

Valore diagnostico dell'isteroscopia in office per la diagnosi precoce del carcinoma endometriale

A. GIANNINOTO, G. INSOLIA, R. ZAPPALÀ, G. LOMBARDO, D. CARASTRO, L. BIONDO, G. ZIZZA

RIASSUNTO: Valore diagnostico dell'isteroscopia in office per la diagnosi precoce del carcinoma endometriale.

A. GIANNINOTO, G. INSOLIA, R. ZAPPALÀ, G. LOMBARDO, D. CARASTRO, L. BIONDO, G. ZIZZA

Obiettivi: confrontare l'esperienza clinica da noi accumulata, nel campo della diagnostica isteroscopica, con i dati presenti in letteratura in termini di affidabilità diagnostica e accettabilità dell'isteroscopia "in office" con esclusivo approccio vaginoscopico; confrontare i dati circa l'accuratezza diagnostica per mezzo delle risposte istologiche che ci pervengono dalle sistematiche microbiopsie multiple mirate, nella diagnosi delle patologie neoplastiche dell'endometrio e dei precursori.

Materiali e metodi: lo studio, condotto in maniera prospettica, ha coinvolto 223 donne, che sono state sottoposte ad isteroscopia od in seguito a diagnosi ecografica di ispessimento endometriale, o per sospetto di patologia neofornativa intracavitaria ed asintomatiche, o che riferivano perdite ematiche anomale (AUB). Tutti gli esami sono stati eseguiti in videoisteroscopia, con approccio vaginoscopico, e sono stati effettuati prelievi biotici sistematici del tessuto endometriale sospetto. A tutte le pazienti è stato, infine, chiesto di valutare il discomfort provato nel corso dell'esame, secondo una scala analogico-visiva.

Risultati: l'indagine condotta ha messo in evidenza che soltanto 3 donne (1,4%) hanno riferito un dolore tale da non consentire la prosecuzione dell'esame (3-4/5) e 21 (9,4%) un dolore moderato-intenso (2-3/5), contro le 87 donne (39%) per le quali il dolore è rientrato nel range della sopportabilità (1/5); 112 pazienti (50,2%), hanno riferito soltanto un dolore minimo o un leggero discomfort. Dei 223 casi, 4 sono stati positivi veri; 8 positivi falsi; 0 negativi falsi; 211 i negativi veri. È risultata quindi una sensibilità del 100% ed una specificità del 96,4%.

Conclusioni: dai dati della letteratura si evince come la maggior parte degli Autori abbia rivolto la propria attenzione, nel testare l'accuratezza delle varie metodiche diagnostiche, solo su donne con AUB, quindi sintomatiche. L'isteroscopia moderna "eseguibile in office", esame di 2° livello, per la sua affidabilità diagnostica, ha modificato radicalmente l'atteggiamento diagnostico nei confronti delle patologie endometriali, specie nei soggetti a rischio. Rimane ancora qualche limite, dovuto al fatto che alcune aree neoplastiche insospettabili non vengono sottoposte a prelievo mirato, motivo per cui diventa fondamentale la collaborazione diretta e immediata con l'anatomopatologo durante l'esame.

SUMMARY: Diagnostic value of hysteroscopy in office in the precocious diagnosis of endometrial cancer.

A. GIANNINOTO, G. INSOLIA, R. ZAPPALÀ, G. LOMBARDO, D. CARASTRO, L. BIONDO, G. ZIZZA

Objectives: first, to compare the clinical experience we gained from diagnostic hysteroscopy to literature outcomes, diagnostic affordability and acceptability of hysteroscopy "in office", with vaginoscopic way only; second, to compare the results of diagnostic accuracy of hysteroscopy resulting from histological outcomes which we had from multiple systematic aimed biopsies in the diagnosis of endometrial neoplastic pathologies and their precursors.

