguato training prima di ogni nuova procedura.

### **Raccomandazioni**

Il medico deve avere le capacità e le competenze necessarie per eseguire una isteroscopia ambulatoriale (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

L'anamnesi ed il consenso informato scritto devono essere ottenuti prima dell'esecuzione della procedura (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

### 4.3.3 E' possibile trasferire alcune isteroscopie operative dalla sala operatoria all'ambulatorio?

**P.** Donne candidate all'isteroscopia operativa

**I.** Procedure isteroscopiche ambulatoriali (i.e. polipectomia, sterilizzazione tubarica, metroplastica, lisi di sinechie)

**C.** Procedure isteroscopiche in regime di ricovero (i.e. polipectomia, sterilizzazione tubarica, metroplastica, lisi di sinechie)

**O.** Efficacia; complicazioni, effetti avversi, sicurezza (frequenza di perforazioni cervicali, lacerazioni cervicali; dolore dopo la procedura; effetti collaterali della chirurgia; accettabilità ; ospedalizzazione)

**S.** RCTs, SRs degli RCTs in prima istanza, tutti gli studi se non si trovano RCTs

### **Ricerche bibliografiche**

Vedi versione inglese delle linee guida

### **Valutazione e sintesi dell'evidenza**

E' stato trovato solo uno studio randomizzato controllato che soddisfacesse i criteri di inclusione stabiliti (1).

Quaranta donne con polipi endometriali sono state randomizzate ad eseguire una polipectomia in regime ambulatoriale con pinze da presa o elettrodi bipolari introdotti nel canale operativo di un isteroscopio rigido, o in regime di ricovero giornaliero, in anestesia generale, in sala operatoria, con resettore monopolare ed ansa diatermica da taglio. Un numero maggiore di donne che avevano eseguito la procedura "ambulatoriale" (58%) riferiva assenza di dolore, rispetto a quelle che erano state ricoverate (28%) (P=0.09), mentre il giorno dopo la procedura, tutte le donne trattate ambulatorialmente riferivano assenza di dolore o minima dolorabilità rispetto al 41% delle donne ricoverate (P=0.02). Nessuna complicanza maggiore veniva segnalata in entrambi i gruppi. Solo in un caso del gruppo ambulatoriale, la procedura non era stata eseguita per stenosi del canale cervicale. Tutte le donne che avevano fatto la polipectomia ambulatoriale erano state lontane da casa per un periodo più breve (3.24 [1.5-5] ore) rispetto a quelle ricoverate (7.42 [6-10.5] ore), (P<0.0005). Analogamente, le donne del gruppo ambulatoriale avevano avuto un completo recupero funzionale

più rapido (1 [0-4] giorni vs 3.2 [1-13] giorni,  $P=0.001$ ) e richiesto dosaggi minori di analgesici. Il 95% delle donne del gruppo ambulatoriale e l'82% di quelle ricoverate, dichiaravano che avrebbero preferito la procedura ambulatoriale nel caso si rendesse necessaria un'altra polipectomia. Gli Autori concludevano che la polipectomia endometriale poteva essere eseguita con successo in regime ambulatoriale, con minimo dolore, una più breve permanenza in ospedale e con tempi di recupero minori; tale approccio ambulatoriale era inoltre preferito dalle donne rispetto alla polipectomia in regime di ricovero. Negli ultimi anni sono stati pubblicati molti studi clinici non controllati attestanti la fattibilità, tollerabilità e sicurezza della isteroscopia operativa ambulatoriale (2-5). Bettocchi nel 2002 (2) aveva valutato l'efficacia, la sicurezza e l'accettabilità dell'isteroscopia operativa ambulatoriale senza analgesia o anestesia per il trattamento di patologie endometriali benigne con elettrodi bipolari Versapoint (Ethicon Inc.) da 5Fr. Su 445 casi di polipi endometriali, 49 di miomi sottomucosi < 2cm e 21 di miomi G1 < 1.5cm, non vi erano stati nè insuccessi né complicanze significative. Al controllo dopo 3 mesi non era stata osservata in nessun caso ricomparsa della patologia. L'accettabilità era stata buona: nessun fastidio era stato lamentato dal 79.3% delle donne con polipi endometriali, dal 63.3% di quelle con miomi sottomucosi e dal 47% di quelle con miomi intramurali. Bettocchi nel 2004 (3) ha pubblicato i risultati dei trattamenti isteroscopici eseguiti in regime ambulatoriale, senza alcuna analgesia e anestesia, su 4836 pazienti, con 2306 polipi endometriali, 1996 polipi cervicali di dimensioni da 0.2 a 3.7cm, 1450 casi di impedimenti anatomici [stenosi, riduzione del diametro dell'orifizio uterino interno (OUI) o dell'orifizio uterino esterno (OUE), stenosi o aderenze del canale cervicale], e 771 sinechie endometriali, per un totale di 6523 patologie endocavitarie trattate. Il 90% delle donne con polipi cervicali ed il 93.5% di quelle con polipi endometriali di dimensioni inferiori od uguali a quelle dell'OUI non avevano riferito alcun discomfort, così come il 89.6% dei casi di sinechie ed il 71.9% delle donne con impedimenti anatomici del canale cervicale. Il follow-up fatto dopo 3 mesi aveva evidenziato una ricomparsa della patologia in 364 casi (5.6%), principalmente nelle donne operate di polipi cervicali. Alanis Fuentes nel 2007 (4), ha pubblicato uno studio retrospettivo con i risultati di 641 polipectomie eseguite in ambulatorio; l'isteroscopia diagnostica ed operativa ambulatoriale, era stata possibile in tutti i casi senza problemi, salvo in una donna che aveva avuto un attacco epilettico ed un'altra in cui si era causata una perforazione uterina. Garuti nel 2008 (5), aveva eseguito 101 polipectomie isteroscopiche ambulatoriali, con pinze meccaniche o con elettrodi bipolari. Nove donne erano state escluse per il forte dolore lamentato nella fase diagnostica o per la presenza di grossi polipi che avrebbe richiesto un tempo superiore ai 30 minuti per la loro rimozione. La polipectomia era stata eseguita in 79 (85.8%) delle restanti 92 donne. In nessun caso si erano verificate complicanze importanti durante la procedura o subito dopo la dimissione. Gli autori concludevano che la

polipectomia ambulatoriale *see and treat*, rappresenta una sicura ed efficace alternativa alla polipectomia resectoscopica, permettendo una asportazione completa del polipo nell'80% delle donne in postmenopausa.

Gli Autori hanno recuperato una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2010 (6), che aveva l'obiettivo di descrivere le più recenti applicazioni dell'isteroscopia operativa ambulatoriale, la sua efficacia, sicurezza ed accettabilità.

La letteratura disponibile dal 1990 al 2002 ha chiaramente dimostrato che questa tecnica permette di eseguire biopsie endometriali mirate, e di trattare sinechie uterine, polipi e piccoli miomi, in assoluta sicurezza senza dilatazione del canale cervicale e senza anestesia.

Questa review offre una completa rassegna dei progressi e delle nuove indicazioni della isteroscopia ambulatoriale per il trattamento di altre patologie che non erano state incluse nelle indicazioni proposte nel 2002 (3). La review non aveva trovato nessun RCTs ma includeva 18 studi osservazionali: 7 casistiche e 2 studi comparativi (3471 pazienti) sulla sterilizzazione tubarica per via isteroscopica, 1 serie di metroplastica isteroscopica ambulatoriale (260 pazienti) e 8 case reports per alte patologie più rare. La review evidenziava che le procedure isteroscopiche ambulatoriali erano sicure ed efficaci: per la sterilizzazione tubarica isteroscopica la percentuale di inserimenti riusciti oscillava fra l'88.9% e il 99% ed il follow up a 3 mesi confermava l'avvenuta chiusura delle tube nel 93-99% dei casi, con un tasso di complicanze dello 0-5% e un tasso di gradimento dell'88-98%. Per la metroplastica l'efficacia era del 93%, le complicanze 0% e il dolore 0%.

## **Bibliografia**

1. Marsh F, Rogerson L, Duffy S. *A randomised controlled trial comparing outpatient versus daycase endometrial polypectomy*. British Journal of Obstetrics and Gynecology 2006; 113(8): 896-901.
2. Bettocchi S, Ceci O, Di Venere R, Pansini MV, Pellegrino A, Marelllo F, Nappi L. *Advanced operative office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 Fr bipolar electrode*. Human Reproduction 2002; 17: 2435-2438.
3. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Di Venere R, Masciopinto V, Pansini V, Pinto L, Santoro A, Cormio G. *Operative Office Hysteroscopy without Anesthesia: Analysis of 4863 Cases Performed with Mechanical Instruments*. The Journal of The American Gynecologic Laparoscopists 2004, 11(1): 59-61.
4. Alanís Fuentes J. *In-office hysteroscopic polypectomy: eight years analysis*. Ginecología y Obstetricia de México 2007; 75(6): 341-6.

5. Garuti G, Centinaio G, Luerti M. *Outpatient hysteroscopic polypectomy in postmenopausal women: a comparison between mechanical and electrosurgical resection.* Journal of Minimally Invasive Gynecology 2008; 15(5): 595-600.
6. Di Spiezio Sardo A , Bettocchi S, Spinelli M, Guida M, Nappi L, Angioni S, Sosa Fernandez LM, Nappi C. *Review of New Office-Based Hysteroscopic Procedures 2003–2009.* Journal of Minimally Invasive Gynecology 2010; 17: 436–448.

### **Raccomandazioni**

L'isteroscopia diagnostica ed alcune procedure isteroscopiche operative dovrebbero essere effettuate al di fuori della sala operatoria in un ambulatorio adeguatamente attrezzato e con personale dedicato che tuteli e preservi la sicurezza e la privacy della paziente (**LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

#### **4.4. Analgesia Orale**

*Gli analgesici orali presi prima dell'isteroscopia ambulatoriale possono ridurre il dolore avvertito durante la procedura?*

- P.** Donne sottoposte ad isteroscopia diagnostica od operativa in ambulatorio, senza anestesia generale
- I.** Uso di analgesici durante la procedura
- C.** Nessun utilizzo di placebo
- O.** Valutazione del dolore (risultato principale) ed effetti collaterali dei farmaci ( risultato secondario) associati alla procedura
- S.** Studi Randomizzati Controllati (RCTs)

### **Ricerche Bibliografiche**

Vedi versione inglese delle linee guida

## Valutazione e sintesi dell'evidenza

Sono state trovate due revisioni sistematiche. La prima (1) includeva sei studi randomizzati e controllati, che valutavano l'uso di analgesici rispetto ad un gruppo di controllo, prima dell'isteroscopia (2-7). Tre studi avevano valutato l'uso di oppiacei (2-4) e tre FANS (5-7).

Due degli studi sugli oppiacei avevano valutato l'uso di 100 mg di tramadolo somministrato 50 minuti prima dell'isteroscopia ambulatoriale: in uno veniva somministrato per via intramuscolare (2) e nell'altro per via endovenosa (3). Il primo studio evidenziava che le donne trattate col tramadolo avevano una significativa riduzione del dolore rispetto a quelle che avevano fatto un'anestesia intracervicale e a quelle non trattate ( $P = 0.001$  e  $P < 0.001$ , rispettivamente) (2). Nonostante si trattasse di uno studio di bassa qualità, i risultati erano supportati da quelli di un altro studio di alta qualità, che riportava un punteggio del dolore notevolmente più basso rispetto al gruppo del placebo, sia durante ( $P < 0.012$ ) che 15 minuti ( $P < 0.008$ ) dopo la procedura. Il terzo studio valutava l'uso di 0.2mg di buprenorfina sublinguale, 40 minuti prima dell'isteroscopia, rispetto al gruppo del placebo. Non c'era stata significativa riduzione del dolore in generale e neanche stratificando per stato menopausale e parità (7).

Due studi riportavano effetti collaterali avversi (3,7). Nello studio con tramadolo non venivano segnalate differenze nell'incidenza di nausea, vomito o bradicardia (3). Al contrario nello studio con buprenorfina si era verificata un'elevata incidenza di effetti avversi nel gruppo trattato (38.8%) e nessun effetto avverso nel gruppo di controllo (7).

Tre studi avevano esaminato l'uso di FANSs prima dell'isteroscopia ambulatoriale (5,7). Uno di questi aveva valutato l'uso di 50mg di diclofenac per os, 1-2 ore prima della procedura, senza rilevare una significativa riduzione del dolore rispetto al placebo: la media (deviazione standard) nel gruppo trattato era di 3.0 (2.5), rispetto a 3.0 (2.9) del gruppo di controllo (7). Le reazioni vagali non erano ridotte nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo (4 e 5 reazioni vagali rispettivamente). Reazioni avverse si erano verificate solo nel gruppo del diclofenac, ma erano state di lieve entità e si erano risolte spontaneamente (una donna aveva avuto un rush cutaneo ed un'altra, epigastralgia). Il secondo studio con FANS aveva confrontato l'uso di 500mg di acido mefenamico 1 ora prima della procedura, con un placebo (6). Questo studio evidenziava che l'acido mefenamico non riduceva il dolore durante l'isteroscopia, ma che lo riduceva significativamente a 30 ( $P < 0.01$ ) e 60 minuti dopo ( $P < 0.05$ ), in assenza di effetti avversi. L'ultimo studio esaminava l'uso di 30mg di ketorolac i.m., associato ad un'anestesia intracervicale 45 minuti prima della procedura, rispetto al solo blocco cervicale (5). Lo studio evidenziava una marcata riduzione del dolore con l'aggiunta del ketorolac, senza indicare il valore del  $P$ ; inoltre le donne arruolate nello studio erano solo 12 per braccio, rendendo difficile trarre conclusioni forti da questi risultati.

La seconda revisione sistematica, di buona qualità metodologica, aveva valutato l'efficacia di diversi trattamenti farmacologici per la riduzione del dolore nelle procedure ambulatoriali (8). Comprende 15 studi, ma in due soli si valutava l'efficacia dell'analgia orale: uno che confrontava gli oppioidi col placebo o nessun trattamento (4) ed uno che confrontava diclofenac con placebo (7). Entrambi gli studi erano già stati inclusi nella sua revisione sistematica di Cooper ( **LIVELLO DI EVIDENZA I**).

Non sono stati trovati studi relativi al *timing* dell'analgia prima della procedura. Per essere efficaci questi farmaci devono essere somministrati in anticipo rispetto all'isteroscopia. Il momento ideale varia in base al farmaco usato (emivita, velocità di assorbimento) e la via di somministrazione, ma in generale i farmaci non oppioidi, come 1gr di paracetamolo o 400mg di ibuprofene, dovrebbero essere presi un'ora prima dell'appuntamento programmato. Per questa ragione è preferibile consigliare alla donna di assumerli prima, piuttosto che somministrarli in ospedale. Nelle schede informative sull'isteroscopia fornite alle pazienti, dovrebbe essere consigliata l'assunzione di questi farmaci in anticipo rispetto all'appuntamento, in modo tale da escludere qualsiasi effetto collaterale avverso. Questo tipo di approccio è vantaggioso nelle strutture dove sia possibile eseguire contemporaneamente l'isteroscopia diagnostica ed operativa perché il fastidio sperimentato dalla paziente è di solito maggiore (**LIVELLO DI EVIDENZA VI**).

### **Raccomandazioni**

L'uso routinario di analgesici oppioidi prima dell'isteroscopia ambulatoriale andrebbe evitato in quanto potrebbe determinare l'insorgenza di gravi effetti collaterali (**LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

Al fine di ridurre il dolore legato alla procedura isteroscopica, la somministrazione di una singola dose di un farmaco anti-infiammatorio non steroideo (FANS) andrebbe eseguita 1 ora prima della procedura stessa (**LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

## Bibliografia

1. Cooper NAM, Smith P, Khan KS, Clark TJ. *Analgesia and conscious sedation for pain control during outpatient hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis*; British Medical Journal 2010; 340.
2. Bellati U, Bonaventura A, Costanza L, Zulli S, Gentile C. *Tramadol hydrochloride versus mepivacaine hydrochloride: comparison between two analgesic procedures in hysteroscopy*. Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia 1998; 20: 469–72.
3. Floris S, Piras B, Orrù M, Silveti E, Tusconi A, Melis F, Tuveri M, Piga M, Paoletti AM, Melis GB. *Efficacy of intravenous tramadol treatment for reducing pain during office diagnostic hysteroscopy*. Fertility and Sterility 2007; 87: 147–51.
4. Lin YH, Hwang JL, Huang LW, Chen HJ. *Use of sublingual buprenorphine for pain relief in office hysteroscopy*. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2005; 12: 347–50.
5. Caligiani L, Pera L, Scuderi A, Ferrarello S. *Analgesia for outpatients' hysteroscopy in postmenopausal bleeding*. Acta Anaesthesiologica Italica 1994; 45: 251–6.
6. Nagele F, Lockwood G, Magos AL. *Randomised placebo controlled trial of mefenamic acid for premedication at outpatient hysteroscopy: a pilot study*. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1997; 104: 842–4.
7. Tam WH, Yuen PM. *Use of diclofenac as an analgesic in outpatient hysteroscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Fertility and Sterility 2001; 76: 1070–8.
8. Ahmad G, Attarbashi S, O'Flynn H, Watson AJ. *Pain relief in office gynaecology: a systematic review and meta-analysis*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2011; 155 : 3–13.

### 4.5 Anestetici locali

*Deve essere eseguita un'anestesia locale prima dell'isteroscopia ambulatoriale?*

**P.** Donne che devono sottoporsi ad isteroscopia diagnostica od operativa in ambulatorio, senza anestesia generale

**I.** Uso di anestesia locale per il controllo del dolore, prima della procedura

**C.** Nessun utilizzo di placebo

**O.** Valutazione del dolore ( risultato principale) e degli effetti collaterali avversi associati alla procedura ( risultato secondario)



## S. Studi randomizzati controllati (RCTs)

### Ricerche Bibliografiche

Vedi versione inglese delle linee guida

### Valutazione e sintesi dell'evidenza

Sono state ritrovate tre revisioni sistematiche (RS) di buona qualità metodologica (1,2,3) e due piccoli studi randomizzati controllati (4,5) non inclusi nelle RS.

### Farmaci Topici Vaginali

Non sono stati trovati studi che valutassero l'uso di anestesia topica vaginale, prima dell'isteroscopia

### Farmaci Topici Uterini

**Cervice:** Due revisioni sistematiche (1,3) hanno individuato tre studi randomizzati controllati che confrontavano l'applicazione di anestetici topici locali sulla esocervice vs placebo (6,8). Due di questi studi erano metanalisi (7,8). In una si utilizzava l'uso di lidocaina spray 5% sulla esocervice ed il canale cervicale (7), mentre nell'altra veniva applicato sulla superficie della cervice un gel di lignocaina 2%, (8); in entrambi gli studi, il gruppo di controllo utilizzava un placebo. Metanalisi di questi due studi non evidenziavano una significativa riduzione del dolore utilizzando anestetici locali topici (SMD -0.32, 95% CI -0.97 0.33) (1). Un altro studio randomizzato controllato che utilizzava lignocaina spray 2%, non incluso nella metanalisi perché riportava i risultati in "mediane" piuttosto che in "medie", dimostrava una riduzione del dolore, misurato su una scala analogica di 100 mm, al momento dell'applicazione del tenaculum, prima dell'isteroscopia eseguita con un isteroscopio diagnostico rigido da 5.5 mm (punteggio della VAS 9 vs 18, P=0.005), ma nessuna significativa riduzione del dolore durante l'isteroscopia (3). In conclusione non si era osservata differenza significativa della percezione del dolore nel gruppo trattato con applicazione di anestetici topici sulla cervice, rispetto a quello di controllo con placebo. **(LIVELLO DI EVIDENZA II)**

**Corpo:** Due revisioni sistematiche (1,3) hanno individuato sette studi randomizzati controllati che confrontavano l'applicazione intracavitaria di anestetici topici locali (9-15). Questi erano caratterizzati da un'ampia variabilità in funzione dell'anestetico usato, della tecnica, della concentrazione e del tempo intercorso fra l'applicazione e l'esecuzione dell'esame isteroscopico. In tre studi l'anestetico veniva iniettato attraverso il canale cervicale direttamente in cavità (10,11,13). In due degli stessi studi (10,13) l'anestetico era iniettato più di 5 minuti prima di iniziare la procedura

isteroscopica, mentre nel terzo (11) dopo aver introdotto l'isteroscopio. In due studi venivano usati 5 ml di lidocaina al 2% (11,13), nel terzo 2 ml di mepivacaina al 2% (10). La soluzione fisiologica era, nei tre studi, utilizzata come sostanza di controllo.

