

FIGO - Sistema di classificazione (PALM-COEIN) delle cause di sanguinamento uterino anomalo in donne non gravide e in età riproduttiva

M.G. MUNRO^{1,2}, H.O.D. CRITCHLEY³, M.S. BRODER⁴, I.S. FRASER⁵

per il Gruppo di Lavoro FIGO sui Disordini Mestruali

¹ Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università della California, Los Angeles, USA

² Kaiser Permanente, Los Angeles Medical Center, Los Angeles, USA

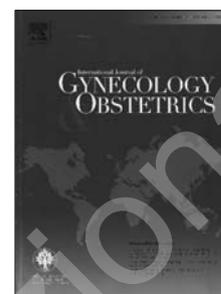
³ Centro di Biologia della Riproduzione, Università di Edimburgo, Queen's Medical Research Institute, Edimburgo, Regno Unito

⁴ Partnership for Health Analytic Research, Beverly Hills, USA

⁵ Università di Sydney, Istituto di Ricerca Materno-infantile "Regina Elisabetta II", Sydney, Australia

Int. J. of Gynecol. and Obstet. 113: 3-13, 2011
00020-7292/\$ - see front matter

©2011 International Federation of Gynaecology and Obstetrics



1. Introduzione

Diagnosi e gestione terapeutica dei sanguinamenti uterini anomali (*abnormal uterine bleeding*, AUB) in donne non gravide e in età riproduttiva sono rese più difficili sia da una terminologia confondente e di applicazione non univoca sia dall'assenza di metodi standardizzati di indagine e di classificazione delle numerose possibili cause (1, 2). Queste carenze rendono impossibili analisi su popolazioni omogenee di pazienti con AUB e difficile il confronto di studi realizzati da ricercatori o gruppi di ricerca diversi. L'apporto in tal senso delle meta-analisi è limitato e, in qualche caso, controproducente perché possono giungere a conclusioni non corrette. Di conseguenza, un sistema di nomenclatura e classificazione universalmente accettato appare un passo indispensabile per promuovere una ricerca fattiva e un'applicazione dei risultati alla pratica clinica *evidence-based*. L'elaborazione di un simile sistema è resa abbastanza complessa dal fatto che una serie di potenziali cause di AUB possono coesistere in un

determinato soggetto e molte altre patologie ben definibili, che spesso determinano o contribuiscono all'AUB, sono frequentemente asintomatiche. Di tutto ciò occorre tener conto nella messa a punto di un qualunque sistema di classificazione degli AUB clinicamente attendibile.

L'esperienza in ambito specialistico ginecologico con sistemi universali di nomenclatura e classificazione è contrastante. Per oltre 85 anni, il cancro del tratto genitale è stato classificato e stadato in accordo con quelli che sono conosciuti come i sistemi di stadiazione tumorale della *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). Tali sistemi, universalmente accettati, si sono dimostrati pratici e aiutano ricercatori e clinici nell'orientare la ricerca e nella definizione del trattamento e della prognosi (3). Quando necessario, questi sistemi sono stati modificati, secondo i principi della medicina basata sulle evidenze, da un comitato permanente che si riunisce con regolarità periodica.

Al contrario, il sistema di stadiazione dell'endometriosi dell'*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) ha avuto minor successo (4). Tale sistema, basato su una valutazione visiva laparoscopica dell'esten-

sione della malattia, è inficiato dalla complessità, dalla necessità comunque di una valutazione chirurgica e dall'assenza di qualsiasi significativa correlazione tra stadiazione visiva della patologia, da una parte, e sintomi, appropriato trattamento e prognosi, dall'altra. Un altro sistema che ha avuto giudizi contrastanti è il *Pelvic Organ Prolapse Quantification*, elaborato per i difetti del pavimento pelvico, che sembra avere una certa rilevanza clinica ma anche un livello di complessità che per la gran parte degli specialisti ne rende difficile l'utilizzo pratico (5). Alla luce di queste considerazioni, appare fondamentale sviluppare una nomenclatura e un sistema di classificazione che soddisfino le esigenze di ricerca ed insegnamento e le necessità della clinica, ma che siano anche praticabili.

Questo *report*, che raccoglie i contributi di un gruppo internazionale di clinici-ricercatori di 6 continenti e 17 paesi, propone un nuovo sistema di classificazione dell'AUB. Un sistema di nomenclatura dei sintomi è stato descritto in precedenti pubblicazioni che illustravano le conclusioni a riguardo dello stesso gruppo di esperti (6, 7).

2. Metodi

Il processo di elaborazione multistadio fa parte della metodologia descritta per la nomenclatura dei sintomi mestruali, che utilizza una versione modificata del metodo *Delphi RAND/UCLA*. Tale metodo è un processo di gruppo nominale strutturato per elicitarne un'opinione su argomenti ben definiti (8, 9). Un gruppo di esperti (*panel*) si confronta con una serie di "questioni" (*items*), su ciascuna esprimendo, in maniera anonima e indipendente, un giudizio mediante una scala numerica. I punteggi aggregati vengono quindi resi noti all'intero gruppo e rivalutati in incontri faccia a faccia. Dopo la discussione, gli esperti assegnano un nuovo punteggio (*re-rating*) a ciascun *item*. La metodologia è stata ampiamente utilizzata per l'elaborazione di linee guida e le linee guida elaborate con questo metodo si sono dimostrate affidabili e correlate a un miglioramento dei risultati clinici (10).

L'obiettivo del nostro Gruppo era la messa a punto di un sistema di classificazione pragmatico condiviso, basato su una nomenclatura standardizzata, che potesse essere utilizzato in tutto il mondo da ricercatori e clinici impegnati nello studio e nel trattamento delle donne con AUB in età riproduttiva. Gli esperti sono stati selezionati come rappresentativi della comunità internazionale di ginecologi, endocrinologi della riproduzione e altri clinici e ricercatori, facendo particolare attenzione a includere nel *Panel* specialisti di paesi sia ad alto reddito che a basso reddito. Sono stati coinvolti sia ginecologi impegnati a tempo pieno nell'attività

clinica sia altri con un orientamento prioritariamente clinico ma anche di ricerca.

Abbiamo iniziato sviluppando un modello concettuale degli elementi fondamentali per la diagnosi di AUB e abbiamo quindi messo a punto un'indagine conoscitiva per elicitarne le opinioni degli esperti del *panel* sulla classificazione. Il sondaggio chiedeva anche di assegnare un punteggio di valore a una serie di strumenti diagnostici e di tecniche per la determinazione delle cause di AUB. Gli esperti sono stati invitati a completare l'indagine prima del primo incontro faccia a faccia. I risultati sono stati tabulati come percentuali di soggetti che hanno risposto al sondaggio dando una specifica risposta e come esistenza di una "concordanza di giudizio" tra di essi. La maggioranza degli *items* erano valutabili su una scala a 4 punti e si è definita "concordanza" la situazione in cui almeno l'80% di coloro che avevano risposto al sondaggio classificava l'*item* con 1 e 2 o 3 e 4. Ad esempio, se la scala di punteggio era 1 = in totale disaccordo, 2 = in disaccordo, 3 = d'accordo, 4 = pienamente d'accordo, era necessario che almeno l'80% degli esperti avesse risposto "in disaccordo" (ovvero 1 o 2) o "d'accordo" (ovvero 3 o 4) per poter affermare che vi era comunque una "concordanza di giudizio", rispettivamente favorevole o sfavorevole, per quell'*item*. I risultati sono riportati come media delle risposte (es., 3,2).

Gli esperti del *Panel* si sono incontrati di persona, per oltre due giorni, a Washington (USA), per discutere i risultati dell'indagine conoscitiva e lavorare a un accordo internazionale sulla classificazione delle diagnosi correlate all'AUB. Le risposte aggregate del sondaggio sono state ridiscusse in una sessione plenaria con tutti i partecipanti al *Meeting*, e ulteriormente in piccoli gruppi dedicati ad aspetti particolari classificativi e di terminologia.

Dopo ampia discussione, i gruppi ristretti hanno identificato aree di accordo e di disaccordo, da cui si è partiti per elaborare nuove domande per una nuova indagine conoscitiva. Il sondaggio modificato è stato quindi somministrato – con voto elettronico – a tutti i partecipanti in sessione plenaria. In questo secondo *round*, sono stati identificati due livelli di "concordanza di giudizio". Gli esperti del *Panel* sono stati considerati concordi sul giudizio su un determinato *item* se le valutazioni soddisfacevano i criteri originari ($\geq 80\%$ delle risposte erano 1 e 2 o 3 e 4). Sono stati considerati invece "unanimente concordi" su un *item*, se tutti ne avevano dato una valutazione di 1 e 2 o 3 e 4 (ad esempio, il 100% di coloro che rispondevano avevano scelto il valore 4, "pienamente d'accordo", o 3, "d'accordo"). Successivamente al *Meeting* faccia a faccia, il Comitato Scientifico del Gruppo ha integrato e organizzato i temi in un sistema unificato e ne ha quindi distribuito la bozza a tutti i membri del Grup-

po per commenti e approvazione. I punti ancora in discussione sono stati oggetto di un'ulteriore valutazione mediante un breve questionario tipo *Delphi*. È stata approntata e revisionata una bozza finale del sistema, distribuita per eventuali commenti e quindi discussa in un *face-to-face meeting* svoltosi nell'ambito del Congresso Mondiale FIGO 2009 di Cape Town, in Sudafrica. Dopo modifiche minori, il sistema è stato presentato a un gruppo di oltre 700 partecipanti al Congresso, 250 dei quali hanno dato il loro *feedback*, in maniera anonima, mediante un sistema elettronico a tastiera. Una versione preliminare del sistema di classificazione è stata pubblicata nel volume *Abnormal Uterine Bleeding* (11).

Durante tutto il processo di elaborazione, l'idea guida è stata quella di creare un documento 'vivo' e insieme un sistema di analisi periodica e di opportune modifiche/revisioni.

3. Risultati

3.1. Risultati del processo di valutazione (*rating*)

I risultati del processo di revisione della nomenclatura sono stati pubblicati in precedenza (6, 7). Vi è stato accordo nel Gruppo di lavoro nel non limitare la definizione di AUB al solo sanguinamento mestruale anomalo per quantità (eccessivamente abbondante o *abnormally heavy*, in inglese – *N.d.T.*) ma di estenderla al sanguinamento anomalo nei tempi (*timing* - 27/28, con "concordanza di giudizio" al 96.4%) – una precisazione che è stato ritenuto necessario includere nel sistema di classificazione.

