

Endometriose – Diagnostik og udredning

Forfattere:

Udarbejdet af, Nagham Hamed, August Augustson, Pernille Ravn, , Ingelise Quist, Mikkel Seyer og Bjarne Rønde Kristensen

Korrespondance:

Bjarne Rønde Kristensen, bjarne.kristensen@ouh.regionsyddanmark.dk

Status

Første udkast: 2003/2010

Diskuteret på Hindsgavl dato: 18.09.10

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse:

Indledning:	side 1
Baggrund	side 1
Definitioner	side 1
Afgrænsning af emnet	side 2
Litteratursøgningsmetode:	side 2
Lokalisation og forekomst...	side 2
Symptomer...	side 2
Anamnese	side 3
Gynækologisk undersøgelse	side 3
Ultralydsscanning	side 4
MR-scanning	side 4
Double contrast barium enema	side 4
Multidetector computerized tomography enteroclysis	side 4
Rectal endoskopisk ultralydsscanning	side 4
Laboratorieundersøgelser	side 4
Laparoskopi	side 5
Histologi	side 5
Endometriose index...	side 5
Referencer:	side 6

Indledning:

Baggrund:

Endometriose er en benign gynækologisk sygdom som findes hos ca 10 % af alle kvinder i den fertile alder. Sygdommen kan have stor indflydelse på de ramte kvinders livskvalitet.

De kliniske symptomer varierer betydeligt – fra invaliderende til asymptomatiske.

Diagnosticering er fortsat vanskeliggjort idet der endnu ikke er sufficente, sensitive indikatorer, specifikke symptomer eller diagnostiske undersøgelser for en sikker klinisk diagnose (10, 11). Yderligere vanskeliggøres diagnosticeringen da der ikke findes nogen overensstemmelse mellem tegn og symptomer på sygdommen og sværhedsgraden (jf. r-AFS) af denne. Manglen på en non-invasiv diagnostisering medfører en forsinkelse i diagnosticering af sygdommen på mellem 5 og 11 år (12,13). Til nu har det været alment anerkendt at diagnosen blev stillet ved enten en erfaren gynækologs visuelle bedømmelse under operation (laparoskopi) eller ved histologisk undersøgelse. De senere år er der gjort mange tiltag med henblik på, at kunne stille diagnosen ved billeddiagnostik eller ud fra laboratorieprøver. Generelt er der fortsat en mangel på vel-designede undersøgelser inkluderende tilstrækkeligt stort patientgrundlag.

Definitioner:

Endometriose er defineret som tilstedeværelse af endometrioseligende væv uden for livmoderhulen, som fremkalder en kronisk inflammatorisk reaktion.

Endometriomer: er ovarielle endometriosecyster

Adenomyose: indlejring af endometrie væv i myometrium.

Dyb indfildrede endometriose (DIE): er endometriose der gennemtrænger > 5 mm under den peritoneale overflade.

American Society for Reproductive Medicine (ASRM) har foretaget inddeling af endometriose. Dette er r-AFS (revised American fertility society) system. Dette system afspejler omfanget af endometriotisk sygdom dvs. inddelingen er alene baseret på synlige forandringer.

Stadium I, minimal endometriose

Stadium II, mild endometriose

Stadium III, moderat endometriose

Stadium IIII, svær endometriose

Der er ingen sammenhæng mellem denne inddeling og type eller sværhedsgrad af smerte.

Afgrænsning af emnet:

I nærværende guideline omtales alene diagnostik og udredning af endometriose.

For øvrige problemstillinger henvises til DSOG's Endometriose guideline, Behandling af Endometriomer og Peritoneal endometriose.

Double contrast barium enema, multidetector computerized tomography enteroclysis , colonoskopi , udredning for endometriose i øvre luftveje og endometriose indexering er ikke behandlet i denne guideline, men anbefales at blive medtaget ved næste revision .