Method: in our Obstetrics and Gynecology Department, from June 2006 to July 2007, 223 women underwent hysteroscopy "in office". Each patient came to us either after having an echographia that showed an endometrial thickening, or even if asymptomatic, showed a suspected intracavity neofornative pathology; or because they had an abnormal uterine bleeding (AUB). During each video-hysteroscopy, we made multiple systematic aimed biopsies of suspected endometrial tissue. After that, each patient was given a scale to estimate the discomfort they might feel during the procedure.

Results: only 3 patients (1,4%) felt so much pain during hysteroscopy that the exam had to be stopped while 21 (9,4%) felt moderate pain during hysteroscopy. Instead for 87 patients (39%) the pain was acceptable, while 112 patients (50,2%) showed only light discomfort during the exam. Among the 223 patients, 4 were true positives for cancer; 8 were false positives; 0 were false negatives and 211 true negatives. Therefore, the results showed a sensitivity of 100% and a specificity of 96,4% of the hysteroscopy.

Conclusions: the literature outcomes showed that most authors brought their attention to test the accuracy of diagnostic methods only considering women with AUB, in other words only to symptomatic women. The latest hysteroscopy "done in office" (2 level diagnostic procedure) has radically changed the diagnostic attitude to endometrial pathologies, especially in patients at risk. However, one of its limits is that some neoplastic areas could escape an aimed biopsy because they seem harmless and unsuspectable. This is one of the reasons why a close and immediate cooperation with the anatomopathologist is necessary during the hysteroscopy.

KEY WORDS: Isteroscopia "in office" - Diagnosi precoce carcinoma endometriale - AUB.
Hysteroscopy "in office" - Precocious diagnosis endometrial cancer - AUB.

Premessa

L'adenocarcinoma dell'endometrio negli ultimi 10 anni ha subito un aumento di incidenza tale da essere considerato un tumore emergente in oncologia ginecologica. Nel mondo rappresenta il secondo tumore della sfera genitale femminile con circa 150.000 casi/anno. Negli Stati Uniti ogni anno vengono diagnosticati 36.100 nuovi casi e circa 6.300 donne muoiono di questa malattia (7). In Italia l'incidenza dell'adenocarcinoma dell'endometrio è del 5-6% dei tumori femminili, con circa 4-5.000 casi/anno e 1.700 decessi/anno attribuibili a tale neoplasia. Colpisce, prevalentemente, le donne in postmenopausa tra i 50 e i 70 anni. Si calcola che circa l'1-3% delle donne che raggiungono la menopausa possano essere colpite da tale tumore entro i 75 anni d'età. La neoplasia endometriale è considerata come un carcinoma relativamente benigno dato che nonostante l'aumento d'incidenza, il tasso di mortalità è notevolmente diminuito. Ciò sembra dovuto ai migliori standard diagnostici e terapeutici. La neoplasia si presenta, infatti, nella maggior parte dei casi in uno stato iniziale in cui la terapia chirurgica raggiunge tassi di sopravvivenza elevati, fino al 90%. L'oncologia ginecologica, grazie allo studio della fisiopatologia e della clinica dei tumori della sfera genitale, ha fatto notevoli progressi negli ultimi anni, ma il principio dominante dell'oncologia moderna resta sempre quello della diagnosi precoce, che ha come obiettivo l'individuazione dei tumori *in situ* o meglio le forme precancerose. Nonostante l'aumento del tasso di sopravvivenza a 5 anni (in molte statistiche vicino al 90%) il Ca dell'endometrio presenta in Italia un tasso di mortalità ancora del 5.1/100.000 donne, rispetto al 2.6/100.000 degli Stati Uniti (9).

Tra i fattori di rischio costituzionali associati ad una maggiore possibilità di sviluppare il cancro dell'endometrio, l'obesità, il diabete e l'ipertensione arteriosa, sono correlati ad una maggiore stimolazione estrogenica non bilanciata dall'azione del progesterone (Tab. 1) (6).