Quasi all'unanimità (29/31, 93.5%) i componenti del Gruppo di lavoro hanno concordato che l'espressione "sanguinamento uterino disfunzionale" (*dysfunctional uterine bleeding*, DUB) debba essere abbandonata. Vi è stato un accordo generale (26/30, 86.7%) sul fatto che sanguinamenti anomali associati a patologia del tratto genitale distale debbano essere definiti come "anomalo sanguinamento dal tratto genitale", ma poiché essi non rientrano nell'ambito degli AUB propriamente detti non dovrebbero essere inclusi nel sistema di classificazione.

Al Congresso di Cape Town, 215 su 237 (90.7%) partecipanti che hanno risposto alla specifica domanda concordavano che "AUB" è un termine onnicomprensivo adeguato per riferirsi al sintomo "sanguinamento mestruale alterato". Rispettivamente, 96/141 (68.1%) e 171/223 (76.7%) si sono dichiarati favorevoli alla proposta che i termini "menorragia" e "DUB" siano abbandonati. Infine, 198/237 (83.5%) si sono dichiarati d'accordo a che l'espressione "*heavy menstrual bleeding*" (HMB) sostituisca il termine "menor-

ragia" per definire il sintomo "sanguinamento mestruale eccessivo".

I membri del Gruppo di lavoro hanno stabilito di comprendere nel sistema di classificazione le seguenti cause generali di sanguinamento: 1) disordini primitivi dell'endometrio, che più spesso si manifestano come alterazioni locali dell'emostasi, ma che includono altre entità patologiche, quali un'alterata vasculogenesi o anomalie della risposta infiammatoria locale; 2) polipi endometriali; 3) leiomiomi (fibroidi); 4) adenomiosi; 5) disordini della funzionalità ovarica; 6) disordini sistemici dell'emostasi, che potrebbero essere altrimenti denominati coagulopatie; 7) lesioni preneoplastiche e neoplastiche; 8) cause iatrogeniche, come ad esempio la somministrazione di steroidi gonadici; 9) altre lesioni locali o patologie sistemiche che possono essere cause rare di AUB (ad esempio, malformazioni artero-venose e ipertrofia del miometrio) o altre ancora che a volte possono determinare sanguinamento anomalo (ad esempio, endometriosi). Si è ritenuto che la dettagliata elencazione di patologie e condizioni precancerose e cancerose – compresi iperplasia e carcinoma endometriali, oltre ai sarcomi di endometrio e miometrio – andasse oltre gli scopi del sistema classificatorio, anche perché già esistono classificazioni di queste entità patologiche (12, 13). Esse sono state pertanto comprese in una categoria principale, ma il loro dettaglio è stato lasciato ai sistemi di classificazione, *grading* e *stadiation* delle singole specifiche patologie.

Dal sondaggio dei partecipanti al Congresso di Cape Town (14), è risultato che 96 su 141 (68.1%) erano favorevoli alla proposta che i termini "coagulopatia", "disfunzione endometriale" e "disordini ovulatori" sostituissero l'insieme delle alterazioni precedentemente comprese nel termine "DUB", che va accantonato (15).

A Washington (USA), c'è stato un accordo generale (1-4) nell'includere tra le procedure per la diagnosi e la ricerca della causa dell'AUB i seguenti accertamenti (punteggi medi): durata del flusso (3.32); determinazione di emoglobina e/o ematocrito (3.26); studio ultrasonografico dell'utero per la dimostrazione di miomi (3.28); studio della cavità endometriale con una qualsiasi metodologia (3.44); indagini per accertare la presenza di coagulopatie (3.14). Attraverso un altro processo di decisione consensuale (*agreement process*), realizzato nel 2004 e co-presieduto dagli stessi membri di questo processo, si era stabilito che per lo *screening* dei disordini sistemici dell'emostasi (coagulopatie) si dovrebbe far ricorso ad un'anamnesi strutturata (16).

Poiché si è ritenuto importante far sì che il sistema fosse applicabile e praticabile nelle diverse realtà sanitarie di tutto il mondo, è stato chiesto ai membri del gruppo di lavoro di stimare in qualche modo la facilità

o la difficoltà di alcune valutazioni. Più dell'80% ha concluso che le seguenti sono risultate "per nulla difficili" o soltanto "un po' difficili" (premessa la possibilità di aver accesso alle moderne tecnologie diagnostiche di base): predicibilità, durata e quantità del flusso; presenza di adenomiosi moderata o grave, accertata con ecografia transvaginale (*transvaginal ultrasound*, TVUS); presenza di leiomiomi, accertata con isteroscopia o ultrasonografia (compresa sonoisterografia a infusione salina - *saline infusion sonography*, SIS); disordini sistemici dell'emostasi, diagnosticati mediante uno dei tanti metodi disponibili; ovulazione; determinazione di emoglobina e/o ematocrito.

3.2. AUB acuto, cronico e intermestruale

Si è evidenziato che la letteratura disponibile non distingue formalmente tra AUB acuto e cronico in donne non in gravidanza. Il Gruppo di lavoro che ha partecipato al Congresso di Cape Town del 2009 ha raccomandato di definire AUB cronico il sanguinamento dal corpo uterino anomalo per quantità, regolarità e/o tempi (*timing*) e che si sia manifestato per la maggior parte degli ultimi 6 mesi. L'AUB cronico potrebbe non richiedere, a giudizio del medico, un intervento immediato.

L'AUB acuto è stato invece definito come un episodio di sanguinamento *heavy* che, sempre a giudizio del medico, è di quantità sufficiente a imporre un intervento immediato per prevenire ulteriori perdite di sangue (17,18). L'AUB acuto può presentarsi nel contesto di un preesistente AUB cronico o manifestarsi in assenza di una storia specifica. Le donne in età riproduttiva con AUB acuto necessitano dunque di un intervento immediato, ma il loro *follow-up* è in larga parte condizionato da un'eventuale patologia cronica sottostante che imponga accertamenti e cure continuative.

Il sanguinamento intermestruale (*intermenstrual bleeding*, IMB) si manifesta tra mestruazioni ben definite, cicliche e predicibili. Questo sanguinamento può verificarsi in un momento qualsiasi o, anch'esso in maniera predicibile, nello stesso giorno di ogni ciclo. Questa definizione è destinata a sostituire il termine "metrorragia", che è tra quelli che il gruppo di lavoro raccomanda siano abbandonati.

4. Sistema di classificazione proposto

Il sistema base (*core*) di classificazione è presentato nella Figura 1. Le categorie sono state definite tenendo conto delle raccomandazioni del Gruppo di lavoro precedentemente descritte; ciascuna categoria è stata concepita per facilitare l'elaborazione di sistemi di sottoclassificazione, se necessario. È stato prevedibile che

le sezioni principali del sistema saranno utilizzate nell'ambito dell'assistenza primaria e che le sottoclassificazioni avranno una rilevanza maggiore a livello specialistico e di ricerca. Il sistema è stato approvato dall'*Executive Board* della FIGO come un sistema di classificazione ufficiale della Federazione.

Nove sono le categorie principali di AUB, elencate secondo l'acronimo PALM-COEIN (pronuncia "*pahm-koin*"): *polipo*; *adenomiosi*; *leiomioma*; *malignità e iperplasia* (Si è preferito tradurre '*malignancy*' con '*malignità*' per mantenere il facile riconoscimento dell'acronimo - *N.d.T.*); *coagulopatia*; *disfunzione ovulatoria*; *endometriale*; *iatrogenico*; *non ancora classificato*. In generale, le componenti del sottoinsieme PALM sono entità discrete (strutturali) che possono essere "visivamente misurate" con tecniche di *imaging* o istopatologiche, mentre il sottoinsieme COEIN si riferisce a entità non strutturali che non possono essere accertate con l'*imaging* o l'istopatologia.

Il termine "DUB", già utilizzato come diagnosi nei casi in cui non era possibile identificare una ben definita causa strutturale, locale o sistemica, di AUB, non è compreso nel sistema di classificazione e, secondo l'accordo raggiunto, dovrebbe essere abbandonato (6, 7). Le donne che rientrano in questa definizione hanno di regola una o più delle seguenti patologie: *coagulopatia*, *disordine dell'ovulazione*, *disordine endometriale primitivo*; quest'ultimo è molto spesso un'alterazione primaria o secondaria dell'emostasi locale.

Il sanguinamento uterino anomalo associato all'impiego di steroidi gonadici esogeni, di dispositivi o sistemi intrauterini o di altri agenti terapeutici locali o sistemici è classificato come "iatrogenico". La categoria "non ancora classificato" è stata creata per comprendere entità di raro riscontro o mal definite. Per il gruppo "malignità e iperplasia", si propone che lesioni cancerose e precancerose (ad esempio, iperplasia endometriale atipica, carcinoma endometriale e leiomiomasarcoma) siano comprese in questa categoria principale ma siano ulteriormente caratterizzate facendo ricorso ai sistemi di classificazione e di stadiazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e della FIGO (12,13).

Il sistema proposto è stato elaborato tenendo presente che ogni paziente può soffrire di una o più patologie che possono essere causa o concorrere alla comparsa di AUB e che entità patologiche ben definibili, quali l'adenomiosi, i leiomiomi e i polipi endocervicali/endometriali, spesso sono asintomatiche e, pertanto, non sono responsabili dei sintomi.

