

.....CONFRONTO TRA ECOGRAFIA PELVICA TRANSVAGINALE ED ISTEROSCOPIA DIAGNOSTICA NELLA DIAGNOSI DELLE PATOLOGIE ENDOCAVITARIE DELL' UTERO

Prof. Marco Monti, Prof. Pasquale Mancino, Dott.ssa Vanessa Colagiovanni,
Dott.ssa Agnese Gambaro, Cecilia Fazi
Dipartimento di Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche, Policlinico
Umberto I, Roma

INTRODUZIONE

L'enorme diffusione tecnologica e l'introduzione di indagini strumentali sempre più raffinate hanno consentito in tutta la Medicina il miglioramento dell'accuratezza diagnostica, che oggi non si può basare solo sulla clinica, ma deve essere supportata e confermata da dati oggettivi che permettono una diagnosi sempre più precoce e precisa, e quindi un trattamento medico e/o chirurgico specifico. Questo obiettivo passa attraverso l'individuare o ideare mezzi diagnostici sicuri, non invasivi, di basso costo, che possano evidenziare facilmente i casi in cui richiedere accertamenti più complessi, ma sempre guidati dalla clinica e dalle evidenze scientifiche, il cui compito è quello di stabilire l'algoritmo diagnostico.

Le patologie prese in considerazione nel nostro lavoro sono quelle endouterine: miomi o fibromi, polipi endometriali, sinechie, utero setto, iperplasia endometriali e carcinoma endometriale.

I fibromi uterini si sviluppano dal miometrio e sono le più comuni forme di patologia benigna del tratto genitale femminile (5): sono riportate nel 50% delle donne in età riproduttiva, e almeno il 50% di esse presenta sintomi significativi (5) [sanguinamenti uterini anomali (A.U.B) quali menorragia, metrorragia o polimenorrea e dolore pelvico o dismenorrea]. I fibromi possono presentarsi in diverse forme:

- 1.-sottosieroso: si sviluppa prevalentemente verso l'esterno, sotto il perimetrio;
- 2.-interstiziale o intramurale: si sviluppa esclusivamente nello spessore del miometrio, che si ipertrofizza e si deforma;
- 3.- sottomucoso: localizzato sotto la mucosa endometriale sporgendo in misura variabile all'interno della cavità uterina (14).

Possono essere unici o multipli e variano di grandezza da 1 mm a 30 cm (7).

I fattori di rischio per il suo sviluppo sono: l'età, la storia familiare, la nulliparità, l'obesità e la razza nera (1-12-13). Inoltre si è dimostrato che le donne con ipertensione arteriosa hanno un rischio più elevato per lesioni della muscolatura liscia o rilascio di citochine che stimolano la proliferazione cellulare del tessuto miometriale (14). Al contrario il numero elevato di gravidanze, lo stato postmenopausale, l'uso prolungato di contraccettivi orali, l'aumento del medrossiprogesterone acetato ematico sono fattori di protezione (1).

I polipi endometriali (PE) sono prominente digitiformi della superficie endometriale (3), anatomicamente costituiti da una componente ghiandolare ed una stromale sostenuti da un fascio fibrovascolare, possono essere a larga base di impianto (sessili) o pedunculati; unici o multipli (nel 20% dei casi); possono essere espressione di patologia endometriale isolata oppure concomitante ad iperplasia o carcinoma dell' endometrio. Le dimensioni variano da una piccola estroflessione dell'endometrio fino ad una massa occupante tutta la cavità uterina, fino ad attraversare tutta la cervice e protrudere dall'orificio uterino esterno; la sede più frequente è il fondo uterino. L'incidenza di polipi

endometriali nella popolazione femminile è elevata (fino al 25%) (19), la prevalenza di questi varia tra 6% e 32%, a secondo del metodo diagnostico utilizzato e della popolazione studiata (20); tale prevalenza aumenta con la età (21), con un picco tra i 40 e i 50 anni ed uno in postmenopausa (17): sono rari (0,9%) nelle donne di età inferiore ai 30 anni e si diagnosticano nel 5,8% nelle donne in premenopausa e nel 11,8% nelle donne in postmenopausa (22).

Le sinechie endouterine sono aderenze tra le pareti della cavità uterina, descritte per la prima volta da Giuseppe Asherman nel 1948. Clinicamente sono caratterizzate da una sintomatologia ampia che va dalla amenorrea a dismenorrea e disturbi mestruali ma non è raro che siano asintomatiche. La vera incidenza non è nota.

Le sinechie endouterine sono più o meno tenaci a seconda della loro componente tessutale (mucosa, muscolare, fibrosa) (43). Nella maggior parte dei casi sono associate ad un trauma dell'endometrio da procedure chirurgiche, in primo luogo courettage della cavità uterina, di solito in occasione di una gravidanza (IVG, aborto spontaneo, revisione post partum), ma anche per miomectomia transaddominale o isteroscopia operativa, per la rimozione del setto uterino, e per qualsiasi altra chirurgia intrauterina (44).

L'utero setto è l'anomalia congenita uterina più frequente e rappresenta circa l'80% di tutte le malformazioni uterine. E' dovuto ad un difetto nella fusione dei dotti del Muller durante la vita embrionale, e presenta gradi diversi di anomalia (utero setto o subsetto) a secondo del momento in cui avviene l'alterazione (44,45).

L'iperplasia endometriale di solito è il risultato di uno stato di iperestrogenismo cronico che può avere molteplici cause: inadeguata secrezione da parte del corpo luteo, alterata funzione ipotalamica, sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), tumori ovarici estrogeno-secerenti. Nell'iperplasia dell'endometrio (più comune in perimenopausa: 12% delle donne) si pone un problema diagnostico (classificazione istologica) e terapeutico a causa del rischio di evolvere in carcinoma endometriale (27,28). La Società Internazionale di Ginecopatologia ha classificato l'iperplasia in due gruppi:

1.- senza cellule atipiche, che corrisponde ad una vera iperplasia che possono essere semplice o complessa

2.- con cellule atipiche, autentiche lesioni precancerose che devono essere considerate come neoplasie intraepiteliali (29,30).

Questa classificazione è basata sul legame tra l'atipia cellulare e il rischio di sviluppare adenocarcinoma endometriale (31): diversi studi, infatti, dimostrano che le iperplasie, semplici o complesse, ma senza atipie, non sono precancerose e guariscono spontaneamente nell'82% dei casi (31,33), mentre le atipie aumentano la probabilità che si possa sviluppare in un futuro un carcinoma invasivo. Altri studi hanno cercato di individuare le caratteristiche istologiche che aiutano a distinguere l'iperplasia atipica da quella senza atipia ed i carcinomi endometrioidi ben differenziati, ma pochi studi hanno valutato la riproducibilità di tali diagnosi. Izadi et Al hanno studiato più di 100 casi cercando questa differenza ed hanno concluso che esistono criteri molto discrepanti per la diagnosi di iperplasia atipica e complessa perché queste sono molto simili al carcinoma endometrioide (34).