Il sintomo principale del carcinoma dell'endometrio è usualmente una *perdita ematica vaginale atipica* (AUB) in età postmenopausale, mentre molto più raramente decorre in maniera asintomatica. Altri sintomi possono essere la *leucorrea*, dovuta a fenomeni di congestione che si associano al tumore e talora a fatti di necrosi colliquativa che si verificano nelle vegetazioni neoplastiche - si tratta a volte di perdite bianco-giallastre maleodoranti; il *dolore* che spesso compare tardivamente e solo quando la neoplasia coinvolge organi pelvici o addominali (ad esempio sigma, intestino tenue, vescica e retto). In fase precoce si può avere una lieve sintomatologia dolorosa dovuta alla disten-

sione dell'utero provocata dal proliferare delle vegetazioni tumorali e dalle contrazioni uterine che questa distensione risveglia (8). Comunque bisogna considerare sempre con sospetto qualsiasi sanguinamento che compaia al di fuori del periodo mestruale (11). È solo nell'ultimo ventennio che con l'avvento dell'isteroscopia per opera di J. Hamou si è concretizzata la possibilità di osservare nei minimi particolari la cavità uterina e con questa la possibilità di prelevare in maniera diretta e selettiva microframmenti endometriali sospetti, per la tipizzazione istopatologica della lesione. L'isteroscopia, dal suo nascere, si è evoluta, al punto che oggi si riconoscono e definiscono tre generazioni di isteroscopi, la cui evoluzione, pur rimanendo integri gli obiettivi dell'osservazione e del prelievo mirato, è tesa al perfezionamento dell'affidabilità diagnostica e al miglioramento della compliance della donna, al punto che oggi viene considerata la più efficace arma di prevenzione per i tumori dell'endometrio (3). È una procedura che può essere puramente diagnostica e quindi eseguibile anche nell'ambulatorio del medico (1° livello), oppure per approntare delle terapie chirurgiche, variabili per importanza, allo scopo di risolvere soprattutto patologie neofornative dell'utero (2° e 3° livello). Attraverso l'ottica dell'isteroscopia è infatti possibile osservare l'interno della cavità uterina, in particolare l'endometrio, ed individuare alterazioni e patologie che sfuggono alla normale visita ginecologica e talvolta anche all'esame ecografico. Le più importanti indicazioni sono rappresentate dal sanguinamento anormale a qualunque età, ma che assume un particolare significato clinico nel periodo peri e post-menopausale. In questi casi l'isteroscopia è in grado di evidenziare con precisione la causa del sanguinamento. La biopsia endometriale mirata, ovvero il prelievo di una piccola parte di mucosa, per l'analisi istologica, serve a tipizzare la lesione dal punto di vista microscopico (10). Un'altra indicazione importante all'isteroscopia è l'in-

TABELLA 1 - FATTORI DI RISCHIO PER IL CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO (Modificata da Barakat et al.) (1).

FATTORI DI RISCHIO	AUMENTO DEL RISCHIO
Iipertensione	1,5 volte
Nulliparità	2 volte
Menopausa tardiva	2,4 volte
Diabete mellito	2,8 volte
Anovulazione	3 volte
Obesità	da 3 a 5 volte
Terapia estrogenica	9,5 volte

fertilità e la sterilità in cui l'esame isteroscopico, permettendo di esplorare il canale cervicale e la cavità uterina, può evidenziare patologie malformative o neoplastiche che impediscono o rendono comunque difficile il verificarsi della gravidanza o la sua evoluzione sino al termine. Per le applicazioni clinico-diagnostiche l'isteroscopia oggi è considerata una metodica strumentale insostituibile nella diagnosi clinica di tutte le patologie che interessano l'endocervice e l'endocavità uterina (5).