In altri due studi la lidocaina era mescolata alla soluzione fisiologica prima di essere introdotta in cavità. In uno studio 18 ml di lidocaina erano diluiti in 250 ml di soluzione fisiologica e confrontati con la sola soluzione fisiologica dopo aver eseguito in entrambi i gruppi il blocco intracervicale (12). In un altro studio 40 ml di lidocaina al 2% erano diluiti in 500 ml di fisiologica e confrontati con la sola soluzione fisiologica (9). Nessuna significativa differenza era evidenziata sulla percezione del dolore durante l'esame isteroscopico (SMD -0.11, 95% CI -0.31 0.10) (1). Dei due studi (14,15) inclusi in una sola revisione sistematica (3), soltanto in un unico lavoro veniva evidenziato un effetto statisticamente significativo di riduzione del dolore.

Sono stati trovati altri due RCTs (4,5) non compresi nella revisione sistematica (3). Nel primo (5), in 49 donne in menopausa pretrattate con 400 mg per via vaginale di misoprostolo somministrato 3 ore prima dell'esame isteroscopico, lo score del dolore veniva confrontato fra il gruppo a cui 2 minuti prima della procedura venivano instillati 5 ml di lidocaina al 2% e quello senza: nessuna differenza significativa era evidenziata, ma lo studio non aveva la forza sufficiente per affermare il contrario. Nel secondo (4), in 132 pazienti, veniva confrontato l'effetto della somministrazione di un gel con o senza lidocaina: nessuna differenza veniva evidenziata sullo score del dolore.

In conclusione, nessuna significativa riduzione del dolore è evidenziata con l'applicazione topica di anestetici a livello cervicale quando vengono confrontati con il placebo, sebbene gli studi siano eterogenei (**LIVELLO DI EVIDENZA I**).

## **Anestetici iniettabili**

### **Blocco intracervicale**

Due revisioni sistematiche (1,3) hanno individuato cinque studi randomizzati controllati che confrontavano l'iniezione di anestetici locali direttamente sulla cervice prima dell'esame isteroscopico con placebo, approccio vaginoscopico o niente (16-20). In quattro studi (16-19), inclusi nella meta-analisi, non veniva evidenziata alcuna variazione significativa del dolore (SMD -0.05, 95% CI -0.71 0.60) (1). Comunque, escludendo lo studio che confrontava l'applicazione di anestetico alla vaginoscopia, si osservava che l'iniezione di anestetico intracervicale riduceva il dolore (SMD -0.36, 95% CI -0.61 -0.10) durante l'esame isteroscopico (20) (**LIVELLO DI EVIDENZA I**).

## **Blocco paracervicale**

Due revisioni sistematiche (1,3) hanno individuato sei studi randomizzati controllati che confrontavano l'iniezione paracervicale di anestetici locali prima dell'esame isteroscopico con controlli (placebo o niente) (21-26). La meta-analisi dimostrava una significativa riduzione del dolore (SMD -1.28, 95% CI -2.22 -0.35) sebbene gli studi fossero eterogenei (1). Stratificando l'analisi in relazione allo stato menopausale, pur restando l'eterogeneità degli studi, in due (21,24) con un campione modesto, si osservava una significativa riduzione del dolore (SMD -1.12, 95% CI -2.23 - 0.01).

In conclusione, una significativa riduzione del dolore è evidenziata con l'iniezione paracervicale di anestetici quando vengono confrontati con il placebo o con nessun trattamento, sebbene gli studi siano eterogenei (**LIVELLO DI EVIDENZA D**).

Un'altra revisione sistematica (2) ha individuato dieci studi che valutavano l'efficacia di diversi trattamenti con anestetici locali nel ridurre il dolore durante le procedure ambulatoriali. Tutti gli studi erano già presenti in altre revisioni sistematiche. La meta-analisi, senza tener in considerazione la via di somministrazione topica o iniettabile, evidenziava un effetto positivo degli anestetici topici, sia durante l'esame isteroscopico (SMD -0.45; 95% CI -0.73 -0.17) che nei 30 minuti successivi (SMD -0.51; 95% CI -0.81 -0.21). I dati vanno valutati e considerati in relazione all'estrema eterogeneità degli studi.

## **Raccomandazioni**

### Anestesia topica

L'instillazione routinaria di un anestetico locale nella cavità uterina e l'applicazione topica di anestetici sull'esocervice dovrebbero essere evitate in quanto non riducono il dolore associato all'isteroscopia ambulatoriale (**LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

### Anestesia locale iniettabile

L'applicazione di anestetico locale intra o pericervicale è associata ad una accertata riduzione del dolore in corso di isteroscopia diagnostica ambulatoriale. Tuttavia, non essendo ancora del tutto

chiarito l'impatto clinico di tale effetto, tale approccio non andrebbe seguito routinariamente **(LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B)**.

L'iniezione paracervicale di anestetico locale è associata a una riduzione del dolore provato durante l'isteroscopia ambulatoriale, soprattutto in donne in postmenopausa. Tuttavia gli avanzamenti tecnici e tecnologici hanno attualmente minimizzato il potenziale vantaggio dell'anestesia paracervicale. Pertanto il suo uso routinario dovrebbe essere preso in considerazione solamente in casi selezionati (es. uso di isteroscopi con un diametro superiore ai 5 mm) **(LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B)**.

### **Bibliografia**

1. Cooper NA, Khan KS, Clark TJ. *Local anaesthesia for pain control during outpatient hysteroscopy: systematic review and meta-analysis*. British Medical Journal 2010; 340: c1130.
2. Ahmad G, Attarbashi S, O'Flynn H, Watson AJ. *Pain relief in office gynaecology: a systematic review and meta-analysis*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2011; 155 : 3–13.
3. Munro MG, Brooks PG. *Use of Local Anesthesia for Office Diagnostic and Operative Hysteroscopy*. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2010; 17: 709–718.
4. Van den Bosch T, Van Schoubroeck, Daemen A, Domali E, Vandenbroucke V, De Moor B, Deprest J, Timmerman D. *Lidocaine does not reduce pain perception during gel instillation sonography or subsequent office hysteroscopy: results of a randomized trial*. Gynecologic and Obstetric Investigation 2011; 71: 236-239.
5. Gupta N, Gupta B, Dadhwal V. *Efficacy of intrauterine lignocaine plus vaginal misoprostol for pain relief in premenopausal women undergoing endometrial aspiration and ambulatory hysteroscopy*. Acta Obstetrica et Gynecologica 2010; 89(8): 1066-70.
6. Davies A, Richardson RE, O'Connor H, Baskett TF, Nagele F, Magos AL. *Lidocaine aerosol spray in outpatient hysteroscopy: a randomized double-blind placebo controlled trial*. Fertility and Sterility 1997; 67: 1019–23.
7. Soriano D, Ajaj S, Chuong T, Deval B, Fauconnier A, Darai E. *Lidocaine spray and outpatient hysteroscopy: randomized placebo-controlled trial*. Obstetric Gynecology 2000; 96: 661–4.
8. Wong AY, Wong K, Tang LC. *Stepwise pain score analysis of the effect of lignocaine on*

- outpatient hysteroscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Fertility and Sterility 2000; 73: 1234–7.
9. Shankar M, Davidson A, Taub N, Habiba M. *Randomised comparison of distension media for outpatient hysteroscopy.* British Journal of Obstetrics and Gynecology 2004; 111: 57–62.
  10. Cicinelli E, Didonna T, Ambrosi G, Schönauer LM, Fiore G, Matteo MG. *Topical anaesthesia for diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy in postmenopausal women: a randomised placebo-controlled double-blind study.* British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1997; 104: 316–9.
  11. Costello MF, Horowitz SD, Williamson M. *A prospective randomized double-blind placebo-controlled study of local anaesthetic injected through the hysteroscope for outpatient hysteroscopy and endometrial biopsy.* Gynaecological Endoscopy 1998; 7: 121–6.
  12. Kabli N, Tulandi T. *A randomized trial of outpatient hysteroscopy with and without intrauterine anaesthesia.* Journal of Minimally Invasive Gynecology 2008; 15: 308–10.
  13. Lau WC, Tam WH, Lo WK, Yuen PM. *A randomized double blind placebo-controlled trial of transcervical intrauterine local anaesthesia in outpatient hysteroscopy.* British Journal of Obstetrics and Gynecology 2000; 107: 610–3.
  14. Zupi E, Luciano AA, Marconi D, Valli E, Patrizi G, Romanini C. *The use of topical anesthesia in diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy.* J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1994; 1: 249–252.
  15. Zupi E, Luciano AA, Valli E, Marconi D, Maneschi F, Romanini C. *The use of topical anesthesia in diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy.* Fertility and Sterility. 1995; 63: 414–416.
  16. Bellati U, Bonaventura A, Costanza L, Zulli S, Gentile C. *Tramadol hydrochloride versus mepivacaine hydrochloride: comparison between two analgesic procedures in hysteroscopy.* Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia 1998; 20: 469–72.
  17. Broadbent JA, Hill NC, Molnár BG, Rolfe KJ, Magos AL. *Randomized placebo controlled trial to assess the role of intracervical lignocaine in outpatient hysteroscopy.* British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1992; 99: 777–9.
  18. Esteve M, Schindler S, Machado SB, Borges SA, Santos CR, Coutinho E. *The efficacy of intracervical lidocaine in outpatient hysteroscopy.* Gynaecological Endoscopy 2002; 11: 33–6.
  19. Makris N, Xygakis A, Dachlythras M, Prevedourakis C, Michalis S. *Mepivacaine local cervical anaesthesia for diagnostic hysteroscopy: A randomised placebo-controlled study.* Journal of Gynaecologic Surgery 2001; 17: 7–11.

20. Sagiv R, Sadan O, Boaz M, Dishy M, Scechter E, Golan A. *A new approach to office hysteroscopy compared with traditional hysteroscopy: a randomized controlled trial.* Obstetrics & Gynecology 2006; 108: 387–92.
21. Giorda G, Scarabelli C, Franceschi S, Campagnutta E. *Feasibility and pain control in in outpatient hysteroscopy in postmenopausal women: a randomized trial.* Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 2000; 79: 593–7.
22. Al-Sunaidi M, Tulandi T. *A randomized trial comparing local intracervical and combined local and paracervical anesthesia in outpatient hysteroscopy.* Journal of Minimally Invasive Gynaecology 2007; 14: 153–5.
23. Cicinelli E, Didonna T, Schonauer LM, Stragapede S, Falco N, Pansini N. *Paracervical anesthesia for hysteroscopy and endometrial biopsy in postmenopausal women . A randomized, double-blind, placebo-controlled study.* The Journal of Reproductive Medicine 1998; 43: 1014–8.
24. Guida M, Pellicano M, Zullo F, Acunzo G, Lavitola G, Palomba S. *Outpatient operative hysteroscopy with bipolar electrode: a prospective multicentre randomized study between local anaesthesia and conscious sedation.* Human Reproduction 2003; 18: 840–3.
25. Lau WC, Lo WK, Tam WH, Yuen PM. *Paracervical anaesthesia in outpatient hysteroscopy: a randomised double-blind placebo-controlled trial.* British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1999; 106: 356–9.
26. Vercellini P, Colombo A, Mauro F, Oldani S, Bramante T, Crosignani PG. *Paracervical anaesthesia for outpatient hysteroscopy.* Fertility and Sterility 1994; 62: 1083–5.

## 4.6 Sedazione conscia

*Dovrebbe la sedazione conscia essere utilizzata al fine di ridurre il dolore associato alle procedure isteroscopiche ambulatoriali?*

**P.** Donne sottoposte ad isteroscopia ambulatoriale (diagnostica o operativa) quindi senza anestesia generale.

**I.** Utilizzo della sedazione conscia per ridurre il dolore durante l'esame

**C.** Nessun farmaco o placebo.

**O.** Valutazione del dolore (outcome primario) ed effetti collaterali del farmaco (outcome secondario) associato alla procedura.

**S.** Studi clinici randomizzati (RCTs)

### Ricerche Bibliografiche

Vedi versione inglese delle linee guida

### Valutazione e sintesi delle evidenze

La sedazione conscia è ampiamente utilizzata nelle procedure endoscopiche ambulatoriali del sistema gastrointestinale. E' meno comunemente impiegata nell'isteroscopia ambulatoriale. Dunque, non abbiamo trovato alcuno studio di confronto tra sedazione conscia versus nessuna sedazione o trattamento placebo.

Abbiamo trovato una revisione sistematica di buona qualità metodologica che ha valutato l'efficacia di diversi tipi di farmaci per alleviare il dolore durante le procedure ginecologiche ambulatoriali (1). Tale lavoro considerava due studi che hanno confrontato la sedazione conscia vs il blocco paracervicale (2,3) ed uno invece che ha confrontato la sedazione conscia vs farmaci antispastici/FANS (3).

Guida nel 2003 (2) ha valutato l'uso della sedazione conscia con 0.25 mg di fentanil per via endovenosa con 0.5 mg di atropina e 2 mg di midazolam immediatamente prima dell'isteroscopia operativa ambulatoriale - polipectomia, miomectomia, settoplastica e adesiolisi - utilizzando elettrodo bipolare Versapoint (Ethicon Inc.). Il confronto è stato effettuato con l'anestesia paracervicale con 10ml 1% mepivacaina idrocloridrato senza sedazione. Sharma nel 2009 (3) ha confrontato l'effetto della sedazione endovenosa con diazepam con pentazocina con blocco paracervicale usando 1% lignocaina e con la sedazione endovenosa con diazepam e pentazocina nei confronti della percezione del dolore durante l'isteroscopia e la biopsia endometriale (3). La meta-analisi non ha trovato differenze significative nel controllo del dolore durante la procedura (SMD:

0.26 (95% CI, -0.01 +0,54), ma ha trovato un effetto benefico complessivo 30 minuti dopo l'esame isteroscopico (SMD: 0.34 (95% CI 0.06 0.61) (**LIVELLO DI EVIDENZA II**).

Anche nel confronto tra drotaverina orale e acido mefenamico Sharma (3) ha trovato risultati a favore dei FANS (SMD -0.86 (95% CI -1.51 -0.21) (**LIVELLO DI EVIDENZA II**).

Farmaci sedativi (anestetici, ansiolitici e oppioidi) sono somministrati per via orale, endovenosa, transmucosale o inalatoria. Qualsiasi farmaco che deprime il sistema nervoso centrale ha il potenziale di compromettere la respirazione, la circolazione o entrambi. Un attento monitoraggio della paziente deve essere effettuato da un membro del personale designato per assicurare il mantenimento del contatto verbale continuo ed una sufficiente saturazione di ossigeno. Il monitoraggio della pressione arteriosa e l'elettrocardiogramma dovrebbe essere considerata nei casi ad alto rischio, condizioni in cui dovrebbe essere immediatamente disponibile del personale qualificato per la gestione acuta delle vie aeree ed il supporto anestesiológico (**LIVELLO DI EVIDENZA VI**).

### **Raccomandazioni**

Una sedazione conscia non dovrebbe essere adoperata di routine nelle procedure isteroscopiche ambulatoriali non essendo associata ad evidenti vantaggi nel controllo del dolore e nel grado di soddisfazione della donna se confrontata con le altre tecniche di anestesia locale (**LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

La sedazione conscia può associarsi talora a gravi complicanze; pertanto tale metodica deve sempre essere eseguita da personale qualificato che possa anche monitorizzare i parametri vitali della paziente (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

### **Bibliografia**

1. Ahmad G, Attarbashi S , O'Flynn H, Watson AJ. *Pain relief in office gynaecology: a systematic review and meta-analysis*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2011; 155 : 3–13.
2. Guida M, Pellicano M, Zullo F, Acunzo G, Lavitola G, Palomba S, Nappi C. *Outpatient operative hysteroscopy with bipolar electrode: a prospective multicentre randomized study between local anaesthesia and conscious sedation*. Human Reproduction 2003; 18: 840–3.
3. Sharma JB, Aruna J, Kumar P , Roy KK, Malhotra N, Kumar S. *Comparison of efficacy of*



*oral drotaverine plus mefenamic acid with paracervical block and with intravenous sedation for pain relief during hysteroscopy and endometrial biopsy. Indian Journal of Medical Sciences 2009; 63(6): 244-52.*

#### **4.7 Isteroscopi flessibili vs. rigidi**

*Nell'isteroscopia ambulatoriale dovrebbero essere utilizzati isteroscopi rigidi o flessibili?*

**P.** Donne sottoposte ad isteroscopia diagnostica o operativa di tipo ambulatoriale (i.e. senza anestesia generale).

**I.** Isteroscopi flessibili

**C.** Isteroscopi rigidi

**O.** Valutazione del dolore associato al tipo di procedura.

**S.** Trials clinici randomizzati controllati (RCTs).

#### **Ricerche Bibliografiche**

Vedi versione inglese delle linee guida

#### **Valutazione e sintesi delle evidenze**

Due studi controllati randomizzati, con numero ridotto di pazienti, hanno confrontato il dolore provato durante l'isteroscopia ambulatoriale con l'uso di un isteroscopio flessibile rispetto a un isteroscopio rigido (1,2). Nessuno studio ha presentato i dati in funzione dello stato menopausale o della parità. Entrambi gli studi hanno trovato che l'uso dell'isteroscopio flessibile ha ridotto in modo significativo l'esperienza del dolore della donna durante l'esame ( $P = 0.0001$  e  $P < 0.001$ , rispettivamente). Uno degli studi non ha evidenziato alcuna differenza tra i gruppi a seconda che venisse utilizzato un isteroscopio flessibile o uno rigido in termini di durata della procedura e qualità dell'immagine, nè differiva il numero di isteroscopie non eseguite tra i due gruppi (1). L'altro studio ha trovato che gli strumenti rigidi hanno una migliore qualità di immagine ( $P < 0.001$ ) e si associano in modo significativo ad una riduzione del tempo necessario per eseguire l'esame ( $P = 0.003$ ). C'erano due isteroscopie fallite nel gruppo con isteroscopio flessibile, per stenosi del collo dell'utero, per cui questi casi erano esclusi dall'analisi. Altre cinque pazienti nel gruppo con isteroscopio flessibile sono state analizzate cambiando isteroscopio ed utilizzando un isteroscopio rigido, a causa della incapacità di confrontarsi con il canale cervicale o per inadeguata visualizzazione. Al contrario, nel gruppo che utilizzava strumenti rigidi non c'erano esami falliti o necessità di cambiare tipo di

isteroscopio. Questo studio ha anche riferito che gli isteroscopi rigidi erano più economici da acquistare e facili da sterilizzare e conservare rispetto agli isteroscopi flessibili (2) (**LIVELLO DI EVIDENZA II**).

### **Raccomandazioni**

L'utilizzo in isteroscopia ambulatoriale di isteroscopi flessibili è associato ad un ridotto dolore delle pazienti rispetto agli isteroscopi rigidi. Tuttavia, gli isteroscopi rigidi forniscono immagini qualitativamente superiori, sono associati ad un minor numero di fallimenti della procedura, a tempi più rapidi e costi ridotti. Pertanto, sebbene la scelta dell'isteroscopio debba comunque essere lasciata alla discrezione dell'operatore, si raccomanda, per le qualità sopra enunciate, l'utilizzo di isteroscopi rigidi. Questi ultimi divengono indispensabili qualora debbano essere eseguite procedure operative (**LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

Gli isteroscopi rigidi devono essere assemblati con camicie singole o doppie (sistema a flusso continuo) a seconda del mezzo di distensione scelto (camicia singola per l'anidride carbonica e camicia doppia per il mezzo di distensione liquido) (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

### **Bibliografia**

1. Baxter AJ, Beck B, Phillips K. *A randomized prospective trial of rigid and flexible hysteroscopy in an outpatient setting*. Gynaecologic Endoscopy 2002; 11:357–64.
2. Unfried G, Wieser F, Albrecht A, Kaider A, Nagele F. *Flexible versus rigid endoscopes for outpatient hysteroscopy: a prospective randomized clinical trial*. Human Reproduction 2001; 16:168–71.

#### **4.8 Approccio vaginoscopico**

*L'approccio vaginoscopico nell'isteroscopia ambulatoriale riduce il dolore ed aumenta la fattibilità della procedura?*

**P.** Donne sottoposte ad isteroscopia diagnostica o operativa di tipo ambulatoriale (i.e. senza anestesia generale).

**I.** Vaginoscopia.

**C.** Isteroscopia tradizionale con l'uso dello speculum.

**O.** Valutazione del dolore associato alla procedura (outcome primario) o la flessibilità dell'approccio vaginoscopico (outcome secondario).