4.1. Polipo (AUB-P)

L'inclusione nel sistema di classificazione di polipi endometriali ed endocervicali è stata un po' controver-

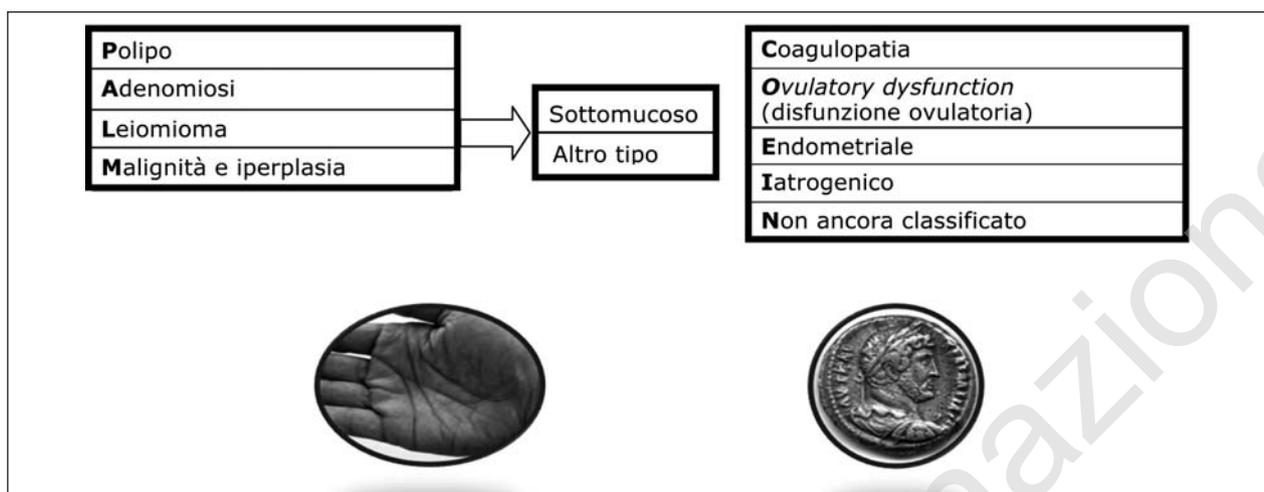


Fig. 1. Sistema di classificazione di base. Il sistema base comprende 4 categorie definite secondo criteri strutturali visivamente obiettivabili (PALM: polipo; adenomiosi; leiomioma; malignità e iperplasia – Si è preferito tradurre ‘malignancy’ con ‘malignità’ per mantenere il facile riconoscimento dell’acronimo. *N.d.T.*), altre 4 categorie non correlate ad alterazioni strutturali (COEN: coagulopatia; disfunzione ovarica - In inglese, *ovulatory dysfunction. N.d.T.*; endometriale; iatrogenico) e, infine, una categoria per entità patologiche non ancora classificate (*not yet classified, N*). Nella categoria “leiomioma” (L) si distinguono pazienti con almeno un leiomioma sottomucoso (L_{sm}) e pazienti con miomi che non interessano la cavità endometriale (L_o – “O” sta per “others”, ovvero “altri tipi”, cioè pazienti con leiomiomi non sottomucosi. *N.d.T.*).

sa. Queste proliferazioni epiteliali mostrano una componente variabile di tessuto connettivo, fibromuscolare, ghiandolare e vascolare e sono spesso asintomatiche, tuttavia è in genere accettato che almeno alcune di esse contribuiscano alla genesi dell’AUB (19). Le lesioni sono di regola benigne ma una piccola minoranza può mostrare aspetti atipici o maligni (20, 21). Nel sistema base di classificazione i polipi sono categorizzati come presenti o assenti, sulla base dell’*imaging* ultrasonografico e/o isteroscopico, con o senza studio istopatologico. Anche se non vi è alcuna distinzione per quanto riguarda dimensioni o numero dei polipi, è verosimilmente importante escludere da questa categoria l’endometrio polipoide, che potrebbe essere espressione di una variabilità nell’ambito della normalità.

La categoria P ha una sottoclassificazione da utilizzare in ambito clinico e di ricerca e che include una combinazione di variabili, quali dimensioni, localizzazione, numero, aspetto macroscopico e caratteristiche istopatologiche dei polipi. Allo stato attuale, singoli clinici e ricercatori potrebbero integrare queste informazioni, se appropriate, nei loro sistemi personali di raccolta dati.

4.2. Adenomiosi (AUB-A)

La correlazione tra adenomiosi e comparsa di AUB non è chiara e ciò rafforza l’opinione di chi sostiene la necessità di ulteriori più approfondite ricerche (22). Le stime della prevalenza dell’adenomiosi sono estremamente variabili, oscillando dal 5% al 70% (23) – un dato che è probabilmente legato, almeno in parte, alla

difficoltà dei criteri diagnostici istopatologici. In passato questi criteri si sono generalmente basati sulla valutazione istopatologica, sul pezzo di isterectomia, della profondità di invasione di “tessuto endometriale” oltre l’interfaccia endometrio-miometrio, ovvero nel miometrio. Si tratta di un criterio estremamente variabile (23); inoltre, la possibilità della diagnosi di adenomiosi unicamente sul pezzo operatorio rende questo approccio di limitato valore nell’ambito di un sistema clinico di classificazione. Tuttavia, poiché esistono criteri diagnostici basati sull’*imaging* ultrasonografico (24) e di risonanza magnetica (*magnetic resonance imaging, MRI*) (25, 26), l’adenomiosi è stata inclusa nel sistema di classificazione proposto.

Constate le diffuse limitazioni di accesso delle donne all’MRI, si è proposto che nel sistema di classificazione PALM-COEIN i criteri sonografici di adenomiosi siano i requisiti minimi per porre diagnosi della malattia nel singolo soggetto (27). Il quadro sonografico di adenomiosi si caratterizza per la netta presenza nel miometrio di tessuto endometriale eterotopico e per l’ipertrofia relativa del miometrio. Problematrice da affrontare in un sistema, come questo proposto, basato sull’*imaging* sono l’esatta definizione dei criteri ultrasonografici minimi di diagnosi, le differenziazioni tra malattia diffusa e malattia focale (o multifocale) e se sia possibile introdurre in questo momento parametri “metrici” di valutazione quantitativa del volume o dell’estensione della malattia.

Come nel caso di polipi e leiomiomi, l’adenomiosi è una patologia che ammette un proprio sistema di sottoclassificazione (28), ed è evidente pertanto l’opportunità di un’iniziativa per la standardizzazione sia

delle metodiche di *imaging* che di quelle istopatologiche.

4.3. Leiomioma (AUB-L)

I tumori fibromuscolari benigni del miometrio sono conosciuti con differenti nomi, quali "leiomioma", "mioma" e, di uso frequente, "fibroide" (o anche "fibroma" – *N.d.T.*). È generalmente accettato che "leiomioma" sia il termine più appropriato ed è per questo che è stato scelto in questo sistema di classificazione. La prevalenza di queste lesioni - fino al 70% in donne caucasiche e all'80% in donne con ascendenza africana (29) - e la loro estrema variabilità, nello stesso soggetto, per dimensioni e localizzazione (sottoendometriale, intramurale, sottosierosa, anche in combinazione), oltre che per numero, impongono che siano comprese in una categoria distinta nel sistema di classificazione. Come per i polipi e l'adenomiosi, molti leiomiomi sono asintomatici e spesso la loro presenza non

è la causa dell'AUB. Inoltre, i leiomiomi hanno una velocità di crescita molto variabile, anche nella stessa donna (30).

Nell'elaborare un sistema di classificazione, sono state dunque affrontate diverse questioni, quali: i rapporti del leiomioma con endometrio e sierosa; la localizzazione nell'utero del leiomioma (segmento prossimale o superiore, segmento distale o inferiore; cervice uterina, anteriore, posteriore, laterale); le dimensioni delle lesioni; il numero delle lesioni; sistemi di classificazione dei leiomiomi già esistenti (31).

Oltre a un sistema primario di classificazione dei leiomiomi, se ne propongono uno secondario ed uno terziario, che hanno potenziali implicazioni pratiche, ma che potrebbero essere utili anche nell'ambito della ricerca clinica (Fig. 2).

Il sistema primario riflette soltanto la presenza o assenza di 1 o più leiomiomi, indipendentemente da localizzazione, numero e dimensioni. Si propone che criterio sufficiente per determinare la presenza di leiomiomi