Problemstillinger

I denne guideline er følgende spørgsmål vedrørende udredning og diagnosticering af endometriose forsøgt adresseret :

Kan diagnosen stilles ud fra anamnese og gynækologisk undersøgelse ?

Kan diagnosen stilles ud fra billeddiagnostisk undersøgelse ?

Kan diagnosen stilles ud fra laboratorieprøver ?

Kan diagnosen stilles visuelt under laparoskopi ?

Er histologisk undersøgelse altid påkrævet ?

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet foråret 2010.

ESHRE, RCOG, ASRM, PubMed Medline , Cochrane Library.

(Endometriosis, Clinical diagnosis, Signs and symptoms, Transvaginal ultrasonography, Magnetic resonance imaging,)

Resumé af evidens

Grundig anamnese kan hjælpe med at identificere patienter med risiko for at have endometriose	II.a.
Diagnosen kan ikke stilles ud fra anamnesen alene	II.a.
GU giver bedste diagnostiske resultat, når denne finder sted under menstruation	III
Grundig GU kan hjælpe med at identificere patienter med risiko for endometriose	I.b.
Vaginal UL-scanning kan , udført af erfaren gynækolog, bekræfte endometriomer, endometriose på uterus, endometriose inkluderende rektum og sigmoideum	II.a.
Vaginal UL-scanning kan ikke diagnosticere peritoneal endometriose	II.a.
Vaginal UL-scanning er vel tolereret af patienterne	II.a.
CA-125 har begrænset værdi som enkeltstående markør ifm diagnostik, men er muligt effektmål ved behandlingsmonitorering.	II.a.
Golden standard er fortsat laparoskopi med visuel inspektion af bækkenhulen- ved en erfaren gynækolog- ved mindre der er synlig sygdom i fornix posterior	III

Resumé af kliniske rekommandationer

Vaginal UL-scanning kan bruges til at diagnosticere endometriomer og kan have en Plads med hensyn til diagnostisering af endometriose i tarm og blære	B
Vaginal UL-scanning kan ikke bruges til diagnosticering af peritoneal endometriose	A
For en definitiv diagnose af endometriose er visuel inspektion ved laparoskopi ”gold standard”	C
Positiv histologi bekræfter diagnosen mens negativ histologi ikke udelukker denne.	GPP
Biopsitagningen bør omfatte hele elementer	GPP
CA-125 kan ikke bruges til diagnosticering af endometriose	A

Lokalisation og forekomst

Endometriose kan findes i næsten ethvert væv i kroppen, om end sygdommen sjældent findes udenfor bækkenet. De hyppigste ramte områder er bækken-organer og bughinden. Omfanget af sygdommen varierer fra enkelte små læsioner til store ovarielle endometriotiske cyster (endometriomer) og / eller omfattende fibrose og adhærence-dannelse medførende markant fordrejning af bækken anatomien.

Tarm-endometriose ses hos 5-40 % af patienter med bækken endometriose (tarm endometriose tegner sig for 5,3-12 % af endometriose sager). Rektum og sigmoidium er de mest almindelige steder (op til 95 % af tilfældene) og 5-20 % af tilfældene har appendix endometriose. Endometriose af tyndtarmen er relativt sjælden.

Urinvejs endometriose findes hos 1-4 % af kvinder med bækken endometriose, 80-90 % af disse er på blæren og resten er ureter endometriose. Endometriose i nyrerne er yderst sjælden.

Endometriose udenfor bækkenet, herunder i umbilicus, lungerne og mellemgulv er sjældne.

Symptomer

Symptomerne vil afhænge af lokalisation for sygdommen. Cyclicitet af symptomer er sædvanligvis til stede, i hvert fald i tidlige stadier, og kan være det eneste, der giver mistanke til diagnosen.

