

Endometriose-diagnostik og udredning

Forfattere:

Guðbjörg Andrésdóttir, afdelingslæge ph.d.,	Hillerød
Marie Brønd, reservelæge,	Gødstrup
Anne Gisselmann Egekvist, afdelingslæge ph. d,	Århus U
Malene Kongsgaard Hansen, reservelæge	Rigshospitalet
Suher Othman Hussein Rashid Abu Hassaan, afdelingslæge ph.d.,	Slagelse
Meryam El Issaoui, reservelæge	Herlev
Kirstine Jespersen, reservelæge	Herlev
Stine Lundgaard Jørgensen, reservelæge,	Hvidovre
Vibeke Kramer Lysdal, overlæge	Odense
Jeanett Lykke Møller Nielsen, reservelæge,	Horsens
Katrine Dahl Pedersen, afdelingslæge,	Århus
Troels Krag sig Thomsen, overlæge,	Esbjerg
Abelone Elisabeth Sakse, overlæge ph.d.,	Rigshospitalet
Sinor Soltanizadeh, reservelæge,	Slagelse

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

Abelone.elisabeth.sakse@regionh.dk

Status

Første udkast: juni 2022

Diskuteret på Hindsgavl dato: d. 16. september 2022

Korrigeret udkast dato: 3. marts 2023

Endelig guideline dato: 27. maj 2023

Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review:

Guideline gennemgået af Mikkel Seyer-Hansen og Torur Dalsgaard
forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet d. 16. september 2022

COI for referees: Se appendiks 1

Indholdsfortegnelse

Indhold

Oversigt over kliniske rekommandationer:	3
Forkortelser:	5
Indledning:	6
Litteratur søgningsmetode:	8
Evidensgradering:	8
Gennemgang af PIRO	9
PIRO 1:	9
Kan billeddiagnostiske modaliteter (ultralyd og MR) erstatte laparoskopi med biopsi ved udredning af kvinder for cykliske smerter?	9
PIRO 2:	13
Er transvaginal ultralyd eller MR skanning bedst til at diagnosticere dyb infiltrerende endometriose hos kvinder under udredning for endometriose?	13
PIRO 3:	27
UL vs. MR til diagnostik af endometriose i bugvæggen:	27
Hvilken billeddiagnostisk undersøgelsesmetode er bedst til at diagnosticere endometriose i bugvæggen?	27
Spørgsmål 4:	29
Diagnostik af endometriose i lungerne	29
Spørgsmål 5	34
Hvordan diagnosticeres endometriose i de lumbosakrale nerver?	34
Spørgsmål 6	36
Kan endometriose diagnosticeres med en blodprøve?	36
Spørgsmål 7	40
Endometriose-klassifikation/score	40
Spørgsmål 8	48
Learning curve for diagnostik af endometriose ved transvaginal ultralydsskanning (TVUL)	48
Implementering:	53
Appendiks 1. COI for forfattere og reviewere	54
Appendiks 2. Søgestreng	54
Spørgsmål 6 - Kan endometriose diagnosticeres med en blodprøve?	56
Spørgsmål 7 - Endometriose klassifikation /score	57
Spørgsmål 8 - Learning curve for diagnostik af endometriose ved transvaginal ultralydsskanning (TVUL)	57
Appendiks 3. MR-skanning: kørebog	58

Øversigt over kliniske rekommandationer:

	Styrke
Transvaginal ultralydsscanning (TVUL) bør altid supplere anamnesen og indgå som en del af den objektive undersøgelse ved mistanke om endometriose.	B
TVUL kan muligvis anvendes til diagnosticering af peritoneal endometriose.	D
Laparoskopi kan overvejes til diagnostik og behandling af mistænkt endometriose ved negative billeddiagnostiske undersøgelser og ved manglende effekt af empirisk behandling.	B
Laparoskopisk inspektion af endometriosesuspekter forandringer skal suppleres med biopsi til histologisk verifikation af diagnosen.	B
Anteriore compartment: I eksperthænder synes TVUL knapt ligeværdig med MR til diagnostik af DIE involverende blære og ureteres. På grund af lave sensitiviteter kan man overveje at supplere TVUL med MR ved mistanke om dyb infiltrerende endometriose.	B
Posteriore compartment: I eksperthænder synes TVUL og MR at være ligeværdige til diagnostik af dyb infiltrerende endometriose involverende det rectovaginale septum, de sacrouterine ligamenter og vagina. Både TVUL og MR er fundet at have begrænset sensitivitet for dyb infiltrerende endometriose i det posteriore compartment. Såfremt scanningen er lavet på ekspertniveau kan TVUL eller MR benyttes til diagnostik af dyb infiltrerende endometriose i rektosigmoideum (det vil sige rectum og den mest anale del af colon sigmoideum)	B
Anvendelse af IDEA eller #Enzian-score ved TVUL vil nedsætte heterogeniteten og formentlig forbedre den diagnostiske performance grundet en struktureret tilgang.	D
Hvis der ved ultralydsundersøgelse findes: Negativt "sliding sign", "kissing ovaries" eller bilaterale endometriomer bør pt. henvises til højt specialiseret funktion, såfremt det ikke er muligt at behandle smerterne hormonelt eller såfremt pt. har graviditetsønske"	D
Præoperativt kan med fordel foretages både TVUL og MR-scanning	D