Pazienti e metodi

Scopo del nostro studio è quello di confrontare l'esperienza clinica da noi accumulata, nel campo della diagnostica isteroscopica, con i dati presenti in letteratura in termini di affidabilità diagnostica e accettabilità dell'isteroscopia "in office" con esclusivo approccio vaginoscopico, senza cioè ricorrere ad alcun tipo di anestesia (2). Ci proponiamo inoltre di confrontare i dati circa l'accuratezza diagnostica, per mezzo delle risposte istologiche che ci pervengono dalle sistematiche microbiopsie multiple mirate, riguardo la diagnosi delle patologie neoplastiche dell'endometrio e dei precursori. Lo studio, condotto in maniera prospettica, ha coinvolto 223 donne, afferenti al Servizio di Isteroscopia dell'Ambulatorio per la diagnosi e cura delle patologie dell'endometrio, della Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria del Policlinico di Catania, nel periodo compreso tra il mese di giugno 2006 e luglio 2007. Il range di età delle donne prese in osservazione è compreso tra 49 ed 80 anni, con una media di $58 \pm 3,6$. Tutte le pazienti sono giunte alla nostra osservazione od in seguito a diagnosi ecografica di ispessimento endometriale, o per sospetto di patologia neoplastica intracavitaria ed asintomatiche, o che riferivano perdite ematiche anomale (AUB). Tutti gli esami sono stati eseguiti in videoisteroscopia, non utilizzando lo speculum per visionare la portio, né pinze di Hegar per fissarne i movimenti; e non si è ricorso all'uso dell'anestesia generale e/o loco-regionale. È stato utilizzato un isteroscopio rigido dal diametro di 3,7 mm ed ottica a 30 gradi, equipaggiato con due camicie per il flusso continuo, entrambe a sezione ovale; di queste, quella esterna, provvista di un canale operativo per il passaggio di una micropinza per biopsia di tessuti o di microforbici da 5 Fr per il taglio di strutture tissutali da resecare e recuperare. Sono state effettuate sistematicamente registrazioni in S-VHS dei reperti morfo-isteroscopici, e le sequenze di frame video più esplicative di ogni esame sono state, sistematicamente, archiviate in formato video digitale MPG2, costituendo così parte integrante del database "Isteroscopia" in formato Access di Microsoft Office, insieme

ai dati anamnestici e clinici della paziente. Il video ci ha consentito di valutare, in modo differito ed unitamente all'anatomopatologo, gli aspetti morfoisteroscopici della diagnosi da noi formulata, mettendola in relazione a quella istopatologica fornitaci dalla biopsia mirata, da noi eseguita sistematicamente, anche in presenza di endometrio atrofico e spesso difficilmente prelevabile. L'isteroscopia "in office" è stata condotta con approccio vaginoscopico, tramite distensione della vagina con soluzione fisiologica. Introducendo l'isteroscopio attraverso l'orifizio uterino esterno (OUE) si attraversa, dietro visione diretta, il canale cervicale, consentendoci, nel contempo, la visualizzazione e la valutazione morfologica di eventuali patologie endocervicali esistenti; si supera, quindi, l'orifizio uterino interno (OUI), e si passa alla visualizzazione panoramica della cavità uterina. Si rende, così, possibile una dettagliata valutazione degli osti tubarici e dell'eventuale patologia intracavitaria, grazie ad una fontana di luce ai vapori di Xenon da 300 Watt, previa continua distensione e lavaggio della cavità uterina con soluzione fisiologica introdotta a pressione variabile tra 50 e 80 mm di Hg. Nel corso di ogni esame sono stati effettuati prelievi biopsici sistematici, multipli e mirati, in numero non inferiore a tre, del tessuto endometriale sospetto e delle zone morfologicamente ritenute a maggiore rischio. In 23 casi (10,3%) l'esame ha consentito anche un'immediata operatività, consentendo l'asportazione di polipi dell'endometrio; solo per 6 donne (2,7%) è stato necessario rinviare l'esame in sala operatoria e in narcosi, per stenosi invalicabile e inattraversabilità del canale cervicale. A tutte le pazienti è stato, infine, chiesto di valutare il discomfort provato nel corso dell'esame, secondo una scala analogico-visiva esibita e basata su cinque punti: 0 = nessun dolore; 1 = dolore lieve; 2 = dolore moderato; 3 = dolore forte; 4 = dolore intollerabile.