Hyppigste symptomer (10,11) er:

- Svær dysmenoré (DM)
- Dyb dyspareuni
- Kroniske bækken smerter
- Ovulations smerter
- Cykliske eller perimenstruelle symptomer fra tarm eller blære med eller uden abnorm blødning eller smerter.
- Infertilitet
- Kronisk træthed
- Dyschezia (defækationssmerter)
- Pneumothorax, hæmothorax, hæmoptyse, brystsmerter og dyspnø ved endometriotic læsioner i lungehinden, lungeparenkym og diafragma overfladen. Symptomerne er generelt cykliske og har tendens til at starte inden for 24-48 timer menstruation
- Ved adenomyose: menorrhagi og sekundær dysmenoré

Sammenhængen mellem disse typiske symptomer og sværhedsgraden/stadieinddelingen af endometriose er mangelfuld (14).

Der er for de typiske symptomer af endometriose et betydeligt overlap i forhold til symptomerne for colon irritabile og inflammatoriske tarmsygdomme og diagnostisering alene på baggrund af symptomer vil derfor ofte være misvisende (15,16,17).

Anamnese

En stor gruppe af kvinder med endometriose er helt symptomfri. Svær endometriose uden væsentlige smerteproblemer kan forekomme.

Hos voksne kvinder kan dysmenoré tyde på endometriose, hvis det begynder efter mange år af smertefri menstruationer. Dysmenoré starter ofte før fremkomsten af menstruationsblødning og fortsætter hele menstruation.

Hos unge, kan dysmenoré være til stede fra menarchen.

Lokalisationen af smerte er variabel, men oftest er bilateral. Desuden kan smerterne udvikle sig til at blive kroniske. Afhængig af type og lokalisering af endometriosen, kan smerte udstråle til låret (ovarierne), til mellemkødet (endetarmen), eller ryggen (uterosacrale ligament).

DIE er ofte forbundet med svære bækken smerter og dyspareuni. Smerterne er relateret til den anatomiske placering af DIE.

Rektal blødning og hæmaturi under menstruation kan forekomme hos kvinder med infiltrater i henholdsvis rectosigmoideum og blære.

Abdominal oppustethed, diarré / smertefuld afføring under menstruation, kraftige eller uregelmæssige blødninger, kvalme / mavebesvær under menstruation, svimmelhed / hovedpine under menstruation og lav resistens over for infektion kan også forekomme.

Det er ikke muligt at stille diagnosen endometriose alene ud fra patientens sygehistorie, men en grundig anamnese kan hjælpe med at identificere patienter med risiko for at have endometriose. Svær dysmenorrhoe synes at være eneste symptom der er predictiv for endometriose (20).

Gynækologisk undersøgelse

Ved GU inspiceres fornix posterior for eventuel gennemvækst, eller eventuel synlige læsioner i vagina eller på livmoderhalsen. Biopser synlige læsioner.

Findes der under bimanuel palpation ved den gynækologiske undersøgelse bækken-ømhed, en fast retroflektet livmoder, ømhed af uterosacrale ligamenter eller forstørrede ovarier, kan det tyde på endometriose (16,21,22).

Diagnosen er mere sikker hvis dybt infiltrerende knuder findes på de uterosacrale ligamenter eller i fossa Douglasi, og / eller synlige læsioner i skeden eller på livmoderhalsen.

Disse fund er mest pålidelige, når de konstateres ved gynækologisk undersøgelse udført under menstruation.(23).

Ved adenomyose er uterus ofte let forstørret.

Normale fund ved GU udelukker ikke endometriose.

Vaginal ultralydsundersøgelse

Trans-vaginal ultralydsscanning (TVS) er et nyttigt redskab til både at konstatere og at udelukke diagnosen af endometriomer (jf. Endometriom guideline), endometriose på uterus (24) og endometriose inkluderende rectum og sigmoideum (24,25,26,27,28,29).

TVS kan have en rolle i diagnosticering af dyb endometriose i blærevæggen og septum rectovaginale.