Il cancro endometriale è la più comune neoplasia del tratto genitale femminile nel mondo occidentale, in particolare nei paesi con elevata industrializzazione ed alto tenore socio-economico (35), con prevalenza variabile tra l'8 ed il 17%, secondo le casistiche considerate (36, 37); le lesioni precancerose in queste pazienti raggiungono il 30% (38). Tra l'80 e il 95% di queste pazienti riferisce come primo sintomo il sanguinamento vaginale (39). Il carcinoma endometriale colpisce prevalentemente pazienti in menopausa, con un picco tra i 55 e 60 anni; si sviluppa prevalentemente in donne con una parità limitata, menarca precoce, menopausa tardiva, con alimentazione ricca di grassi, obesità, ipertensione, terapia con tamoxifene (aumenta la frequenza di iperplasia e carcinoma

endometriale nel 25 % dei casi) ed ha maggiore incidenza nella razza bianca rispetto ad altri gruppi etnici (27). La maggior parte dei tumori endometriali (circa 70-80%) ha come precursore l'iperplasia atipica, è di basso grado, ed è caratterizzato da un decorso clinico favorevole. Il rimanente 10-20% è preceduto dal carcinoma endometriale intraepiteliale (EIC), deriva da endometrio atrofico, si verifica in un'età più avanzata, circa 5-10 anni in più rispetto al tipo meno invasivo, è generalmente di alto grado, con decorso clinico aggressivo e prognosi infausta (41,42). La più frequente sede di origine del carcinoma endometriale è il fondo uterino, anche se è rilevabile in ogni parte della cavità uterina. La localizzazione nei recessi tubarici e nell'istmo può condizionare particolari vie di diffusione; il tipo di crescita è esofitica, con tendenza ad occupare tutta la cavità uterina; la crescita endofitica con coinvolgimento progressivo della parete miometriale fino al perimetrio si accompagna ad una prognosi peggiore (27). L'ulteriore diffusione del tumore può avvenire per via diretta, intracanicolare, linfatica ed ematica. I fattori prognostici dipendono dallo stadio e dal grado del tumore, dall'età, dai sottotipi istologici di adenocarcinoma, dall'invasione miometriale, dalla citologia peritoneale e dalle metastasi linfonodali, ed in altri organi (27).

Per la diagnosi di queste patologie si dispone ormai da lungo tempo di una serie di strumenti di diagnostica per immagini (ecografia, TAC, RMN), a visione diretta (isteroscopia diagnostica), ed isto-patologiche (biopsie "alla cieca": revisione della cavità uterina - RCU, aspirazione Vabra, sistema Pipelle, cannula di Novak; biopsie sotto guida isteroscopica).

Esistono ormai consolidate evidenze scientifiche che dimostrano come il ricorso diretto alle metodiche biotiche alla cieca, non precedute da una visualizzazione indiretta (ecografica) o diretta (isteroscopia) sia gravato da un'alta percentuale di falsi negativi (2), e questo le rende potenzialmente letale in quanto il risultato di un test diagnostico può alterare in modo sostanziale la prima ipotesi di un caso sospetto di malattia (3). In particolare: la RCU non è grado di fornire la quantità di materiale adeguato per l'esame istologico in circa 1/4 dei casi (4), nel 60% dei casi rimane all'interno dell'utero più del 50% della mucosa endometriale e nel 16% la quantità supera il 75% (5), ed ha, inoltre, un'efficacia terapeutica discutibile: al confronto tra i risultati della RCU con l'esame accurato di tutta la cavità uterina dopo isterectomia, è stato dimostrato che la revisione di cavità non ha permesso il riconoscimento del 58% delle iperplasie complesse atipiche, dell'11% dei cancri nell'endometrio e, che nel 9-15% degli uteri asportati era possibile evidenziare un polipo endometriale non rimosso (3), senza contare che non identifica miomi sottomucosi. Inoltre, una perforazione uterina si verifica in 6-13 casi su 1000, un'emorragia in 4 su 1000 ed un'infezione in 3-5 su 1000 procedure. In più, la necessità di un'anestesia generale, ed i costi legati alla necessità di ospedalizzazione, rendono la RCU un mezzo diagnostico da riservare a casi selezionati. Il suo impiego a scopo terapeutico è ormai obsoleto (3).

Pertanto alla luce delle attuali possibilità tecnologiche e delle evidenze della letteratura, le metodiche di biopsia alla cieca devono essere considerate superate se eseguite senza una precedente visualizzazione indiretta o diretta (2).

Un ruolo fondamentale per la diagnostica di primo livello è giocata dall'ecografia pelvica, sovrapubica o transvaginale che, corroborata dalla clinica, fornisce poi indicazioni sull'esecuzione di esami di secondo livello. Nell'ambito della patologia endouterina, l'esame di scelta, di secondo livello, è l'isteroscopia diagnostica, che ha dimostrato, nel tempo, un'accuratezza diagnostica molto alta, specie se in mano di operatori esperti. L'isteroscopia permette la visualizzazione diretta della cavità uterina, e quindi una facile distinzione tra un quadro macroscopicamente normale ed i vari quadri patologici.

L'ecografia transvaginale (ETG TV) e l'isteroscopia ambulatoriale (ISC) sono procedure ampiamente utilizzate, ben tollerate e accettate dalla maggior parte delle donne (6,7), che comunque preferiscono gli ultrasuoni perché generano meno disagio e

non sono invasivi (8,9). L'isteroscopia, è generalmente più dolorosa rispetto alla ETG TV (10), ma l'utilizzazione di ministeroscopi (4,7), l'uso di soluzione fisiologica come metodo di distensione invece della CO₂ (11), l'inserimento atraumatico degli strumenti (vaginoscopia) (12,13), hanno notevolmente ridotto il disagio durante l'isteroscopia (14,15).