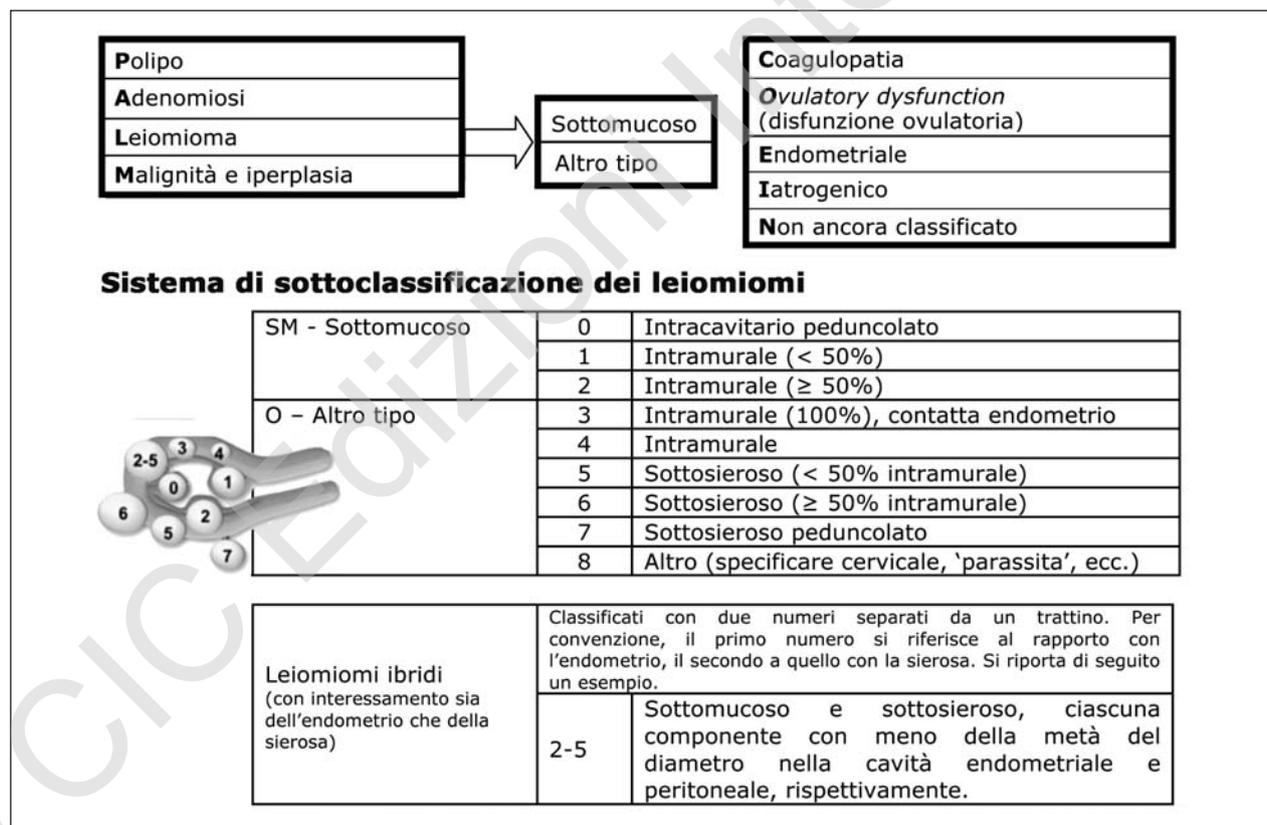


Fig. 2. Sistema di classificazione comprensivo della sottoclassificazione dei leiomiomi. Il sistema che include la classificazione terziaria dei leiomiomi distingue le diverse categorie del gruppo sottomucoso (SM), così come proposto da Wamsteker et al. (31), e ne aggiunge altre per le lesioni intramurali, sottosierose e transmurali. Le lesioni intracavitarie sono quelle connesse all'endometrio da un stretto peduncolo e sono classificate come tipo 0, mentre per classificare il leiomioma di tipo 1 o 2 è necessario che parte della lesione sia intramurale (meno del 50% nel tipo 1, almeno il 50% nel tipo 2). Le lesioni di tipo 3 sono completamente extracavitarie ma prendono contatto con l'endometrio. Le lesioni di tipo 4 sono i leiomiomi intramurali, interamente confinati nel miometrio, senza estensione alla superficie endometriale o alla sierosa. I leiomiomi sottosierosi (tipi 5-7) sono l'immagine speculare dei leiomiomi sottomucosi, con il tipo 5 per almeno il 50% intramurale, il tipo 6 per meno del 50% e il tipo 7 connesso alla sierosa da un peduncolo. Le lesioni transmurali vanno classificate a seconda del loro rapporto sia con l'endometrio che con la superficie sierosa. Si annoterà per primo il rapporto con l'endometrio, quindi quello con la sierosa (ad esempio, 2-3). Un'ulteriore categoria, tipo 8, è riservata ai leiomiomi che non hanno nulla a che fare con l'endometrio, ovvero le lesioni cervicali, quelle nel contesto dei legamenti rotondi o larghi e non in connessione diretta con l'utero e altre lesioni cosiddette 'parassite'.

miomi sia il solo esame ecografico dimostrativo dell'esistenza di una o più di queste lesioni.

Nel sistema secondario si chiede al medico di distinguere i leiomiomi che protrudono nella cavità uterina (sottomucosi, SM) dagli altri (O, *others*); generalmente si ritiene infatti che le lesioni sottomucose più facilmente possano concorrere alla comparsa di AUB.

Il sistema di classificazione terziario nasce dallo schema per i leiomiomi sottoendometriali o sottomucosi originariamente proposto da Wamsteker et al. (31) e successivamente adottato dall' *European Society for Human Reproduction and Embryology* (ESHRE). Lo schema è utilizzato in tutto il mondo da oltre 15 anni ed è stato considerato importante per l'elaborazione del presente sistema di classificazione. Infatti, il sistema PALM-COEIN include la categorizzazione dei leiomiomi sottosierosi e intramurali, oltre a una nuova categoria che comprende un altro tipo di lesioni come le lesioni "parassite", cioè quelle che hanno perso la connessione con l'utero dopo il consolidamento di un apporto ematico da altra fonte. Se un leiomioma coinvolge e deforma sia endometrio che sierosa, lo si categorizza prima per i suoi rapporti con l'endometrio e quindi per quelli con la sierosa, indicandolo con due valori separati da un trattino. Si ritiene che questa classificazione terziaria possa essere molto utile per i ricercatori, ma è possibile che i clinici, in particolare quelli che eseguono miomectomie resettoscopiche, la possano immediatamente utilizzare nella pratica comune.

Sono stati presi in considerazione, ma non ancora inclusi nel sistema di classificazione, le dimensioni dell'utero (settimane di gestazione) e/o il suo singolo massimo diametro, la localizzazione (ad esempio, fondo, segmento distale o cervice) e il numero stimato di leiomiomi. Clinici e ricercatori sono liberi di integrare questi dati nei loro sistemi di raccolta e archiviazione. Per esempio, si potrebbe scegliere di categorizzare un singolo leiomioma o di procedere a una classificazione dettagliata, comprese le dimensioni come il diametro medio o il volume, di ogni singolo leiomioma uterino identificato.

4.4. Malignità e iperplasia (AUB-M)

Anche se relativamente poco comuni, iperplasia atipica e tumori sono importanti cause potenziali di AUB ovvero possono essere lesioni associate ad AUB e vanno presi in considerazione praticamente in quasi tutte le donne in età riproduttiva. Il presente sistema di classificazione non è stato elaborato per sostituire quelli di OMS e FIGO specifici per la categorizzazione di iperplasia e neoplasia dell'endometrio (12,13). Pertanto, se in corso di accertamenti in donne in età riproduttiva con AUB si identifica un'iperplasia precancerosa o una lesione maligna, il sanguinamento va clas-

sificato come AUB-M e quindi sottoclassificato sulla base dell'appropriato sistema OMS o FIGO.

4.5. Coagulopatia (AUB-C)

Il termine "coagulopatia" si riferisce allo spettro dei disordini sistemici della coagulazione che possono associarsi ad AUB. Evidenze di alta qualità dimostrano che circa il 13% delle donne con HMB ha un disordine sistemico dell'emostasi biochimicamente rilevabile, più spesso la malattia di von Willebrand (32). Tuttavia non è chiaro con che frequenza queste anomalie causino o contribuiscano all'insorgenza di AUB, né quanto spesso restino alterazioni biochimiche asintomatiche o minimamente sintomatiche. Appare comunque importante che questi disordini siano tenuti in considerazione, sia perché probabilmente concorrono in alcuni casi di AUB, sia perché le evidenze indicano che relativamente pochi medici valutano la possibilità di disordini sistemici della coagulazione nella diagnosi differenziale in donne con (HMB) (33).

Per alcune donne in età riproduttiva una terapia anticoagulante cronica è un trattamento necessario e salva-vita, che può tuttavia esitare in un evento avverso come un AUB, molto spesso un HMB. Anche se in questi casi l'AUB può essere considerato a ragione iatrogenico e come tale classificato, il Gruppo di lavoro ha concluso che è più corretto classificare queste donne come affette da una coagulopatia (AUB/HMB-C).

4.6. Disfunzione ovulatoria (AUB-O)

La disfunzione ovulatoria può concorrere alla genesi di AUB, che in genere è imprevedibile nel *timing* e variabile nella quantità del flusso; in qualche caso si manifesta come HMB (34). In alcuni paesi, negli Stati Uniti in particolare ma non solo, i disturbi ovulatori rappresentano la gran parte dei casi compresi nel termine ormai abbandonato di "DUB". I disordini dell'ovulazione possono manifestarsi con uno spettro di alterazioni mestruali, dall'amenorrea a sanguinamenti non frequenti e di quantità molto scarsa, fino a HMB di estrema gravità che richiedono un trattamento medico o chirurgico. Alcune di queste manifestazioni sono correlate all'assenza di una regolare produzione ciclica di progesterone da parte del corpo luteo (con un ritmo di 22-35 giorni), ma in un'età riproduttiva più avanzata possono essere dovute a ovulazioni "disturbate" definite come "eventi luteali fuori fase o asincroni" (*luteal out-of-phase*, LOOP – *N.d.T*) (34,35).

Anche se per la gran parte dei disordini ovulatori l'eziologia resta indefinita, molti possono essere riferiti a endocrinopatie (ad esempio, sindrome dell'ovaio policistico, ipotiroidismo, iperprolattinemia, stress psichico, obesità, anoressia, perdita di peso o attività fisi-

ca estrema come la preparazione atletica ad alti livelli). In alcuni casi il disturbo può essere iatrogenico, dovuto a steroidi gonadici esogeni o a farmaci che interferiscono con il metabolismo della dopamina come le fenotiazine e gli antidepressivi triciclici. È noto inoltre che disordini ovulatori non spiegabili spesso si manifestano nelle fasi estreme dell'età riproduttiva, ovvero nell'adolescenza e nella transizione menopausale.

4.7. Endometriale (AUB-E)

Quando l'AUB si manifesta in corso di un sanguinamento mestruale prevedibile e ritmico, tipico di cicli ovulatori, e soprattutto quando non è possibile identificarne altre cause, il meccanismo è verosimilmente un disordine primario dell'endometrio. Se il sintomo è un HMB, potrebbe esserci un disordine primario dei meccanismi locali di autoregolazione dell'"emostasi" endometriale. Evidenze di alta qualità hanno dimostrato infatti deficit della produzione locale di vasocostrittori, come l'endotelina-1 e la prostaglandina $F_{2\alpha}$, e/o lisi accelerata dei coaguli endometriali per eccessiva produzione di attivatore del plasminogeno (36), con associato incremento della liberazione locale di sostanze che inducono vasodilatazione, quali la prostaglandina E_2 e la prostaciclina (I_2) (37, 38). Nonostante queste evidenze, alcune disponibili da oltre 20 anni, non esistono attualmente test di impiego clinico per la diagnosi di queste anomalie.

Esistono invece altri disordini primari dell'endometrio che di per sé non determinano HMB, ma possono essere causa di IMB o sanguinamento prolungato; quest'ultimo può essere una manifestazione di deficit dei meccanismi molecolari della riparazione endometriale. Si tratta comunque di alterazioni che possono essere dovute a: infiammazione o infezione endometriale; anomalie della risposta infiammatoria locale; vasculogenesi endometriale aberrante. Il ruolo delle infezioni e di altri processi infiammatori locali nella genesi di AUB non è tuttavia ben definito ed a volte è reso più confuso dalla normale presenza nell'endometrio di cellule infiammatorie. Studi retrospettivi in donne con endometrite cronica non sono stati in grado di dimostrare una significativa associazione tra diagnosi istopatologica e presenza di AUB (39, 40), ma non mancano dati che indicano una correlazione tra AUB e infezione da *Chlamydia Trachomatis*, infezione che sarebbe altrimenti rimasta subclinica (41).