**S.** Trials clinici randomizzati controllati (RCTs).

#### **Ricerche Bibliografiche**

Vedi versione inglese delle linee guida

#### **Valutazione e sintesi delle evidenze**

La vaginoscopia o approccio 'no touch' all'isteroscopia è una tecnica attraverso la quale l'isteroscopia viene introdotto in vagina, nel canale cervicale e nella cavità uterina senza la necessità di utilizzare uno speculum vaginale, un tenaculum o dilatatori cervicali. Una revisione sistematica della letteratura (1) ha individuato sei studi randomizzati controllati con un numero modesto di pazienti, che confrontavano l'approccio vaginoscopico con la tecnica tradizionale ambulatoriale con speculum e/o tenaculum (2-7). Non ci sono state differenze significative nella fattibilità (procedure fallite) tra le due tecniche (OR 1.28, 95% CI 0.74 2.24), ma l'uso della vaginoscopia è stato associato ad una percezione del dolore significativamente inferiore (SMD -0.44, 95% CI -0.65 -0.22) nei quattro studi che hanno valutato questo risultato (1-3,5) (**LIVELLO DI EVIDENZA I**).

Studi più ampi sono necessari per valutare meglio la fattibilità della vaginoscopia in relazione alle caratteristiche della donna (ad esempio: l'indice di massa corporea, lo stato menopausale, la parità, l'eventuale parto tramite taglio cesareo), il tipo di isteroscopia (dimensione, angolo delle ottiche, endoscopi rigidi/flessibili) ed il rischio di infezione pelvica. La vaginoscopia permette maggiore movimento esterno dell'isteroscopia. Studi futuri dovrebbero valutare se tale manovrabilità migliora la fattibilità e l'efficacia dell'isteroscopia operativa.

## **Raccomandazioni**

La vaginoscopia riduce il dolore nell'isteroscopia ambulatoriale, limitando la necessità di sedazione e/o anestesia ed aumentando pertanto la *compliance* della paziente. Per tali ragioni, l'approccio vaginoscopico dovrebbe essere la tecnica standard per l'esecuzione di un'isteroscopia ambulatoriale con mezzo di distensione liquido (**LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

L'impiego dello *speculum* vaginale è indicato qualora ostacoli anatomici o impedimenti tecnici superino lo svantaggio del potenziale discomfort legato al suo utilizzo routinario (**LIVELLO DI EVIDENZA V, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

## **Bibliografia**

1. Cooper NA, Smith P, Khan KS, Clark TJ. *Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy: a systematic review of the effect on pain*. British Journal of Obstetrics and Gynecology 2010; 117: 532–9.
2. Sagiv R, Sadan O, Boaz M, Dishy M, Scechter E, Golan A. *A new approach to office hysteroscopy compared with traditional hysteroscopy: a randomized controlled trial*. Obstetrics & Gynecology 2006; 108: 387–92.
3. Almeida ZM, Pontes R, Costa Hde L. *Evaluation of pain in diagnostic hysteroscopy by vaginoscopy using normal saline at body temperature as distension medium: a randomized controlled trial*. The Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia 2008; 30: 25–30.
4. Garbin O, Kutnahorsky R, Gollner JL, Vayssiere C. *Vaginoscopic versus conventional approaches to outpatient diagnostic hysteroscopy: a two-centre randomized prospective study*. Human Reproduction 2006; 21: 2996–3000.
5. Guida M, Di Spiezio Sardo A, Acunzo G, Sparice S, Bramante S, Piccoli R, Bifulco G, Cirillo D, Pellicano M, Nappi C. *Vaginoscopic versus traditional office hysteroscopy: a randomized controlled study*. Human Reproduction 2006; 21: 3253–7.
6. Paschopoulos M, Anastassopoulos P, Kaponis A, Avgoustatos F, Papadonopoulos L, Lolis D. *Vaginoscopic versus conventional approach to outpatient hysteroscopy: A comparative randomised study*. British Journal of Obstetrics and Gynecology 2010; 117(5): 532-9.
7. Sharma M, Taylor A, di Spiezo Sardo A, Buck L, Mastrogamvrakis G, Kosmas I. *Outpatient hysteroscopy: traditional versus the 'no-touch' technique*. British Journal of Obstetrics and

Gynecology; 112: 963-7.

#### **4.9 Preparazione cervicale**

*La preparazione cervicale riduce i traumi dell'utero, il mancato accesso alla cavità uterina o il dolore associato con l'isteroscopia ambulatoriale?*

**P.** Donne sottoposte ad isteroscopia diagnostica o operativa di tipo ambulatoriale (i.e. senza anestesia generale).

**I.** Uso della preparazione cervicale prima dell'isteroscopia.

**C:** Nessun intervento, placebo

**O.** Valutazione del dolore

**S.** Trials clinici randomizzati controllati (RCTs)

#### **Ricerche Bibliografiche**

Vedi versione inglese delle linee guida

#### **Valutazione e sintesi delle evidenze**

La somministrazione di prostaglandine o di misoprostolo prima dell'isteroscopia diagnostica eseguita in anestesia generale è associata ad una riduzione della resistenza cervicale e della necessità di dilatazione del collo dell'utero nelle donne in premenopausa (1-3) se confrontate con placebo; tale effetto non è evidenziato nelle donne in postmenopausa. (4)

**Prostaglandine:** una revisione sistematica dell'uso della preparazione cervicale prima dell'isteroscopia ambulatoriale ha identificato cinque studi randomizzati e controllati (5-9): la somministrazione di prostaglandine avveniva con regimi variabili da 4 ore a 30 ore prima dell'esame (10). Nessuna riduzione nell'incidenza di lacerazioni della cervice con l'uso di prostaglandine vaginali è stata dimostrata in tre studi (OR 0.59, 95% CI 0.22 1.55) (5, 6, 9, 10) che hanno valutato questa possibilità (**LIVELLO DI EVIDENZA I**).

Le prostaglandine sono associate ad effetti avversi gastrointestinali e sono controindicate in donne con asma grave non controllato, insufficienza surrenalica cronica, porfiria acuta, insufficienza renale o epatica, e durante l'allattamento (11). Quattro studi hanno valutato l'incidenza di sanguinamento del tratto genitale associato con prostaglandine vaginali prima dell'isteroscopia (5,7-9) e hanno

evidenziato un aumento del rischio con l'uso di prostaglandine (OR 1.32, 95% CI 0.52 3.40) (10) **(LIVELLO DI EVIDENZA I)**.

La ragione principale per la mancata esecuzione di una isteroscopia ambulatoriale è dovuta all'impossibilità di accedere alla cavità uterina per una marcata stenosi cervicale: questa situazione è più comunemente riscontrata nelle donne in postmenopausa. Due studi randomizzati e controllati (6,7) hanno valutato la fattibilità dell'isteroscopia dopo prostaglandine vaginali e una meta-analisi non ha mostrato alcuna riduzione dei tassi di insuccesso (OR 2.12, 95% CI 0.64 7.04) (10) **(LIVELLO DI EVIDENZA II)**.

**Mifepristone:** Uno studio controllato randomizzato incluso nella revisione sistematica ha esaminato l'uso di mifepristone orale nelle donne in premenopausa (12). Non ci sono stati fallimenti per impossibilità di eseguire l'isteroscopia, ma lo studio non ha trovato beneficio in termini di riduzione del dolore provato durante l'esame (media punteggio del dolore  $33.4 \pm 23.5$  vs  $37.0 \pm 30.0$ ,  $P = 0.60$ ) **(LIVELLO DI EVIDENZA II)**.

**Misoprostolo:** Tre studi hanno esaminato l'uso di Misoprostolo 400 microgrammi vaginale prima dell'isteroscopia in donne in premenopausa. I farmaci sono stati somministrati 4 ore prima dell'esame nel primo studio (5) e 6 ore prima nel secondo (8). In uno studio di bassa qualità (5) il dolore durante la dilatazione cervicale è stato riportato essere significativamente ridotto dopo l'uso di prostaglandina rispetto al placebo ( $p < 0.05$ ), ma in un altro studio di alta qualità (8) non è stata trovata una significativa riduzione del dolore durante l'isteroscopia con l'uso di misoprostolo ( $P = 0.72$ ). Il terzo studio (14) ha valutato l'efficacia di 200 microgrammi di misoprostolo sublinguale per la maturazione cervicale prima dell'isteroscopia diagnostica in 52 donne in premenopausa. Lo studio non ha trovato differenze statisticamente significative nel numero di donne che necessitavano di dilatazione cervicale, durata della dilatazione e facilità d'esecuzione. Nel complesso nelle donne in premenopausa il misoprostolo non sembra avere effetti benefici sul dolore o sulla dilatazione cervicale **(LIVELLO DI EVIDENZA II)**.

Due studi (6,13) hanno esaminato l'effetto del misoprostolo in donne in postmenopausa. Il primo (6) ha valutato l'efficacia di 200 microgrammi di misoprostolo per via vaginale sul dolore 8 ore prima dell'esame. Le mediane degli score del dolore erano di cinque nel gruppo di studio e sette nel gruppo placebo ( $P = 0.02$ ). Quando l'intensità del dolore è stata valutata confrontando il numero di donne segnando più di sei sulla scala del dolore (cioè notevole dolore), ci sono stati significativamente meno casi nel gruppo di studio ( $P = 0.0132$ ). Tuttavia, nessuna differenza significativa tra i gruppi è stata identificata nel valutare la presenza di dolore durante la prensione della cervice ( $P = 0,74$ ), durante l'esame ( $P = 0.32$ ) o durante la biopsia endometriale ( $P = 0.19$ ).

Il secondo studio (13) ha confrontato l'impatto di 1000 mg di Misoprostolo vaginale autogestito per la maturazione cervicale dopo 2 settimane di pre-trattamento con compresse vaginali di estradiolo, su 72 donne in postmenopausa. Il grado di dilatazione cervicale immediatamente prima della procedura è stata significativamente più alta nel gruppo Misoprostolo (5,7 millimetri contro 4,7 mm). Nel complesso il misoprostolo sembra avere un effetto benefico sul dolore e sulla dilatazione del collo dell'utero per le donne in post-menopausa, anche se nessuna conclusione definitiva si può trarre dato il piccolo numero di studi e di partecipanti (**LIVELLO DI EVIDENZA II**).

Due studi hanno incluso sia donne in pre che in postmenopausa (7, 9). Uno degli studi (7) ha somministrato 400 microgrammi di misoprostolo vaginale 4-6 ore prima dell'isteroscopia e ha trovato che il dolore al termine della procedura era significativamente inferiore nel gruppo di intervento rispetto al gruppo non trattato ( $P= 0.03$ ). Questo è stato giudicato uno studio di bassa qualità, in quanto non condotto in cieco. Il secondo studio (9) ha dato la stessa dose di misoprostolo 12-24 ore prima della procedura e valutato il dolore quando la cervice era dilatata di 6 mm. Il dolore è risultato significativamente inferiore nel gruppo Misoprostolo ( $P= 0.004$ ;  $P$  dopo correzione= 0.01). Questa studio raggruppava le donne in base allo stato menopausale e ha trovato una significativa riduzione del dolore dopo somministrazione di misoprostolo ( $P= 0.004$ ;  $P$  dopo correzione= 0.006) nelle donne in postmenopausa, ma non in quelle in premenopausa ( $P = 0.56$ ;  $P$  dopo correzione= 0.77). Questo è uno studio di alta qualità (**LIVELLO DI EVIDENZA II**).

### **Raccomandazioni**

La preparazione cervicale di routine prima di una isteroscopia ambulatoriale non deve essere effettuata in considerazione dell'assenza di ogni evidenza di benefici in termini di riduzione del dolore, del tasso di fallimenti e di lesioni traumatiche (**LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

### **Bibliografia**

1. Choksuchat C, Cheewadhanaraks S, Getpook C, Wootipoom V, Dhanavoravibul K. *Misoprostol for cervical ripening in non-pregnant women: a randomized double blind controlled trial of oral versus vaginal regimens*. Human Reproduction 2006; 21: 2167–70.
2. Crane JM, Healey S. *Use of misoprostol before hysteroscopy: a systematic review*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 2006; 28: 373–9.
3. Ngai SW, Chan YM, Liu KL, Ho PC. *Oral misoprostol for cervical priming in non-pregnant*

- women. *Human Reproduction* 1997; 12: 2373–5.
4. Ngai SW, Chan YM, Ho PC. *The use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women*. *Human Reproduction* 2001; 16: 1486–8.
  5. Atay V, Duru NK, Pabuccu R, Ergun A, Tokac G, Aydin BA. *Vaginal misoprostol for cervical dilatation before operative office hysteroscopy*. *Gynaecological Endoscopy* 1997; 6: 47–9.
  6. Costa AR, Pinto-Neto AM, Amorim M, Paiva LH, Scavuzzi A, Schettini J. *Use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women: a randomized, placebo controlled clinical trial*. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2008; 15: 67–73.
  7. Singh N, Ghosh B, Naha M, Mittal S. *Vaginal misoprostol for cervical priming prior to diagnostic hysteroscopy – efficacy, safety and patient satisfaction: a randomized controlled trial*. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2009; 279: 37–40.
  8. Valente EP, de Amorim MM, Costa AAR, de Miranda DV. *Vaginal misoprostol prior to diagnostic hysteroscopy in patients of reproductive age: a randomized clinical trial*. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2008; 15: 452–8.
  9. Waddell G, Desindes S, Takser L, Beauchemin MC, Bessette P. *Cervical ripening using vaginal misoprostol before hysteroscopy: a double-blind randomized trial*. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2008; 15: 739–44.
  10. Cooper NAM, Khan KS, Clark TJ. *Does cervical preparation before outpatient hysteroscopy reduce patient's pain experience? A systematic review and meta-analysis*. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011; 118(11): 1292-1301.
  11. Martin J, editor. *British National Formulary. 57th edition*. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2009.
  12. Ben-Chetrit A, Eldar-Geva T, Lindenberg T, Farhat M, Shimonovitz S, Zacut D. *Mifepristone does not induce cervical softening in non-pregnant women*. *Human Reproduction* 2004; 19: 2372–6.
  13. Mulayim B, Celik NY, Onalan G, Bagis T, Zeyneloglu HB. *Sublingual misoprostol for cervical ripening before diagnostic hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double blind, placebo-controlled trial*. *Fertility and Sterility* 2010; 93(7): 2400-4.
  14. Oppegaard KS, Lieng M, Berg A, Istre O, Qvigstad E, Nesheim BI. *A combination of misoprostol and estradiol for preoperative cervical ripening in postmenopausal women: a randomised controlled trial*. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2010; 117(1): 53-61.



#### **4.10 Mezzi di distensione**

- a) *Quale mezzo di distensione dovrebbe essere usato durante l'isteroscopia ambulatoriale?*
- b) *Il tipo di mezzo di distensione modifica l'esperienza del dolore ?*
- c) *Quale mezzo di distensione si associa ad un minor rischio di reazioni vagali?*
- d) *Quale mezzo di distensione garantisce la migliore qualità di immagine ?*
- e) *Quale mezzo di distensione permette una procedura più rapida?*
- f) *Quale mezzo di distensione dovrebbe essere usato per le procedure operative?*

**P.** Donne che eseguono isteroscopia diagnostica o operativa di tipo ambulatoriale (i.e. senza anestesia generale).

**I.** Anidride carbonica per l'isteroscopia ambulatoriale.

**C:** Altri mezzi di distensione

**O.** Valutazione del dolore associato alla procedura.

**S.** Trials clinici randomizzati controllati (RCTs).

#### **Ricerca bibliografica**

Vedi versione inglese linee guida

#### **Valutazione e sintesi delle evidenze**

Una revisione sistematica ha incluso sette studi (1-7) che hanno valutato se l'utilizzo della soluzione fisiologica o dell'anidride carbonica come mezzi di distensione fosse associato ad una minore percezione del **dolore** durante l'esecuzione di un esame isteroscopico (8). Uno studio è stato considerato una duplicazione dei dati (6) da un precedente studio dello stesso gruppo (1). Pertanto, solo sei studi sono stati inclusi nella meta-analisi (1-5, 7), che ha mostrato una differenza significativa tra il dolore provato con l'uso di anidride carbonica rispetto alla soluzione salina (differenza media standard di (SMD 0.34, 95% CI 0.12 0.80) (8).

Sono stati trovati anche due RCT non inclusi nella revisione sistematica. Uno (9) ha valutato i ruoli specifici dei seguenti fattori selezionati che influenzano la percezione del dolore: diametro dello strumento (5.0 o 3.5 mm), mezzo di distensione (anidride carbonica o soluzione salina), e l'esperienza dell'operatore, su 184 donne con infertilità primaria sottoposte ad isteroscopia ambulatoriale. Solo 165 isteroscopie diagnostiche sono state eseguite con successo. Gli Autori hanno trovato che sia nel gruppo con isteroscopia da 3.5mm così come nel gruppo con isteroscopia da 5 mm, il punteggio VAS era nettamente inferiore allorché la soluzione salina veniva usata al posto della anidride

carbonica ( $P < 0.05$ ). Ma quando è stata presa in considerazione l'esperienza dell'operatore, gli Autori hanno trovato che l'effetto del mezzo di distensione sul dolore percepito è profondamente influenzato dalla esperienza del ginecologo e dalla sua abilità. Differenze significative tra isteroscopisti esperti e inesperti sono state registrate quando la procedura è stata eseguita utilizzando la anidride carbonica come mezzo di distensione. Al contrario, la differenza di disagio della paziente è scomparsa quando è stata utilizzata la soluzione salina, che eliminava le differenze tra isteroscopisti esperti ed inesperti.

Il secondo studio (10) ha confrontato la soluzione salina con l'anidride carbonica sul dolore valutato dalla VAS misurata in 264 donne candidate alla isteroscopia per la valutazione del sanguinamento uterino anomalo, sospetta anomalia mulleriana, infertilità, aumentato spessore endometriale, per la valutazione dell'endometrio nelle donne che assumono tamoxifene, e iperplasia endometriale. Non sono state riscontrate differenze significative sul dolore percepito. Nel complesso nessuna differenza significativa è stata trovata sul dolore percepito con l'uso di anidride carbonica rispetto a una normale soluzione salina (**LIVELLO DI EVIDENZA I**).

La pressione di distensione uterina devono essere adeguata per consentire l'ispezione sistematica di tutta la cavità. Tuttavia, è necessario fare in modo che le pressioni siano ridotte al minimo per evitare la sovradistensione dell'utero ed il conseguente dolore (**LIVELLO DI EVIDENZA VI**).

L'incidenza di *reazioni vagali* è stata segnalata in tre degli studi randomizzati controllati inclusi nella revisione sistematica (2, 4, 5). Una meta-analisi di questi risultati ha mostrato che ci sono significativamente meno episodi vagali con l'uso di soluzione fisiologica rispetto all'anidride carbonica (OR 3.24, 95% CI 1.23 8.54) (8) (**LIVELLO DI EVIDENZA I**).

Quattro studi randomizzati controllati inclusi nella revisione sistematica hanno valutato la **qualità delle immagini** per ciascuno dei mezzi di distensione (1, 2, 4, 7). Tre studi non hanno evidenziato differenze significative nella qualità di immagine utilizzando come mezzo di distensione l'anidride carbonica e la soluzione fisiologica (1,2,4). Tuttavia, uno di questi studi ha evidenziato un cambiamento passando da anidride carbonica alla soluzione salina in otto pazienti (10,1%). Uno studio ha trovato un aumento del rischio di una visione insoddisfacente nell'esame isteroscopico (RR 4.75, CI 95% 1.61 16.4) con l'uso di anidride carbonica. Questo è stato attribuito principalmente alle bolle ed al sanguinamento. Delle 19 isteroscopie in cui la visione è stata ritenuta soddisfacente utilizzando l'anidride carbonica, 17 sono state interrotte e convertite alla soluzione fisiologica, con una visione migliore in 11 casi (64.7%) (7). La soluzione salina produce il lavaggio della cavità e quindi permette di eliminare la presenza di sangue o muco che altrimenti potrebbero oscurare la

visione. Un RCT (10) non incluso nella revisione sistematica ha trovato che la qualità della visione era migliore quando l'isteroscopia veniva eseguita con anidride carbonica. Tuttavia l'utilizzo di ottiche di dimensioni differenti nei due bracci studi rende difficile una analisi comparativa obiettiva dei dati.

Nel complesso non sono state trovate differenze significative sulla qualità dell'immagine tra anidride carbonica e soluzione fisiologica (**LIVELLO DI EVIDENZA I**)

Quattro studi randomizzati controllati inclusi nella revisione sistematica hanno valutato i tempi delle procedura in funzione del mezzo di distensione (1-4). Tutti e quattro hanno trovato che le isteroscopie eseguite con soluzione fisiologica sono significativamente più rapide (SMD 1.32, 95% CI 1.17 1.48) (8) (**LIVELLO DI EVIDENZA I**).