Risultati

Relativamente al dolore, l'indagine condotta ha messo in evidenza che soltanto 3 donne (1,4%) hanno riferito un dolore tale da non consentire la prosecuzione dell'esame (3-4/5) e 21 (9,4%) un dolore moderato-intenso (2-3/5), contro le 87 donne (39%) per le quali il dolore è rientrato nel range della sopportabilità (1/5) e le 112 pazienti (50,2%) che hanno riferito soltanto un dolore minimo o un leggero discomfort. Il tasso di fallimento complessivo dell'esame si è mantenuto al di sotto del 3% dei casi, rendendo l'esame impossibile in sede ambulatoriale e dovendolo rimandare in sala operatoria in soltanto 6 casi. In dettaglio, per 3 pazienti ciò si è verificato secondariamente ad una stenosi conglutinata dell'orifizio uterino esterno, con im-

penetrabilità del canale cervicale; mentre per i 3 restanti casi l'interruzione dell'esame si è resa necessaria per il raggiungimento di una soglia insopportabile del dolore. In 20 casi (8,9%), in considerazione di una marcata stenosi, si è reso necessario l'uso di forbici a lama fredda per la commissurotomia dell'orifizio uterino interno che ha consentito la prosecuzione dell'esame. In nessun caso si è fatto ricorso ad anestesia generale o loco-regionale.

La diagnosi morfoisteroscopica è stata di (Fig. 1):

- endometrio atrofico, 111 casi (49,8%);
- polipi endometriali ed altre patologie neoplastiche, 33 casi (14,8%);
- ipertrofia endometriale, 67 casi (30%), di cui: 40 casi (59,7%) tipica, 23 casi (34,3%) sospetta e 4 casi (6%) atipica;
- endometrio in riposo funzionale (atrofico), 12 casi (5,4%).

Tutti i prelievi biotipici mirati sono stati inviati per il confronto istopatologico, ed i risultati sono riportati nella Figura 2:

- atrofia endometriale, 118 casi (52,9%);
- iperplasia, 71 casi (31,8%) di cui: 45 casi (63,3%) semplice, 23 casi (32,4%) complessa e 3 casi (4,3%) atipica-cancro;
- fibrosi e fibromiomi, 25 casi (11,2%);
- polipi endometriali, 9 casi (4,1%).

Dei 223 casi, 4 sono risultati positivi veri; 8 positivi falsi; 0 negativi falsi; 211 i negativi veri. È risultata quindi una sensibilità del 100% ed una specificità del 96,4%.

Discussione e conclusioni

Di fronte al sospetto di una lesione endometriale iniziale, lo specialista incontra non poche difficoltà nel formulare la diagnosi e determinare la scelta terapeutica corretta. Il primo problema è sicuramente dato dalla diagnosi differenziale istologica fra iperplasia atipica e carcinoma ben differenziato. Queste lesioni formano un *continuum* morfologico e la loro individuazione, ancora oggi, si basa sulla valutazione soggettiva di criteri inesatti. Kurman e Norris (4) propongono vari criteri istologici per individuare la presenza o meno di invasione stromale, parametro che a livello endometriale risulta mal riconoscibile data l'assenza di una membrana basale. Inoltre dalla loro stessa esperienza, su casi con *curettaggio* preoperatorio negativo, risulta un 17% di pazienti con carcinoma endometriale dopo esame istologico post-operatorio. Non sono rari, in letteratura, casi con esame preoperatorio positivo ed esame post-operatorio negativo. Inutile sottolineare quali problematiche etiche, terapeutiche e medico-legali possono susseguire ad una diagnosi scorretta. Il secondo problema è dato dalla mancanza di informazione. Nella realtà clinica la prima condizione discriminante la realizzazione di un programma di prevenzione è la sensibilizzazione al problema, sia della popolazione sia della classe medica. Troppo spesso le donne, ignorando l'importanza che può avere una perdita ematica dai genitali (AUB), soprattutto in menopausa, si rivolgono allo specialista non al primo comparire del sintomo ma solo se questo si ripete, con grave ritardo sull'iter diagnostico. Ancora oggi molti medici davanti a pa-