Considerando queste problematiche, e relativamente alla presente versione del sistema di classificazione, probabilmente la diagnosi di alterazione endometriale in donne in età riproduttiva, e con funzionalità ovarica apparentemente normale, andrà posta per esclusione di altre anomalie identificabili.

4.8. Iatrogenico (AUB-I)

Numerosi sono i meccanismi attraverso i quali trattamenti o dispositivi medici possono determinare o concorrere alla comparsa di AUB (AUB-I). Si tratta di sistemi intrauterini inerti o medicati e di sostanze farmacologiche che agiscono direttamente sull'endometrio, interferiscono con i meccanismi dell'emocoagulazione o influenzano il controllo sistemico dell'ovulazione.

Un imprevisto sanguinamento endometriale in corso di terapia con steroidi gonadici è denominato "emorragia da rottura" (*breakthrough bleeding*, BTB), che è la categoria principale dell'AUB-I. Di fronte a pazienti con sanguinamento vaginale imprevisto in corso di terapia con steroidi gonadici, il medico deve assicurarsi che esso provenga dall'endometrio (e comunque non da gravi patologie), e deve quindi essere adeguatamente preparato per consigliare al meglio la paziente e, se necessario, per trattarla correttamente.

La somministrazione sistemica di un unico principio attivo o di una combinazione di steroidi gonadici (estrogeni, progestinici e androgeni), oltre ad un'azione diretta sull'endometrio, interferisce con il controllo della steroidogenesi ovarica attraverso gli effetti su ipotalamo, ipofisi e/o lo stesso ovaio. Queste proprietà degli steroidi gonadici sono sfruttate nella contraccettione ormonale realizzata con combinazioni estro-progestiniche o composti progestinici somministrati per via orale, transdermica/vaginale o iniettiva. Quando gli estro-progestinici sono somministrati ciclicamente, il previsto sanguinamento uterino si verifica generalmente alla sospensione dell'assunzione degli steroidi. Se si manifesta un sanguinamento imprevisto in corso di somministrazione ciclica, la donna deve essere considerata affetta da BTB ed essere categorizzata come AUB-I. Le combinazioni estro-progestiniche possono essere somministrate in maniera continua (che è la regola per i progestinici da soli, come ad esempio il depomedrossiprogesterone acetato) allo scopo di ottenere amenorrea. In tali casi qualsiasi sanguinamento deve essere considerato imprevisto e, pertanto, classificato come AUB-I.

Molti episodi di sanguinamento imprevisto/BTB sono verosimilmente dovuti a una riduzione dei livelli di steroidi gonadici in circolo, a sua volta secondaria a problemi di aderenza alla terapia (*compliance*), ovvero ad un utilizzo del tutto irregolare, in ritardo o addirittura omesso delle pillole, dei cerotti transdermici o degli anelli vaginali. Ne derivano un'inefficace soppressione della liberazione di ormone follicolo-stimolante e il conseguente sviluppo di follicoli che producono estradiolo endogeno, con una stimolazione addizionale e irregolare dell'endometrio in grado di provocare BTB (42). Alcuni farmaci, come gli antiepilettici e gli antibiotici (ad esempio, rifampicina e griseofulvina),

sono altre possibili cause di riduzione dei livelli circolanti di estrogeni e progestinici (43). Il fumo di tabacco può ridurre le concentrazioni degli steroidi contraccettivi poiché ne incrementa il metabolismo epatico, dato che può giustificare la relativa elevata incidenza di BTB nelle fumatrici (44).

Molte donne manifestano un imprevisto *spotting*/sanguinamento vaginale nei primi 3-6 mesi di utilizzo del dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel (*levonorgestrel-releasing intrauterine system*, LNG-IUS) (45, 46). Secondo uno studio realizzato nel Regno Unito (46), il 10% delle nuove utilizzatrici di LNG-IUS decide di rinunciare alla fine del primo anno per problemi di sanguinamento. Un dato che si traduce in un'incidenza cumulativa di sospensione del 16,7% a 5 anni (46). In uno studio brasiliano (47), nei primi 6 mesi di utilizzo di LNG-IUS il 25% delle donne ha uno *spotting* vaginale e nello stesso periodo si concentrano le rimozioni del dispositivo per problemi di sanguinamento mestruale.

Farmaci sistemici che interferiscono con il metabolismo della dopamina sono potenzialmente in grado di determinare un AUB secondario a disordini dell'ovulazione. Antidepressivi triciclici (ad esempio, amitriptilina e nortriptilina) e fenotiazine fanno parte di un gruppo di principi attivi che alterano il metabolismo della dopamina riducendo l'*uptake* della seronina. Si ritiene che la conseguente ridotta inibizione del rilascio di prolattina determini un sovvertimento dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie che esita in disordini dell'ovulazione, anovulazione compresa. Pertanto, ogni farmaco che interferisca con l'*uptake* della serotonina può causare disfunzione ovulatoria e quindi amenorrea o sanguinamento uterino irregolare.

Infine, l'HMB è una conseguenza relativamente comune dell'impiego di farmaci anticoagulanti, quali warfarin, eparina e eparina a basso peso molecolare. Il meccanismo appare diretto perché, in questi casi, è alterata la formazione di un adeguato "tappo" o trombo nel lume vascolare. Le donne che assumono questi farmaci hanno fondamentalmente un'alterazione sistemica dell'emostasi, simile per manifestazioni e trattamento ai disordini ereditari dell'emostasi. Pertanto, di comune accordo, il Gruppo di lavoro ha stabilito che questo tipo di AUB iatrogenico sia incluso nella categoria AUB-C.

4.9. Non ancora classificato (AUB-N)

Numerose condizioni patologiche uterine possono concorrere o causare AUB in un determinato soggetto, ma ciò non è stato dimostrato con certezza perché queste entità nosografiche – ovvero, endometrite cronica, malformazioni arterovenose, ipertrofia miometriale – non son ben definite e/o sono studiate in maniera inadeguata. Inoltre, ci sono altri disordini, non

ancora identificati, che possono essere diagnosticati solo con test biochimici o di biologia molecolare. Nell'insieme queste entità (o future entità) sono state comprese in una categoria denominata "non ancora classificato". Man mano che si renderanno disponibili ulteriori evidenze, tutti questi disordini potranno essere collocati in una distinta categoria o in una di quelle già previste dal sistema.

5. Notazione

Dopo adeguati accertamenti, di cui si tratterà in seguito, si potrebbe giungere alla conclusione che un soggetto ha 1 o più potenziali cause o 1 o più fattori che concorrono alla sintomatologia da AUB. Il sistema è stato pertanto disegnato in maniera tale da consentire la categorizzazione e la notazione anche in questi casi. Si riconosce che questo incremento del livello di complessità avrà valore soprattutto per specialisti e ricercatori.

Sul piano formale l'approccio è lo stesso della stadiazione TNM dell'OMS per i tumori maligni, in cui è precisato ogni parametro per tutti i pazienti (Fig. 3). Ad esempio, se si è stabilito che un determinato soggetto ha un disordine dell'ovulazione, un leiomioma di tipo 2 e nessun'altra anomalia, lo si può categorizzare, nell'ambito di una valutazione completa, come "AUB P₀ A₀ L_{1(SM)} M₀ - C₀ O₁ E₀ I₀ N₀". Considerando che, nella pratica clinica, questa notazione totale potrebbe essere considerata poco "maneggevole", è stata messa a punto un'opzione abbreviata. La suddetta paziente può quindi essere categorizzata come "AUB-L_{SM}; O".

6. Linee guida diagnostiche

Donne con AUB possono avere nessuno, uno o più fattori identificabili che contribuiscono alla genesi del sanguinamento anomalo. Possono d'altra parte essere presenti patologie – ad esempio, un leiomioma sottosieroso – che si ritiene non concorrano all'AUB. Ne consegue che gli accertamenti diagnostici in una donna con AUB devono essere realizzati in maniera diligente e completa per quanto lo consentono la situazione clinica e le risorse disponibili. L'approccio suggerito è illustrato nelle Figg. 4 e 5 e di seguito descritto.

6.1. Valutazione generale

In presenza di una donna in età riproduttiva con sanguinamento vaginale acuto o cronico che si ritiene possa essere un AUB, il medico deve procedere a una valutazione accurata per accertarsi che il sanguinamento non dipenda da una gravidanza non diagnosti-

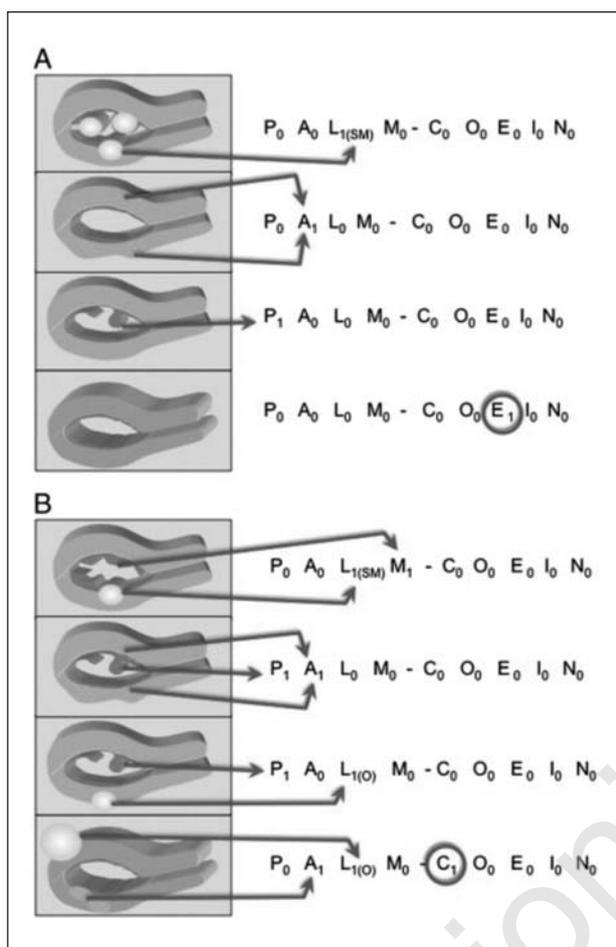


Fig. 3. Notazione. A) Per tutti i casi, la presenza o l'assenza di un determinato criterio è annotata utilizzando "0" se assente, "1" se presente e "?" se non valutato. In ognuno dei casi mostrati in figura è stata identificata almeno 1 anomalia. Dall'alto: almeno 1 leiomioma sottomucoso ($L_{(SM)}$); adenomiosi (A) — focale e/o diffusa; polipi endometriali (P); assenza di anomalie, che riporta a cause endometriali (E) come diagnosi di esclusione. B) Ognuno dei casi mostrati è positivo per più di una categoria. Dall'alto: leiomioma sottomucoso e iperplasia endometriale atipica (M, per *malignancy*), diagnosticata mediante prelievo endometriale; polipi endometriali e adenomiosi; polipi endometriali e leiomioma sottosieroso (L); adenomiosi, leiomioma sottosieroso e coagulopatia (C), con diagnosi in base a positività dello screening e successiva conferma di laboratorio di malattia von Willebrand.

cata e che provenga dal canale cervicale e non da altra sede. La presenza di una gravidanza può essere accertata in maniera affidabile sulla base della combinazione di anamnesi mirata e test per la determinazione nel siero della subunità β , della gonadotropina corionica umana. (La determinazione di sede e vitalità della gravidanza non è stata considerata pertinente all'ambito del sistema di classificazione). In donne con AUB acuto o cronico va valutata la presenza di anemia determinando la concentrazione di emoglobina e/o l'ematocrito (preferibilmente con una conta ematica completa, pistrine comprese). Una volta confermata l'origine uterina del sanguinamento — o comunque sospettata, in assenza di altra fonte identificabile — si può proce-

dere sistematicamente con accertamenti mirati a valutare ciascuna delle componenti del sistema di classificazione.