Il tasso di insuccesso della ETG TV è inferiore rispetto a quello della isteroscopia (9,16,17): quest'ultima può fallire a causa della incapacità di trovare il canale endocervicale (soprattutto in caso di stenosi serrata dello stesso e conglutinazione della portio), della scarsa tolleranza del dolore da parte della paziente e di un'inadeguata visualizzazione della cavità uterina per la presenza di sangue, muco o altre secrezioni (18). L'approccio transvaginale può avere i limiti della qualità d'immagine (10), però fornisce importanti informazioni su patologie extracavitari, come disturbi miometriali (fibromi intramurali, adenomiosi) e patologie degli annessi (cisti ovariche, collezioni pelviche ecc) occasionalmente osservate (9), mentre l'immagine ottenuta con l'isteroscopia è limitata alla cavità uterina. In quanto al costo, al disagio, al tempo di impiego, alle complicanze, vari Studi hanno confrontato l'isteroscopia e l'ecografia transvaginale, sostenendo che l'ecografia costa tra i 300 e 400 \$ senza disagi né complicanze e richiede 15 minuti, invece l'isteroscopia ha un costo di 800 \$, comporta piccoli disagi, richiede meno di 10 minuti per eseguirla, ha un tasso di complicazioni molto basso (0.19%) ed offre vantaggi specifici: permette al medico come alle pazienti di visualizzare le anomalie endocavitari simultaneamente attraverso il monitor e quindi procedere ad un'eventuale terapia medica o chirurgica (10,19). In alcuni casi selezionati, è addirittura possibile, con l'isteroscopia operativa di Bettocchi (Office Hysteroscopy) (12,13), effettuare l'asportazione di piccoli polipi o fibromi pedunculati e prelievi bioptici al momento dell'esame (6). Questo si traduce in risparmio di tempo e dei costi ospedalieri. L'ecografia al contrario può attualmente fare solo diagnosi (6, 12).

L'accuratezza diagnostica dell'isteroscopia è più elevata rispetto all'ecografia transvaginale (20,21,22). Per questo è uno strumento valido nella diagnosi di lesioni maligne e benigne, ad eccezione dei miomi sottomucosi, per cui ETG TV ha dimostrato una maggiore accuratezza (15, 23). Secondo una analisi multifattoriale di [Visnovsky et Al](#), l'ecografia transvaginale, ha una sensibilità del 64% per la iperplasia endometriale, del 48% per i miomi sottomucosi, dell'81,72% per i polipi endometriali, ed un tasso di falsi positivi rispettivamente del 30,59%, 51,84%, 18,28%. L'isteroscopia ha una sensibilità di 97% per i polipi endometriale, e dell'89,3% per l'iperplasia endometriale, rimanendo il gold standard nella diagnosi di patologie endocavitari uterine (17).

Mentre una metanalisi limitata alle donne in postmenopausa con sanguinamento uterino anomalo ha dimostrato che un risultato positivo nell'isteroscopia è più attendibile per la previsione di tumore endometriale o iperplasia (16), un test negativo eseguito con la ETG TV in donne in postmenopausa (4 -6 millimetri di cut-off per definire un'anomalia) è estremamente preciso nell'escludere gravi patologie endometriali e quindi non richiede esecuzione di esami di secondo livello, quali l'isteroscopia (6). Tuttavia un dato rilevante che emerge nella Letteratura è che la ETG TV è gravata da un'alta percentuale di falsi negativi (3%) quando è impiegata per rilevare le patologie endocavitari (13), e la validità dello spessore endometriale come indicatore di patologia endometriale nel periodo postmenopausale non è confermata in donne in età fertile (22). L'accuratezza diagnostica dell'isteroscopia per i tumori endometriali o iperplasia al contrario dell'ecografia non è influenzata dalla presenza di polipi endometriali (16).

Nonostante le alte cifre di accuratezza diagnostica, il ricorso sempre più frequente alle miniottiche (consentendo una minima invasività ed una significativa riduzione del dolore) (9), l'approccio vaginoscopico proposto da Bettocchi (12) e l'impiego del liquido come mezzo di distensione (riducendo considerevolmente il disagio della paziente) (11),

per i limiti descritti, l'isteroscopia resta un esame di secondo livello, però si può affermare che è l'unica tecnica che prevede la visualizzazione diretta della cavità uterina ed è quindi più efficace nella diagnosi di malattia endometriale (24), mentre l'ecografia transvaginale anche se offre una minore accuratezza, è il miglior test di primo livello nello screening di patologie intrauterine perché non è invasivo e con un rapporto costo- beneficio vantaggioso, ha una migliore compliance per le donne e molte volte è sufficiente a fare diagnosi (15). La TAC e la RMN, a causa del costo elevato, sono attualmente riservate alle pazienti con patologia maligna, per la stadiazione della patologia stessa.

Ad ogni modo, la biopsia del tessuto endometriale è l'unico strumento che ha un'alta sensibilità nella diagnosi di cancro endometriale o iperplasia e deve essere sempre effettuata quando si rileva malattia endometriale (9).

L'obiettivo del nostro studio è quello di confrontare l'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale con l'isteroscopia per la diagnosi delle patologie endocavitarie uterine, al fine di ridurre gli esami invasivi ed evitare di sottoporre le pazienti ad esami superflui, che richiedono tempi di esecuzione più lunghi, fastidi per la paziente ed aggravio dei costi sanitari.

MATERIALI E METODI

Lo studio, di tipo retrospettivo e comparativo, è stato condotto analizzando le cartelle cliniche di 147 donne sottoposte a isteroscopia diagnostica preceduta da ecografia transvaginale, presso il dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, del Policlinico Umberto I, da gennaio a giugno 2009.

Tutte le isteroscopie sono state effettuate da un unico operatore, con un isteroscopio con ottica di 2,4 mm di diametro, con tecnica di vaginoscopia, utilizzando come mezzo di distensione una soluzione salina ad una pressione di 50-60 mmHg, e senza l'uso di alcun tipo di anestetico o analgesico prima, durante e dopo l'esame.

L'età delle pazienti era compresa tra i 30 e 81 anni; 89 di esse erano in menopausa (definita come cessazione delle mestruazioni per più di 12 mesi in donne con età superiore ai 40 anni), le 58 restanti in età fertile; in tutte le pazienti, l'indicazione derivava da una ecografia transvaginale positiva per patologie endocavitarie uterine, in 46 donne era presente anche un sanguinamento uterino anomalo, [definito come irregolari sanguinamenti (metrorragie o menometrorragie) in pazienti con regolare ciclo mestruale o qualsiasi sanguinamento vaginale in donne in postmenopausa che non avevano ricevuto terapia ormonale sostitutiva]. Sono state escluse le donne che dovevano effettuare l'isteroscopia per infertilità, poliabortività, controllo postoperatorio d'isteroscopia operativa, così come pazienti in trattamento con tamoxifene, o terapia ormonale sostitutiva, e che non avevano effettuato l'ecografia o avevano eseguito solo un'ecografia transaddominale con sonda sovrapubica.

I dati sono stati raccolti in una scheda comprendente: numero progressivo nel registro del nostro Ambulatorio, età, data dell'ultima mestruazione, risultato dell'ecografia transvaginale, risultato dell'isteroscopia diagnostica ed anche i risultati delle eventuali biopsie ed interventi chirurgici. L'analisi statistica è stata effettuata con un software specifico, abbiamo confrontato l'isteroscopia diagnostica e l'ecografia transvaginale per la diagnosi di patologie endocavitarie uterine in generale, polipi, miomi, iperplasia endometriale, sinechie e setti.