La soluzione salina dovrebbe essere utilizzata quale mezzo di distensione quando si utilizza energia bipolare per la chirurgia isteroscopica. Dunque, è più pratico eseguire procedure diagnostiche con soluzione fisiologica soprattutto quando, insieme alla fase diagnostica, è possibile prevedere il contestuale trattamento delle patologie endocavitarie. Questo evita di dover scambiare i mezzi di distensione. La sterilizzazione tubarica per via isteroscopica richiede un mezzo di distensione liquido, mentre la scelta tra soluzione fisiologica o glicina dipende dalla specifica tecnologia adottata (**LIVELLO DI EVIDENZA VI**).

### **Raccomandazioni**

La distensione dell'utero con soluzione salina anzichè anidride carbonica consente di eseguire l'isteroscopia diagnostica in ambulatorio in tempi piu' rapidi, riducendo inoltre l'incidenza di episodi vasovagali. Tuttavia la scelta del mezzo di distensione dovrebbe essere lasciata alla discrezione dell'operatore, dal momento che nessuno di essi può essere considerato superiore in termini di riduzione del dolore e qualità delle immagini fornite (**LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

L'isteroscopia operativa ambulatoriale, qualora si utilizzino dispositivi elettrochirurgici, richiede l'impiego di mezzi di distensione liquidi che siano idonei al tipo di sistema utilizzato (bipolare o monopolare) (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**).

## Bibliografia

1. Brusco GF, Arena S, Angelini A. *Use of carbon dioxide versus normal saline for diagnostic hysteroscopy*. Fertility and Sterility 2003; 79: 993–7.
2. Cooper NA, Smith P, Khan KS, Clark TJ. *A systematic review of the effect of the distension medium on pain during outpatient hysteroscopy*. Fertility and Sterility 2011; 95: 264–71.
3. Lavitola G, Guida M, Pellicano M, Acunzo G, Cirillo D, Nappi C. *Options for uterine distension during hysteroscopy*. Minerva Ginecologica 2002; 54: 461–5.
4. Litta P, Bonora M, Pozzan C, Merlin F, Sacco G, Fracas M, Merlin F, Sacco G, Fracas M, Capobianco G, Dessole S. *Carbon dioxide versus normal saline in outpatient hysteroscopy*. Human Reproduction 2003; 18: 2446–9.
5. Nagele F, Bournas N, O'Connor H, Broadbent M, Richardson R, Magos A. *Comparison of carbon dioxide and normal saline for uterine distension in outpatient hysteroscopy*. Fertility and Sterility 1996; 65: 305–9.
6. Paschopoulos M, Kaponis A, Makrydimas G, Zikopoulos K, Alamanos Y, O'Donovan P, Paraskevaidis E. *Selecting distending medium for out-patient hysteroscopy. Does it really matter?* Human Reproduction 2004; 19: 2619–25.
7. Pellicano M, Guida M, Zullo F, Lavitola G, Cirillo D, Nappi C. *Carbon dioxide versus normal saline as a uterine distension medium for diagnostic vaginoscopic hysteroscopy in infertile patients: a prospective, randomized, multicenter study*. Fertility and Sterility 2003; 79: 418–21.
8. Shankar M, Davidson A, Taub N, Habiba M. *Randomised comparison of distension media for outpatient hysteroscopy*. British Journal of Obstetrics and Gynecology 2004; 111: 57–62.
9. Pluchino N, Ninni F, Angioni S, Artini P, Araujo VG, Massimetti G, Genazzani AR, Cela V. *Office vaginoscopic hysteroscopy in infertile women: effects of gynecologist experience, instrument size, and distention medium on patient discomfort*. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2010; 17(3): 344–50.
10. Raimondo G, Raimondo D, D'Aniello G, Russo C, Ronga A, Gabbanini M, Filippeschi M, Petraglia F, Florio P. *A randomized controlled study comparing carbon dioxide versus normal saline as distension media in diagnostic office hysteroscopy: is the distension with carbon dioxide a problem?* Fertility and Sterility 2010; 94(6): 2319–22.

#### **4.11 Profilassi antibiotica**

*La profilassi antibiotica riduce l'incidenza di infezioni post-procedurali (definite come: leucorrea, cistite, dolore pelvico e febbre durante la prima settimana dopo l'intervento)?*

**P:** Pazienti sottoposte ad isteroscopia ambulatoriale

**I:** Profilassi antibiotica

**C:** Nessun trattamento

**O:** Infezioni post-isteroscopia definite come: leucorrea, cistite, dolore pelvico e febbre durante la prima settimana dopo l'intervento

**S:** Trials clinici randomizzati controllati (RCTs).

#### **Ricerca bibliografica**

Vedi versione inglese delle linee guida

#### **Valutazione e sintesi delle evidenze**

Solo uno studio soddisfaceva i criteri di inclusione (1). Si tratta di una revisione sistematica - Cochrane - che valutava l'efficacia e la sicurezza della profilassi antibiotica rispetto al placebo o a nessun trattamento in donne sottoposte a procedure intrauterine trans-cervicali, tra cui l'isteroscopia. Gli Autori hanno effettuato una ricerca bibliografica molto esauriente su cinque basi di dati fino al 2006 e inclusi studi controllati randomizzati di confronto tra profilassi antibiotica e placebo o nessun trattamento.

Abbiamo incluso uno studio quasi sperimentale (2) anche se non ha soddisfatto rigorosamente i criteri di inclusione per il disegno dello studio. In funzione dell'ospedale e secondo i protocolli locali, l'isteroscopia è stata eseguita con (n. 266) o senza (n. 365) profilassi antibiotica. Tra i gruppi con e senza profilassi antibiotica, sono state riscontrate differenze significative per le variabili di età, indice di massa corporea e la causa di infertilità. Tuttavia, nessuna differenza significativa è stata trovata per i possibili fattori di rischio per le complicanze infettive, come la patologia tubarica o l'endometrite istologicamente diagnosticata. Nessuna infezione è stata registrata nel gruppo che non riceveva la profilassi e una sola infezione si è registrata nel gruppo che ha ricevuto la profilassi (**LIVELLO DI EVIDENZA III**).

## **Bibliografia**

1. Thinkhamrop J, Laopaiboon M, Lumbiganon P. *Prophylactic antibiotics for transcervical intrauterine procedures*. Cochrane Database Systematic Review 2007; 18; (3):CD005637.
2. Kasius JC, Broekmans FJ, Fauser BC, Devroey P, Fatemi HM. *Antibiotic prophylaxis for hysteroscopy evaluation of the uterine cavity*. Fertility and Sterility 2011; 95(2): 792-4.

## **Raccomandazioni**

La profilassi antibiotica dovrebbe essere evitata (se non altrimenti richiesta per casi specifici), dal momento che il rischio di complicanze infettive è estremamente basso e non è influenzato dal pre-trattamento con antibiotici (**LIVELLO DI EVIDENZA III, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

## 5. UTILITA' DI UNA VALUTAZIONE ISTEROSCOPICA NEL PERCORSO DIAGNOSTICO DELL' INFERTILITA'

### 5.1.1 Background

Sebbene la "qualità" dell'embrione ed il trasporto fino alla cavità uterina siano evidenti prerequisiti per un impianto di successo, l'attenzione si è recentemente concentrata sull'integrità anatomica della cavità uterina come presupposto per un endometrio ricettivo.

Fattori uterini, quali anomalie nel miometrio e nell'endometrio, rappresentano solo il 2-3% dei motivi di infertilità, ma sono molto più comuni nelle donne infertili (40-50%) e possono rappresentare la causa della sterilità e di perdita della gravidanza, interferendo con un corretto impianto e placentazione.

Per questo motivo, la valutazione della cavità uterina è divenuta un'indagine di routine nella valutazione delle donne infertili; fino a oggi, la maggior parte dei medici hanno utilizzato l'isterosalpingografia (HSG) e l'ecografia transvaginale (TV) per lo *screening* delle anomalie della cavità uterina mentre sonoisterografia con instillazione di soluzione fisiologica (SIS) o gel (GIS) ed isteroscopia hanno sempre rappresentato indagini di secondo livello.

Le possibilità fornite dalla moderna isteroscopia di offrire non solo una visualizzazione diretta della cavità uterina, ma anche di permettere il trattamento di molte patologie intrauterine durante la medesima fase diagnostica, ha fatto sì che la diffusione e l'importanza di tale tecnica si sia rapidamente accresciuta negli ultimi decenni fino ad essere oggi considerata da molti autori come il *gold standard* per la valutazione della cavità uterina. Tuttavia, il suo ruolo come indagine di routine da eseguire nel work-up diagnostico della coppia infertile è ancora oggetto di discussione e non c'è consenso sulla sua reale efficacia nel migliorare l'outcome riproduttivo delle donne infertili.

In effetti, le linee guida dell'Istituto Nazionale per la Salute e l'Eccellenza Clinica (NICE) sulla diagnosi ed il trattamento della infertilità recitano testualmente che *l'isteroscopia non dovrebbe mai essere offerta alle donne come indagine diagnostica iniziale a meno che non ci sia una chiara indicazione clinica, dal momento che l'efficacia di un eventuale trattamento chirurgico delle anomalie uterine sul miglioramento dei tassi di gravidanza non è stata definitivamente accertata*" (NICE 2004).

La Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologia (ESHRE) ha una prospettiva simile, considerando infatti l'isteroscopia inutile, a meno che non sia necessaria "*per la conferma ed il trattamento di una sospetta patologia intrauterina*".

Dello stesso avviso è la raccomandazione del *Royal College of Obstetrics and Gynecology*, per il quale l'isteroscopia non deve essere eseguita come esame di routine, a meno che non indicato

clanicamente.

Partendo da queste considerazioni e mossi dalle reali necessità cliniche, abbiamo ideato i PICOS sull'utilità clinica della valutazione isteroscopica come test di screening nel work-up diagnostico delle coppie infertili, così come sulla sua utilità clinica in quelle donne candidate ad una fecondazione in vitro (IVF) o con storia di abortività spontanea ricorrente. Viene inoltre analizzata anche l'ipotesi che l'isteroscopia operativa possa migliorare il tasso di gravidanza in ogni fase del work-up diagnostico dell'infertilità di coppia.

### **5.1.2 L'isteroscopia come indagine di screening nel percorso diagnostico della coppia infertile**

*5.1.2.1 Quale è l'accuratezza diagnostica della isteroscopia rispetto ad altre tecniche [ecografia trans vaginale (TV), isterosalpingografia (HSG), sonoisterografia (SIS)] nell'individuare anomalie endouterine?*

**P.** Donne della coppia infertile

**I.** Isteroscopia

**C.** Altre tecniche

**O.** Sensibilità e specificità

**S.** Studi trasversali di accuratezza diagnostica

#### **Ricerca bibliografica**

Vedi versione inglese delle linee guida

#### **Valutazione e sintesi delle evidenze**

Solo quattro studi sono stati inclusi nella revisione perché nella stragrande maggioranza degli studi recuperati l'isteroscopia è stata utilizzato come standard di riferimento per la valutazione dell'accuratezza diagnostica di altri indagini (1-4).

L'accuratezza dell'isteroscopia per la diagnosi di endometrite cronica è stata valutata da Cicinelli et al. (1), i quali hanno incluso 910 pazienti nel loro studio, di cui però solo il 16.5% per una indicazione di infertilità, e da Polisseni et al (3), che hanno eseguito l'isteroscopia in 50 pazienti infertili. L'esame è stato eseguito durante la fase follicolare in entrambi gli studi, con una prevalenza di endometrite cronica del 12%.

Questi studi hanno ottenuto risultati e presentato conclusioni molto diverse: nello studio di Polisseni



et al, l'isteroscopia ha mostrato una sensibilità del 16.7% e una specificità del 93.2% nel rilevare endometrite (PPV: 25%, NPV: 89.1%), e gli Autori concludono il loro studio asserendo l'inutilità di tale indagine per diagnosticare una condizione di endometrite cronica in donne infertili. Al contrario, utilizzando gli stessi criteri diagnostici, l'isteroscopia nello studio di Cicinelli et al ha presentato una sensibilità del 91.8% e una specificità del 92.9% (PPV: 63.9%; NPV: 98,8%) nel rilevare endometrite cronica; sulla base di tali risultati, Cicinelli et al asseriscono che l'isteroscopia sia una indagine esame molto utile ed affidabile e raccomandano di eseguirla soprattutto quando sono le donne infertili sono candidate alla fecondazione in vitro. Questa discrepanza nei risultati è stata attribuita ai diversi mezzi di distensione utilizzati [anidride carbonica (accuratezza diagnostica inferiore) e soluzione salina (accuratezza diagnostica superiore)]. Tuttavia, lo studio di Cicinelli non ha riportato i risultati separati per il sottogruppo di donne infertili, che rappresentavano solo il 16.5% del campione.

Il terzo studio (2) ha confrontato l'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale (TV) con l'isteroscopia nella diagnosi di lesioni benigne intrauterine (prevalenza nel campione analizzato: 40.5%) in 126 pazienti infertili. L'ecografia TV (sensibilità: 95.4%, specificità: 100%, PPV: 100%; NPV: 97.4%) si è dimostrata superiore rispetto all'isteroscopia (sensibilità: 89.8%, specificità: 93.3%, PPV: 89.8%, NPV: 93.3%) nella diagnosi delle lesioni uterine benigne. L'autore conclude quindi che, a meno che l'ecografia non mostri lesioni endometriali, l'isteroscopia ambulatoriale di routine non dovrebbe essere raccomandata nella donna infertile.

Il quarto studio (4) ha valutato l'accuratezza diagnostica nel rilevare lesioni endometriali di uno *score* basato sull'indagine isteroscopica. I parametri valutati sono stati: spessore dell'endometrio, superficie, vascolarizzazione, colore. Per ciascuno di essi è stato dato un punteggio da 0 a 2. Le anomalie funzionali e l'iperplasia senza atipie sono state considerate come lesioni lievi, e l'iperplasia con atipie e l'adenocarcinoma come lesioni gravi. Lo studio è di scarsa qualità metodologica a causa di un grave errore nella selezione e nella verifica dei dati. Inoltre, solo il 20% delle pazienti erano infertili o con storia di abortività spontanea ricorrente e la prevalenza delle diverse lesioni nei pazienti inclusi nello studio non viene segnalata. Per le lesioni lievi, la sensibilità è stata dell'86.9%, la specificità dell'87.4% (PPV 74.2%, NPV 45.7%), mentre per le lesioni gravi la sensibilità è stata del 96% e la specificità del 92.9% (PPV:88.8%).

In definitiva, l'accuratezza diagnostica della isteroscopia per la valutazione del sanguinamento uterino anomalo (AUB) è stata chiaramente stabilita e, se confrontata col risultato istologico e l'analisi dei campioni di isterectomia, la valutazione endoscopica si è dimostrata molto accurata nella diagnosi delle anomalie intrauterine.

Viceversa, esistono prove limitate circa l'accuratezza diagnostica della isteroscopia per la rilevazione delle cause intrauterine nelle pazienti infertili, soprattutto perché l'isteroscopia è

considerata *a priori* l'indagine più accurata in queste donne e, quindi, utilizzata come indagine standard di riferimento per la maggioranza degli studi di accuratezza diagnostica.

Inoltre, per quanto riguarda il confronto tra l'isteroscopia e le altre tecniche di imaging (ecografia TV, HSG, SIS) per rilevare anomalie endouterine, non può essere tratta alcuna conclusione definitiva, a causa della scarsa qualità metodologica (4) e le evidenze contrastanti di alcuni studi sulla medesima patologia (1-2).

## **Bibliografia**

1. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Tartagni M, Marinaccio M, Bulletti C, Colafiglio G. *Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy*. Journal of minimally invasive gynecology 2005; 12: 514-518.
2. Polisseni F, Bambirra EA, Camargosa AF. *Detection of Chronic Endometritis by Diagnostic Hysteroscopy in Asymptomatic Infertile Patients*. Gynecologic and Obstetric Investigations 2003; 55: 205–210.
3. Fabres C, Alam V, Balmaceda J, Zegers-Hochschild F, Mackenna A, Fernandez E. *Comparison of Ultrasonography and Hysteroscopy in the Diagnosis of Intrauterine Lesions in Infertile Women*. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 1998; 5(4): 375-378.
4. Valli E, Zupi E, Montevicchi L. *A new hysteroscopic classification of endometrial lesions*. Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 1995; 2(3): 279-284.

**5.1.2.2.** *L'isteroscopia diagnostica e/o operativa eseguita in qualsiasi fase del work-up diagnostico migliora i tassi di gravidanza?*

**P.** Le donne della coppia infertile

**I.** Isteroscopia

**C.** No isteroscopia

**O.** Tasso di gravidanza

**S.** RCT e la loro SR, studi prospettici di coorte, studi caso-controllo e la loro SR

## Ricerca bibliografica

Vedi versione inglese delle linee guida

### La valutazione e la sintesi delle prove

Solo 3 studi sono stati inclusi: due revisioni sistematiche (SR) (1,2) e 1 studio di coorte retrospettivo controllato (3). Boostel 2010 (1) comprendeva due studi randomizzati e controllati (RCT) che soddisfano i criteri di inclusione, Lieng 2010 (2) includeva 1 RCT che soddisfa i criteri di inclusione e tre studi controllati osservazionali che non soddisfacevano i nostri criteri di inclusione.

**Rimozione di polipi endometriali con l'isteroscopia:** in uno studio randomizzato (incluso nella SR del Boostel 2010 e nella SR del Lieng 2010) veniva confrontata l'isteroscopia operativa con l'isteroscopia diagnostica da sola su 215 pazienti con infertilità primaria (3). I risultati sono a favore dell'intervento, dal momento che il tasso di gravidanza dopo quattro inseminazioni intrauterine (IUI) aveva un RR di 2.3 (CI 95% 1.6 3.2), e un tasso di gravidanza spontanea con un RR di 10 (95% CI 3 30).

Per quanto riguarda il ruolo della **miomectomia isteroscopica**, un RCT (incluso nella SR del Boostel 2010) ha confrontato l'intervento di isteroscopia con la decisione di non intervenire in 94 pazienti con infertilità primaria (4): I risultati non erano statisticamente significativi (RR: 1.6 ; CI 95% 0.7 3.5).

Nel caso di **metroplastica per utero setto**, non sono stati trovati RCT. Uno studio di coorte retrospettivo controllato (5) confrontava la metroplastica isteroscopica con l'astensione dall'intervento in 127 pazienti con infertilità primaria. I risultati sono a favore dell'intervento, dal momento che il tasso di gravidanza è stato del 43.1% contro il 20% (P: 0.03); tasso di nati vivi del 35.3% contro l'8% (P: 0.008). Si deve tuttavia considerare che c'era un grosso squilibrio tra il gruppo sperimentale e quello di controllo (102 vs 25), che potrebbe aver falsato i risultati.

Per quanto riguarda la **sinechiolisi** non è stato trovato alcun RCT o studio controllato non randomizzato che confrontasse isteroscopia/non isteroscopia, non permettendoci di raggiungere conclusioni.

In sintesi, pochi studi metodologicamente affidabili hanno valutato il ruolo dell'isteroscopia diagnostica e operativa nel migliorare il tasso di gravidanza dopo il trattamento di anomalie intrauterine. La mancanza di studi randomizzati ben condotti è il principale fattore limitante: ciò è dovuto a preoccupazioni etiche nel randomizzare le donne, poichè anomalie intrauterine sono

suscettibili di influenzare negativamente l'outcome riproduttivo. Nonostante il fatto che nessuna conclusione definitiva possa essere tratta a causa del limitato numero di RCT, gli studi recuperati suggeriscono un ruolo positivo della polipectomia isteroscopica (**LIVELLO DI EVIDENZA II**) e della metroplastica (**LIVELLO DI EVIDENZA III**) nel migliorare il tasso di gravidanza, ma non della miomectomia (**LIVELLO DI EVIDENZA II**).

## **Bibliografia**

1. Boostels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, Mol BW, Mathieu C, D'Hooghe T. *The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review*. Human Reproduction update 2010; 16: 1-11.
2. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. *Treatment of endometrial polyps: a systematic review*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 2010 ; 89(8): 992-1002.
3. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, Engels V. *Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study*. Human Reproduction 2005; 20(6):1632-5.
4. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. *Effects of the position of fibroids on fertility*. Gynecol Endocrinol. 2006; 22(2):106-9.
5. Tonguc EA, Var T, Batioglu S. *Hysteroscopic metroplasty in patients with a uterine septum and otherwise unexplained infertility*. The International Journal of Gynecology & Obstetrics 2011; 113(2): 128-30.