hos patienter med dyb infiltrerende endometriose med henblik på forberedelse af operationen.	
Når der henvises til MR-scanning er det vigtigt, at skanningen udføres efter endometrioseprotokol for at få de bedst mulige billeder til analyse.	D
Forekomsten af dyb infiltrerende endometriose i colon er fortrinsvist lokaliseret i rectum eller rectosigmoideum, og kan derfor med stor sikkerhed diagnosticeres med TVUL.	C
Størstedelen af patienter med dyb infiltrerende endometriose oralt for rectosigmoideum har også DIE i rectum eller rectosigmoideum.	D
Det er muligt at måle afstanden fra den anokutane overgang til underkanten af et infiltrat i rectum/rectosigmoidum validt med TVUL.	A
Den primære udredning af endometriose i subcutis består af en grundig anamnese og objektiv undersøgelse suppleret med 2D-ultralydscanning. Ved læsioner på < 3 cm vil det i mange tilfælde være tilstrækkeligt til at diagnosticere og behandle endometriosen.	C
Ved inkonklusive fund og læsioner i subcutis > 3 cm, anbefales MR-scanning som supplement til diagnostikken, men primært som præoperativ vurdering af endometriosisens udbredelse i forhold til fascie og muskulatur, således at behandlingen kan planlægges optimalt.	C
CT kan benyttes i tilfælde, hvor MR ikke er tilgængeligt.	D
Thorakal endometriose-syndrom bør udredes hos kvinder med endometriose med recidiverende/cykliske symptomer i form af pneumo-/hydrothorax og cykliske smerter.	C
MR-scanning kan i modsætning til CT-scanning adskille endometrioseforandringer i thorax fra anden patologi. Dog kan negativt svar ikke udelukke små forandringer hos kvinder med relevante symptomer.	C
Da endometriose i de lumbosakrale nerver er sjælden, bør der ved relevante symptomer, foretages en god objektiv undersøgelse og radiologiske undersøgelser (ultralyd og MR-scanning) for at udelukke differentialdiagnoser.	B
MR-scanning bør foretages ved mistanke om endometriose involverende de lumbosakrale nerver og kan formentligt foretages uanset tidspunkt i menstruationscyklus.	B
EFI-scoren er et validt estimat på chancen for at opnå spontan graviditet indenfor 36 mdr. efter et kirurgisk indgreb for	A

endometriose.	
ENZIAN og #Enzian-scores er valide redskaber til beskrivelse af dyb infiltrerende endometriose.	A
#Enzian er et validt redskab til beskrivelse af sygdomsudbredelsen.	A
ENZIAN-score er korreleret til smerter og operationstid samt risiko for komplikation efter kirurgi og indlæggelsestid.	A
AAGL-scoren er associeret til kirurgisk sværhedsgrad.	B
AFS/rASRM-scoren har en acceptabel reproducerbarhed.	B
AFS/rASRM-scoren er ikke konsistent associeret med symptomer.	B
UBESS-scoren er eksternt valideret, men ikke brugbar i sin nuværende form.	A
CA-125 bør ikke anvendes til diagnosticering af endometriose.	B
Kompetence til endometriosedagnostik i det posteriore compartment ved TVUL kan opnås inden for 50-60 scanninger, forudsat at der er en sammenhængende oplæring på tertiært center.	C
Et muligt oplæringsprogram kan bestå af fortrolighed med konsensus fremsat af IDEA, teoretisk undervisning, videodemonstration, patientdemonstration og supervision af ultralydsundersøgelsen på selekterede patienter.	B

Forkortelser:

3D: 3-dimensional ultralyd med konstrueret coronalplan ved hjælp af computerteknologi.

AAGL: American Association of Gynecologic Laparoscopists.

AFS: American Fertility Society

ART: Assisted Reproductive Technology

AUC: area under the curve

CI: confidence interval, konfidensinterval

DIE: Deep infiltrating endometriosis, dvs. tilstedeværelse af endometriosevæv > 5 mm under peritonealoverfladen.

EFI: Endometriosis Fertility Index

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology.

IDEA: International Deep Endometriosis Analysis.

MR: magnetisk resonans scanning.

rASRM: revised American Society for Reproductive Medicine Score.



SPG: SonoPODography saltvandsindsprøjtning igennem cervix mhp. visualisering af peritoneale læsioner vha TVUL.

TVUL: transvaginal ultralydsundersøgelse

UBESS: Ultrasound-based endometriosis staging system

VATS: video-assisteret thorak obsoskopi.

Indledning:

Forfatter: Abelone Sakse

Siden seneste guideline fra 2013 er interessen for endometriose og diagnostikken heraf blevet skærpet. Der er politisk fokus på "diagnostic delay", og presset fra patienter og patientforeninger er øget, ikke kun i Danmark, men også internationalt.

Siden 2013 har der været holdt tre pre-congress courses omhandlende diagnostik af endometriose på hhv. verdenskongressen i endometriose (Vancouver 2017) samt på verdenskongressen i ultralyd indenfor gynækologisk og obstetrik (ISOUG 2018 og 2019), og samtidig hermed er antallet af abstracts på internationale kongresser og antallet af publikationer steget.

I 2016 fremsatte The International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) consensus group en systematisk 4-trins protokol til den ultralydsdiagnostiske evaluering af endometrioseforandringer (IDEA). Meget af evidensen omkring ultralyd, der er publiceret siden da, refererer til IDEA-metoden. Der vil i denne guideline blive refereret kort til metoden, der ellers er detaljeret gennemgået i Gynækologisk ultralydsguideline, DSOG:

<https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/6046833ab6bc6b305748cc1e/1615233858037/ULGuidelineDSOG.pdf>).

En stor del af litteraturen sammenligner den diagnostiske værdi af hhv. MR og ultralyd til diagnostik af endometriose. Der er flere indlysende udfordringer ved ultralydsdiagnostik og lige så mange udfordringer ved sammenlignende studier. Ved diagnostik af dyb infiltrerende endometriose (DIE) i tarmen, bliver begrænsningen ved transvaginal ultralydsscanning fremhævet særligt ifht. diagnostik af endometriose oralt for rectosigmoideum, men også ved vurdering af



afstanden fra den anocutane overgang til infiltratets beliggenhed, samt vurdering af infiltratets stenosegrad i tarmlumen. I disse tilfælde er MR-scanning en umiddelbart er en fordel, i relation til vurdering inden evt. tarmresektion. Dette skal holdes op imod den manglende ressource som en MR-scanning er mange steder i landet samt den evt. forsinkelse, der kan være i, at afvente en scanning. Derudover kan ultralyd i modsætning til MR bruges dynamisk, hvilket er en fordel f.eks. ved vurdering af adhærener.

Både ultralyd og MR er operatørfhængige. MR-scanninger varetages af specialuddannede radiologer, hvorimod ultralyd er en integreret del af det kliniske redskab for en gynækolog. Derfor har vi i denne guideline valgt at belyse fordele og ulemper ved hhv. ultralyd og MR ifht. diagnostisk sikkerhed ved undersøgelse for/af endometriose. Derudover har vi undersøgt learning curve ved oplæring i ultralydsdiagnostik af endometriose. Ydermere har vi undersøgt, hvordan endometriose i subcutis, lunger og sakrale nerver diagnostiseres.