Sono stati calcolati:

- 1- sensibilità [TP (veri positivi) / TP + FN (falsi negativi)],
- 2- specificità [TN (veri negativi) / TN + FP (falsi positivi)],
- 3- valore predittivo positivo (TP / TP + FP)
- 4- il valore predittivo negativo (TN / TN + FN),
- 5- accuratezza diagnostica [TP + TN / P (positivo) + N (negativo)],

per ognuno dei casi, considerando nell'ecografia transvaginale l'isteroscopia come il gold standard per la diagnosi preoperatoria di patologie endocavitarie e nell'isteroscopia l'intervento chirurgico come il gold standard per la diagnosi definitiva della patologia.

RISULTATI

Ambedue le metodiche hanno individuato nella casistica diverse patologie endocavitarie uterine (v. tab.1).

Tabella n° 1. Frequenza di patologie riscontrate con l'Ecografia Transvaginale e l'Isteroscopia diagnostica.

	Ecografia Transvaginale		Isteroscopia Diagnostica	
	N	%	N	%
Patologie endocavitarie				
Polipo endometriale	46	30,46	51	33,77
Mioma sottomucoso	14	9,27	10	6,62
Ispessimento endometriale	58	38,41	15	9,93
Setto uterino	0	0	7	4,6
Sinechia uterina	0	0	3	1,9
Negativo per patologie endocavitarie	33	21,85	65	43
Totale	151	100	151	100

L'analisi delle frequenze delle patologie riscontrate mostra alcuni aspetti singolari. Con la ETG TV la principale alterazione individuata è stato l'ispessimento endometriale nel 38,41% dei casi (considerando un cut off nelle donne in post-menopausa di 6 mm, nelle donne in pre-menopausa uno spessore superiore ai 12 mm), seguito dai polipi endometriali nel 30,46% delle pazienti. Con l'isteroscopia diagnostica il 43,33% delle donne è risultata esente da patologia; la patologia diagnosticata con maggiore frequenza è rappresentata dai polipi endometriali nel 34% dei casi; inoltre incidentalmente si sono rilevate patologie congenite uterine, rappresentate da 7 casi di setto uterino. Un altro aspetto da notare è che il totale delle lesioni è 151, ma le pazienti sono 147, poiché tanto nell'ecografia transvaginale che nell'isteroscopia in 4 occasioni sono state trovate 2 lesioni intracavitarie nella stessa paziente: nell'ecografia, una paziente presentava un mioma sottomucoso ed un ispessimento endometriale, e nei 3 restanti un polipo ed un ispessimento endometriale; invece all'isteroscopia, invece, in un caso la paziente aveva un mioma sottomucoso più un polipo, in un altro un ispessimento ed un polipo, e nei 2 restanti un setto uterino ed alcune sinechie.

Considerando le fasce di età e la condizione di pre-menopausa e post-menopausa (tabella 2 e 3), si osserva che l'incidenza delle patologie è nettamente maggiore nella decade 41-50 anni. La patologia riscontrata con maggiore frequenza in questa fascia di età è risultata la poliposi uterina, seguita dall'ipertrofia endometriale. Per quest'ultima patologia si osserva una netta differenza di incidenza prima e dopo la menopausa (17,24

% e 5,37% rispettivamente), così come per i miomi sottomucosi (12,06% e 3,22% rispettivamente). Nella decade immediatamente successiva (51-60) si è rilevato un unico caso di ipertrofia endometriale che l'esame istologico ha individuato come forma tumorale maligna, che sia l'isteroscopia diagnostica (caratteristiche macroscopiche indicative di cancro endometriale: ispessimento diffuso, cerebroidi, facilmente sanguinante e con numerose ectasie vasali), che l'ecografia transvaginale (spessore 32 mm) avevano ipotizzato.

Tabella n°2- Patologie diagnosticate mediante isteroscopia diagnostica per fascia di età.

Patologie endocavitarie	Età	30-40	41-50	51-60	61-70	71-81	totale
Polipo endometriale		3	18	10	13	7	51
Mioma sottomucoso		1	6	1	2	0	10
ipertrofia endometriale		3	9	1	2	0	15
Setto uterino		0	1	5	0	1	7
Sinechie uterine		0	1	1	0	1	3
Sane		7	16	23	10	9	65
Totale		14	51	41	27	18	151

Tabella n° 3- Frequenza di patologie edocavitarie uterine diagnosticate con l'isteroscopia diagnostica in donne in premenopausa e postmenopausa.

Patologia endocavitaria	Pre-menopausa		Post-menopausa	
	N	%	N	%
Polipo endometriale	18	31,03	33	19,35
Ipertrafia endometriale	10	17,24	5	5,32
Mioma sottomucoso	7	12,06	3	3,24
Setto	1	1,72	6	6,48
Sinechie uterine	0	0	3	3,24
Sane	22	37,93	43	46,23
Totale	58	100	93	100

Tabella N 4.- Confronto tra Ecografia Transvaginale e Isteroscopia nella diagnosi di Patologie Endocavitarie Uterine.

Patologie endocavitarie	N. casi	Isteroscopia Diagnostica				
		Polipo endometriale	Mioma sottomucoso	Ispessimento endometriale	Setto uterino	Sinechia uterina
Polipo endometriale	46	20	1	9	4	1
Mioma sottomucoso	14	5	6	0	0	0
Ispessimento endometriale	58	24	2	5	3	1
Setto uterino	0	0	0	0	0	0
Sinechia uterina	0	0	0	0	0	0
Normale	33	2	1	1	0	1
	151	51	10	15	7	3

Totale

Considerando i polipi endometriali, si nota come l'ecografia transvaginale abbia individuato 46 casi e l'isteroscopia abbia successivamente confermato la diagnosi solo in 20 casi; i restanti 26 casi, diagnosticati come polipi endometriali all'ecografia sono stati classificati all'isteroscopia come: mioma sottomucoso (1), ipertrofia endometriale (9), setto uterino (4), sinechie uterine (1), assenza di patologia endocavitaria (11). L'isteroscopia invece diagnostica come polipi endometriali un totale di 51 casi. Di questi, 24 vengono diagnosticati dall'ecografia come casi di ispessimento endometriale. Per quest'ultima patologia, il totale di casi individuati dall'ecografia è pari a 58, e il dato di maggior rilievo è costituito dall'osservazione che, di questi 58 casi, solo 5 sono stati confermati dall'isteroscopia.

Sulla base di tali risultati si può concludere che non esiste una buona concordanza tra ecografia transvaginale e isteroscopia diagnostica nella diagnosi di polipi e ipertrofia endometriale.

L'ecografia riscontra l'assenza di patologia endocavitaria in 33 pazienti; tale diagnosi è confermata dall'isteroscopia in 28 di questi casi; per le restanti 5 pazienti l'isteroscopia individua le seguenti patologie: polipo endometriale (2), mioma sottomucoso (1), Ispessimento (1), sinechia uterina (1).