## **Raccomandazioni**

La scarsa invasività e la sicurezza dell'isteroscopia ambulatoriale, associate al desiderio della coppia infertile di raggiungere in tempi rapidi obiettivi diagnostici spesso fonte di ansie ed incertezze, rendono tale metodica raccomandabile nella valutazione diagnostica della cavità uterina, nell'ambito di un corretto percorso diagnostico riproduttivo (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**). Il riscontro di patologie a sviluppo endocavitario deve essere associato ad un adeguato trattamento delle stesse, finalizzato al miglioramento dell'outcome riproduttivo (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

**5.1.3 Isteroscopia diagnostica ed operativa prima di una tecnica di fecondazione in vitro (IVF)**

*A. L'isteroscopia diagnostica o operativa eseguita prima della prima fecondazione in vitro (IVF) migliora i tassi di gravidanza?*

**P.** Donne della coppia infertile candidate alla IVF

**I.** Isteroscopia

**C.** No isteroscopia

**O.** Tasso di gravidanza

**S.** RCT e la SR, studi prospettici di coorte, studi caso-controllo e la loro SR

*B. L'isteroscopia diagnostica o operativa eseguita dopo una fecondazione in vitro (IVF) fallita e prima di un ulteriore tentativo di fecondazione in vitro, migliora i tassi di gravidanza?*

**P.** Donne della coppia infertile candidate alla seconda IVF (dopo 1 IVF fallita)

**I.** Isteroscopia

**C.** No isteroscopia

**O.** Tasso di gravidanza

**S.** RCT e la SR, studi prospettici di coorte, studi caso-controllo e la loro SR

*C. L'isteroscopia diagnostica o operativa eseguita dopo due o più fecondazioni in vitro (IVF) fallite e prima di un ulteriore tentativo di IVF, migliora i tassi di gravidanza?*

**P.** Donne della coppia infertile con  $\geq 2$  IVF fallite

**I.** Isteroscopia

**C.** No isteroscopia

**O.** Tasso di gravidanza

**S.** RCT e la SR, studi prospettici di coorte, studi caso-controllo e la loro SR

## **Ricerca bibliografica**

Vedi versione inglese delle linee guida

### **Valutazione e sintesi delle evidenze**

Dei sei studi potenzialmente rilevanti identificati (1-6), non siamo stati in grado di recuperare il testo integrale di uno di essi (4). Cinque studi sono stati così inclusi, tutti rilevanti per il PICOS C (1-3,5,6) e due anche per il PICOS A (2,6). La qualità metodologica di tutti gli studi inclusi è stata buona.

**Efficacia dell'isteroscopia diagnostica o operativa eseguita prima del primo ciclo di IVF per migliorare i tassi di gravidanza.** La SR di El Toukhy del 2008 (2) comprendeva due studi non randomizzati in cui i pazienti stavano avendo il loro primo o successivo tentativo di fecondazione in vitro (IVF) e lo RCT di Shawki nel 2012 (6), nel lavoro di Shawki del 2012 e in uno dei due studi non randomizzati inclusi nella SR (2) non vengono distinte le donne con due o più precedenti tentativi e le donne al loro primo tentativo.

L'altro studio non randomizzato incluso nella SR (7) comprendeva 600 pazienti. Trecento pazienti con normale ecografia transvaginale ed isterosalpingografia eseguivano una isteroscopia ambulatoriale appena prima di iniziare il loro primo ciclo di IVF e sono stati confrontati con 300 pazienti con caratteristiche simili che non hanno avuto una isteroscopia prima del loro ciclo di IVF. Gli autori non hanno riportato differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la stimolazione ovarica o il numero e la qualità degli ovociti e degli embrioni trasferiti. Il tasso di gravidanza è stata significativamente più alto nel gruppo sottoposto ad isteroscopia (38% vs 18%,  $P = 0.02$ ). Gli autori non hanno rilevato alcuna differenza all'interno del gruppo isteroscopia nel tasso di gravidanza tra coloro che avevano normali o anormali risultati isteroscopici.

**Efficacia dell'isteroscopia diagnostica o operativa eseguita dopo una IVF fallita e prima di una ulteriore IVF per migliorare i tassi di gravidanza.** Non è stato trovato alcuno studio che abbia valutato l'efficacia dell'isteroscopia eseguita dopo la prima fecondazione in vitro fallita, sui tassi di gravidanza.

**Efficacia dell'isteroscopia diagnostica o operativa eseguita dopo due o più fallite FIV prima della ulteriore tentativo di IVF per migliorare i tassi di gravidanza.** Uno studio (3) è un protocollo di uno studio randomizzato controllato che ha lo scopo di valutare se l'isteroscopia eseguita prima della IVF migliora il tasso di nati vivi in donne che hanno avuto due o più IVF fallite.

Due sono revisioni sistematiche (1,2). Entrambi includono due studi randomizzati e controllati (8, 9: 941 pazienti) La meta-analisi dei due studi ha dato un RR di 1.57 (CI 95% 1.29 1.92) a favore dell'isteroscopia. Nel gruppo sottoposto ad isteroscopia non era riscontrata alcuna differenza significativa nell'efficacia del trattamento tra le donne con cavità normali e donne con patologia uterina: RR 1.0 (95% CI 0.7 1.2).

Il quarto studio (5) è uno studio osservazionale prospettico con 1.475 pazienti che hanno eseguito isteroscopia ambulatoriale (OH) e 414 controlli storici abbinati per l'infertilità, età ( $\pm$  6 mesi), normale cavità uterina all'esame isterosalpingografico eseguito entro 12 mesi prima del primo tentativo di IVF, la storia di 2 IVF fallite, non evidente patologia della cavità uterina all'esame ecografico trans vaginale, e nuovo ciclo IVF nella stessa unità di infertilità con lo stesso tipo di protocollo di stimolazione ovarica, stesso tipo di tecnica di IVF (IVF convenzionale o ICSI), e transfer embrionario eseguito nella stessa giornata con lo stesso numero e qualità simile di embrioni trasferiti. Lo studio ha dimostrato che l'esecuzione di OH aumenta in modo significativo il tasso di gravidanza (35% vs 25.1%, p: 0.002); inoltre nel gruppo sottoposto a OH, il tasso di gravidanza era significativamente più elevato nelle donne con anomalie uterine diagnosticate e trattate rispetto a quelle con cavità normali (37.2% vs 32.2 % p: 0.04).

L'ultimo studio è un randomizzato controllato (6) con 240 partecipanti; 20.2% nel gruppo di controllo e 27.4% nel gruppo di studio [sottoposto ad isteroscopia ambulatoriale (OH)] avevano una storia di 2 o più IVF fallite. Il tasso di gravidanza era significativamente aumentato nel gruppo OH rispetto al gruppo di controllo (38% vs 27.2%, p <0,05), nel sottogruppo OH con cavità normale (35.7% vs 27.2% p <0.05) e nel sottogruppo OH con anomalie diagnosticate e corrette isteroscopicamente (42.8% vs 27.2% p <0.05). Lo studio non ha riportato dati separati per le donne con almeno due fallite IVF e donne con uno o nessuna IVF fallita.

In sintesi, l'isteroscopia risulta essere di beneficio per le donne che subiscono fallimenti nell'impianto dopo la fecondazione in vitro. Anomalie della cavità uterina, non diagnosticate da una precedente ecografia TV e/o HSG, sono individuate in una percentuale significativa (25-50%) di queste donne. La correzione di queste anomalie migliora i tassi di gravidanza rispetto alle donne che non sono state sottoposte ad un'isteroscopia. Vi è inoltre evidenza che i tassi di gravidanza vengano migliorati anche nelle donne con cavità normale all'isteroscopia rispetto ai controlli, indicando quindi che la semplice esecuzione della procedura ha un valore prognostico positivo per ottenere una gravidanza.

## **Bibliografia**

1. Boostels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, Mol BW, Mathieu C, D'Hooghe T. *The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review*. Human Reproduction update 2010; 16: 1-11.
2. El Touchy T. *Outpatient hysteroscopy and subsequent IVF cycle outcome: a systematic review and meta-analysis*. Reproductive BioMedicine Online 2008; 16(5): 712-719.
3. El-Touchy T, Campo R, Sunkara SK, Khalaf Y, Coomarasamy A. *A multi-centre randomised controlled study of pre-IVF outpatient hysteroscopy in women with recurrent IVF implantation failure: Trial of Outpatient Hysteroscopy - [TROPHY] in IVF*. Reproductive Health 2009 ; 6: 20.
4. Gavino F, Guzman Gonzalez E, Reyes Munoz E, Villalpando-Bravo Jde J, Jáuregui-Meléndez RA. *Impact of office hysteroscopy in patients with a history of two or more failed cycles of IVF-ET and pre-ICSI in assisted an reproduction center*. Ginecología y Obstetricia de México 2010; 78(1): 9-14.
5. Makrakis E, Hassiakos D, Stathis D, Vaxevanoglou T, Orfanoudaki E, Pantos K. *Hysteroscopy in women with implantation failures after in vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates*. The Journal of Minimally Invasive Gynecology 2009; 16(2): 181-7.
6. Shawki HE, Elmorsy M, Eissa MK. *Routine office hysteroscopy prior to ICSI and its impact on assisted reproduction program outcome: A randomized controlled trial*. Middle East Fertility Society Journal 2012; 17(1): 14-21.
7. Doldi N, Persico P, Di Sebastiano F, Marsiglio E, De Santis L, Rabellotti E, Fusi F, Brigante C, Ferrari A. *Pathologic findings in hysteroscopy before in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET)*. Gynecological Endocrinology 2005;21(4): 235-7.
8. Demiroglu A, Gurgan T. *Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure*. Reprod Biomed Online 2004; 8(5): 590-4.
9. Raju RG, Kumari SG, Krishna KM et al. *Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome*. Archives of Gynaecology and Obstetrics 2006; 274: 160–164.



## **Raccomandazioni**

L'isteroscopia dovrebbe essere raccomandata nelle donne sottoposte a ripetute ( $\geq 2$ ) tecniche fallite di fecondazione in vitro (IVF) (**LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**) al fine di migliorare l'outcome riproduttivo.

Ulteriori studi sono necessari per determinare se un simile vantaggio sussista effettivamente anche prima del primo ciclo IVF o dopo una IVF fallita. (**LIVELLO DI EVIDENZA III**).

Tuttavia una isteroscopia di "screening" dovrebbe essere comunque eseguita prima di decidere di includere le pazienti in un programma di IVF. Ciò allo scopo di ridurre al minimo qualsiasi influenza negativa che una patologia uterina potrebbe avere sull'esito della IVF. (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

### **5.1.4 Isteroscopia in donne con aborti spontanei ricorrenti.**

*L'isteroscopia eseguita in donne con aborti ricorrenti (almeno tre aborti spontanei consecutivi) può migliorare il tasso di nati vivi?*

P. Donne con almeno tre aborti spontanei consecutivi

I. Isteroscopia

C. No isteroscopia

O. Tasso di nati vivi

S. RCTs e SRs, studi di coorte prospettici, studi caso controllo e SRs

## **Ricerca bibliografica**

Vedi versione inglese delle linee guida

## **Valutazione e sintesi delle evidenze**

Non siamo stati in grado di recuperare il testo completo di 9 studi potenzialmente rilevanti. Abbiamo tuttavia cercato di recuperare un po' di informazioni su tali studi dalla lettura di abstracts o da altri lavori scientifici e/o review in cui erano stati citati. Quattordici studi sono stati alla fine inclusi nell'analisi dopo lettura completa del testo integrale, e altri 6 utilizzando solo le informazioni a disposizione nell'abstract (1,7,10,12,15,17). Tutti ad eccezione di uno degli studi inclusi (18) erano studi non controllati prospettici o retrospettivi. Abbiamo deciso di includere questi studi anche se non soddisfano i criteri di inclusione per il disegno dello studio, perché erano l'unico tipo di letteratura disponibile sull'argomento.

La qualità metodologica degli studi era molto bassa: non c'era un gruppo di controllo non trattato, le caratteristiche dei partecipanti erano mal descritte soprattutto per quanto atteneva alle altre possibili cause di abortività ricorrente e la durata del follow-up non è stata riportata nel 44% degli studi.

Valli nel 2004 (18) ha realizzato uno studio di coorte prospettico controllato, che ha confrontato il tasso di nati vivi in donne sottoposte a metroplastica isteroscopica per utero setto e in donne che non hanno subito l'operazione perché hanno rifiutato l'intervento chirurgico. Durante i 36 mesi di follow-up il tasso di nati vivi è stato del 71.6% nel gruppo trattato e del 33.2% nel gruppo di controllo.

I risultati delle serie di casi non controllati sono riportati nella **Tabella 1**.

**Tabella 1:** Risultati degli studi non controllati che hanno valutato il ruolo dell'isteroscopia in donne con aborti spontanei ricorrenti. **n.r.:** non riportato; SUA: anomalie uterine

<b>Autori</b>	<b>Pazienti</b>	<b>Follow up (mesi)</b>	<b>Tasso di nati vivi</b>
Ayhan 1992	102 con utero setto e bicorni	n.r.	75%
Choe 1992	19 con utero setto	42	66.6%
Colacurci 1996	48 con utero setto	n.r.	64.6%
De Cherney 1986	72 con utero setto	46	87.4%
Dendrinis 2008	25 con isteroscopia normale. 23 con SUA: 9 aderenze intrauterine, 4 miomi sottomucosi, 2 polipi, 5 uteri setti, 3 uteri bicorni	n.r.	Pazienti con SUA: 78% Pazienti con isteroscopia negative: 32%
Doridot 2003	33 con utero setto	36	36.4%
Giacomucci 2011	170 con utero a T, utero setto completo/parziale e utero arcuato	n.r.	Utero a T: 66.7%, Utero setto completo/parziale: 62.8% Utero arcuato: 55.6%
Goldemberg 1995	11 con utero setto 12 con aderenze intrauterine	21.1 ± 10.3	Utero setto 45% Aderenze intrauterine: 58.3%
Grimbizis 1998	9 con utero setto	35.5 ± 19.7	88.9%
Guarino 1989	19 con utero setto	n.r.	68%
Hollet Caines 2006	19 con utero setto	58	72%
March 1987	79 con utero setto	n.r.	87%
Nouri 2010	22 con utero setto	68.6 ± 25.2	50%
Pabuccu 1997	24 con aderenze intrauterine	16	71%
Preutthipan 2001	28 con utero setto	42	75%
Saygilli 2003	59 con utero setto	18	89.7%
Valle 1996	124 con utero setto	n.r.	73%

Ventolini 2004	14 con isteroscopia normale. 9 con SUA: 5 aderenze intrauterine, 2 uteri setti, 1 mioma sottomucoso e 1 con associazione di mioma sottomucoso e utero setto.	n.r.	Pazienti con SUA: 77.8%. Pazienti con isteroscopia negativa: 28.6%.
Venturoli 2002	72 con utero setto	36±19.5	61.6%

## Bibliografia

1. Ayhan A, Yucel I, Tuncer Z, Kisinisci H. *Reproductive performance after conventional metroplasty: an evaluation of 102 cases*. Fertility and Sterility 1992; 57: 1194.
2. Choe JK, Baggish MS. *Hysteroscopic treatment of septate uterus with Neodymium- YAG laser*. Fertility and Sterility 1992; 57(1): 81-4.
3. Colacurci N, De Placido G, Mollo A, Carravetta C, De Franciscis P. *Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 1996; 66(2): 147-50.
4. De Cherney AH, Russell JB, Graebe RA, Polan ML. *Resectoscopic management of mullerian fusion defects*. Fertility and Sterility 1986; 45: 726-8.
5. Dendrinis S, Grigoriou O, Sakkas EG, Makrakis E, Creatsas G. *Hysteroscopy in the evaluation of habitual abortions*. European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 2008; 13(2): 198-200.
6. Doridot V, Gervaise A, Taylor S, Frydman R, Fernandez H. *Obstetric outcome after endoscopic transection of the uterine septum*. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 2003; 10(2): 271-5.
7. Giacomucci E, Bellavia E, Sandri F, Farina A, Scagliarini G. *Term delivery rate after hysteroscopic metroplasty in patients with recurrent spontaneous abortion and T-shaped, arcuate and septate uterus*. Gynecologic and Obstetric Investigation 2011;71(3): 183-8.
8. Goldenberg M, Sivan E, Sharabi Z, Mashiach S, Lipitz S, Seidman DS. *Reproductive outcome following hysteroscopic management of intrauterine septum and adhesions*. Human Reproduction 1995; 10(10): 2663-5.
9. Grimbizis G, Camus M, Clasen K, Tournaye H, De Munck L, Devroey P. *Hysteroscopic septum resection in patients with recurrent abortions or infertility*. Human Reproduction 1998; 13(5): 1188-93.
10. Guarino S, Incandela S, Maneschi M, Vegna G, D'Anna MR, Leone S, Maneschi F. *Hysteroscopic treatment of uterine septum*. Acta Europaea fertilitatis 1989; 20(5): 321-5.

11. Hollett-Caines J, Vilos GA, Abu-Rafea B, Ahmad R. *Fertility and pregnancy outcomes following hysteroscopic septum division*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 2006; 28(2): 156-9.
12. March CM, Israel R. *Hysteroscopic management of recurrent abortion caused by septate uterus*. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1987; 156(4): 834-42.
13. Nouri K, Ott J, Huber JC, Fischer EM, Stögbauer L Tempfer CB. *Reproductive outcome after hysteroscopic septoplasty in patients with septate uterus – a retrospective cohort study and systematic review of the literature*. Reproductive Biology and Endocrinology 2010; 8: 52
14. Pabuçcu R, Atay V, Orhon E, Urman B, Ergün A. *Hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions is safe and effective in the restoration of normal menstruation and fertility*. Fertility and Sterility 1997; 68(6): 1141-3.
15. Preutthipan S, Linasmita V. *Reproductive outcome following hysteroscopic treatment of the septate uterus: a result of 28 cases at Ramathibodi Hospital*. Journal of the Medical Association of Thailand. 2001;84(2):166-70.
16. Saygili-Yilmaz E, Yildiz S, Erman-Akar M, Akyuz G, Yilmaz Z. *Reproductive outcome of septate uterus after hysteroscopic metroplasty*. Archives of Gynecology and Obstetrics 2003; 268(4): 289-92.
17. Valle RE, Sciarra JJ. *Hysteroscopic treatment of the septate uterus*. The American Journal of Obstetrics & Gynecology 67: 253–257.
18. Valli E, Vaquero E, Lazzarin N, Caserta D, Marconi D, Zupi E. *Hysteroscopic metroplasty improves gestational outcome in women with recurrent spontaneous abortion*. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 2004; 11(2): 240-4.
19. Ventolini G, Zhang M, Gruber J. *Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss: a cohort study in a primary care population*. Surgical Endoscopy 2004; 18(12): 1782-4.
20. Venturoli S, Colombo FM, Vianello F, Seracchioli R, Possati G, Paradisi R. *A study of hysteroscopic metroplasty in 141 women with a septate uterus*. Archives of Gynecology and Obstetrics 2002; 266(3): 157-9.

### **Raccomandazioni**

La diagnosi ed il trattamento isteroscopico delle malformazioni uterine e delle aderenze endocavitarie in tali pazienti può migliorare il tasso di nati vivi; pertanto il loro trattamento dovrebbe

essere raccomandato (**LIVELLO DI EVIDENZA V, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**). Si raccomanda la valutazione isteroscopica della cavità uterina in donne con aborti spontanei ricorrenti (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

## 5.2 UTILITÀ DELLA VALUTAZIONE ISTEROSCOPICA DELL'ENDOMETRIO DURANTE IL TRATTAMENTO CON TAMOXIFENE

### 5.2.1 Background

Il carcinoma della mammella è la causa più comune di morte per tumore nelle donne in tutto il mondo. L'incidenza di tale patologia è in aumento: nella maggior parte dei casi la diagnosi avviene in uno stadio della malattia ancora precoce, con un tasso di sopravvivenza globale dell'80% a 5 anni (1). Dopo il trattamento chirurgico conservativo, la somministrazione di tamoxifene per 5 anni costituisce la principale terapia endocrina adiuvante nelle pazienti in pre-e in post-menopausa con carcinoma della mammella positivo per i recettori degli estrogeni, sia in stadio precoce che avanzato (2). Infatti, molti dei fattori di rischio accertati per il carcinoma della mammella sono estrogeno-dipendenti, ed il razionale clinico all'uso del tamoxifene si basa sul suo specifico effetto anti-estrogenico, espletato attraverso l'inibizione competitiva dei recettori per gli estrogeni espressi localmente con conseguente blocco della crescita delle cellule tumorali (3).