Samtidig indgår vaginal ultralydsscanning i dag i den almindelige gynækologiske undersøgelse ved gynækologen, ligesom undersøgelsen er vel tolereret af patienterne(29), hvorfor TVS altid bør udføres ved udredning på mistanke om endometriose.

Rectal endoskopisk ultralydsscanning

Trans Rektal sonografi (TRS) kan muligvis være nyttig til diagnosticering af rectovaginal endometriose, men studier med modsatrettede resultater gør, at vi på det foreliggende ikke kan give klare anbefalinger vedrørende brug af TRS.

TRS er endvidere begrænset til undersøgelse af rektum.

Da muligheden for denne undersøgelsesteknik fortsat har begrænset udbredelse gives ingen anbefalinger vedr. TRS i denne guideline.

MR-scanning

På nuværende tidspunkt er der ikke tilstrækkelige grundlag til at angive, at MRI er en bedre undersøgelsesmetode for at diagnosticere eller udelukke endometriose sammenlignet med laparoskopi.

Hvis der er kliniske tegn på dybt infiltrerede endometriose, ureter, blære-og tarm deltagelse bør MR overvejes. Det bør overvejes at udføre MRI eller ultralyd (trans-rektal-og / eller trans-vaginal og / eller abdominal), CT scanning, intravenøs urografi, cystoskopi med biopsi og rektosigmoidoskopi afhængig af individuelle forhold for at vurdere omfanget af sygdom, som kan være multi-focalt.

Hvis rectovaginal endometriose er diagnosticeret ved GU bør MRI, ultralydsscanning af nyrerne eller en intravenøs pyelografi overvejes for at diagnosticere eller udelukke ureter obstruktion. Hvis ureter obstruktion er diagnosticeret, er renografi indiceret for at diagnosticere tab af nyrefunktion.

Den største fordel ved MRI, er at der ved en enkelt undersøgelse kan udredes for DIE på flere lokaliteter samtidig – f.eks. septum rectovaginale, blære, uterosacrale ligamenter og vagina (30,31,32)..

Laboratorieundersøgelser

CA-125 bruges primært ifm diagnostik og udredning af evt. malignitet ifm. ovarielle neoplasmer og cyster. I det følgende gennemgås CA-125 ifm. endometriose ift. malignitetsmistanke og ift. diagnostik.

Malgnitetsmistanke:

CA-125 er ofte forhøjet ved endometriomer og værdier op til 7900 er beskrevet hos kvinder med endometriose (1). I erfarne hænder kan UL ofte med stor sikkerhed differentiere mellem endometriomer og andre ovariecyster. Van Calster al. sammenlignede i et multicenter studie den histologiske diagnose for persisterende adnexudfyldninger hos 1066 kvinder med diagnosen ud fra UL, og for 800 af kvinderne også værdien af CA-125 (2). De fandt at UL var væsentligt bedre end CA-125 til forudsige malignitet, og for UL var diagnosen korrekt i 93 % af tilfældene (IIa).

CA-125 bør således ikke tages rutinemæssigt hvis diagnosen ”endometriom” er overvejende sandsynlig, idet en forhøjet værdi vil være sandsynlig og i bedste fald blot bekræfter diagnosen og i værste fald medfører risiko for uforholdsmæssig ekstensiv kirurgi pga. malignitetsmistanke. Hvis der er malignitetsmistanke tages altid CA-125 og ved RMI > 200 bør kvinden som oftest opereres (på afdeling med højt specialiseret funktion i gynækologisk cancer).