I 2021 blev to nye endometriose-klassifikationssystemer publiceret hhv. "AAGL endometriosis classification system" og "#Enzian", som to alternative bud på en score der kan afspejle sværhedsgraden af sygdommen set i relation til dyb infiltrerende endometriose og kirurgisk kompleksitet. I den seneste ESHRE guideline (2022) forholder man sig udførligt til diagnostik af endometriose og "diagnostic delay" og anfører dels vigtigheden af grundig anamnese og objektiv undersøgelse, dels til værdien af billeddiagnostik i relation til behov for diagnostisk laparoskopi. I den endelige ESHRE-guideline er diagnostisk laparoskopi ikke længere guldstandard til diagnostik af endometriose og bør forbeholdes patienter uden billeddiagnostiske fund forenelige med endometriose samt patienter, der ikke har den ønskede effekt af medicinsk behandling.

I denne opdaterede guideline har vi valgt at fokusere på i alt otte områder. Inden for hvert delområde har vi som udgangspunkt forsøgt at definere spørgsmålet som et PICO/PIRO-spørgsmål, men indenfor nogle af områderne har det ikke været muligt at afgrænse området til et PICO/PIRO-spørgsmål. Overskriften på disse delområder bliver spørgsmål i stedet for PICO/PIRO.

Afgrænsning af emnet: Denne guideline omhandler kun diagnostik af endometriose, hvorfor der henvises til de øvrige guidelines omhandlende endometriose, herunder behandling af endometriose og endometriomer hos kvinder med og uden graviditetsønske.



Nærværende guideline skal ses som et supplement til den tidligere guideline, hvorfor denne vil eksistere som et appendiks i den opdaterede guideline.

Litteratur søgningsmetode:

Detaljeret søgestreng for hvert delkapitel i appendiks 2.

Sprogområde: engelsk

Evidensgradering:

Oxford version marts 2009.



Gennemgang af PIRO

PIRO 1:

Forfattere: Meryam El Issaoui og Suher Othman

Kan billeddiagnostiske modaliteter (ultralyd og MR) erstatte laparoskopi med biopsi ved udredning af kvinder for cykliske smerter?

P Population: kvinder med menstruationssmerter eller under udredning for endometriose

I Index: systematisk udførelse af undersøgelse med standardiseret dokumentation

R Reference: laparoskopi

O Outcome: diagnose

Baggrund:

PIRO-spørgsmål: *Kan billeddiagnostiske modaliteter (ultralyd og MR) erstatte laparoskopi med biopsi ved udredning af kvinder for cykliske smerter?*

Endometriose kategoriseres som hhv. overfladisk (peritoneal endometriose under 5 mm nedvækst) eller dyb (dyb infiltrerende endometriose, DIE, med over 5 mm nedvækst i peritoneum). Den dybt infiltrerende endometriose er nemmere at erkende billeddiagnostisk og beskrives i forhold til lokalisation som hhv. endometriom, blæreendometriose, tarmendometriose etc. (1). Tidligere anvendte man diagnostisk laparoskopi med histologisk verifikation inden planlægningen af en større endometrioseoperation. Nu lægges vægt på grundig præoperativ vurdering med anamnese, ultralyd og evt. MR efterfulgt af stillingtagen til operation efter opstart af medicinsk behandling.

Indtil nu har histologisk verifikation været guldstandard for at kunne stille diagnosen endometriose (2). I 2016 blev der publiceret en konsensusprotokol for en systematisk tilgang til diagnostik ved anamnese, objektiv undersøgelse samt systematisk ultralyd (IDEA) (3). Senest kom ESHRE i februar 2022 med en guideline, der ligeledes anbefaler systematisk tilgang med anamnese, objektiv undersøgelse og billeddiagnostisk undersøgelse og herefter stillingtagen til behandlingsplan.



ESHRE anbefaler dernæst, at laparoskopi kan overvejes til diagnostisk og behandling af mistænkt endometriose ved negative billeddiagnostiske undersøgelser eller ved manglende effekt af empirisk behandling (4).

Resultater

Søgestreng gav 273 hits, heraf blev 29 artikler inkluderet, hvoraf 12 artikler er fundet via referencegennemlæsning. Resultatafsnittet udgøres af ni systematiske reviews, herunder et Cochrane review samt ESHRE-guideline.

For den detaljerede gennemgang af diagnostisering af DIE med hhv. MR og ultralyd henvises til PIRO 2 spørgsmål.

Transvaginal ultralyd versus laparoskopi med histologi til diagnostik af endometriose

Få studier har undersøgt den diagnostiske værdi af non-invasive modaliteter hos kvinder med overfladisk peritoneal endometriose. Et prospektivt pilotstudie fra 2020 forsøgte at undersøge den diagnostiske værdi af TVUL hos 42 præ- og postmenopausale kvinder med dysmenoré, ikke-cykliske underlivssmerter, dyschezi (defækationssmerter), dysuri, dyb dyspareuni og/eller infertilitet (5). SonoPODography (SPG) undersøgelsesmodaliteten, hvor TVUL kombineres med saltvandsinfusion blev anvendt (6). Ved denne procedure skabte man et akustisk vindue mellem transduceren og de omkringliggende strukturer med henblik på at diagnosticere peritoneal endometriose. Diagnostisk laparoskopi og histologi blev anvendt som reference. Den overordnede sensitivitet og specificitet for SPG var henholdsvis 64.9% (95% CI 0.48-0.80) og 100% (95%CI 0.48-1.00). Forfatterne konkluderede, at resultaterne var lovende, men at der er behov for flere og større studier til at påvise den diagnostiske performance af TVUL ved peritoneal endometriose, men metoden har nok ringe værdi i den kliniske hverdag, da den baserer sig på undersøgelse i universel anæstesi.

Et Cochrane-review fra 2016 belyste den diagnostiske performance af non-invasiv diagnosticering af endometriose sammenlignet med kirurgi (laparoskopi eller laparotomi med og uden histologisk verifikation) (7). Reviewet inkluderede 49 studier med i alt 4807 kvinder. TVUL og MR var de overvejende undersøgte modaliteter. Forfatterne konkluderede, at TVUL ikke var en kvalificeret erstatning for kirurgi til diagnosticering af endometriose i bækkenet. TVUL havde dog en



sensitivitet på 0,93 (95% CI 0,87-0,99) samt specificitet på 0,96 (95% CI 0,92-0,99) til diagnosticering af endometriomer, rapporteret ud fra otte studier med 765 kvinder.