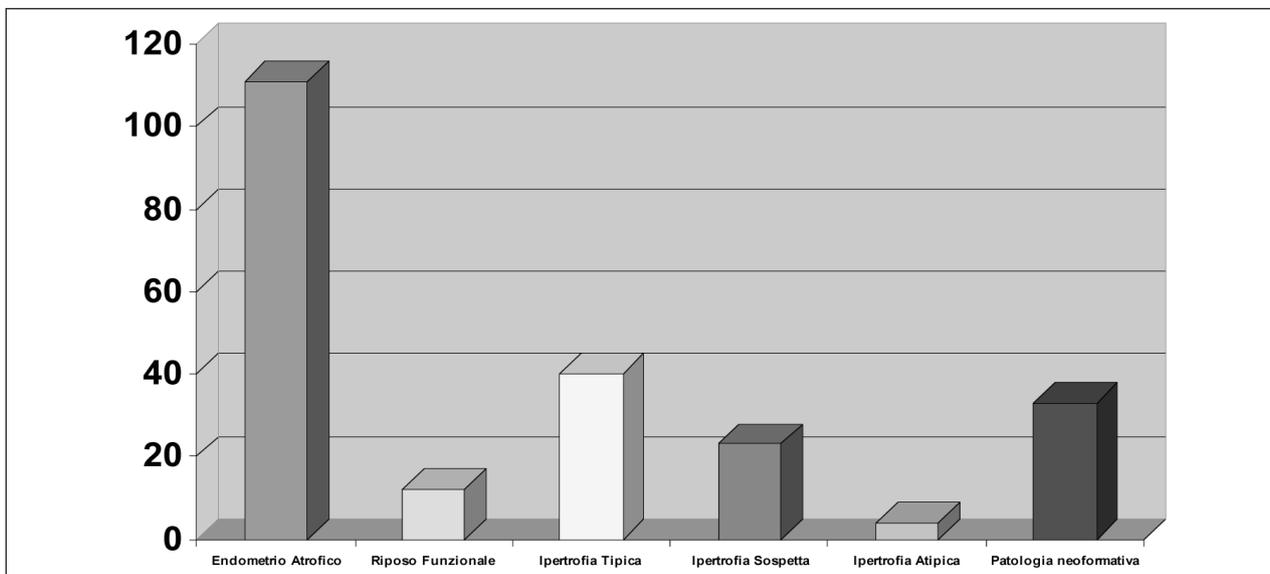


Fig. 1 - Diagnosi morfoisteroscopica.