6.2. Determinazione dello stato ovulatorio

Cicli mensili predicibili, ogni 22-35 giorni, sono di solito associati a ovulazione (48, 49), mentre il sanguinamento nell'AUB-O è tipicamente irregolare nei tempi e nel flusso e spesso intervallato con episodi di amenorrea. Se c'è incertezza sullo stato ovulatorio, il dosaggio del progesterone sierico, realizzato a metà della fase luteale (momento che va stimato al meglio per quanto possibile), o, in alternativa, una biopsia endometriale nello stesso momento potranno fornire un'evidenza a sostegno della presenza o dell'assenza di ovulazione in quel determinato ciclo. Se una donna viene considerata affetta da disordine dell'ovulazione, va categorizzata come AUB-O.

6.3. Screening per i disordini sistemici dell'emostasi

Un'anamnesi strutturata può essere utilizzata come strumento di screening, con una specificità del 90%, per la diagnosi di questi disordini relativamente comuni (50) (Tabella 1). Per le donne con screening positivo — e in altri casi selezionati, come le donne che devono essere sottoposte a intervento chirurgico — sono necessari ulteriori test, spesso dopo aver consultato un ematologo e seguendo le sue indicazioni. Si tratta dei test per il fattore di von Willebrand, per il cofattore ristocetinico e per altri ancora (51); se positivi, la donna

TABELLA 1

Screening clinico di disordini sottostanti dell'emostasi in pazienti con sanguinamento mestruale eccessivo.^a

Lo screening iniziale per un disordine sottostante dell'emostasi in pazienti con eccessivo sanguinamento mestruale dovrebbe essere realizzato con un'anamnesi strutturata. Lo screening è positivo se è presente una qualunque delle seguenti condizioni^b:

Sanguinamento mestruale molto abbondante (*heavy*) fin dal menarca

Una della seguenti condizioni:

Emorragia postpartum

Sanguinamento correlato a intervento chirurgico

Sanguinamento associato a trattamento odontoiatrico

Due o più dei seguenti sintomi:

Ecchimosi una-due volte al mese

Epistassi una-due volte al mese

Frequente sanguinamento gengivale

Anamnesi familiare positiva per sintomatologia emorragica

^a Tabella riprodotta, con autorizzazione, da ref. 51.

^b Nelle pazienti con screening positivo vanno presi in considerazione ulteriori accertamenti, compresi la consulenza ematologica e/o i test per il fattore di von Willebrand e per il cofattore ristocetinico.

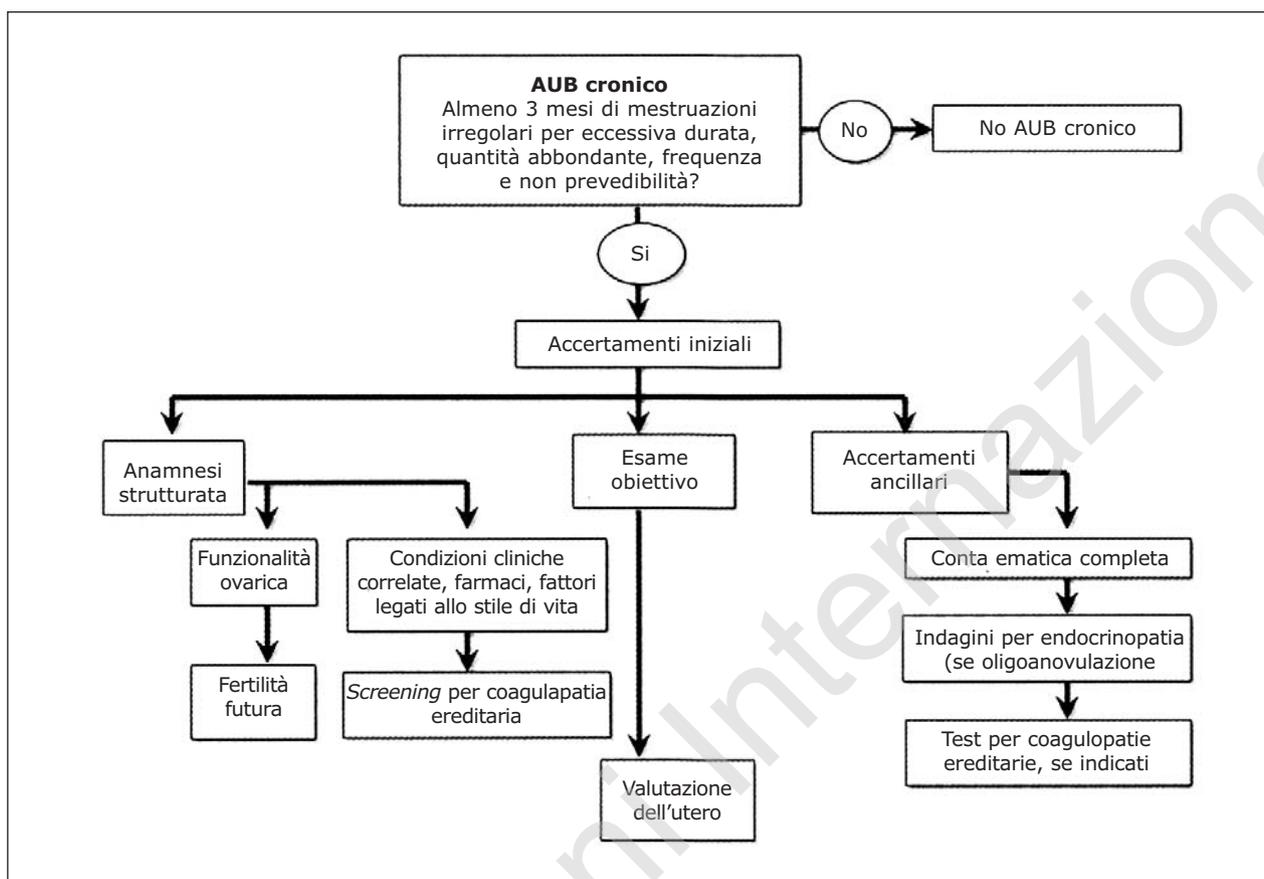


Fig. 4. Valutazione iniziale. Per una diagnosi di sanguinamento uterino anomalo (*abnormal uterine bleeding*, AUB) cronico, va preliminarmente accertato che la paziente abbia sofferto, in almeno i tre mesi precedenti, di uno o più dei seguenti disordini della mestruazione: non prevedibilità, eccessiva durata, eccessiva quantità, frequenza irregolare. Le pazienti dovrebbero essere sottoposte a un'anamnesi strutturata mirata alla valutazione della funzionalità ovarica, di possibili condizioni cliniche correlate, di terapie farmacologiche in atto e di fattori legati allo stile di vita che possono concorrere all'AUB. Per quelle con sanguinamento mestruale particolarmente abbondante (*heavy*), l'anamnesi strutturata dovrebbe prevedere domande su eventuali pregressi episodi emorragici, possibile espressione di disordini della coagulazione. Conoscere il desiderio di future gravidanze della paziente aiuterà ad affrontare la discussione sulle terapie possibili una volta posta la diagnosi. Tra gli accertamenti diagnostici ancillari vanno inclusi la determinazione di emoglobina e/o ematocrito, test idonei per condizioni cliniche che potrebbero contribuire alla disfunzione ovulatoria (funzionalità tiroidea, prolattina e androgeni sierici) e, se l'anamnesi strutturata è positiva per coagulopatia, anche la consulenza di un ematologo o esami di laboratorio specifici per la malattia di von Willebrand. Riproduzione autorizzata da ref. (11).

va categorizzata come C_1 . Per convenzione, anche i soggetti con AUB associato a terapia anticoagulante vanno categorizzati come C_1 .

6.4. Valutazione dell'endometrio

Non per tutte le pazienti con AUB è necessario il prelievo (*sampling*) endometriale ed è perciò fondamentale discriminare le donne nelle quali è appropriata una tale valutazione. La selezione delle pazienti da sottoporre a *sampling* endometriale si basa su una combinazione di fattori che riflettono il rischio della presenza di iperplasia atipica o di carcinoma. In numerosi studi e linee guida si usano combinazioni di età, fattori di rischio genetici e individuali e spessore dell'ecocomplesso endometriale, misurato con TUVS di screening, per stabilire quali pazienti sottoporre al *sampling*

(52 - 56). Anche se alcuni ritengono che l'età non sia importante come variabile indipendente (53), la maggior parte degli studi suggerisce che il *sampling* endometriale va preso in considerazione in tutte le donne oltre una certa età, di solito i 45 anni (54). Donne di famiglie con sindrome del carcinoma coloretale non poliposico ereditario hanno un rischio di comparsa di carcinoma endometriale fino al 60% nel corso di tutta la vita, con un'età media alla diagnosi di 48-50 anni (57, 58). Indipendentemente dalle indicazioni delle linee guida, un AUB persistente inspiegabile o non adeguatamente controllato dalla terapia impone il *sampling* endometriale, se possibile associando una valutazione isteroscopica della cavità uterina.