Diagnostik af endometriose:

CA-125 findes ofte forhøjet, men har lav sensitivitet og specificitet; især ifm. peritoneal endometriose (3, 4). Nylig studier har dog vist at forskellige kombinationer af flere serum markører: interleukin (IL)-6, IL-8, tumour necrosis factor-alpha, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), og cancer antigen CA-125 and CA-19-9, kan øge sensitivitet og specificitet til 100 % og 84 % ved moderat til svær endometriose og til hhv. 87 % og 71 % med minimal endometriose (5-9). CA-125 har derfor begrænset værdi som enkeltstående markør ifm diagnostik, men er muligt effektmål ved behandlingsmonitorering. Den diagnostiske værdi kan tilsyneladende øges betydeligt ved kombination med andre serum markører. Indtil videre må dette dog anses som på forskningsniveau.

Laparoskopi

Laparoskopi er fortsat golden-standard undersøgelse, medmindre sygdommen er synlig i skeden eller andre steder.

Den sikre diagnose er fortsat laparoskopi ved en erfaren gynækolog med samtidig bioptering af hele endometrioselesioner/elementer (10,16,18).

For så vidt angår de minimal/milde stadier af endometriose ses en ikke ubetydelig diskrepans mellem diagnose stillet alene visuelt ved laparoskopi og ved histologisk undersøgelse (16,18,19).

Det anbefales, at laparoskopi ikke udføres under eller indenfor tre måneder efter hormonbehandling, for at undgå ”falsk negativ”-diagnose.

Endometrioseelementer kan variere i udseende fra rød, pink, gul, brun, hvid eller blåsort.

Ved diagnostisk laparoskopi bør bughulen systematisk gennemgås for tilstedeværelsen af endometriose. Dette skal omfatte en fuldstændig og systematisk inspektion af tarmen (gerne med

samtidig stump sonde i tarmen), af blæren, livmoderen, tubae, æggestokke, cul-de-sac, broad ligament og bunden af peritoneal lommer og eventuelle hernie- sække. Diagnosticering af ovariel endometriose lettes ved omhyggelig kontrol af begge æggestokke, hvilket kan være vanskeligt, når sammenvoksninger er til stede i mere fremskredne stadier af sygdommen. Endometriose kan ofte behandles under laparoskopi og således kombineres diagnostisering og behandling. Forandringerne beskrives og klassificeres efter r-AFS (revised American fertility score).

Histologi

Hvorvidt histologi skal opnås, hvis peritoneal sygdom i sig selv er til stede, er fortsat kontroversiel. Visuel inspektion er normalt tilstrækkeligt, men histologisk bekræftelse af mindst én læsion er at foretrække. I tilfælde af endometriom (> 4 cm i diameter), og ved dybt infiltrerende sygdom, skal histologi opnås for at identificere endometriose og udelukke sjældne tilfælde af malignitet. Positiv histologi bekræfter diagnosen mens negativ histologi ikke udelukker denne. Biopsitagningen bør omfatte hele elementer.

Referencer:

1. Kahraman K, Ozguven I, Gungor M, Atabekoglu CS. Extremely elevated serum CA-125 level as a result of unruptured unilateral endometrioma: the highest value reported. *Fertil Steril* 2007; 88 (4): 968. e15-7.
2. Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (22): 1706-14.
3. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril* 1996; 65: 280-7.
4. Ben WJ, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101-8.
5. Jing J, Qiao Y, Suginami H, Taniguchi F, Shi H, Wang X. Two novel serum biomarkers for endometriosis screened by surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry and their change after laparoscopic removal of endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92 (4): 1221-7.
6. Mihalyi A, Gevaert O, Kyama CM, et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Hum Reprod* 2010; 25 (3): 654-64.

7. Seeber B, Sammel MD, Fan X, et al. Panel of markers can accurately predict endometriosis in a subset of patients. *Fertil Steril* 2008; 89 (5): 1073-81.
8. Kitawaki J, Ishihara H, Koshihara H, et al. Usefulness and limits of CA-125 in diagnosis of endometriosis without associated ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 2005; 20 (7): 1999-2003.
9. Somigliana E, Viganò P, Tirelli AS, et al. Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions. *Hum Reprod* 2004; 19 (8): 1871-6.

Her indskrives ref. Nr. 10 - 32