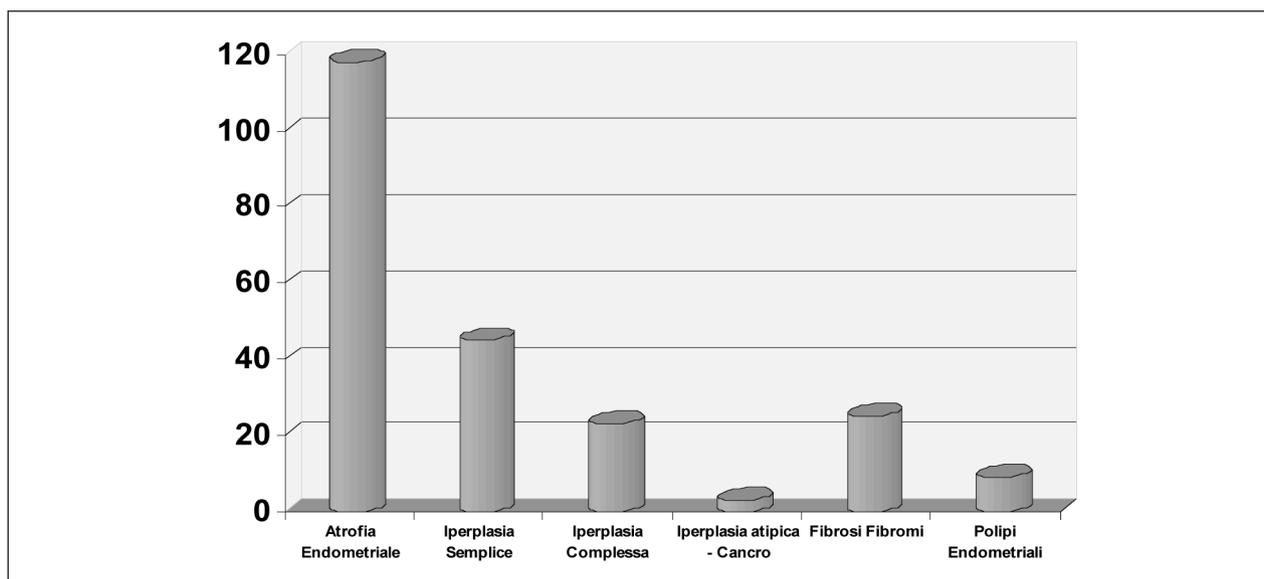


Fig. 2 - Distribuzione di frequenza della diagnosi istologica riportata su un campione di 223 donne sottoposte ad isteroscopia secondo Bettocchi, con approccio vaginoscopico.

zienti sintomatiche (AUB) iniziano subito una terapia ormonale, riservando l'approfondimento diagnostico solo in caso di fallimento terapeutico. Ulteriori incertezze derivano dall'affidabilità delle varie tecniche diagnostiche e dall'incapacità del mondo scientifico di organizzare seri programmi di screening o quantomeno di diagnosi precoce. Sappiamo, infatti, che l'importanza della prevenzione secondaria in oncologia ginecologica deriva dallo scarso successo della prevenzione primaria in termini di riduzione della morbilità e della mortalità per cancro e dalla constatazione che le terapie della malattia ormai clinicamente manifesta non riescono ad eliminarla definitivamente, ma soltanto a migliorarne la prognosi a distanza. La prevenzione secondaria ha il compito di individuare, quanto più precocemente, quei soggetti che andranno incontro alla patologia o ne sono già affetti in uno stato tanto iniziale da rendere i presidi terapeutici efficaci. Si può ragionevolmente concludere che non esistono i presupposti per poter effettuare un efficace programma di screening semplice ed adeguato, sul modello del Papanicolaou, per le displasie/neoplasie endometriali. Nonostante l'enorme mole di dati raccolti, inerenti la specificità e la sensibilità delle varie tecniche diagnostiche, nessuno di essi ha soddisfatto i criteri di test di screening adeguato. Il fatto che la perdita ematica dai genitali costituisce, in oltre il 90% dei casi, il primo sintomo di allarme, ha portato ad una sorta di immobilismo nel mondo scientifico e tecnologico. Dai dati della letteratura si evince come la maggior parte degli Autori abbia rivolto la propria attenzione, nel testare l'accuratezza delle varie metodiche diagnostiche, solo su

donne con AUB, effettuando in conclusione uno screening su donne sintomatiche. Un programma di screening, però, per avere una reale valenza in termini di prevenzione deve essere capace di prevenire il sintomo. Ciò che oggi si può più realisticamente fare è effettuare una corretta diagnosi precoce, selezionando donne sintomatiche a rischio da sottoporre ad indagini diagnostiche. Un gruppo di pazienti considerato a rischio è costituito da donne in perimenopausa e postmenopausa con metrorragia, la selezione deriva dalla nota associazione tra segno clinico e quadro istologico di iperplasia endometriale; se l'iperplasia è tipica, non costituisce patologia, se è atipica rappresenta una lesione precancerosa da trattare. Oggi abbiamo a disposizione tecniche diagnostiche che garantiscono un'elevata accuratezza diagnostica, ma il limite del mondo scientifico è di non aver ancora definito linee guida vincolanti che obblighino a seguire ben precisi iter diagnostici. L'impostazione di un protocollo diagnostico adeguato deve rispettare parametri quali: facile eseguibilità, efficacia diagnostica, costo contenuto e accettabilità per la donna. La rivalutazione critica del curettage e delle biopsie "a cielo coperto", la grande accuratezza diagnostica dell'isteroscopia associata a sistematico prelievo - bioptico, la capacità dell'ecografia transvaginale di selezionare le donne maggiormente a rischio, ci porta a concludere che la strategia ottimale per la valutazione dell'endometrio patologico non può che risultare dall'integrazione articolata delle tecniche diagnostiche. L'esame ecografico resta pur sempre l'esame per la prevenzione primaria, anche se l'isteroscopia moderna "eseguibile in office", esame di