Diagnosticering af DIE ved TVUL i septum rectovaginale, fossa Douglasi, de sakrouterine ligamenter og rectosigmoideum havde en høj specificitet på 0,94 (95% CI 0,88-1,00) samt sensitivitet på 0,79 (95% CI 0,69-0,89), baseret på 9 studier og 934 kvinder.

Cochrane konkluderede dog, at de fleste studier var af dårlig kvalitet pga. stor heterogenitet.

Endelig konkluderede forfatterne, at laparoskopi var oplagt særligt ved endometrioselesioner mindre end 5 millimeter, men at diagnostisk laparoskopi ikke syntes nødvendig hos alle kvinder mistænkt for endometriose.

Histologisk verifikation:

Diagnosen endometriose stilles hidtil mest nøjagtigt ved laparoskopi med inspektion af abdominalhulen og histologisk konfirmation af suspekterede elementer. Nødvendigheden af histologisk bekræftelse på diagnosen diskuteres imidlertid, da man ved fund af makroskopiske endometrioseelementer ikke altid laver histologiske undersøgelser. Omvendt kan okkult mikroskopisk endometriose blive fundet i biopsier fra makroskopisk normal peritoneum hos kvinder med og uden synlig endometriose (8, 9). Litteraturen angiver divergerende svar vedrørende histologisk verificering af endometriose ved laparoskopi. Et review fra 2004 inkluderede fire studier med i alt 433 biopsier fra patienter, der gennemgik laparoskopi på mistanke om endometriose. Makroskopiske fund blev rapporteret til at være i overensstemmelse med positiv histologi. Den rapporterede prævalens af histologiske forandringer forenelige med endometriose varierede dog fra 18% til 77% i de inkluderede studier. Ved antagelse om en prævalens af positiv histologi på 20% i en given population vil positive visuelle fund ved laparoskopi kun kunne verificeres histologisk i ca. halvdelen af tilfældene (51,8%; 95% CI 38,0-65,4%). Ved negative visuelle fund ved laparoskopi i samme population vil der derimod blot være 1,5% risiko for at finde positiv histologi i biopsier (95% CI 0,2-10,5%) (10). Et studie fra 2008 rapporterede negativ histologi hos 11 af 110 kvinder, som fik udført laparoskopi på mistanke om endometriose på trods af kliniske symptomer og visuelle fund ved laparoskopi (11). ESHRE's endometriose-guideline 2022 anbefaler, at endometrioselesioner identificeret ved laparoskopi verificeres ved histologi. Negativ histologi kan dog ikke 100% udelukke endometriose (3).

Resume af evidens

Evidensgrad

Ingen billeddiagnostiske undersøgelser kan erstatte laparoscopi til diagnosticering af endometriose 100%. Sammenligning af studier udfordres betydeligt grundet stor heterogenitet studierne imellem	2b
--	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Transvaginal ultralydsscanning (TVUL) bør altid supplere anamnesen og indgå som en del af den objektive undersøgelse ved mistanke om endometriose.	B
TVUL kan muligvis anvendes til diagnosticering af peritoneal endometriose.	D
Laparoscopi kan overvejes til diagnostisk og behandling af mistænkt endometriose ved negative billeddiagnostiske undersøgelser eller ved manglende effekt af empirisk behandling	B
Laparoskopisk inspektion af endometriosesuspekterede forandringer skal suppleres med biopsi til histologisk verifikation af diagnosen	B

Referencer

1. Bazot M, Darai E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril*. 2017;108(6):886-94.
2. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-12.
3. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):318-32.
4. Members of the Endometriosis Guideline Core G, Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, et al. ESHRE guideline: Endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009.



5. Leonardi M, Robledo KP, Espada M, Vanza K, Condous G. SonoPODography: A new diagnostic technique for visualizing superficial endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;254:124-31.
6. Leonardi M, Espada M, Lu C, Stamatopoulos N, Condous G. A Novel Ultrasound Technique Called Saline Infusion SonoPODography to Visualize and Understand the Pouch of Douglas and Posterior Compartment Contents: A Feasibility Study. *J Ultrasound Med.* 2019;38(12):3301-9.
7. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD009591.
8. Hopton EN, Redwine DB. Eyes wide shut: the illusory tale of 'occult' microscopic endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):384-7.
9. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric.* 2019;22(3):296-302.
10. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG.* 2004;111(11):1204-12.
11. Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, Segars J, Merino M, Nieman LK, et al. Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women. *Fertil Steril.* 2008;89(6):1632-6.

PIRO 2:

Forfattere: Anne Gisselmann Egekvist, Kirstine Jespersen og Katrine Dahl Pedersen

Er transvaginal ultralyd eller MR skanning bedst til at diagnosticere dyb infiltrerende endometriose hos kvinder under udredning for endometriose?

P: Population: præmenopausale kvinder med kliniske og/eller subjektive tegn på endometriose

I: Intervention: udredning med transvaginal ultralyd og MR til diagnostik af endometriose, og de to metoders diagnostiske performance sammenlignes med hinanden

R: Reference: laparoskopi

O: Outcome: diagnostisk evne

PIRO definition

I dette PIRO spørgsmål ville vi udelukkende undersøge litteratur der inddrog præmenopausale kvinder med kliniske og/eller subjektive tegn på endometriose. Disse kvinder skulle udredes med transvaginal ultralyd og MR til diagnostik af endometriose, og de to metoders diagnostiske performance sammenlignes med hinanden. Som kontrol af billeddiagnostikken, skulle kvinderne have foretaget laparoskopi med eller uden histologisk verificering af endometriose. Outcome var diagnosen dyb infiltrerende endometriose i det anteriore compartment, det posteriore compartment eller på rectosigmoideum.

Baggrund

Dette PIRO har til formål at undersøge eksisterende litteratur, der sammenligner den diagnostiske performance af TVUL og MR-scanning til diagnostik af DIE i det lille bækken. I Nice-guidelinen er MR og ultralyd netop foreslået som guldstandard for diagnose af DIE.