L'ampio dibattito ad oggi aperto in merito all'uso del tamoxifene si basa sul fatto che tale farmaco, nonostante il ben noto effetto antagonista estrogenico a livello mammario, in altri tessuti - come nel caso dell'endometrio - si comporti in realtà come un agonista. Pertanto, l'attività mista agonista/antagonista del tamoxifene (3,4) espone alcune donne ad un aumento del rischio di carcinoma endometriale. Infatti, vari studi hanno riportato un'associazione significativa tra assunzione di tamoxifene e sviluppo di neoplasie maligne dell'endometrio (5-8): questo è il principale motivo per cui la terapia con il tamoxifene è raccomandata per un periodo non superiore a 5 anni (2). In realtà, gli studi che hanno esaminato l'associazione tra rischio di sviluppare *ex novo* un carcinoma dell'endometrio e assunzione di tamoxifene hanno dato risultati contrastanti. Comunque, poiché il numero di donne sottoposte a tale trattamento è elevato, così com'è pure altrettanto elevato il rischio di sviluppare un carcinoma dell'endometrio, alcuni Autori raccomandano di sottoporre tutte le donne in trattamento con tamoxifene a screening per il carcinoma endometriale attraverso l'ecografia pelvica transvaginale e la biopsia endometriale (9).

Dopo più di 30 anni dalla sua introduzione - il tamoxifene è stato approvato dalla FDA nel 1978 per il trattamento del carcinoma mammario - diversi studi hanno dimostrato che:

i) nelle donne che assumono tamoxifene è maggiore l'incidenza di patologie proliferative endometriali (10);

ii) nella maggior parte delle pazienti in terapia con tamoxifene la patologia endometriale di più frequente riscontro è l'atrofia cistica, come conseguenza della ritenzione delle secrezioni mucose causata dall'atrofia delle cellule ghiandolari determinata dall'azione del farmaco (11, 12);

iii) l'attività del tamoxifene e la possibile carcinogenesi endometriale non sono ancora chiaramente delineate (13)

iv) data l'ampia diffusione del tamoxifene e del presunto effetto cancerogeno a livello dell'endometrio, ci si dovrebbe aspettare che nelle pazienti che assumono tale farmaco l'incidenza di carcinoma dell'endometrio sia notevolmente maggiore rispetto alla popolazione generale (14).

Pertanto, nell'ideare i PICOS sull'utilità clinica della valutazione isteroscopica della cavità endometriale nelle pazienti in terapia con tamoxifene, abbiamo valutato le pubblicazioni scientifiche in merito, al fine di convalidare o no l'ipotesi secondo la quale l'esecuzione dell'isteroscopia può ridurre l'incidenza di lesioni endometriali e/o di carcinoma endometriale avanzato.

### **Ricerca bibliografica**

Vedi versione inglese delle linee guida

#### **5.2.2 Valutazione isteroscopica basale dell'endometrio**

*Nelle pazienti con carcinoma della mammella candidate alla terapia con tamoxifene, può l'esecuzione dell'isteroscopia prima dell'inizio della terapia ridurre l'incidenza di lesioni endometriali?*

**P.** Pazienti con carcinoma della mammella candidate alla terapia

**I.** Isteroscopia effettuata prima dell'inizio del tamoxifene

**C.** No isteroscopia (solo ecografia TV)

**O.** Incidenza di lesioni endometriali al follow-up; prevalenza di lesioni endouterine all'arruolamento

**S.** RCT e reviews sistematiche; studi prospettici controllati di coorte, studi caso-controllo

## Valutazione e sintesi delle evidenze

Nessuno degli studi selezionati ha soddisfatto totalmente i criteri d'inclusione, perché in nessuno di essi il gruppo di controllo era costituito, per ovvi motivi, da donne non sottoposte alla valutazione basale con isteroscopia. Abbiamo identificato 10 studi non controllati (15-24) di donne candidate a terapia con tamoxifene e valutate per l'incidenza di lesioni all'arruolamento, ma siamo riusciti a recuperare solo 2 articoli potenzialmente rilevanti (23, 24).

Prima di cominciare il trattamento con tamoxifene, sono state sottoposte ad isteroscopia 1030 pazienti: la prevalenza mediana basale della patologia benigna dell'endometrio - principalmente polipi endometriali - era del 13.25%, con un range compreso tra 0% ed il 21.2%. L'incidenza delle lesioni precancerose - principalmente lesioni atipiche - in questi pazienti variava dallo 0 al 5.7%. Al contrario, a tre anni di follow-up, l'incidenza delle lesioni atipiche nelle pazienti in cui la patologia endometriale era stata identificata al momento della valutazione di base - quindi prima dell'assunzione del tamoxifene - variava dallo 0 al 25% (mediana 2.4%).

La valutazione isteroscopica della cavità uterina prima dell'inizio della somministrazione di tamoxifene, può aiutare ad identificare un gruppo di pazienti ad alto rischio di lesioni, dunque più sensibili agli effetti cancerogeni del tamoxifene. D'altra parte, il tasso molto basso di lesioni atipiche emergenti associate all'assunzione di tamoxifene suggerirebbe l'ipotesi che il tamoxifene in realtà agisca da promotore, e non sia dunque la causa diretta, di lesioni già esistenti.

## Raccomandazioni

L'elevata prevalenza di lesioni endometriali precancerose in pazienti con storia di carcinoma mammario positivo per il recettore degli estrogeni suggerisce la necessità di effettuare uno *screening* isteroscopico prima di iniziare la terapia con tamoxifene, associando eventualmente, laddove ritenuto utile per una diagnosi definitiva, una biopsia endometriale (**LIVELLO DI EVIDENZA V, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).



### **5.2.3 Valutazione isteroscopica annuale dell'endometrio di donne asintomatiche in trattamento con tamoxifene**

*Nelle pazienti con carcinoma mammario che assumono tamoxifene, l'esecuzione di una isteroscopia ad intervalli regolari (i.e. annualmente) è in grado di ridurre l'incidenza di lesioni endometriali?*

**P.** Pazienti in terapia con tamoxifene

**I.** Isteroscopia annuale

**C.** No isteroscopia (solo ecografia TV)

**O.** Incidenza di lesioni endometriali al follow up durante la terapia

**S.** RCT e reviews sistematiche; studi prospettici controllati di coorte, studi caso-controllo

#### **Valutazione e sintesi delle evidenze**

Nessuno degli studi selezionati ha soddisfatto totalmente i criteri d'inclusione, poiché nessuno di questi era in realtà uno studio caso-controllo, in cui il gruppo di controllo era costituito da donne non sottoposte a isteroscopia durante la terapia con tamoxifene. Dunque, sono stati identificati solo 2 studi (25, 26).

Nel primo (25), l'isteroscopia era stata eseguita solo su donne già in corso di terapia con tamoxifene con spessore endometriale >5 mm, valutato all'ecografia TV. Nel 54% delle donne con spessore endometriale al di sopra della soglia ecografica non è stata trovata nessuna lesione endometriale. Nessuna di queste lesioni era una lesione precancerosa o cancerosa.

Nel secondo studio (26), l'isteroscopia ha diagnosticato la presenza di polipi nel 36% e di lesioni atipiche nel 4% delle pazienti. Abbiamo valutato anche l'accuratezza diagnostica dell'isteroscopia della diagnosi di lesioni endometriali in donne in terapia con tamoxifene da almeno sei mesi (27-29). La sensibilità e la specificità dei due cut-off ecografici di spessore endometriale (a 6 e 10 mm) era rispettivamente dell' 87% e del 27% e del 36% e 57%; quelli dell'isteroscopia diagnostica con biopsia endometriale del 50% e del 98%. All'esame isteroscopico con biopsia, iperplasia non atipica è stata riscontrata nel 4.8% dei casi, lesioni atipiche nell'1,3% e carcinoma endometriale nell'1% dei pazienti (27).

In un altro studio (28), l'accuratezza diagnostica della ecografia TV e dell'isteroscopia invece sono risultate essere sovrapponibili (sensibilità e specificità di 85% e 100% per ecografia TV e di 77% e 92% per l'isteroscopia). Infine, Garuti e coll. (29) hanno riscontrato una sensibilità e una specificità per l'isteroscopia rispettivamente del 100% e 94.1% nella diagnosi di lesioni endometriali.

I dati disponibili supportano il concetto che l'ecografia TV presenta una bassa accuratezza diagnostica nell'identificare le lesioni precancerose (iperplasia) e polipi, con un alto tasso di falsi positivi (30).

### **Raccomandazioni**

E' ragionevole proporre un controllo isteroscopico annuale a queste pazienti allo scopo di ridurre l'incidenza di patologie endometriali. Tuttavia la carenza di dati significativi sul rapporto costo-beneficio di tale approccio innovativo non ci consente di trarre conclusioni definitive a riguardo (**LIVELLO DI EVIDENZA V, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE C**).

#### **5.2.4 Valutazione isteroscopica dell'endometrio in donne con sanguinamento uterino anomalo**

*Nelle donne con carcinoma mammario che assumono tamoxifene, l'esecuzione dell'esame isteroscopico dopo il primo episodio di sanguinamento uterino anomalo riduce l'incidenza di carcinoma endometriale avanzato?*

**P.** Pazienti in terapia con tamoxifene con sanguinamento uterino anomalo

**I.** Isteroscopia

**C.** No isteroscopia

**O.** Incidenza del tumore dell'endometrio

**S.** RCT e reviews sistematiche; studi prospettici controllati di coorte, studi caso-controllo

#### **Valutazione e sintesi delle evidenze**

Nessuno degli studi selezionati ha soddisfatto totalmente i criteri d'inclusione, poiché nessuno di questi era in realtà uno studio di confronto con un gruppo di controllo composto da pazienti non

sottoposte ad isteroscopia. Abbiamo trovato solo 4 studi che valutavano la prevalenza della patologia endometriale in donne con e senza sanguinamento vaginale in corso di terapia con tamoxifene da almeno sei mesi (31-34). Tutti gli studi hanno riscontrato una significativa maggiore prevalenza di patologia endometriale - lesioni sia benigne che maligne - nelle donne con sanguinamento vaginale rispetto a quelle senza sanguinamento [64.5% vs 22.3% (31); 56.5% vs 16.2% (32); 78% vs 47.4% (33), 67.6% vs 15.5% (34)]. Sono stati diagnosticati 15 casi di adenocarcinoma dell'endometrio, di cui solo 2 in donne senza sanguinamento uterino.

### **Raccomandazioni**

Si raccomanda in tali donne una valutazione endometriale isteroscopica associata a prelievo biotico al fine di diagnosticare precocemente e quindi di ridurre l'incidenza di patologia endometriale maligna (**LIVELLO DI EVIDENZA V, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

#### **5.2.5 Valutazione isteroscopica dell'endometrio in donne asintomatiche con ispessimento endometriale**

*Nelle donne con carcinoma mammario che assumono tamoxifene con spessore endometriale  $\geq 8$  mm l'esecuzione dell'isteroscopia riduce l'incidenza di tumore endometriale avanzato?*

**P.** Pazienti in trattamento con tamoxifene con spessore endometriale  $\geq 8$  mm

**I.** Isteroscopia

**C.** Ecografia TV

**O.** Incidenza di tumore dell'endometrio

**S.** RCT e reviews sistematiche; studi prospettici controllati di coorte, studi caso-controllo

#### **Valutazione e sintesi delle evidenze**

Nessuno degli studi selezionati ha soddisfatto totalmente i criteri d'inclusione, poiché nessuno di questi era in realtà uno studio di confronto con un gruppo di controllo costituito da pazienti non sottoposte a isteroscopia. Abbiamo selezionato uno studio (33) che ha valutato prevalenza e incidenza

della patologia endometriale in donne sottoposte ad isteroscopia con spessore endometriale  $\geq 8$  mm. Dai risultati è emerso che la prevalenza di patologie endometriali era significativamente più alta (60%) nelle donne con spessore superiore al cut-off rispetto a quelle (6.2%) che avevano un endometrio di spessore ecograficamente normale.

Risultati simili sono emersi da uno studio osservazionale prospettico non controllato (35): è stata evidenziata, mediante isteroscopia con biopsia eseguita in donne con spessore endometriale  $> 8$  mm, una prevalenza significativamente più alta (18%) sia delle lesioni endometriali benigne che maligne rispetto a quelle con spessore endometriale normale (3.3%). Inoltre, è stata riscontrata un'associazione significativa tra patologia endometriale e dosaggio e durata totali della terapia con tamoxifene, in quanto la prevalenza di qualsiasi lesione dell'endometrio aumentava con gli anni di terapia (8.1% dopo un anno, 15.5% dopo 1-2anni; 25.6% dopo 2-5 anni , 37.5%, dopo più di 5 anni) (35).

Risultati contrastanti sono stati evidenziati dallo studio di Seoud et al. (36); tuttavia a causa delle dimensioni limitate del campione questo lavoro non ha raggiunto la potenza statistica sufficiente per rilevare differenze clinicamente significative.

### **Raccomandazioni**

L'aumentato spessore endometriale in corso di terapia con tamoxifene sembrerebbe essere associato alla presenza di lesioni endometriali precancerose; pertanto l'isteroscopia dovrebbe essere eseguita nelle donne asintomatiche con spessore massimo endometriale  $\geq 8$  mm al fine di diagnosticare formazioni polipoidi e/o lesioni carcinomatose (**LIVELLO DI EVIDENZA V, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

### **Bibliografia**

1. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ, Naghavi M. *Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis*. Lancet 2011; 378: 1461-84.
2. Kiyotani K, Mushiroda T, Nakamura Y, Zembutsu H. *Pharmacogenomics of tamoxifen: roles of drug metabolizing enzymes and transporters*. Drug Metabolism and Pharmacokinetics 2012; 27: 122-31.

3. Barakat RR. *Tamoxifen and endometrial neoplasia*. Clinical Obstetrics and Gynecology 1996; 39: 629-640.
4. Gallo MA, Kaufman D. *Antagonistic and agonistic effects of tamoxifen: significance in human cancer*. Seminars in Oncology 1997; 24: 71–80.
5. Fornander T, Cedermark B, Mattsson A. *Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers*. Lancet 1989; 21: 117-120.
6. Killakey MA, Hakes TB, Pierce VK. *Endometrial adenocarcinoma on breast cancer patients receiving antiestrogens*. Cancer Treatment Reports 1985; 69: 237-238.
7. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T. *Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen*. Obstetrics and Gynecology 1993; 81: 660-664.
8. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. *Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project NSABP.B-14*. Journal of the National Cancer Institute 1994; 86: 527-537.
9. Suh-Burgmann EJ, Goodman A. *Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoxifen*. Annals of Internal Medicine 1999; 131: 127-35.
10. Nazário ACP, Rodrigues de Lima G, Alves AC, Novo NF. *Hystological study of the endometrium in menopausal women with breast carcinoma*. Revista Paulista de Medicina 1992; 110: 218-221.
11. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, Howell A, Evans G, Sestak I, Narod SA. *Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: A systematic review*. Cancer Treatment Reviews 2012; 38: 318-28.
12. Cecchini S, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A, Grazzini G, Pacini P, Muraca MG. *Screening by ultrasonography for endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients under adjuvant tamoxifen*. Gynecological Oncology 1996; 60: 409-411.
13. Beşe T, Kösebay D, Demirkiran F, Arvas M, Beşe N, Mandel N. *Ultrasonographic appearance of endometrium in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 1996; 67: 157-162.
14. Powles TJ, Hickish T. *Tamoxifen therapy and carcinogenic risk*. The Journal of the National Cancer Institute 1995; 87: 1343-1345.
15. Litta P, Azzena A, Sandri A, Vasile C. *Hysteroscopic follow up in Tamoxifen treatment for breast cancer*. Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology 1995; 22: 47-50.
16. Garuti G, Grossi F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. *Pretreatment and prospective assessment of endometrium in menopausal women taking tamoxifen for breast cancer*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2007; 132, 101–106.

17. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. *Baseline endometrial assessment before tamoxifen for breast cancer in asymptomatic menopausal women.* Gynecologic Oncology 2005; 98: 63 – 67.
18. Paschopoulos M, Kontostolis E, Lolis ED, Koliopoulos G, Alamanos Y, Paraskevaidis E. *The Use of Transvaginal Sonography and Vaginoscopic Hysteroscopy in Women on Tamoxifen.* Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons 2001; 5: 211-214.
19. Duffy S, Jackson TL, Lansdown, Philips K, Wells M, Pollard S, Clack G, Coibion M, Bianco AR. *The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: baseline endometrial sub-protocol data on the effectiveness of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy.* Human Reproduction 2005; 20(1) : 294–301.
20. Berlière M, Galant C, Gillerot S, Charles A, Donnez J. *Endometrial evaluation prior to tamoxifen : preliminary results of a prospective study.* Bulletin du Cancer 1998 ; 85 (8) 721-4.
21. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Van Hooff I, Vanderick G. *Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment.* Lancet 1998; 351: 36.
22. Goncalves MAG, Goncalves NJ, Matias MM, Nazario AC, de Lima GR, Baracat EC. *Hysteroscopic evaluation of the endometrium of postmenopausal patients with breast cancer before and after tamoxifen use.* The International Journal of Gynecology & Obstetrics 1999; 66: 273–9.
23. Neven P, De Muyllder X, Van Belle Y, Vanderick G, De Muyllder E. *Hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment.* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 1990; 35: 235– 8.
24. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, Campbell S. *Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of post menopausal women in a randomized cancer prevention trial.* Lancet 1994; 343: 1318-1321.
25. Love BB, Muir BB, Scrimgeour, Leonard RCF, Dillon P, Dillon J.M. *Dixon Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening.* Journal of Clinical Oncology 1999; 17: 2050–54.
26. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T. *Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen.* Obstetrics and Gynecology 1993; 81: 660-664.
27. Giorda G, Crivellari D, Veronesi A, Perin T, Campagnutta E, Carbone A, Scarabelli C. *Comparison of ultrasonography, hysteroscopy, and biopsy in the diagnosis of endometrial lesions in postmenopausal tamoxifen-treated patients.* Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 2002: 81: 975–980.
28. Timmerman D; Deprest I; Bourne T, Van den Berghe I, Collins WP, Vergote I. *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. *The American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998 179: 62-70.

29. Garuti G, Cellani F, Grossi F, Colonnelli M, Centinaio G, Luerti M. *Saline Infusion Sonography and Office Hysteroscopy to Assess Endometrial Morbidity Associated with Tamoxifen Intake*. *Gynecologic Oncology* 2002; 86, 323–329.

30. 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*. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2011; 284: 111-7.

31. Garuti G, Grossi F, Cellani F, Centinaio G, Colonnelli M, Luerti M. *Hysteroscopic assessment of menopausal breast-cancer patients taking tamoxifen; there is a bias from the mode of endometrial sampling in estimating endometrial morbidity?* *Breast Cancer Research and Treatment* 2002; 72: 245–253.

32. Marconi D, Exacoustos C, Cangi B, Perroni A, Zupi E, Valli E, Romanini C. *Transvaginal sonographic and hysteroscopic findings in postmenopausal women receiving tamoxifen*. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 1997 4(3): 331-9.

33. Franchi M, Ghezzi F, Donadello M, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P. *Endometrial Thickness in Tamoxifen-Treated Patients: An Independent Predictor of Endometrial Disease*. *Obstetrics and Gynecology* 1999; 93: 1004–8.

34. Marchesoni D, Driul L, Fabiani G, Di Loreto C, Cataldi P, Mozzanega B. *Endometrial histologic changes in post-menopausal breast cancer patients using tamoxifen*. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2001; 7: 257-262.

35. Vosse Renard F, Coibion M, Neven P, Nogaret JM, Hertens D. *Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen. The case for less intensive monitoring*. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive biology* 2002; 101: 58-63.

36. Seoud M, Shamseddine A, Khalil A, Salem Z, Saghir N, Bikhazi K., Bitar N, Azar G, Kaspar H, *Tamoxifen and endometrial pathology: a prospective study*. *Gynecological Oncology* 1999; 75: 15–9.