2° livello, per la sua affidabilità diagnostica, ha modificato radicalmente l'atteggiamento diagnostico nei confronti delle patologie endometriali, specie nei soggetti a rischio. Rimane ancora qualche limite, dovuto al fatto che alcune aree neoplastiche insospettabili non vengano sottoposte a prelievo mirato, motivo per cui diventa fondamentale la collaborazione diretta e immediata con l'anatomopatologo durante l'esame. Si

spera sia auspicabile attuare tutto questo presso gli ambulatori di isteroscopia, grazie ad un normale collegamento online. In questa maniera l'anatomopatologo collaborerà con l'isteroscopista guidandolo, online, verso il prelievo di quelle aree che al suo occhio clinico appariranno sospette e meritevoli d'indagine e che invece potrebbero sfuggire all'occhio, se pur attempto, del ginecologo.

Bibliografia

1. BARAKAT RR, GRIGSBY PW, SABBATINI P, et al. *Corpus Epithelial Tumors*. In: Hoskins WJ, Perez LA, Young RC, et al., eds *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Raven 2000;9:19-59.
2. BETTOCCHI S, CECI O, DI VENERE R, et al. *Advanced operative office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 Fr. bipolar electrode*. Hum Reprod, 2002;17:2435-2438.
3. HAMOU J, SALAT-BAROUX J, SIEGLER AM. *Diagnosis and treatment of intrauterine adhesions by microhysteroscopy*. Fertil Steril, 1998;39:321-326.
4. KUNNAN RJ, KAMINSKI PF, NONIS HJ. *The behavior of endometrial hyperplasia*. Cancer; 1985;56:403.
5. LA SALA GB, MONTANARI R, DESSANTI L, et al. *The role of diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy in assisted reproductive technologies*. Fertil Steril, 2003;70:378-380.
6. LA VECCHIA C, FRANCESCHI S, TOGNINI G, et al. *Prognostic features of endometrial cancer in estrogen users and obese women*. Am.J. Obstet. Gynecol., 1982;144(4):387.
7. MARGARITI PA, SCAMBIA G. *Oncologia* vol. 5. 2, 2000 (Greenlee RT., Murray T., Bolden S., Wingo PA.: *Cancer statistics* 2000. Cancer J Clin 2000;50:7-33)
8. PESCIETTO G, DE CECCO L, PECORARI D, et al. *Ginecologia e Ostetricia* 2001;1(1):7-9; Società editrice Universo, Roma.
9. PICCOLI R, DI STEFANO M, RICCITELLO M, SANTORO MG, CAPODANNO M. III Divisione di Ginecologia ed Ostetricia, Università "Federico II", Napoli Centro "LASER-NET", Napoli.
10. SERDEN SP. *Diagnostic hysteroscopy to evaluate the cause of abnormal uterine bleeding*. Obstet Gynecol, 1997;176:492-493.
11. SOCIETÀ ITALIANA DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA (SIGO) DI LEO S, BENEDETTI PANICI PL, BOLIS PF, DI RE F, PECORELLI S, STIROLI C, HAMOU J, SALAT-BAROUX J, SIEGLER AM. *Diagnosis and treatment of intrauterine adhesions by microhysteroscopy*. Fertil Steril, 1998;39:321-326.