Da questi dati risulta che l'ecografia transvaginale è un buon metodo per individuare la presenza o l'assenza di patologie endocavitarie, tuttavia, sebbene l'ecografia transvaginale sia di più rapida esecuzione e più facilmente tollerata dalle pazienti, a questo punto già risulta chiara la maggiore affidabilità diagnostica dell'isteroscopia per alcune patologie, per questa ragione è considerata il Gold standard per la diagnosi pre-operatoria di patologie endocavitarie uterine.

Tabella n° 5.- Confronto tra ecografia transvaginale e isteroscopia diagnostica per la diagnosi di patologie endocavitarie dell'utero.

ETG TV	ISC	ISC positiva per diagnosi di patologie endocavitarie uterine	ISC negativa per diagnosi di patologie endocavitarie uterine
ETG TV positiva per diagnosi di patologie endocavitarie uterine		77	37
ETG TV negativa per diagnosi di patologie endocavitarie uterine		5	28
Totale		82	65

La tabella 5 mostra il confronto tra l'ecografia transvaginale e l'isteroscopia considerando le patologie endocavitarie nel loro complesso. Dei 147 casi in 77 tutte due le metodiche hanno concordato sulla presenza di patologie endocavitarie, e in 28 sull'assenza, in 37 casi l'ecografia ha rilevato patologie endocavitarie che non sono state confermate (falsi positivi) dall'isteroscopia, e in 5 casi non le ha diagnosticate (falsi negativi). La sensibilità della ecografia transvaginale in confronto con l'isteroscopia è di 93,9%, la specificità di 43,07%, il valore predittivo positivo (VPP) di 67,54%, il valore

predittivo negativo (VPN) di 84,84% e l'accuratezza diagnostica della ecografia transvaginale è di 71,42%. Questi dati dimostrano che l'ecografia transvaginale ha una buona probabilità di diagnosticare patologie endouterine, ma una specificità così bassa determina il rischio di fare diagnosi di patologie endouterine a persone sane (ha un elevata quantità di falsi positivi), per questo si può dire che l'ecografia è un buon metodo di screening ma non può sostituire l'isteroscopia come metodo diagnostico pre-operatorio definitivo.

Questi dati variano per ogni patologia che abbiamo preso in considerazione, annullandosi in alcuni casi o accentuandosi notevolmente in altri.

Confrontando l'ecografia transvaginale e l'isteroscopia per la diagnosi di miomi sottomucosi (tabella 6), si è ottenuta una coincidenza diagnostica di tutte due le metodiche in 6 casi, e in 4 casi sono stati diagnosticati come falsi negativi con la ETG TV. La sensibilità dell'ecografia transvaginale a confronto con l'isteroscopia per la diagnosi di miomi sottomucosi è del 60 %, la specificità di 94,1%, il valore predittivo positivo (VPP) di 42,84%, il valore predittivo negativo (VPN) di 96,99% e l'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale è di 91,8%, osservando che per questo tipo di patologia ha una eccellente accuratezza diagnostica.

Tabella n° 6.- Confronto tra ecografia transvaginale e isteroscopia diagnostica per la diagnosi di mioma sottomucoso.

ETG TV	ISC	
	ISC positiva per diagnosi di mioma sottomucoso	ISC negativa per diagnosi di mioma sottomucoso
ETG TV positivo per diagnosi di mioma sottomucoso	6	8
ETG TV negativo per diagnosi di mioma sottomucoso	4	129
Totale	10	137

Nella tabella 7, in cui si confrontano l'ecografia transvaginale e l'isteroscopia per la diagnosi di polipo endometriale, si è ottenuta una coincidenza diagnostica delle due metodiche in 20 casi, però la quantità di falsi positivi e di falsi negativi con la ETG TV risulta elevata (26 e 31 casi rispettivamente). La sensibilità dell'ecografia transvaginale a confronto con l'isteroscopia è di 39,2%, la specificità di 72,91%, il valore predittivo positivo (VPP) di 43,47%, il valore predittivo negativo (VPN) di 69,30% e l'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale è di 61,22%, osservando che per questo tipo di patologie non ha una accuratezza diagnostica così elevata come per i miomi sottomucosi.

Tabella n° 7.-Confronto tra ecografia transvaginale e isteroscopia diagnostica per la diagnosi di polipo endometriale.

ETG TV	ISC	ISC positiva per diagnosi di polipo endometriale	ISC negativa per diagnosi di polipo endometriale
ETG TV positivo per diagnosi di polipo endometriale		20	26
ETG TV negativo per		31	70

diagnosi di polipo
endometriale
Totale

51

96

Nella tabella 8 si confrontano l'ecografia transvaginale e l'isteroscopia per la diagnosi di ipertrofia endometriale: solo in 5 casi si è ottenuta la concordanza diagnostica delle metodiche, e in 70 una discordanza. Un dato di particolare importanza è la quantità elevata di falsi positivi diagnosticati con l'ecografia transvaginale (53 casi). La sensibilità dell'ecografia transvaginale a confronto con l'isteroscopia per la diagnosi di ipertrofia endometriale è di 33,3%, la specificità di 59,84%, il valore predittivo positivo (VPP) di 8,62%, il valore predittivo negativo (VPN) di 88,76% e l'accuratezza diagnostica della ecografia transvaginale è di 57,14% cifra molto bassa a confronto con l'accuratezza ottenuta per le altre patologie. La differenza può risiedere nell'alternanza degli operatori nell'esecuzione dell'esame e nell'esperienza di ciascuno di loro.

Tabella n° 8.-Confronto tra ecografia transvaginale e isteroscopia diagnostica per la diagnosi di ipertrofia endometriale

ETG TV	ISC	ISC positiva per diagnosi di ipertrofia endometriale	ISC negativa per diagnosi di ipertrofia endometriale
ETG TV positivo per diagnosi di ipertrofia endometriale		5	53
ETG TV negativo per diagnosi di ipertrofia endometriale		10	79
Totale		15	132

Per quanto riguarda le sinechie uterine e i setti non è stato possibile calcolare la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo, il valore predittivo negativo e l'accuratezza dato che con l'ecografia non sono state riscontrate tali patologie.

Confrontando l'isteroscopia diagnostica e la diagnosi posta all'intervento chirurgico per i polipi endometriali (tabella n° 9), si è ottenuta una coincidenza diagnostica delle metodiche in 49 casi; in 2 casi l'isteroscopia ha falsamente diagnosticato polipi endometriali.

La sensibilità dell'isteroscopia diagnostica a confronto con l'intervento chirurgico (isteroscopia operativa) per la diagnosi polipi endometriali è del 100 %, la specificità di 83,33%, il valore predittivo positivo (VPP) di 96,07%, il valore predittivo negativo (VPN) di 100% e l'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale è di 96,72%.