Guidelinen er opdelt i henhold til evidensen for de forskellige lokalisationer af DIE:

Det Anteriore Compartment

- Blære og ureter

Det Posteriore Compartment

- Sacrouterine ligamenter
- Rectovaginale septum
- Vagina
- Rectosigmoideum (rectum og anale del af colon sigmoideum)

Kvalitet af evidens

Besvarelsen af PIRO-spørgsmålet er lavet på basis af fire systematiske reviews og metanalyser primært baseret på pro- og retrospektive kohorte studier. Man fandt ingen randomiserede kontrollerede studier. Derudover inkluderede man tre prospektive kohortestudier og fem retrospektive kohortestudier.

Gennemgang af evidens

Det anteriore compartment (blære og ureter)

Endometriose med dyb indvækst i urinvejene er relativt sjælden. Man anslår, at det ses hos 1-5,5% kvinder med endometriose, hvoraf det involverer blæren i 70-85% og ureter i 9-23% af tilfældene (3). Derimod er der rigtigt mange patienter med endometriose, som har DIE med relation til ureter, men uden indvækst i denne.

Der findes to systematiske reviews der undersøger TVUL versus MR til diagnostik af DIE i det anteriore compartment (blære og ureter) (4,5). Barra et al. er et review af endometriose i ureter uden metaanalyse (grundet for stor heterogenitet) som omfatter otte studier (n=1052) (5) og Gerges et al. en metaanalyse som primært undersøger endometriose i blæren og består af syv studier (n=2171) (4).

Sensitiviteten og specificiteten for TVUL af DIE i ureter ligger mellem hhv. 10-100 % og 95-100%, hvor den for MR ligger på hhv. 56-100% og 100% (5).



Sensitiviteten og specificiteten for TVUL af DIE i blære ligger hhv. mellem 55% og 99%, hvor den for MR ligger på hhv. 50-100% og 70-100% (4).

Begge systematiske reviews konkluderer, at TVUL er en god diagnostisk metode til DIE i blære og ureter, men ikke har tilstrækkelig høj sensitivitet til at kunne stå alene (4,5). Desuden tilføjer Barra et al. til konklusionen, at abdominal UL bør anvendes til diagnostik af hydronefrose, og renografi ved fund af signifikant hydronefrose (5).

To prospektive kohorte studier (6,7) viser, at TVUL og MR er lige gode diagnostiske værktøjer til DIE i blære og ureter.

Ét retrospektivt kohortestudie finder, modsat de øvrige studier, at MR havde større sensitivitet og specificitet end TVUL til diagnostik af blære og ureter DIE (8).

Generelt var der kun få kvinder med endometriose i blære eller ureter i de studier, der indgik i de systematiske reviews (4,5). Eksempelvis var der i artiklen af Gerges et al. fire ud af otte studier med ≤ 5 patienter med DIE i blæren, hvilket gør tolkning af resultaterne usikker.(4).

Det posteriore compartment (Rectovaginale septum, sacrouterine ligamenter, vagina og rectosigmoideum)

Ét systematisk review med metanalyse (n=424) sammenligner diagnostisk performance for TVUL og MR til diagnostik af DIE i rectovaginale septum (RVS), sacrouterine ligamenter (USL) og rectosigmoideum (9). Man fandt DIE i det rectovaginale septum hos 34%, i USL hos 63% og i rectosigmoideum hos 45%.

Pooled sensitivitet og specificitet for TVUL sv.t. DIE i RVS ligger på hhv. 59 % og 97 % og for MR på hhv. 66 % og 97%

Pooled sensitivitet og specificitet for TVUL sv.t. DIE i USL ligger på hhv. 67 % og 86 % og for MR på hhv. 70 % og 93%. Man fandt ingen signifikant forskel mellem de to metoder (9).

To prospektive kohorte studier, som også undersøger diagnostik af DIE i det posteriore compartment, når frem til samme konklusion som ovennævnte metanalyse (6,7).

Diagnostik af DIE i vagina undersøges herudover specifikt i to mindre retrospektive studier ligeledes begge med meget få patienter (hhv. N=26 og n= 19) (8,10). Disse studier viser modsat rettede resultater i forhold til, hvilken undersøgelse der er bedst til diagnostik af DIE i vagina.

Samlet set er der spredning på sensitivitet og specificitet på hhv. 47%-67% og 95%-100% for TVUL og 33%-80% og 86%-95% for MR (7,8,10).

Ét mindre retrospektivt studie konkluderer, at objektiv undersøgelse sammen med MR er de bedste indledende undersøgelser for rectovaginal endometriose før operation (11). Rectovaginal endometriose er i studiet defineret som DIE i posteriore vaginale fornix, retrocervikalt, i anteriore væg af rectum og rectovaginale septum. Studiet er behæftet med en vis usikkerhed, da flere forskellige erfarne klinikere udførte TVUL, og 25 ud af 29 patienter havde synlige noduli i vagina, hvilket øger sensitiviteten af den objektive undersøgelse(11).

Der foreligger to systematiske reviews med metaanalyse (9,12), 1 prospektivt kohortestudie (7) og to retrospektive kohortestudier (8,11) med det formål at sammenligne TVUL med MR til DIE på rectosigmoideum. I alle studier frasat ét, finder man ingen forskel på MR og TVUL for at påvise DIE i rectosigmoideum. Et studie konkluderede, at MR var bedre end ultralyd, men var retrospektivt med en lille population (11).

Sensitivitet og specificitet for TVUL ligger, i den metodemæssigt bedste metaanalyse, på 0,80 (CI 0,63-0,91) og 0,94 (CI 0,87-0,97) og for MR på hhv. 0,82 (CI 0,68-0,91) og 0,94 (CI 0,86-0,97) (12). Maggiore et al. har, i tillæg til diagnostisk performance, sammenlignet de to undersøgelsesmetoders evne til at prædikere indvæksttybden af DIE. Her fandt man med TVUL bedre sensitivitet end MR (Sensitivitet TVUL: 76,9 (CI 46,2- 95,0) sensitivitet MR 66,7 (CI 34,9 – 90,1)) (13).

I metaanalysen fra Pierea et al. undersøgte man, om brug af udrensning og kontrastmedier i rectum ved både TVUL og MR ville ændre på evnen til at stille diagnosen, men man fandt ingen forskel på de to metoder (12). I studier, hvor man ved begge undersøgelser indførte gel i vagina som kontrastmedie, fandt man en signifikant forskel, hvor TVUL havde bedre sensitivitet end MR (12).