Numerose sono le tecniche per il *sampling*, ma in ogni caso è importante ottenere un campione adeguato prima di considerare la paziente a basso rischio di

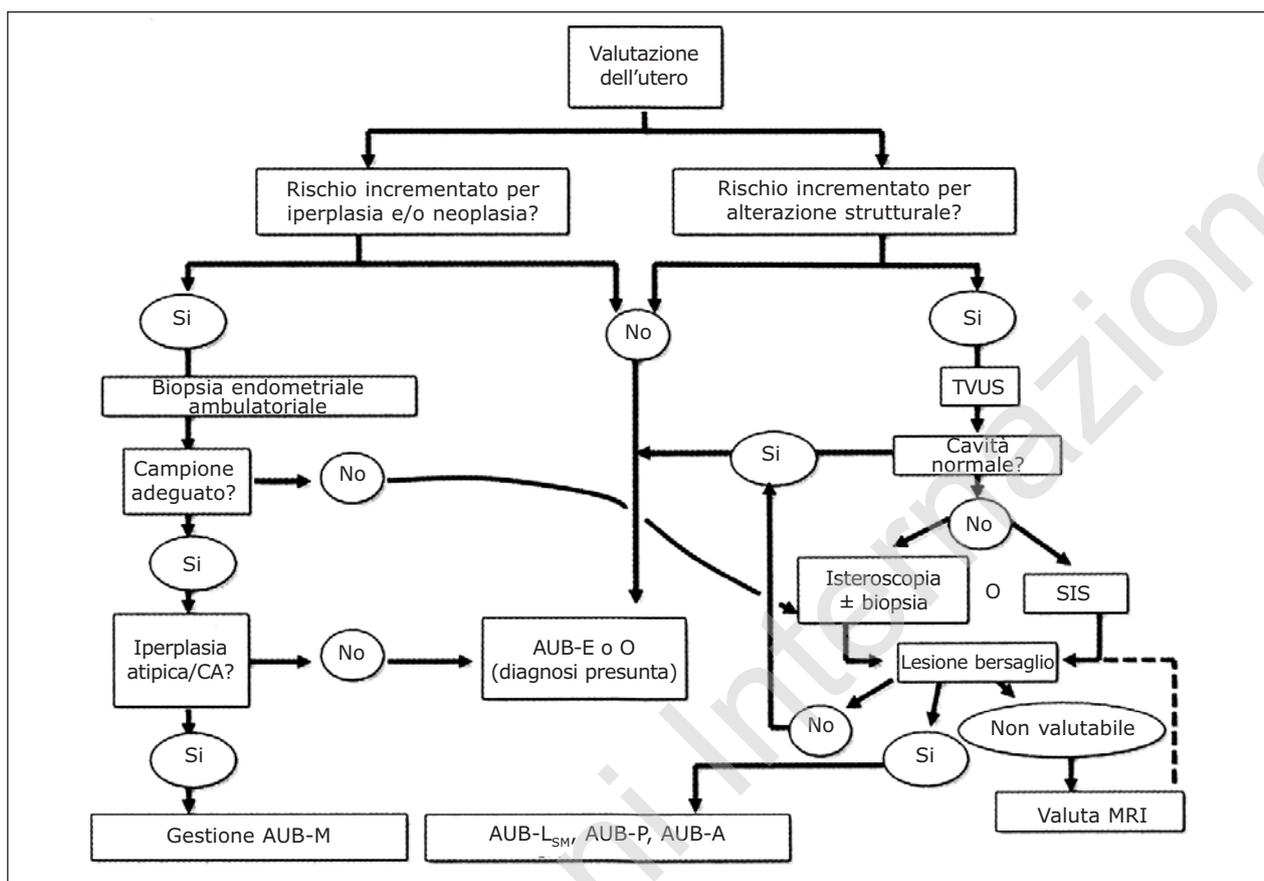


Fig. 5. Valutazione dell'utero. La valutazione dell'utero è guidata, almeno in parte, dall'anamnesi e da altri elementi clinici, quali l'età della paziente, la presenza di un evidente disordine ovulatorio cronico o di altri fattori di rischio per iperplasia endometriale e tumore maligno. Per le pazienti con incremento del rischio, la biopsia dell'endometrio è probabilmente inevitabile. Se sussiste un rischio di alterazione strutturale, in particolare se precedenti terapie mediche non hanno avuto successo, la valutazione dell'utero deve includere esami di *imaging*, almeno con un'ecografia transvaginale (*transvaginal ultrasound*, TVUS) cosiddetta di *screening*. Se l'ecografia depone per una cavità endometriale normale, sarà necessario il ricorso alla isteroscopia o alla sonoisteroscopia a infusione salina (*saline infusion sonography*, SIS), o a entrambe, per verificare se sono presenti lesioni bersaglio. Un simile approccio è auspicabile anche quando il prelievo endometriale (*sampling*) non ha fornito un campione adeguato. Eccezionalmente queste procedure risultano non dirimenti o, come nel caso di ragazze o donne vergini, non fattibili se non in anestesia. In questi casi, la risonanza magnetica (*magnetic resonance imaging*, MRI) può essere utile, se disponibile. Abbreviazioni: AUB, sanguinamento uterino anomalo (*abnormal uterine bleeding*); CA, carcinoma. Riproduzione autorizzata da ref. 11.

neoplasia maligna (59). Infine, tenendo conto dell'apparente relazione tra infezione da *Chlamydia* dell'endometrio e AUB, è prudente valutare l'opportunità di una ricerca in tal senso nelle pazienti sintomatiche (60). Anche se il *sampling* cervicale appare razionale, non è chiara la correlazione tra i campioni prelevati nel collo dell'utero e infezione endometriale.

6.5. Valutazione morfo-strutturale della cavità endometriale

La valutazione morfo-strutturale della cavità endometriale è realizzata per evidenziare alterazioni che possono concorrere all'AUB, compresi polipi endometriali/endocervicali (AUB-P) e leiomiomi sottomucosi (AUB-L_{SM}). L'ecografia transvaginale è un'appropriate metodica diagnostica e, in molti casi, va eseguita per prima o comunque nelle fasi iniziali del percorso dia-

gnostico. Per un *imaging* ideale, l'apparecchiatura ultrasonografica deve essere di qualità adeguata a evidenziare con chiarezza le caratteristiche di miometrio ed endometrio e l'operatore deve avere perizia nell'uso della sonda e nell'interpretazione delle immagini visualizzate sul display. Anche in circostanze ideali, la TVUS non ha comunque una sensibilità del 100% poiché polipi e altre piccole lesioni possono non essere rilevate (61, 62).

Se si dispone di immagini ultrasonografiche di buona qualità e in esse sono assenti aspetti indicativi di polipi endometriali o miomi sottomucosi, si può presumere che la cavità endometriale sia normale relativamente a lesioni che potrebbero causare o concorrere alla comparsa di AUB. Se invece le immagini sono indicative di polipo o polipi endometriali, se si evidenziano miomi che potrebbe protrudere in cavità endometriale o ancora se l'esame ecografico è subottimale, si rac-

comanda il ricorso a tecniche di *imaging* con maggiore sensibilità, di solito SIS (denominata anche sonoi-steroscopia o isterosonografia) o isteroscopia, a seconda delle risorse disponibili. In molte situazioni, la SIS potrebbe essere più rapidamente allestibile, in particolare quando l'occorrenza per l'isteroscopia è soltanto in sala operatoria. Se è invece possibile un'isteroscopia ambulatoriale, questa può avere un valore aggiunto perché i polipi identificati potrebbero essere contestualmente rimossi.

Quando l'accesso vaginale è difficoltoso – è il caso di adolescenti e donne vergini – TVUS, SIS e isteroscopia ambulatoriale non sono fattibili. In queste pazienti può avere un ruolo l'MRI. In alternativa, l'isteroscopia in anestesia è l'approccio migliore.

Nella classificazione PALM-COEIN, P (per polipi endometriali ed endocervicali) è confermato soltanto se si dimostrano 1 o più polipi ben definiti, generalmente con SIS o isteroscopia. Di solito una paziente può essere categorizzata con 1 o più leiomiomi sottomucosi (AUB-L_{SM}) mediante SIS o isteroscopia, ma occorre prestare particolare attenzione a non introdurre in cavità il mezzo di contrasto per la distensione del viscere a una pressione tale da alterare i "naturali" rapporti del leiomioma con endometrio e miometrio.

6.6. Valutazione del miometrio

Il miometrio è principalmente valutato con la combinazione di TVUS ed ecografia transaddominale mirata a identificare leiomiomi, la cui presenza porta alla notazione L₁. Se la TVUS senza/con ecografia addominale e l'isteroscopia o la SIS non evidenziano leiomiomi, la paziente va classificata come L₀. Per la sottoclassificazione secondaria, è necessario la combinazione di più metodiche tra TVUS, SIS, isteroscopia e MRI.

Per la classificazione terziaria del tipo di leiomioma si richiede di precisare i rapporti della lesione con endometrio, miometrio e sierosa. Nella pratica clinica, almeno per quanto riguarda i miomi non sottomucosi, è per questo necessario l'MRI (Fig. 2).

Il miometrio va studiato anche per verificare la presenza di adenomiosi e per differenziare i leiomiomi dagli adenomiomi (26). I criteri sonografici sono descritti in altra parte di questo articolo. Per la notazione A₁ si richiede la presenza di 3 di questi criteri, altrimenti la paziente è classificata come A₀.

Se disponibile, l'MRI può essere utilizzato nella valutazione dell'endometrio per differenziare tra leiomiomi e adenomiosi (25). La risonanza magnetica è superiore a TVUS, SIS e isteroscopia nella misurazione dell'invasione miometriale dei leiomiomi sottomucosi (61). Si è tuttavia convenuto che il ricorso all'M-

RI potrebbe non essere al momento praticabile in molti sistemi sanitari per limitazioni relative o assolute di accesso.