Tabella n° 9.-Confronto tra isteroscopia diagnostica e intervento chirurgico (IC) per la diagnosi di polipi endometriali

ISC	INTERVENTO CHIRURGICO	IC positivo per la diagnosi di polipi	IC negativi per la diagnosi di polipi
ISC positiva per la diagnosi di polipi		49	2
ISC negativa per la diagnosi di polipi		0	10
Totale		49	12

Nella tabella n° 10, in cui si confronta l'isteroscopia con la diagnosi posta all'intervento chirurgico di miomi sottomucosi, si è ottenuto una coincidenza diagnostica delle metodiche in 10 casi, riscontrando con l'isteroscopia solo 2 falsi negativi e nessun falso positivo, ottenendo una sensibilità dell'isteroscopia a confronto con l'intervento chirurgico di 83,33%, una specificità di 100%, un valore predittivo positivo (VPP) di 100%, un valore predittivo negativo (VPN) di 96,07% e un'accuratezza diagnostica dell'isteroscopia di 96,72%, dimostrando così che l'isteroscopia è più sensibile per i polipi ma più specifica per i miomi e che questa metodica ha un'eccellente accuratezza diagnostica tanto per i polipi endometriali quanto per i miomi sottomucosi.

Tabella n 10.- Confronto tra isteroscopia diagnostica e intervento chirurgico per la diagnosi di mioma sottomucoso

ISC	INTERVENTO CHIRURGICO	
	IC positivo per la diagnosi di mioma sottomucoso	IC negativi per la diagnosi di mioma sottomucoso
ISC positiva per la diagnosi di mioma sottomucoso	10	0
ISC negativa per la diagnosi di mioma sottomucoso	2	49
Totale	12	49

Confrontando l'isteroscopia diagnostica con l'esame istologico per la diagnosi di ipertrofia endometriale (tabella n° 11) si è ottenuto una sensibilità, una specificità, un valore predittivo positivo, un valore predittivo negativo e un'accuratezza diagnostica dell'isteroscopia pari a 100%.

Tabella n° 11.- Confronto tra isteroscopia diagnostica e l'esame istologico (EI) per la diagnosi di ipertrofia endometriale

ISC	ESAME ISTOLOGICO	ESAME ISTOLOGICO	
		EI positivo per la diagnosi di ipertrofia endometriale	EI negativo per la diagnosi di ipertrofia endometriale
ISC positiva per la diagnosi di ipertrofia endometriale		15	0
ISC negativa per la diagnosi di ipertrofia endometriale		0	132
Totale		15	132

Nella tabella n° 12 si confronta la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo, il valore predittivo negativo e l'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale e dell'isteroscopia per la diagnosi delle seguenti patologie: mioma sottomucoso, polipo endometriale e ipertrofia endometriale. Si osserva in tutti e tre i casi la superiorità diagnostica dell'isteroscopia ad eccezione dei miomi sottomucosi in cui

l'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale si avvicina a quella dell'isteroscopia.

Tabella n° 12.- Confronto tra ecografia transvaginale e isteroscopia per la diagnosi di mioma sottomucoso, polipi endometriali e ipertrofia endometriale

	Mioma sottomucoso		Polipo endometriale		Ipertrofia endometriale	
	ETG TV	ISC	ETG TV	ISC	ETG TV	ISC
Sensibilità	60%	83,33%	39,2%	100%	33,3%	100,00%
Specificità	94,1%	100%	72,91%	83,33%	59,84%	100,00%
VPP	42,85%	100%	43,47%	96,07%	8,62%	100,00%
VPN	96,99%	96,07%	69,30%	100%	88,76%	100,00%
Accuratezz a	91,8%	96,72%	61,22%	96,72%	57,14%	100,00%

DISCUSSIONE

La grande diffusione della ETG TV e dell'ISC ha migliorato la diagnosi di tutte le patologie endocavitarie uterine passibili di terapia medica e chirurgica.

L'incidenza di patologie endocavitarie uterine riscontrate nel nostro studio (56,65%) è coerente con i risultati di precedenti studi (7,19) confermando che la loro diagnosi è fondamentale nella pratica clinica (2).

Già Davidson e Dubinsky (2003) (22), Dueholm et Al (2001) (3) e Lubnad et Al (1997) (5) avevano confrontato l'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale con l'isteroscopia per la rilevazione di patologie endocavitarie, segnalando una specificità dell'ecografia transvaginale più elevata (tra l'80 ed il 90%) e una sensibilità più bassa (tra il 50 e 60%) rispetto ai nostri dati.

Leon et Al (2007) (18) e G. Garuti et Al (1999) (22), in accordo con i nostri risultati, segnalavano una sensibilità dell'ecografia transvaginale tra l'80 ed il 90% e una specificità tra il 40 ed il 50% anche per l'accuratezza diagnostica, Towbin A. et Al (1996) (10) e Loverro G. et Al (1999) (21), invece riscontravano un'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale superiore alla nostra.

Queste discordanze potrebbero derivare dalle diverse indicazioni. Infatti in quelle casistiche il motivo principale per l'esecuzione di una ETG TV e/o di un'isteroscopia diagnostica era il sanguinamento anomalo, invece nel nostro studio solo in 46 donne l'indicazione era tale e nelle rimanenti 101 già era stata riscontrata una alterazione morfologica all'ecografia transvaginale. Ciò determina un tasso di donne sane molto basso, alterando i risultati; mentre gli studi precedenti esaminati hanno segnalato per l'isteroscopia una sensibilità (tra l'80% e il 100%) e una specificità (tra l'85% e il 100%) in accordo con i nostri dati, dimostrando la superiorità dell'isteroscopia per la diagnosi di patologie endocavitarie.

L'accuratezza diagnostica della ETG TV è diversa per ogni singola patologia. Per i polipi endometriali, la diagnosi era errata in 26 casi (9 casi con ipertrofia, 1 con mioma, 4 con setto e 11 normali), 24 casi sono stati diagnosticati come ispessimento e 5 come mioma, concordando con Karageyim et Al (2009) (25) e Goldstein et Al (1994) (26) che constatavano che le piccole anomalie strutturali possono essere facilmente non

diagnosticate e non sempre è possibile differenziarle; infatti i polipi spesso non sono diagnosticati soprattutto quando sono in posizione cervicale o cornuali, ed inoltre è difficile differenziarli dall'ispessimento; nello studio di Karageyim et Al, come nel nostro, in due casi sono stati diagnosticati polipi in donne sane.