I Danmark anvendes udrensning af tarmen ikke før TVUL eller MR, men ved MR gives der, jf. "Guideline om MR-skanning af endometriose", butylscopolamin (Buscopan) til reduktion af tarmperistaltik.

I et retrospektivt studie på MR-scanning sammenlignede man effekten af faste og bisacodyl (Dulcolax) til udrensning, butylscopolamin og ingen medicin (14). Her fandt man, at med hensyn til DIE på rectum, rectosigmoideum og ileum, gav butylscopolamin skarpere afgrænsning på MR-billederne sammenlignet med faste og bisacodyl. Sidstnævnte gav bedre billedkvalitet bedre billedkvalitet end ingen medicinsk behandling (14).

Risiko for bias

Flere metaanalyser (4,5,9,12) kan ikke med sikkerhed konkludere, at TVUL er et sikkert diagnostisk værktøj pga. stor heterogenitet i studierne. I studierne er der risiko for selektionsbias, da



kriterierne for inklusion ikke altid er helt klart beskrevet (9). Alle studier er foretaget på hospitaler/centre med høj prævalens af DIE i anteriore- og posteriore compartment. Dette kan gøre resultaterne vanskelige at overføre til afdelinger med lavere prævalens af DIE. I nogle metanalyser anføres desuden, at IDEA-metoden skal anvendes konsekvent i kommende studier for at nedsætte heterogeniteten, bedre sensitiviteten (4,9) og gøre studierne mere sammenlignelige.

I studierne er DIE diagnosticeret ved MR og TVUL blevet verificeret ved laparoskopi/cystoskopi med eller uden histologisk undersøgelse. Da operatørerne som oftest ikke var blinde for MR-scanningen eller TVUL (6–8,13) udgør dette en betydelig risiko for bias, som vil overvurdere performance af MR og TVUL.

Andre overvejelser

Gutiérrez et al. anfører, at TVUL er en god metode til at detektere DIE i det posteriore compartment og rectum, men at teknikken er meget afhængig af observatørens erfaring og størrelsen af endometrioseinfiltratet. Det er gennemgående i studierne, at TVUL er lavet af den samme gynækologiske radiolog med ekstensiv erfaring med avanceret gynækologisk ultralyd, herunder vurdering af DIE. På hovedparten af danske gynækologiske afdelinger, som ser patienter med smerteproblematik, er denne ekspertfunktion i ultralyd af endometriose ikke etableret. Da ultralyd anvendes af alle gynækologer, må man forvente, at sensitivitet og specificitet i diagnosticering af DIE med stor sandsynlighed er lavere.

TVUL kan anvendes til DIE i det lille bækken, men der er begrænsning for rækkevidden af TVUL på rectum og sigmoideum. Man vil normalt kunne nå den rectosigmoidale overgang, men dette kan kompromitteres af tilstedeværelsen af store endometriomer og/eller tilstedeværelse af kissing ovaries. Vi anbefaler at udføre en MR-skanning, såfremt patienten har tarmsymptomer, såsom cyklisk blødning og svære smerter ved defækation, og der ved ultralyd er tegn på infiltrativ sygdom såsom negativt "sliding sign", "kissing ovaries" eller bilaterale endometriomer. (15). En MR-scanning vil bedre kunne påvise DIE beliggende proksimalt for den rectosigmoidale overgang eller i caecum, eller som ikke kan lokaliseres grundet skygger ved ultralydsundersøgelsen. Overvejelserne ang. ekspertniveau for TVUL gør sig også gældende for MR-scanning. Såfremt den angivne protokol for MR-scanning benyttes, har man her i landet mulighed for at udføre skanningen på én afdeling og sende den videre til radiolog med erfaring i beskrivelse af MR af DIE for at opnå den bedst mulige sensitivitet og specificitet af undersøgelsen. Derudover er det værdifuldt at gennemføre MR-scanningen før en eventuel operation, hvilket kan være en udfordring med ultralydsbilleder/videoer, hvor billedannelsen foregår i realtid.

Resume af evidens	Evidensgrad
<p>Anteriore compartment: TVUL og MR har sammenlignelig lav sensitivitet til diagnostik af dyb infiltrerende endometriose i blære og ureter. Et kohortestudie finder MR bedre til at detektere dyb infiltrerende endometriose i blære og ureter.</p>	2b
<p>Posteriore compartment: En metaanalyse og to prospektive kohortestudier finder ingen signifikant forskel mellem TVUL og MR til diagnostik af dyb infiltrerende endometriose i de sacrouterine ligamenter og det rectovaginale septum. Et retrospektivt kohortestudie finder, at objektiv undersøgelse og MR har den højeste sensitivitet og specificitet til diagnostik af rectovaginal endometriose.</p>	2b/c
<p>Et prospektivt kohortestudie finder ingen forskel mellem TVUL og MR til diagnostik af endometriose i vagina. Et retrospektivt kohortestudie finder, at MR har den højeste sensitivitet, mens TVUL har den højeste sensitivitet for vaginal endometriose i et andet retrospektivt kohortestudie. Studierne er små.</p>	2c
<p>To metaanalyser og to kohortestudier finder ingen forskel på TVUL og MR til diagnostik af dyb infiltrerende endometriose i rectosigmoideum.</p>	2b

Kliniske rekommandationer	Styrke
<p>Anteriore compartment: I eksperthænder synes TVUL knapt ligeværdig med MR til diagnostik af DIE involverende blære og ureteres. På grund af lave sensitiviteter kan man overveje at supplere TVUL med MR ved mistanke om dyb infiltrerende endometriose.</p>	B
<p>Posteriore compartment: I eksperthænder synes TVUL og MR at være ligeværdige til diagnostik af dyb infiltrerende endometriose involverende det rectovaginale septum, de sacrouterine ligamenter og vagina. Både TVUL og MR er fundet at have begrænset sensitivitet for dyb infiltrerende endometriose i det posteriore compartment. Såfremt scanningen er lavet på ekspertniveau kan TVUL eller MR benyttes til diagnostik af dyb infiltrerende endometriose i rectosigmoideum (det vil sige rectum og den mest anale del af colon sigmoideum)</p>	B
<p>Anvendelse af IDEA eller #Enzian-score ved TVUL vil nedsætte heterogeniteten og</p>	D

formentlig forbedre den diagnostiske performance grundet en struktureret tilgang.	
Hvis der ved ultralydsundersøgelse findes: Negativt "sliding sign", "kissing ovaries" eller bilaterale endometriomer bør pt. henvises til højt specialiseret funktion, såfremt det ikke er muligt at behandle smerterne hormonelt eller såfremt pt. har graviditetsønske"	D
Præoperativt kan med fordel foretages både TVUL og MR-skanning hos patienter med dyb infiltrerende endometriose med henblik på forberedelse af operationen.	D
Præoperativt kan med fordel foretages både TVUL og MR-skanning hos patienter med dyb infiltrerende endometriose med henblik på forberedelse af operationen.	D