7. Discussione

Il sanguinamento uterino anomalo in donne in età riproduttiva è una manifestazione di un certo numero di disordini ed entità patologiche. Finora la mancanza di un metodo universalmente accettato di classificazione di queste pazienti ha ostacolato la ricerca di base e l'indagine clinica e anche la realizzazione pratica di terapie mediche o chirurgiche razionali e appropriate. In passato, alcuni sistemi di classificazione e stadiazione si sono dimostrati utili strumenti per la comparazione di ricerche su popolazioni clinicamente omogenee e per guidare il medico nella diagnosi e nel trattamento delle pazienti. Il nostro *agreement process* è stato disegnato con l'obiettivo di elaborare un sistema pratico che potesse essere utilizzato da medici della maggior parte dei paesi di tutto il mondo per classificare, in maniera facile e coerente, le pazienti con AUB, basandosi su una valutazione sistematica. I risultati dell'*agreement process* sono stati già pubblicati altrove (1, 6, 7) e il sistema di classificazione proposto è stato già presentato in forma preliminare (11).

La partecipazione di clinici dei sei continenti era finalizzata a ottenere contributi anche sulla praticabilità degli accertamenti diagnostici descritti per la classificazione delle pazienti secondo il sistema proposto. Ovviamente, la caratterizzazione delle lesioni strutturali dell'utero con MRI appare al momento non fattibile e, di conseguenza, questa modalità di accertamento non è considerata assolutamente necessaria per classificare le pazienti con AUB cronico. Il che non significa che il medico non può o non dovrebbe servirsi dell'MRI se lo ritiene necessario e se è disponibile. I dati di MRI sono utili per documentare l'eventuale presenza di adenomiosi quando si deve classificare una paziente secondo il sistema proposto.

8. Conclusione

Un gruppo internazionale di clinici-ricercatori con vasta esperienza di AUB ha trovato un accordo consensuale su un sistema di classificazione che facilita gli studi multicentrici su epidemiologia, eziologia e terapia delle donne con sanguinamento uterino anomalo acuto o cronico. Il sistema dovrebbe dare impulso anche alla realizzazione di meta-analisi di *trials* clinici ben disegnati e adeguatamente riportati. Si riconosce che il sistema necessita di periodici aggiornamenti e, al biso-

gno, di una sostanziale revisione, al passo con l'evoluzione delle conoscenze e della tecnologia e la crescente disponibilità di opzioni diagnostiche nelle diverse aree geografiche. Pertanto, raccomandiamo una revisione sistematica del sistema, programmata a cadenza regolare, da parte di un comitato permanente di un'organizzazione internazionale come la FIGO, che ha già approvato l'istituzione di uno specifico Gruppo di Lavoro sui Disturbi Mestruali.

Editore e comitati editoriali delle riviste scientifiche sono invitati a richiedere che nei manoscritti sull'AUB le sezioni "materiali", "metodi" e quelle di presentazione e discussione dei risultati siano elaborate tenendo conto del sistema di classificazione proposto.

Bibliografia

1. Woolcock JG, Critchley HO, Munro MG, Broder MS, Fraser IS. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2008;90(6):2269-80.
2. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG. Abnormal uterine bleeding: getting our terminology straight. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(6):591-5.
3. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, et al. Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2003;83(Suppl 1):41-78.
4. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67(5):817-21.
5. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(1):10-7.
6. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2007;87(3):466-76.
7. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod* 2007 Mar;22(3):635-43.
8. Brook RH, Chassin MR, Fink A, Solomon DH, Kosecoff J, Park RE. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1986;2(1):53-63.
9. Shekelle PG, Park RE, Kahan JP, Leape LL, Kamberg CJ, Bernstein SJ. Sensitivity and specificity of the RAND/UCLA Appropriateness Method to identify the overuse and underuse of coronary revascularization and hysterectomy. *J Clin Epidemiol* 2001;54(10):1004-10.
10. Park RE, Fink A, Brook RH, Chassin MR, Kahn KL, Merrick NJ, et al. Physician ratings of appropriate indications for six medical and surgical procedures. *Am J Public Health* 1986;76(7):766-72.
11. Munro MG. *Abnormal Uterine Bleeding*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
12. Tavassoli FA, Devilee P. *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003.
13. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95(Suppl 1):S105-43.
14. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG. A five year international review process concerning terminologies, definitions and related issues around abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med* (in press).
15. Munro MG, Broder M, Critchley HO, Matteson K, Haththootuwa, R. An international response to questions about terminologies, investigation and management of abnormal uterine bleeding: use of an electronic audience response system. *Semin Reprod Med* (in press).
16. Munro MG, Lukes AS. Abnormal uterine bleeding and underlying hemostatic disorders: report of a consensus process. *Fertil Steril* 2005;84(5):1335-7.
17. DeVore GR, Owens O, Kase N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding—a double-blind randomized control study. *Obstet Gynecol* 1982;59(3):285-91.
18. Munro MG, Mainor N, Basu R, Brisinger M, Barreda L. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):924-9.
19. Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16(4):465-71.
20. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(2):180-3.
21. Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? *Gynecol Obstet Invest* 2004;58(4):212-5.
22. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, Brockwell SE, Schocken M, Johnston JM. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril* 2009;91(1):201-6.
23. Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20(4):569-82.
24. Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG, Paraschos T, Winston RM. Endovaginal ultrasonography in the diagnosis of adenomyosis uteri: identifying the predictive characteristics. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(6):471-4.
25. Mark AS, Hricak H, Heinrichs LW, Hendrickson MR, Winkler ML, Bachica JA, et al. Adenomyosis and leiomyoma: differential diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1987;163(2):527-9.

Conflitto di interesse

MMG, CHOD e FIS sono stati consulenti, hanno tenuto conferenze e ricevuto compensi da *Bayer Schering Pharma*, che ha in parte finanziato questa iniziativa (come segnalato nelle pubblicazioni di maggior rilievo). Numerose altre organizzazioni e società hanno contribuito, direttamente o indirettamente, allo sviluppo del progetto. Anche questi contributi sono esplicitamente segnalati nelle pubblicazioni di maggior rilievo. L'intero progetto è stato approvato dalla FIGO e dal suo Gruppo di Lavoro sui Disturbi Mestruali.

(Traduzione di Alessandro Mauro, "Sapienza" Università di Roma)

26. Togashi K, Nishimura K, Itoh K, Fujisawa I, Noma S, Kanaoka M, et al. Adenomyosis: diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1988;166(1 Pt 1):111-4.
27. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Sorensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertil Steril* 2001;76(3):588-94.
28. Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, Benagiano G, Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online* 2008;17(2):244-8.
29. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):100-7.
30. Davis BJ, Haneke KE, Miner K, Kowalik A, Barrett JC, Peddada S, et al. The fibroid growth study: determinants of therapeutic intervention. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18(5):725-32.
31. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993;82(5):736-40.
32. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004;111(7):734-40.
33. Dilley A, Drews C, Lally C, Austin H, Barnhart E, Evatt B. A survey of gynecologists concerning menorrhagia: perceptions of bleeding disorders as a possible cause. *J Womens Health Gen Based Med* 2002;11(1):39-44.
34. Hale GE, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause* 2009;16(1):50-9.
35. Hale GE, Manconi F, Luscombe G, Fraser IS. Quantitative measurements of menstrual blood loss in ovulatory and anovulatory cycles in middle- and late-reproductive age and the menopausal transition. *Obstet Gynecol* 2010;115(2 Pt 1):249-56.
36. Gleeson NC. Cyclic changes in endometrial tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in women with normal menstruation and essential menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(1):178-83.
37. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. A role for prostacyclin (PGI₂) in excessive menstrual bleeding. *Lancet* 1981;1(8219):522-4.
38. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88(4):434-42.
39. Pitsos M, Skurnick J, Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis. *J Reprod Med* 2009;54(6):373-7.
40. Heatley MK. The association between clinical and pathological features in histologically identified chronic endometritis. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(7):801-3.
41. Toth M, Patton DL, Esquenazi B, Shevchuk M, Thaler H, Divon M. Association between Chlamydia trachomatis and abnormal uterine bleeding. *Am J Reprod Immunol* 2007;57(5):361-6.
42. Endrikat J, Gerlinger C, Plettig K, Wessel J, Schmidt W, Grubb G, et al. A metaanalysis on the correlation between ovarian activity and the incidence of intermenstrual bleeding during low-dose oral contraceptive use. *Gynecol Endocrinol* 2003;17(2):107-14.
43. Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception* 2005;71(6):402-8.
44. Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(2):628-32.
45. Backman T, Huhtala S, Blom T, Luoto R, Rauramo I, Koskenvuo M. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17,360 users. *BJOG* 2000;107(3):335-9.
46. Cox M, Tripp J, Blacksell S. Clinical performance of the levonorgestrel intrauterine system in routine use by the UK Family Planning and Reproductive Health Research Network: 5-year report. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002;28(2):73-7.
47. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro C, Petta C. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception* 2002;65(2):129-32.
48. Metcalf MG. Incidence of ovulation from the menarche to the menopause: observations of 622 New Zealand women. *N Z Med J* 1983;96(738):645-8.
49. Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrhic women? *Obstet Gynecol* 2003;102(2):317-8.
50. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998;351(9101):485-9.
51. Kouides PA, Conard J, Peyvandi F, Lukes A, Kadir R. Hemostasis and menstruation: appropriate investigation for underlying disorders of hemostasis in women with excessive menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2005;84(5):1345-51.
52. Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(3):525-9.
53. Ash SJ, Farrell SA, Flowerdew G. Endometrial biopsy in DUB. *J Reprod Med* 1996;41(12):892-6.
54. 44 NCG. Heavy menstrual bleeding. United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2007.
55. An evidence-based guideline for the management of heavy menstrual bleeding. Working Party for Guidelines for the Management of Heavy Menstrual Bleeding. *N Z Med J* 1999;112(1088):174-7.
56. Guidelines for the management of abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2001;104:1-6.
57. Lu KH, Broaddus RR. Gynecological tumors in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: We know they are common now what? *Gynecol Oncol* 2001;82(2):221-2.
58. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;105(3):569-74.
59. Critchley HO, Warner P, Lee AJ, Brechin S, Guise J, Graham B. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. *Health Technol Assess* 2004;8(34):iii-iv,1139.
60. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast* 2007;16(5):503-12.
61. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril* 2001;76(2):350-7.
62. Breitkopf DM, Frederickson RA, Snyder RR. Detection of benign endometrial masses by endometrial stripe measurement in premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004;104(1):120-5.