B. Yildizhan et Al (2008) (23) ha riscontrato una sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo dell'ecografia transvaginale per la diagnosi di polipi rispettivamente del 65.2%, 87.9%, 81.0% e 76.1%, in accordo con i risultati ottenuti da Cepni I. et Al (2005) (15) e Fernandez-Parra J. et Al (2006) (24) ma in disaccordo con quelli determinati da [Visnovsky J.](#) (2008) (17) che riportava una sensibilità del 81,72%; noi abbiamo ottenuto valori di sensibilità e specificità dell'ecografia simili ai primi tre studi citati mentre i VPP e VPN risultano minori per tutte due; in particolare, il nostro valore predittivo positivo è più basso del valore predittivo negativo; per l'isteroscopia questi studi hanno determinato una sensibilità tra 95% e 100% e un VPN tra 95% e 100% in accordo con il nostro studio, ma una specificità tra 50% e 80% e un VVP tra 60% e 85% in disaccordo con i nostri dati che indicano invece una specificità e un valore predittivo negativo molto più elevati; tuttavia, come il nostro del resto, questi studi evidenziano che l'isteroscopia offre una accuratezza diagnostica molto superiore all'ecografia transvaginale per la diagnosi dei polipi endometriali.

Per i miomi invece, lo stesso gruppo di Yildizhan (23) ha determinato una sensibilità, una specificità, un valore predittivo positivo, un valore predittivo negativo rispettivamente di 95.8%, 95.0%, 85.1% e 98.7%; Vercellini et Al (1996) (8), in una ampia serie, hanno riportato una sensibilità di 80% e una specificità di 69%; [Visnovsky J.](#) (17) una sensibilità di 48,16%; I. Cepni et Al (15) hanno ottenuto valori di 58,3% e 94,8% rispettivamente e una accuratezza di 90%. I nostri risultati concordano con quest'ultimo, condividendo con tutti questi studi che la TVS è un' eccellente tecnica di screening; per l'isteroscopia i nostri risultati concordano con quelli ottenuti da questi studi ad eccezione di Cepni che ha ottenuto una sensibilità più alta e un VPP più basso.

Molti studi hanno dimostrato (23,27) che la precisione dell'ecografia transvaginale può essere migliorata con l'instillazione di soluzione salina nella cavità uterina per delineare i contorni della lesione. Questa tecnica chiamata sonoisterografia (SIS) rafforza la sensibilità e la specificità dell'ecografia per la diagnosi di lesioni endouterine (27). Una review di Cochrane (9), molto ben impostata, ha messo a confronto TVS, SIS e ISC concludendo che le ultime due metodiche presentano un'eccellente accuratezza diagnostica riguardo all'individuazione di miomi sottomucosi ed una buona performance nella diagnosi dell'iperplasia endometriale.

Per quanto riguarda l'ipertrofia endometriale, l'alta incidenza di carcinoma endometriale in donne in post-menopausa rafforza la necessità di una semplice e più precisa procedura diagnostica (19). Lo spessore endometriale misurato con l'ecografia transvaginale di 5 mm è il valore proposto come limite massimo al fine di evitare inutili procedure diagnostiche di secondo livello. Nello studio di Garuti G. et Al (22) l'ecografia ha mostrato una sensibilità del 95,1%, una specificità del 54,8% e un valore predittivo positivo del 63,7% con un cut-off limite di 4 mm; con un cut-off limite di 8 mm, le cifre corrispondenti sono stati rispettivamente dell' 83,8%, 81,3% e 79,4%; l'isteroscopia ha mostrato una sensibilità, una specificità e un VPP di 96,5%, 93,6% e 92,6% rispettivamente; nel nostro studio, con un cut off di 5 mm, abbiamo ottenuto valori rispettivamente del 33,3%, 59,84%, e 8,62%, concordando con i valori ottenuti dal precedente studio in cui si è considerato un cut off di 4mm, il VPP risulta invece molto basso in confronto allo studio di Garuti et Al; l'isteroscopia ha ottenuto valori pari a 100% per la sensibilità, la specificità, il VPP, il VPN e l'accuratezza consentendo così di condividere con questo studio che quest'ultima è superiore rispetto all'ecografia transvaginale; nella letteratura scientifica la ETG TV ha dimostrato una buona sensibilità

nella misurazione dell'endometrio con valori compresi dal 70% al 95% ,sia con un cut off di 5 mm (19,28,22) che di 8 mm (22), dimostrando una elevata accuratezza diagnostica nella esclusione di anomalie endometriali; nel nostro studio l'accuratezza diagnostica ottenuta con l'ecografia transvaginale è quasi la metà di quella ottenuta con l'isteroscopia.

Pochi studi hanno suggerito una sensibilità dell'ecografia transvaginale bassa (17,22) come risulta nel nostro studio; ciò significa che un gran numero di pazienti falsamente positive alla ETG TV si sono presentate per ulteriori e più invasive indagini. Come già detto, noi non conosciamo l'abilità e l'esperienza degli operatori che hanno realizzato le ecografie e questa potrebbe essere la causa dei bassi valori ottenuti. Ormai è dimostrato che tanto la misurazione dello spessore endometriale come la distinzione dei miomi e dei polipi con l'ecografia transvaginale dipende dall'esperienza dell'operatore; invece l'isteroscopia ha dimostrato una elevata accuratezza nella diagnosi di ipertrofia e carcinoma (17,19), ciò è confermato nel nostro studio perché delle 15 biopsie effettuate tutte hanno concordato con la diagnosi fatta con l'isteroscopia, anche quella di carcinoma nella quale si descrivevano le caratteristiche macroscopiche proprie della patologia tumorale; Questi valori indicano che, quando l'isteroscopia segue la ETG TV, la specificità ed il valore predittivo positivo della valutazione diagnostica sono alti.

Per questa ragione condividiamo che la ETG TV deve essere la prima modalità di indagine della cavità uterina, utilizzabile al fine di selezionare le pazienti a rischio, e utile ad indicare eventuali indagini più specifiche; mentre l'isteroscopia pur essendo una metodica di secondo livello è più accurata e che consente di giungere ad una diagnosi preoperatoria definitiva.

CONCLUSIONI

Dal nostro studio è emerso che la ETG TV ha dimostrato una accuratezza diagnostica diversa rispetto all'isteroscopia per ogni singola patologia. In alcuni casi la ETG TV può fornire informazioni sufficienti per fare una diagnosi, ma in molti altri ha prodotto un numero elevato di falsi positivi, soprattutto nella diagnosi di polipi e ipertrofia.

La scelta della procedura diagnostica è comunque spesso determinata dalla preferenza del clinico curante. Anche se l'ecografia transvaginale è un approccio più rapido, meno doloroso, più economico in termini di spesa sanitaria, per la valutazione della morfologia intrauterina, ed ha un valore predittivo negativo pari a 84,84%, un valore predittivo positivo di 67,54% e una accuratezza diagnostica pari a 70,42%, candidare le pazienti alla chirurgia per mezzo della sola ecografia di routine senza ulteriori esami tralascia un significativo numero di anomalie non diagnosticate e rischia di sovrastimare alcuni quadri falsamente positivi. Inoltre, il livello di esperienza dell'operatore costituisce una variabile rilevante nel determinare l'accuratezza diagnostica della metodica.