Referencer

1. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FPG, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Sep;48(3):318–32.
2. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Jul;100(7):1165–75.
3. Berlanda N, Vercellini P, Carmignani L, Aimi G, Amicarelli F, Fedele L. Ureteral and vesical endometriosis. Two different clinical entities sharing the same pathogenesis. *Obstet Gynecol Surv*. 2009 Dec;64(12):830–42.
4. Gerges B, Li W, Leonardi M, Mol BW, Condous G. Meta-analysis and systematic review to determine the optimal imaging modality for the detection of bladder deep endometriosis. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*. 2021/05/02. 2021;261:124–33.
5. Barra F, Scala C, Biscaldi E, Vellone VG, Ceccaroni M, Terrone C, et al. Ureteral endometriosis: a systematic review of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, risk of malignant transformation and fertility. *Hum Reprod Updat*. 2018/08/31. 2018;24(6):710–30.
6. Guerriero S, Alcázar JL, Pascual MA, Ajossa S, Perniciano M, Piras A, et al. Deep Infiltrating Endometriosis: Comparison Between 2-Dimensional Ultrasonography (US), 3-Dimensional US, and Magnetic Resonance Imaging. *J Ultrasound Med*. 2017/12/02. 2018;37(6):1511–21.
7. Indrielle-Kelly T, Frühauf F, Fanta M, Burgetova A, Lavu D, Dundr P, et al. Diagnostic Accuracy of Ultrasound and MRI in the Mapping of Deep Pelvic Endometriosis Using the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) Consensus. *Biomed Res Int*. 2020/02/23. 2020;2020:3583989.



8. Hernández Gutiérrez A, Spagnolo E, Hidalgo P, López A, Zapardiel I, Rodriguez R. Magnetic resonance imaging versus transvaginal ultrasound for complete survey of the pelvic compartments among patients with deep infiltrating endometriosis. *Int J Gynecol Obstet*. 2019 Sep 1;146(3):380–5.
9. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Mar 26];51(5):586–95. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.18961>
10. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2009 Dec 1;92(6):1825–33.
11. Chen YH, Wang DB, Guo CS. Accuracy of Physical Examination, Transvaginal Sonography, Magnetic Resonance Imaging, and Rectal Endoscopic Sonography for Preoperative Evaluation of Rectovaginal Endometriosis. *Ultrasound Q*. 2019/02/23. 2019;35(1):54–60.
12. Pereira AMG, Brizon VSC, Carvas Junior N, de Carvalho M de SR, Cuvero EM, Buehler AM, et al. Can Enhanced Techniques Improve the Diagnostic Accuracy of Transvaginal Sonography and Magnetic Resonance Imaging for Rectosigmoid Endometriosis? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2020 Apr 1;42(4):488-499.e4.
13. Leone Roberti Maggiore U, Biscaldi E, Vellone VG, Venturini PL, Ferrero S. Magnetic resonance enema vs rectal water-contrast transvaginal sonography in diagnosis of rectosigmoid endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Apr 1;49(4):524–32.
14. Ciggaar IA, Henneman ODF, Oei SA, Vanhooymissen IJSM, Blikkendaal MD, Bipat S. Bowel preparation in MRI for detection of endometriosis: Comparison of the effect of an enema, no additional medication and intravenous butylscopolamine on image quality. *Eur J Radiol*. 2022 Apr;149:110222.
15. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2009 Aug [cited 2022 Apr 29];92(2):453–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18692806/>

Pre-operativ udredning af endometriose i tarm

Forfattere: Abalone Sakse og Sinor Soltanizadeh

Det er estimeret at mellem 3,8-37% af kvinder med kendt endometriose har tarminfiltrater (1). Som led i den præoperative udredning af endometriose, er det vigtigt at vide om der er intestinal udbredelse, og om tarmresektion vil have en gavnlig effekt på patientens gener. Hos patienter med endometrioseinfiltrater i tarm findes ligeledes endometriose i pelvis hos 99%, hvilket kan vanskeliggøre vurdering af tarminvolvering baseret på smerter alene (2). Symptomer på

tarminfiltration kan have forskellig symptomatologi afhængig af størrelse og lokalisation, hvor små noduli som kun involverer det subserøse fedt oftest er asymptomatiske, mens større noduli, der infiltrerer lamina muscularis kan vise sig ved dysketsi, obstipation, diarré, oppustethed, smertefuld peristaltik, mucusafgang og cyklisk rektal blødning (2). Større noduli kan også føre til forstyrrelse af tarminnervation, fibrosering og fortykkelse af tarmvæggen med afføringsstop til følge (2). Patienter med kendt endometriose og symptomer på intestinal udbredelse bør derfor indledningsvist udredes med billeddiagnostik.

Nedenstående tre afsnit belyser tre emner inden for tarminvolvering ved endometriose, hhv. den procentvise distribution af endometrioseinfiltrater, diagnostiske værdier af UL og MR til tarminfiltrater og stenosevurdering samt afstandsmåling fra den anokutane overgang til infiltrat i rectum ved hjælp af TVUL.

1. Distribution af endometrioseinfiltrater i tarmsystemet

En systematisk søgning på PubMed identificerede den nuværende litteratur, hvor distributionen af dybe endometrioseinfiltrater blev rapporteret. Følgende tabel er udarbejdet ud fra denne litteratur.