#### **5.2.4 Valutazione isteroscopica dell'endometrio nelle donne con sanguinamento uterino anomalo**

*Nelle donne con tumore mammario che assumono tamoxifene, l'esecuzione dell'esame isteroscopico dopo il primo episodio di sanguinamento uterino anomalo riduce l'incidenza di tumore endometriale avanzato?*

**P:** pazienti in terapia con tamoxifene con sanguinamento uterino anomalo

**I:** isteroscopia

**C:** no isteroscopia

**O:** incidenza del tumore dell'endometrio

**S:** RCT e reviews sistematiche; studi prospettici controllati di coorte, studi caso-controllo

#### **Valutazione e sintesi delle evidenze**

Nessuno degli studi recuperati ha soddisfatto totalmente i criteri di inclusione, poiché nessuno di questi era in realtà uno studio di confronto con un gruppo di controllo composto da pazienti non sottoposte ad isteroscopia. Abbiamo trovato solo quattro studi che valutavano la prevalenza della patologia endometriale in donne con e senza sanguinamento vaginale durante assunzione di tamoxifene per almeno sei mesi (31-34). Tutti gli studi hanno trovato una significativa maggiore prevalenza di patologia endometriale - lesioni sia benigne che maligne - nelle donne con sanguinamento vaginale rispetto a quelle senza sanguinamento [64,5% vs 22,3% (31); 56,5% vs 16,2% (32); 78% vs 47,4% (33), 67,6% vs 15,5% (34)]. È stato trovato un totale di 15 adenocarcinomi dell'endometrio, di cui solo 2 in donne senza sanguinamento uterino.

#### **Raccomandazioni**

La valutazione dell'endometrio isteroscopica ed il sampling endometriale per la valutazione istologica sono raccomandati in tutte le donne in terapia con tamoxifene che presentano sanguinamento vaginale, al fine del riconoscimento precoce e, di conseguenza, della riduzione dell'incidenza di cancro dell'endometrio (**LIVELLO DI EVIDENZA: V, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B**).



### 5.2.5 Valutazione isteroscopica ed aumentato spessore endometriale

*Nelle donne con tumore mammario che assumono tamoxifene con spessore endometriale  $\geq 8$  mm l'esecuzione dell'isteroscopia riduce l'incidenza di tumore endometriale avanzato?*

**P:** pazienti in trattamento con tamoxifene con spessore endometriale  $\geq 8$  mm

**I:** isteroscopia

**C:** ecografia TV

**O:** incidenza di tumore dell'endometrio

**S:** RCT e reviews sistematiche; studi prospettici controllati di coorte, studi caso-controllo

#### Valutazione e sintesi delle evidenze

Nessuno degli studi recuperati ha soddisfatto totalmente i criteri di inclusione, poiché nessuno di questi era in realtà uno studio di confronto con un gruppo di controllo composto da pazienti non sottoposte ad isteroscopia. Abbiamo trovato uno studio (33) che ha valutato la prevalenza e incidenza della patologia endometriale in donne sottoposte ad isteroscopia nel caso di spessore endometriale  $\geq 8$  mm. In tale studio è stato osservato che la prevalenza di patologie endometriali era significativamente più alta (60%) nelle donne che avevano lo spessore di sopra del cut-off di quelli (6,2%) che avevano un endometrio di spessore ecograficamente normale.

Risultati simili sono stati recuperati da uno studio osservazionale prospettico non controllato (35): una prevalenza significativamente più alta (18%) sia delle lesioni endometriali benigne che maligne è stata evidenziata tramite esame isteroscopico con biopsia in donne con un endometrio oltre 8 mm di spessore, rispetto a quelle con endometriale normale (3,3%). Inoltre, è stata trovata una significativa associazione tra patologia endometriale e dose e durata totali della terapia con tamoxifene, in quanto la prevalenza di qualsiasi lesione dell'endometrio aumenta con gli anni di terapia (8,1% dopo l'1, 15,5% dopo 1-2; 25,6% dopo 2-5, 37,5% dopo più di 5 anni) (35).

Risultati contrastanti sono stati evidenziati dallo studio di Seoud et al. (36), tuttavia a causa delle dimensioni limitate del campione questo lavoro non ha raggiunto la potenza statistica sufficiente per poter rilevare differenze clinicamente affidabili.

## Raccomandazioni

Poiché l'aumento dello spessore endometriale è associato alle lesioni precancerose dell'endometrio, nelle donne asintomatiche che assumono tamoxifene con spessore endometriale  $\geq 8$  mm l'isteroscopia deve essere eseguita per la diagnosi di polipo endometriale e/o tumore (**LIVELLO DI EVIDENZA: V, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B**).

## Bibliografia

1. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ, Naghavi M. *Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis*. Lancet 2011; 378: 1461-84.
2. Kiyotani K, Mushiroda T, Nakamura Y, Zembutsu H. *Pharmacogenomics of tamoxifen: roles of drug metabolizing enzymes and transporters*. Drug Metabolism and Pharmacokinetics 2012; 27: 122-31.
3. Barakat RR. *Tamoxifen and endometrial neoplasia*. Clinical Obstetrics and Gynecology 1996; 39: 629-640.
4. Gallo MA, Kaufman D. *Antagonistic and agonistic effects of tamoxifen: significance in human cancer*. Seminars in Oncology 1997; 24: 71-80.
5. Fornander T, Cedermark B, Mattsson A. *Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers*. Lancet 1989; 21: 117-120.
6. Killakey MA, Hakes TB, Pierce VK. *Endometrial adenocarcinoma on breast cancer patients receiving antiestrogens*. Cancer Treatment Reports 1985; 69: 237-238.
7. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T. *Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen*. Obstetrics and Gynecology 1993; 81: 660-664.
8. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. *Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project NSABP.B-14*. Journal of the National Cancer Institute 1994; 86: 527-537.
9. Suh-Burgmann EJ, Goodman A. *Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoxifen*. Annals of Internal Medicine 1999; 131: 127-35.
10. Nazário ACP, Rodrigues de Lima G, Alves AC, Novo NF. *Hystological study of the endometrium in menopausal women with breast carcinoma*. Revista Paulista de Medicina 1992;

110: 218-221.

11. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, Howell A, Evans G, Sestak I, Narod SA. *Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: A systematic review*. Cancer Treatment Reviews 2012; 38: 318-28.
12. Cecchini S, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A, Grazzini G, Pacini P, Muraca MG. *Screening by ultrasonography for endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients under adjuvant tamoxifen*. Gynecological Oncology 1996; 60: 409-411.
13. Beşe T, Kösebay D, Demirkiran F, Arvas M, Beşe N, Mandel N. *Ultrasonographic appearance of endometrium in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 1996; 67: 157-162.
14. Powles TJ, Hickish T. *Tamoxifen therapy and carcinogenic risk*. The Journal of the National Cancer Institute 1995; 87: 1343-1345.
15. Litta P, Azzena A, Sandri A, Vasile C. *Hysteroscopic follow up in Tamoxifen treatment for breast cancer*. Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology 1995; 22: 47-50.
16. Garuti G, Grossi F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. *Pretreatment and prospective assessment of endometrium in menopausal women taking tamoxifen for breast cancer*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2007; 132, 101–106.
17. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. *Baseline endometrial assessment before tamoxifen for breast cancer in asymptomatic menopausal women*. Gynecologic Oncology 2005; 98: 63 – 67.
18. Paschopoulos M, Kontostolis E, Lolis ED, Koliopoulos G, Alamanos Y, Paraskevaidis E. *The Use of Transvaginal Sonography and Vaginoscopic Hysteroscopy in Women on Tamoxifen*. Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons 2001; 5: 211-214.
19. Duffy S, Jackson TL, Lansdown, Philips K, Wells M, Pollard S, Clack G, Coibion M, Bianco AR. *The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: baseline endometrial sub-protocol data on the effectiveness of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy*. Human Reproduction 2005; 20(1) : 294–301.
20. Berlière M, Galant C, Gillerot S, Charles A, Donnez J. *Endometrial evaluation prior to tamoxifen : preliminary results of a prospective study*. Bulletin du Cancer 1998 ; 85 (8) 721-4.
21. Neven P, De Muyider X, Van Belle Y, Van Hooff I, Vanderick G. *Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment*. Lancet 1998; 351: 36.
22. Goncalves MAG, Goncalves NJ, Matias MM, Nazario AC, de Lima GR, Baracat EC. *Hysteroscopic evaluation of the endometrium of postmenopausal patients with breast cancer before and after tamoxifen use*. The International Journal of Gynecology & Obstetrics 1999; 66: 273–9.

23. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Vanderick G, De Muylder E. *Hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 1990; 35: 235–8.
24. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, Campbell S. *Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of post menopausal women in a randomized cancer prevention trial*. Lancet 1994; 343: 1318-1321.
25. Love BB, Muir BB, Scrimgeour, Leonard RCF, Dillon P, Dillon J.M. *Dixon Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening*. Journal of Clinical Oncology 1999; 17: 2050–54.
26. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T. *Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen*. Obstetrics and Gynecology 1993; 81: 660-664.
27. Giorda G, Crivellari D, Veronesi A, Perin T, Campagnutta E, Carbone A, Scarabelli C. *Comparison of ultrasonography, hysteroscopy, and biopsy in the diagnosis of endometrial lesions in postmenopausal tamoxifen-treated patients*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 2002; 81: 975–980.
28. Timmerman D; Deprest I; Bourne T, Van den Berghe I, Collins WP, Vergote I. *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*. The American Journal of Obstetrics and Gynecology 1998 179: 62-70.
29. Garuti G, Cellani F, Grossi F, Colonnelli M, Centinaio G, Luerti M. *Saline Infusion Sonography and Office Hysteroscopy to Assess Endometrial Morbidity Associated with Tamoxifen Intake*. Gynecologic Oncology 2002; 86, 323–329.
30. 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*. Archives of Gynecology and Obstetrics 2011; 284: 111-7.
31. Garuti G, Grossi F, Cellani F, Centinaio G, Colonnelli M, Luerti M. *Hysteroscopic assessment of menopausal breast-cancer patients taking tamoxifen; there is a bias from the mode of endometrial sampling in estimating endometrial morbidity?* Breast Cancer Research and Treatment 2002; 72: 245–253.
32. Marconi D, Exacoustos C, Cangi B, Perroni A, Zupi E, Valli E, Romanini C. *Transvaginal sonographic and hysteroscopic findings in postmenopausal women receiving tamoxifen*. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 1997 4(3): 331-9.
33. Franchi M, Ghezzi F, Donadello M, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P. *Endometrial Thickness in*

*Tamoxifen-Treated Patients: An Independent Predictor of Endometrial Disease.* Obstetrics and Gynecology 1999; 93: 1004–8.

34. Marchesoni D, Driul L, Fabiani G, Di Loreto C, Cataldi P, Mozzanega B. *Endometrial histologic changes in post-menopausal breast cancer patients using tamoxifen.* International Journal of Gynecology & Obstetrics 2001; 7: 257-262.

35. Vosse Renard F, Coibion M, Neven P, Nogaret JM, Hertens D. *Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen. The case for less intensive monitoring.* European Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive biology 2002; 101: 58-63.

36. Seoud M, Shamseddine A, Khalil A, Salem Z, Saghir N, Bikhazi K., Bitar N, Azar G, Kaspar H, *Tamoxifen and endometrial pathology: a prospective study.* Gynecological Oncology 1999; 75: 15–9.

## **5.3 UTILITA' DELLA VALUTAZIONE ISTEROSCOPICA IN DONNE CON SANGUINAMENTO UTERINO ANOMALO (AUB)**

### ***5.3.1 Background***

Il Sanguinamento Uterino Anomalo (Abnormal Uterine Bleeding o AUB) – definito come mestruazione abbondante o come perdita ematica intermestruale dai genitali in donne in età fertile, od anche qualsiasi sanguinamento uterino in postmenopausa (ad esclusione delle perdite ematiche cicliche nelle donne in terapia ormonale sostitutiva) - è causa di circa un terzo di tutte le visite ginecologiche ambulatoriali, in particolare nel periodo perimenopausale (1, 2).

L'AUB può essere causato da una vasta gamma di patologie locali o sistemiche o può essere correlato all'assunzione di farmaci. In ogni caso, un'ampia percentuale di casi è associata alla presenza di patologia uterina benigna (es. fibromi, polipi o adenomiosi) o maligna (3).

Nonostante la diagnosi di AUB si basi essenzialmente su criteri soggettivi, nonchè sull'impatto della sintomatologia metrorragica sulla qualità di vita della donna (4), gli esami strumentali e la successiva eventuale conferma istologica permettono di diagnosticare, in molti casi, la presenza di lesioni uterine. In caso di AUB è necessaria un'attenta valutazione anamnestica ed un accurato esame obiettivo della paziente. La successiva visita ginecologica è essenziale soprattutto per confermare che la perdita ematica riferita provenga effettivamente dall'utero e non da altre sedi (es. genitali esterni, uretra o retto). Un'attenta valutazione del canale vaginale e della cervice uterina, mediante l'utilizzo di uno speculum, ha lo scopo di escludere un eventuale sanguinamento in quella sede.

Dopo aver valutato la presenza di eventuali alterazioni ormonali, di diatesi emorragica o di qualsiasi altra condizione patologica rilevante e dopo aver escluso un'eventuale gravidanza nelle donne in età fertile, è necessaria una valutazione clinico-strumentale dell'utero ed in particolare dell'endometrio per escludere la presenza di eventuali patologie benigne o maligne in tal sede.

Per tale motivo, nei PICOS che abbiamo elaborato, abbiamo cercato di valutare la rilevanza clinica e l'accuratezza diagnostica dell'isteroscopia, comparata con altre tecniche diagnostiche (ecografia, sonoisterografia, D&C, Pipelle, Vabra, Novack) nel work-up diagnostico dell'AUB.

## Ricerca bibliografica

Vedi versione inglese linee guida

### 5.3.2 Isteroscopia in pre-menopausa

*L'isteroscopia è più accurata rispetto alle altre metodiche (ecografia transvaginale (TV), sonoisterografia) nel diagnosticare la presenza di patologie intrauterine (miomi, polipi, iperplasia, istmocele, carcinoma dell'endometrio) nelle donne in premenopausa con sanguinamento uterino anomalo?*

**P.** Donne in premenopausa con sanguinamento uterino anomalo

**I.** Isteroscopia

**C.** Altre metodiche (ecografia TV, sonoisterografia)

**O.** Sensibilità e Specificità nel diagnosticare la presenza di patologie intrauterine

**S.** Studi trasversali di accuratezza diagnostica

### Valutazione e sintesi delle evidenze

La review di Farquhar et al. (5) è risultata essere in tutto pertinente al PICOS in oggetto, dal momento che confronta l'accuratezza diagnostica della ecografia TV, dell'isteroscopia e della sonoisterografia nelle donne in premenopausa con AUB, valutando 19 studi con un totale di 2.917 pazienti. Tali studi non offrono un confronto diretto tra le differenti metodiche nella stessa donna, tuttavia valutano l'accuratezza di ogni singola tecnica rispetto a un *reference standard*. Nella diagnosi di una qualsiasi patologia intrauterina la sensibilità dell'ecografia TV varia dal 46% al 100% e la specificità dal 12% al 100%, con un valore predittivo positivo che varia da 1.05 a 51.56 e valore predittivo negativo che varia da 0.07 a 0.79. La sensibilità della sonoisterografia varia dall'85% al 100% e la specificità dall'81% al 100%, con un valore predittivo positivo che varia da 1.96 a 80.0 e valore predittivo negativo cumulativo di 0.12 (95% CI 0.08 0.18). Per l'isteroscopia, invece, la sensibilità varia dal 90% al 97% e la specificità dal 62% al 93%, con un valore predittivo positivo che varia da 2.55 a 14.56 ed un valore predittivo negativo cumulativo di 0.07 (95% CI 0.04 0.15).

Nella diagnosi di iperplasia o carcinoma endometriale l'ecografia TV ha una sensibilità che varia dal 33% al 100% e una specificità dal 79% al 99% , con un valore predittivo positivo che varia da

2.59 a 679 e valore predittivo negativo da 0.04 a 1.00. La sonoisterografia ha una sensibilità che varia dal 29% all' 80% e una specificità dall' 82% al 100% , con un valore predittivo positivo che varia da 1.55 a 70.40 e valore predittivo negativo da 0.14 a 0.88. L'isteroscopia ha invece una sensibilità che varia dal 90% al 100% e una specificità dal 97% al 100%. Il valore predittivo positivo cumulativo è stato 92.84 (95% CI: 47.0 111.7) mentre il valore predittivo cumulativo negativo è risultato 0.05 (95% CI 0.02 0.12).

Solo nei casi di eterogeneità statisticamente significativa i risultati non sono stati cumulati. Gli Autori hanno concluso che tutte le metodiche sono abbastanza accurate nel rilevare la presenza di una patologia intrauterina, ma l'eterogeneità riscontrata tra i risultati degli studi merita di essere attentamente valutata.

La meta-analisi di Van Dongen et al. (6) ha valutato l'accuratezza dell'isteroscopia nel diagnosticare patologie intrauterine quali polipi, miomi, sinechie, setti, e condizioni pre-neoplastiche, includendo 8 studi con donne in premenopausa. Tuttavia, non è stato fatto nessun confronto per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica tra isteroscopia e altre metodiche. Il valore predittivo positivo cumulativo è risultato 8.3 (95% CI 2.9 23.9) mentre il valore predittivo cumulativo negativo è risultato 0.11 (95% CI 0.08 0.15), permettendo agli Autori di concludere che l'isteroscopia diagnostica è accurata nella diagnosi di patologie intrauterine.

Abbiamo inoltre incluso la review di Clark et al (7), così come gli studi primari pubblicati dopo gennaio 2006 (8-11) che, comunque, non hanno prodotto dati separati per le donne in premenopausa, ma hanno esaminato insieme le donne in pre e post menopausa. Alcuni studi (7-9) hanno valutato solo l'accuratezza diagnostica dell'isteroscopia senza confronto con altre metodiche, mentre lo studio di Khan et al. (11) e Makirs et al (9) hanno confrontato l'accuratezza diagnostica della isteroscopia rispetto alla sonoisterografia (11) e sonoisterografia tridimensionale (9) rispettivamente. I risultati di questi studi sono mostrati in Tabella 1.



### **5.3.3 Isteroscopia in postmenopausa**

*L'isteroscopia è più accurata rispetto ad altre metodiche (ecografia TV, sonoisterografia) nel diagnosticare la presenza di patologie intrauterine nelle donne in postmenopausa con sanguinamento uterino anomalo?*

**P.** Donne in menopausa con sanguinamento uterino anomalo

**I.** Isteroscopia

**C.** Altre metodiche (ecografia TV, sonoisterografia)

**O.** Sensibilità e Specificità nel diagnosticare la presenza di patologie intrauterine

**S.** Studi trasversali di accuratezza diagnostica

#### **Valutazione e sintesi delle evidenze**

Per questa domanda sono stati presi in considerazione 9 studi. Il lavoro di Van Hanegen et al. (12) include 9 revisioni sistematiche (SR) con lo scopo di valutare l'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale (TV), della biopsia endometriale ambulatoriale, dell'ecografia con infusione salina (SIS) e dell'isteroscopia. Quattro SR hanno valutato l'accuratezza diagnostica della ecografia TV (13-16), una quella della SIS (17) e due quella della biopsia endometriale ambulatoriale (18,19). Gli autori hanno concluso che tutti e quattro i tipi di metodica (isteroscopia, ecografia TV, biopsia endometriale ambulatoriale; SIS) sono accurati e con una alta sensibilità e specificità nell'escludere o diagnosticare il tumore endometriale. Tuttavia, nelle revisioni sistematiche e nelle linee guida internazionali non vi è un accordo riguardo la sequenza temporale con cui le diverse procedure dovrebbero essere eseguite.

Per quanto riguarda l'accuratezza dell'isteroscopia nella diagnosi di patologie intrauterine in postmenopausa, essa è stata valutata da Clark (7) per il carcinoma dell'endometrio, per l'iperplasia o per entrambi. Il valore predittivo positivo e negativo per la diagnosi di carcinoma endometriale sono risultati 38.3 (95%CI 26.1 56.1) e 0.13 (95%CI 0.09 0.18), rispettivamente; per tutte le altre patologie endometriali tali valori sono invece risultati 20.4 (95%CI 15.7 56.6) e 0.14 (95%CI 0.11 0.19) rispettivamente. Gli Autori hanno concluso che l'isteroscopia è molto accurata nella diagnosi di carcinoma endometriale, ma può essere considerata solo moderatamente accurata nella diagnosi delle altre lesioni endometriali.

Lo studio di Van Dongen (6) ha invece valutato l'accuratezza diagnostica dell'isteroscopia nell'identificare polipi, miomi, sinechie, setti, e condizioni pre-neoplastiche. La sensibilità cumulativa è risultata 0.96 (95%CI 0.93 0.99), la specificità 0.90 (95% CI 0.83 0.95), il valore predittivo positivo 7.9 (95%CI 4.79 13.10), il valore predittivo negativo 0.04 (95% CI 0.02 0.09).