Nel nostro studio le ecografie sono state condotte da più operatori, dei quali non conosciamo il livello di esperienza nell'uso della tecnica; questo ha inevitabilmente condizionato i nostri risultati costituendo un limite del nostro lavoro.

Nel contempo l'isteroscopia, pur riconosciuta come il gold-standard, per la sua invasività e costi, non si può considerare come metodica di primo livello. Per molto tempo vi è stato un dibattito molto controverso tra i sostenitori dell'ecografia e quelli dell'isteroscopia per stabilire quale è la metodica di scelta per la diagnosi di patologie endocavitarie; dal nostro punto di vista, dopo aver realizzato questo studio, concludiamo che queste due metodiche dovrebbero essere considerate come strumenti complementari per la diagnosi di patologie endocavitarie uterine invece di indagini concorrenti affidando all'isteroscopia diagnostica la valutazione preoperatoria definitiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Albers JR, Hull SK, Wesley RM. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician*; 69(8):1915-26. (2004)
2. Cotugno E, Ventura M, Orlando V, Todaro P. L'isteroscopia nei sanguinamenti uterini anomali. *Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia*. Vol. LXXXIV. (2008)
3. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertility and Sterility*; 76(2): 350-1. (2001)
4. F Wieser, C Tempfer, C Kurz and F Nagele. Hysteroscopy in 200: a comprehensive review. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 80:773–83. (2001)
5. Lubna P, Lapensee L, Toth TL, Isaacson KB. [Comparison of office hysteroscopy, transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy in evaluation of abnormal uterine bleeding](#). *JSLs*; 1(2):125-30. (1997)
6. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA*; 288:1610–21. (2002)
7. [Di Spiezio Sardo A](#), [Taylor A](#), [Tsirkas P](#), [Mastrogamvrakis G](#), [Sharma M](#), [Magos A](#). Hysteroscopy: a technique for all? Analysis of 5,000 outpatient hysteroscopies. *Fertil Steril*; 89(2):438-43. (2008)
8. Vercellini P, Cortesi I, Oldani S. The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy for the evaluation of patients with menorrhagia. [American Journal of Obstetrics and Gynecology](#); 174(6):1678-82. (1996)
9. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the evaluation of abnormal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 82:493-504. (2003)
10. Nancy A. Towbin, MD, Israel M. Gviazda, BS, Charles M. March, MD. Office hysteroscopy versus transvaginal ultrasonography in the evaluation of patients with excessive uterine bleeding. [American Journal of Obstetrics and Gynecology](#); 174(6): 1678-82. (1996)
11. Nagele F, Bournas N, O'Connor H, Broadbent M, Richardson R, Magos A. Comparison of carbon dioxide and normal saline for uterine distension in outpatient hysteroscopy. *Fertil Steril*; 65(2):305-9. (1996)
12. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O et al. Vaginal approach in Office hysteroscopy – Ten years experience. *J AM Assoc Gynecol Laparosc*; 11 (3): 69. (2004)
13. Cicinelli E, Parisi C, Galantino P, et al. Reliability, feasibility, and safety of minihysteroscopy with a vaginoscopic approach: experience with 6,000 cases. *Fertil Steril*; 80:199–202. (2003)
14. Van Den Bosch T, Verguts J, Daemen A, Gevaert O, Domali E, Claehout F, Vnadenbroucke V, Moor B, Deprest J, Timmerman D. Pain experienced during transvaginal ultrasound, saline contrast sonohysterography, hysteroscopy and office sampling: a comparative study *Ultrasound. Obstet Gynecol*; 31: 346–51. (2008)
15. Cepni I, Erkan S, Saricali FS, Akbas H, Demirkiran F. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography and hysteroscopy in the evaluation of

- uterine cavity pathologies. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology; 45: 30–3. (2005)
16. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. JAMA; 280:1510–7. (1998)
 - 17.1. Visnovsky J, Zubor P, Galo S, Klobusiaková D, Fiolka R, Kajo K. Validity of hysteroscopy in clinical setting: single centre analysis of 605 consecutive hysteroscopies. Ceska Gynekol. Dec; 73(6):365-9. (2008)
 - 18.2. Leon JO, Ortiz J, Farias AK, Crespo B, Castro LD, Martinez Y. Comparación entre la isteroscopia diagnostica y ultrasonografia transvaginal en la evaluacion endouterina. Atti della Società Venezolana di Ginecologia e Ostetricia. Vol. XXII. P. 25-6. (2007)
 - 19.3. Ribeiro CT, Rosa-E-Silva JC, Silva-de-Sá MF, Rosa-E-Silva AC, Poli Neto OB, Candido Dos Reis FJ, Nogueira AA. Hysteroscopy as a standard procedure for assessing endometrial lesions among postmenopausal women Sao Paulo Med J.;125(6): 338-42. (2007)
 20. [Davidson KG](#), [Dubinsky TJ](#). Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal vaginal bleeding. [Radiol Clin North Am](#);41(4):769-80. (2003)
 21. Loverro G, Bettocchi S, Cormio G, Nicolardi V, Greco P, Vimercati A, Selvaggi L. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. Maturitas; 33 :139–44. (1999)
 22. Garuti, I. Sambruni, F. Cellani, D. Garzia, P. Alleva, M. Luerti U. Hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in postmenopausal women with uterine bleeding. International Journal of Gynecology & Obstetrics; 65:25-33. (1999)
 23. Yildizhani B, Yildizhani R, Ozkersici B, Suer N. Transvaginal Ultrasonography and Saline Infusion Sonohysterography for the Detection of Intra-uterine Lesions in Pre- and Post-menopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding. The Journal of International Medical Research; 36:1205 – 13. (2008)
 24. [Fernández J](#), Rodríguez O, [López S](#), [Parrilla F](#), [Montoya F](#). Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. Int J Gynaecol Obstet;95(2):144-8. (2006)
 25. Karageyim Y, Buyukbayrak E, Kars B, Unal O, Turan M. Transvaginal sonography, sonohysterography, and hysteroscopy for investigation of focal intrauterine lesions in women with recurrent postmenopausal bleeding after dilatation & curettage. Arch Gynecol Obstet; 88:1150-9. (2009)
 26. Goldstein SR. Postmenopausal endometrial fluid collections revisited: look at the doughnut rather than the hole. Obstet Gynecol; 83:738-40. (1994)
 27. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Transvaginal sonography, saline contrast sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of women postmenopausal bleeding and endometrium >5mm. Ultrasound Obstet. Gynecol; 18:157-62. (2001)
 28. Varners RE, Sparks JM, Cameron CD, Roberts LL, Soong SJ. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. Obstet Gynecol;78:195-9. (1991)