Gli Autori hanno concluso che l'isteroscopia diagnostica è accurata nella diagnosi di una qualsiasi lesione intrauterina. Dei sette studi primari inclusi, quattro (9-11) non hanno considerato separatamente le donne in post-menopausa, ma hanno esaminato donne in pre e post menopausa insieme; i dati relativi a tali studi sono riportati nella Tabella 1.

La Tabella 2 invece si riferisce al confronto tra l'accuratezza diagnostica dell'isteroscopia con le altre metodiche [nella diagnosi di lesioni benigne, iperplasia endometriale, carcinoma (20); di atrofia endometriale, iperplasia, lesioni polipoidi, mioma e carcinoma dell'endometrio utilizzando l'istologia come parametro di riferimento (21); di anomalie intrauterine (22)]. Più in dettaglio, Bingol et al. (21) hanno concluso che la ecografia TV, la sonoisterografia e l'isteroscopia hanno una accuratezza simile nella diagnosi di atrofia endometriale e di tumore dell'endometrio. Inoltre l'accuratezza della sonoisterografia e dell'isteroscopia nella diagnosi di mioma sottomucoso è risultata identica e superiore quella della ecografia TV ma è risultata inferiore rispetto alla biopsia, considerata come gold standard. Anche nella diagnosi di iperplasia endometriale e di lesioni polipoidi l'accuratezza diagnostica della sonoisterografia e dell'isteroscopia è risultata paragonabile e significativamente migliore di quella dell'ecografia TV.

Al contrario, Tinelli (22) ha concluso che l'isteroscopia è la metodica significativamente più accurata e con una maggiore specificità nella diagnosi di patologia endometriale rispetto alla ecografia TV, e la sua esecuzione dovrebbe essere considerata in tutte le donne con AUB con uno spessore endometriale superiore a 4 mm. Inoltre, a giudizio degli Autori, uno spessore endometriale inferiore a 4 mm nelle donne con AUB non può permettere con sicurezza assoluta di escludere la presenza di rilevanti patologie endometriali. Essi, pertanto, suggeriscono che l'isteroscopia dovrebbe essere indicata nei casi di AUB con uno spessore endometriale inferiore a 4 mm in considerazione del fatto che l'ecografia TV può mancare la diagnosi di patologie endometriali infrequenti (0.8%), ma rilevanti dal punto di vista clinico. Secondo gli Autori quindi l'isteroscopia con biopsia mirata dovrebbe essere eseguita in donne con AUB e spessore endometriale inferiore a 4 mm se sono presenti fattori di rischio per il carcinoma endometriale.

Infine, Elfayomy et al. (20) hanno concluso che l'isteroscopia può essere utilizzata esame diagnostico di prima linea per la diagnosi di lesioni benigne dell'endometrio, come il polipo endometriale e il mioma sottomucoso; tuttavia l'isteroscopia ha una scarsa accuratezza diagnostica nell'escludere l'iperplasia endometriale e il carcinoma dell'endometrio nelle donne che presentano sanguinamento post-menopausale ed ispessimento endometriale.

## **Raccomandazioni**

La sonoisterografia, l'isteroscopia e l'ecografia transvaginale sono tecniche accurate e di semplice esecuzione per la diagnosi o l'esclusione di patologie endouterine.

L'isteroscopia dovrebbe essere sempre eseguita nelle donne con AUB in cui le altre metodiche (sonoisterografia e/o ecografia transvaginale) abbiano precedentemente diagnosticato o non possano escludere la presenza di patologie endouterine (**LIVELLO DI EVIDENZA III, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

*5.3.4 L'isteroscopia dovrebbe essere eseguita nelle donne in post-menopausa con sanguinamento uterino anomalo (AUB) ed ecografia negativa (spessore endometriale < 5mm)?*

**P.** Donne in post-menopausa con AUB ed ecografia negativa (spessore endometriale < 5mm)

**I.** Isteroscopia

**C.** Nessun intervento

**O.** Incidenza di tumore dell'endometrio

**S.** RCTs e loro revisioni sistematiche, studi prospettici controllati di coorte, studi caso controllo

## **Valutazione e sintesi delle evidenze**

Non è stato trovato nessuno studio che rispondesse direttamente a questa domanda. In ogni caso, abbiamo riportato il lavoro di Timmermans et al. (23), il cui scopo è stato quello di valutare l'efficacia del trattamento isteroscopico di polipi endometriali rispetto alla condotta di attesa, nel ridurre l'incidenza del carcinoma endometriale. Purtroppo, lo studio non si è concluso a causa della difficoltà da parte del medico ad ottenere un consenso informato ed alla riluttanza da parte delle pazienti a partecipare allo studio.

## **Raccomandazioni**

Sebbene non siano disponibili studi a tal riguardo, è ragionevole raccomandare una valutazione isteroscopica della cavità endometriale nelle donne in postmenopausa con spessore

endometriale < 5mm, laddove vi siano ripetuti episodi di AUB (**LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B**).

*5.3.5 La biopsia mirata durante l'isteroscopia ne migliora l'accuratezza diagnostica nei confronti delle lesioni atipiche (iperplasia atipica, carcinoma endometriale) ?*

**P.** Donne in post-menopausa con sanguinamento uterino anomalo ed ecografia negativa (spessore endometriale < 5mm)

**I.** Biopsia mirata durante l'isteroscopia

**C1.** Procedure "alla cieca" (D&C, Pipelle, Vabra, Novak)

**C2.** Biopsia orientata (es. isteroscopia eseguita prima di una biopsia "alla cieca")

**O.** Sensibilità e specificità nel diagnosticare lesioni atipiche

**S.** Studi trasversali di accuratezza diagnostica

#### **Valutazione e sintesi delle evidenze**

Solo il RCT di Zhu et al. (24) è stato considerato rilevante per questa domanda, poichè ha valutato l'accuratezza dell'isteroscopia con biopsia mirata rispetto al raschiamento (D&C) nella diagnosi di carcinoma dell'endometrio in 287 donne in pre e post-menopausa con carcinoma endometriale randomizzate per queste due procedure. Questo studio ha inoltre valutato la sopravvivenza complessiva a 3 e 5 anni di queste pazienti nonché il rischio di disseminazione peritoneale di cellule tumorali per le due procedure. Gli Autori hanno evidenziato che l'isteroscopia con biopsia mirata è superiore rispetto al D&C nella diagnosi di carcinoma endometriale con una accuratezza complessiva del 97.8% per l'isteroscopia rispetto all' 88.8% del D&C (P<0.05). Lo studio non ha inoltre evidenziato una differenza statisticamente significativa rispetto alla presenza di citologia peritoneale positiva (5.6% vs 6.1% per l'isteroscopia con biopsia mirata e il D&C rispettivamente) così come per ciò che riguarda la sopravvivenza a 3 (isteroscopia con biopsia mirata: 91.4%; D&C: 95.6%) e a 5 anni (isteroscopia con biopsia mirata: 82.4%; D&C: 86.7%). Gli Autori concludono pertanto che i) L'isteroscopia eseguita con una pressione di irrigazione inferiore ad 80 mmHg non aumenta il rischio di un washing peritoneale positivo; ii) non influenza la prognosi ed il tasso di sopravvivenza a lungo termine, e che iii) l'isteroscopia con biopsia mirata è una procedura sicura nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio, laddove venga eseguita con tecnica adeguata e pressione endo-uterina ben controllata.

Rispetto al presunto rischio di diffusione intra-addominale delle cellule tumorali endometriali dopo

l'isteroscopia, abbiamo anche analizzato la SR di Polyzos et al. (25), che ha valutato il rischio di upstaging della malattia associato all'esecuzione dell'isteroscopia prima della chirurgia isteroscopica in donne con carcinoma endometriale. I risultati considerati sono stati la presenza di cellule maligne nel lavaggio peritoneale prima dell'isterectomia, l'incidenza dell'upstaging della malattia dovuto esclusivamente alla presenza di una citologia peritoneale positiva nei pazienti con malattia in uno stadio precoce apparentemente limitata all'utero, la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da malattia e la recidiva di malattia. I risultati hanno mostrato che l'isteroscopia in pazienti con cancro dell'endometrio determina una disseminazione di cellule tumorali all'interno della cavità peritoneale statisticamente significativa [OR: 1.78 (95% CI 1.13 2.79)]. L'analisi di sensibilità includendo solo trials in cui l'isteroscopia è stata eseguita con mezzo di distensione liquido (soluzione fisiologica) ha dimostrato un rischio ulteriormente aumentato [OR 2.89; (95% CI 1.48 5.64)] così come nei trials in cui è stato utilizzato un mezzo di distensione gassoso con una pressione di insufflazione maggiore o uguale a 100 mm Hg [OR 3.23; (95% CI 0.94 11.09)].

E' stato inoltre documentato anche un upstaging statisticamente significativo del tumore nelle pazienti con malattia limitata all'utero e sottoposte ad isteroscopia rispetto alle pazienti non sottoposte a tale procedura [OR 2.61; (95% CI 1.47 4.63)].

Per quanto concerne la sopravvivenza globale e la recidiva di malattia, i dati hanno confermato l'idea che non vi sia alcuna differenza significativa per nella la prognosi di queste pazienti. Ciò nonostante, il numero di eventi (decessi o recidive) è troppo piccolo ed il follow-up troppo breve nei trials considerati. I risultati di questa meta-analisi debbono essere considerati con cautela, perché sono stati inclusi un solo RCT e uno studio prospettico e tutti gli altri sono stati studi retrospettivi. Infine gli Autori hanno combinato nella meta-analisi i risultati degli studi randomizzati e non randomizzati, il che rappresenta un metodo discutibile. Guardando i risultati degli studi presi singolarmente, l'unico RCT incluso nel SR ha una dimensione del campione di soli 50 pazienti e ha riportato una differenza non significativa tra i gruppi per entrambi i risultati.

### **Raccomandazioni**

La biopsia endometriale mirata in corso d'isteroscopia appare molto più accurata di quella effettuata con tecnica "*alla cieca*"; pertanto tale approccio dovrebbe essere preferito nel percorso diagnostico delle lesioni endometriali atipiche. **(LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B).**

Il possibile rischio di disseminazione di cellule neoplastiche in cavità addominale non dovrebbe costituire un fattore limitante l'utilizzo dell'isteroscopia **(LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A).**

**Tabella 1:** Accuratezza diagnostica dell'isteroscopia in donne in pre e postmenopausa esaminate insieme. HA: Isteroscopia; 3D-SIS: Sonoisterografia tridimensionale; SIS: sonoisterografia; VVP: Valore Predittivo Positivo; VPV: Valore predittivo negativo

Autori	Pazienti (N)	Ogni tipo di patologia endometriale	Carcinoma endometriale	Iperplasia endometriale
Clark et al., 2002	26346	Sens 78 % (76.3 – 79.6) Spec 95.8 % (95.6 – 96.1) LR + 10.4 (9.7 – 11.1) LR – 0.24 (0.22 – 0.25)	Sens 86.4 % (84 – 88.6) Spec 99.2 % (99.1 – 99.3) LR + 60.9 (51.2 – 61.5) LR - 0.15 (0.13 – 0.18)	
Lasmar et al., 2006	4054		Sens 80.0 (70.8–86.9) Spec 99.5 (99.2–99.7) PPV 81.6 (72.4–88.3) NPV 99.5 (99.2–99.7)	Sens 56.3 (52.2–60.2) Spec 89.1 (88.0–90.1) PPV 48.0 (44.3–51.7) NPV 92.0 (91.0–92.9)
Makris et al., 2007	242	<b>- HA</b> Sens 98.7% Spec 99.4% PPV 98.7% NPV 99.4%  <b>- 3D-SIS</b> Sens 93.5% Spec 99.4% PPV 98.6% NPV 97%		
Zlatkov et al., 2007	635		Cancro e lesioni precancerose Sens 74.1% Spec 90.6% PPV 53.6% NPV 95.9%	
Khan et al., 2011	55	<b>- HA</b> Sens 98% Spec 67% PPV 98% NPV 67%  <b>- SIS</b> Sens 100% Spec 67% PPV 98% NPV 100%		

**Tabella 2:** Accuratezza diagnostica dell'isteroscopia in donne in postmenopausa con AUB. TV: ecografia transvaginale; SIS: sonoisterografia; HS: isteroscopia; PPV: valore predittivo positivo; NPV: valore predittivo negativo

<b>Autori</b>	<b>Pazienti (N)</b>	<b>Ogni patologia endometriale</b>	<b>Carcinoma endometriale</b>	<b>Iperplasia endometriale</b>	<b>Lesioni polipoidi</b>	<b>Miomi</b>
Bingol 2011	137	<p><b>- TV</b> Sens 0.700 (0.600–0.785) Spec 0.500 (0.324–0.675) PPV 0.809 (0.711–0.884) NPV 0.354 (0.221–0.505)</p> <p><b>- SIS</b> Sens 0.896 (0.822–0.944) Spec 0.773 (0.545–0.923) PPV 0.953 (0.895–0.985) NPV 0.583 (0.385–0.766)</p> <p><b>- HS</b> Sens 0.923 (0.858–0.964) Spec 0.807 (0.581–0.944) PPV 0.962 (0.910–0.989) NPV 0.653 (0.443–0.828)</p>	<p><b>- TV</b> Sens 0.375 (0.085–0.755) Spec 0.976 (0.932–0.995) PPV 0.500 (0.118–0.882) NPV 0.961 (0.912–0.984)</p> <p><b>- SIS</b> Sens 0.375 (0.085–0.755) Spec 0.992 (0.957–0.999) PPV 0.750 (0.194–0.993) NPV 0.962 (0.913–0.987)</p> <p><b>- HS</b> Sens 0.375 (0.085–0.755) Spec 0.962 (0.913–0.987) PPV 0.600 (0.146–0.947) NPV 0.961 (0.913–0.987)</p>	<p><b>- TV</b> Sens 0.692 (0.524–0.829) Spec 0.806 (0.714–0.878) PPV 0.587 (0.432–0.729) NPV 0.686 (0.780–0.929)</p> <p><b>- SIS</b> Sens 0.923 (0.791–0.938) Spec 0.979 (0.928–0.997) PPV 0.947 (0.822–0.993) NPV 0.969 (0.913–0.993)</p> <p><b>- HS</b> Sens 0.948 (0.826–0.993) Spec 0.989 (0.944–0.999) PPV 0.973 (0.861–0.999) NPV 0.979 (0.929–0.997)</p>	<p><b>- TV</b> Sens 0.557 (0.413–0.694) Spec 0.847 (0.752–0.916) PPV 0.690 (0.529–0.823) NPV 0.757 (0.659–0.839)</p> <p><b>- SIS</b> Sens 0.961 (0.868–0.995) Spec 0.953 (0.883–0.978) PPV 0.953 (0.821–0.975) NPV 0.957 (0.915–0.997)</p> <p><b>- HS</b> Sens 0.980 (0.897–0.999) Spec 0.965 (0.900–0.992) PPV 0.944 (0.846–0.988) NPV 0.988 (0.935–0.999)</p>	<p><b>- TV</b> Sens 0.650 (0.407–0.846) Spec 0.850 (0.621–0.968) PPV 0.812 (0.543–0.959) NPV 0.708 (0.488–0.873)</p> <p><b>- SIS</b> Sens 0.700 (0.457–0.881) Spec 0.944 (0.727–0.998) PPV 0.933 (0.680–0.998) NPV 0.7391 (0.516–0.897)</p> <p><b>- HS</b> Sens 0.700 (0.457–0.881) Spec 0.944 (0.727–0.998) PPV 0.933 (0.680–0.998) NPV 0.7391 (0.516–0.897)</p>
Elfayomy 2011		Solo lesion benigne Sens 0.947 Spec 0.978 PPV 0.973 NPV 0.957	Sens: 0.50 Spec 0.942 PPV: 0.636 NPV 0.902	Sens 0.565 Spec 0.916 PPV 0.722 NPV 0.846		
Tinelli 2008		<p><b>- TV</b> Sens 0.89 Spec 0.86 PPV 0.82 NPV 0.92</p> <p><b>- HS</b> Sens 0.98 Spec 0.91 PPV 0.88 NPV 0.98</p>				

## **Bibliografia**

1. Davidson BR, Dipiero CM, Govoni KD, Littleton SS, Neal JL. *Abnormal uterine bleeding during the reproductive years*. Journal of Midwifery & Women's Health 2012; 57: 248-54.
2. Moodley M, Roberts C. *Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with an emphasis on endometrial cancer detection*. Journal of Obstetrics and Gynaecology 2004; 24: 736.
3. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. *Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study*. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1995;172: 1488.
4. Clark TJ, Khan KS, Foon R, Pattison H, Bryan S, Gupta JK. *Quality of life instruments in studies of menorrhagia: a systematic review*. European Journal of Obstetrics & Gynaecology and Reproductive Biology 2002; 104: 96–104.
5. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. *A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women*. Acta Obstetrica and Gynecologica Scandinavia 2003; 82: 493-504.
6. Van Dongen H, de Kroon CD, Jacobi CE, Trimpos JB, Jansen FW. *Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis*. The British Journal of Obstetrics and Gynecology 2007; 114: 664-75.
7. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. *Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review*. The Journal of the American Medical Association 2002; 288: 1610-21.
8. Lasmar RB, Barrozo PR, de Oliveira MA, Coutinho ES, Dias R. *Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding*. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2006; 13: 409-12.
9. Makris N, Skartados N, Kalmantis K, Mantzaris G, Papadimitriou A, Antsaklis A. *Evaluation of abnormal uterine bleeding by transvaginal 3-D hysterosonography and diagnostic hysteroscopy*. European Journal of Gynaecological Oncology 2007; 28: 39-42.
10. Zlatkov V, Kostova P, Barzakov G, Tcholakova A, Milocho V, Velinov E, Radeva V, Mihova A. *Flexible hysteroscopy in irregular uterine bleeding*. Journal of Balkan Union of Oncology 2007; 12(1): 53-6.
11. Khan F, Jamaat S, Al-Jaroudi D. *Saline infusion sonohysterography versus hysteroscopy for uterine cavity evaluation*. Annals of Saudi Medicine 2011; 31: 387-92.
12. Van Hanegem N, Breijer MC, Khan KS, Clark TJ, Burger MP, Mol BW, Timmermans A.



- Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: an evidence-based approach.* Maturitas 2011; 68: 155-64.
13. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. *Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities.* The Journal of American Medical Association 1998; 280: 1510-7.
  14. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. *Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding.* Obstet Gynecol. 2002; 99: 663-70.
  15. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. *Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis.* Acta Obstetrica and Gynecologica Scandinavia 2002; 81: 799-816.
  16. Timmermans A, Veersema S, van Kerkvoorde TC, van der Voet LF, Opmeer BC, Bongers MY, Mol BW. *Should endometrial polyps be removed in patients with postmenopausal bleeding? An assessment of study designs and report of a failed randomised controlled trial .* The British Journal of Obstetrics and Gynecology 2009; 116: 1391-5.
  17. De Kroon CD, Hiemstra E, Trimbos JB, Jansen FW. *Power Doppler area in the diagnosis of endometrial cancer.* International Journal of Gynecological Cancer 2010; 20: 1160-5.
  18. Dijkhuizen FP, De Vries LD, Mol BW, Brölmann HA, Peters HM, Moret E, Heintz AP. *Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonography for the detection of intracavitary abnormalities in premenopausal women.* Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2000; 15: 372-6.
  19. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. *Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial hyperplasia.* Acta Obstetrica and Gynecologica Scandinavia 2001; 80: 784-93.
  20. Elfayomy AK, Habib FA, Alkabalawy MA. *Role of hysteroscopy in the detection of endometrial pathologies in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium.* Archives of Gynecology and Obstetrics 2012; 285: 839-43.
  21. 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.* Archives of Gynecology and Obstetrics 2011; 284: 111-7.
  22. Tinelli R, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A, Tinelli A. *The role of hysteroscopy with eye-directed biopsy in postmenopausal women with uterine bleeding and endometrial atrophy.* Menopause 2008; 15: 737-42.
  23. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, Gupta JK,

- Bakour SH, Van den Bosch T, van Doorn HC, Cameron ST, Giusa MG, Dessole S, Dijkhuizen FP, Ter Riet G, Mol BW. *Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis*. *Obstetrics and Gynecology* 2010; 116: 160-7.
24. Zhu HL, Liang XD, Wang JL, Cui H, Wei LH. *Hysteroscopy and directed biopsy in the diagnosis of endometrial carcinoma*. *Chinese Medical Journal* 2010; 123: 3524-8.
25. Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S, Messini CI, Valachis A, Messinis IE. *Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis*. *International Journal of Gynecological Cancer* 2010; 20: 261-7.