Procentvis distribution af dybe endometrioseinfiltrater (DIE)

	<i>Population</i>	<i>Tarm</i>	<i>Blære</i>	<i>Ureter</i>	<i>Bugvæg</i>	<i>Diafragma</i>
Chapron et al. (3) <i>Patienter opereret for endometriose</i>	241	9,5% Heraf: Rectum – 58,9% Sigmoidium – 8,8% Colon – 5,9% Ileocaekalstedet – 2,9% Appendix – 2,9% Oment – 2,9%	7,5%	-	-	-
Chapron et al. (4) <i>Patienter opereret for endometriose</i>	426	22,7% Heraf: Rectum og rectosigmoidium – 65,7% Sigmoidium – 17,4% Ileocaekalstedet - 4,1% Appendix – 6,7% Tyndtarm – 4,7% Oment – 1,7%	6,3%	2,1%	-	-
Piketty et al. (5) <i>Patienter med endometriose</i>	134	56% Heraf: Rectum – 96,0%				



<i>opereret på mistanke om DIE ved TVUL</i>		Sigmoideum – 38,7% Ceocum – 10,7% Ileum – 22,7% Appendix – 10,7% Oment – 4,0%				
da Cunha Arujo et al. (6) <i>Patienter med unilateral endometriom</i>	84	38,0%	19,0%	4,7%	21,8%	10,7%
Rousset et al. (7) <i>Patienter opereret på mistanke om DIE tarm på MR</i>	33	48,5% Heraf: Rectosigmoideum 50,0% Sigmoideum 62,5% Ileocøkalstedet 56,3% Appendix 18,8%				
Abrão et al. (8) <i>Patienter opereret for endometriose</i>	737	Appendix 3,5%*				
Mabrouk et al. (9) <i>Patienter opereret for endometriose</i>	1935	Appendix 2,6% ⁺				
Gustofson et al. (10) <i>Patienter opereret for endometriose</i>	120	Appendix 4,1%				

* Signifikant større sandsynlighed for DIE i appendix ved endometriose flere end tre steder, odd ratio 3,0 (CI 95% 2,2-4,1)

⁺ Odds ratio (CI95%) 2,48 (1,32-4,68) ved adenomyose, 8,03 (4,08-15,80) ved højresidigt endometriom, 13,90 (6,63-29,15) ved højresidigt endometriom ≥ 5 cm, 2,05 (1,05-3,99), 5,79 (2,83-11,90) ved dyb pelvin endometriose og 12,51 (2,07-75,75) ved ileocaecal involvering.

Resume af evidens

evidensgrad

60-96% af dyb infiltrerende endometriose i colon er lokaliseret til rectum, og med faldende hyppighed i rectosigmoideum, sigmoideum og ceocum	3b
Prævalens af endometriose i appendix er 2,6-4,1%	3b
Højresidigt endometriom > 5cm, DIE i pelvis og ileocøkal affektion øger sandsynlighed for endometriose i appendix	2b

z

2. Preoperativ diagnostik af tarmstenose som følge af dybe endometrioseinfiltrater

Eftersom CT-skanning generelt set ikke er velegnet til diagnostik af endometriose, fokuserer følgende afsnit på MR-scanning og ultralyd som led i diagnostik af dybe endometrioseinfiltrater i tarm.

MR-skanning

Et nyere studie undersøger egnetheden af MR-scanning med MR-kolografi til vurdering af stenosegrad hos 196 patienter sammenholdt med laparoskopiske fund (11). Til MR-kolografi blev patienterne forberedt med movicol-lavement efterfulgt af 20 mg buscopan, og lige før skanningen blev der givet 1,5-2 liter vand igennem et Ch24 Foley-kateter per rectum (12). Studiet demonstrerede, at metoden var velegnet til diagnostik af stenosegrad, samt at læsioner med en stenosegrad på 30% kunne forudsige behovet for tarmresektion med 97,96% sikkerhed (sensitivitet på 94,7%, specificitet på 99,3%). Ligeledes blev der rapporteret, at et mål fra serosa til tarmlumen på nodulære infiltrater på 11 mm) kunne forudsige behovet for tarmresektion med 96,94% sikkerhed (sensitivitet på 92,9%, specificitet på 98,56%) (11). Dette bekræftede et tidligere mindre studie på 90 patienter, hvor stenoser ligeledes ved samme teknik kunne rapporteres med en nøjagtighed på 100% (sensitivitet på 100%, specificitet på 100%, positiv prædiktiv værdi på 100% og negativ prædiktiv værdi på 100%) (13).

Ultralyd

Som udgangspunkt beskrives, at transvaginal ultralyd (TVUL) ikke er egnet til at diagnosticere intestinale endometrioseinfiltrater proksimalt for sigmoideum, da infiltrater i fx caecum og ileum ikke er visualiserbare (1). Evidensen omkring TVUL til diagnostik af stenose som følge af endometriose sammenlignet med MR er endnu sparsom. Enkelte studier peger på, at TVUL med administration af rektalt vandbaseret kontraststof muligvis er bedre end MR til diagnostik af nodulære infiltrater i rectosigmoideum, og at metoden samtidig kan bruges til estimering af stenosegrad (14–16)

Resume af evidens

evidensgrad

Stenose i rectum/rectosigmoideum kan vurderes ved MR-kolografi og nodulær infiltration i tarmlumen > 11 mm kan give mistanke om stenose.	3b
Brug af vandbaseret kontraststof i rectum ved ultralydsundersøgelse kan muligvis bidrage til vurdering af stenosegrad.	3b

Måling af afstand fra den anokutane overgang til infiltrater i rectum ved transvaginal ultralyd



Ved planlægning af resektion af endometrioseinfiltrater i rectum er det nødvendigt at bedømme afstanden fra den anokutane overgang til infiltratet for at kunne give grundig information om de operative risici til patienten. En anastomose under ≤ 5 cm fra den anokutan overgang har vist sig at have en fem gange øget risiko for anastomoselækage. (17). (1). Et studie har i et prospektivt kohortestudie undersøgt nøjagtigheden af transvaginal ultralyd, hvor to metoder blev benyttet til afstandsmåling (18). Ved læsioner lokaliseret ved det rectovaginale septum blev en pegefinger placeret på ultralydstransduceren brugt som afstandsmåling. Ved læsioner lokaliseret over det rectovaginale septum blev afstanden mellem cervix og læsionen målt på et frysebillede på ultralydsapparatet lagt sammen med afstanden målt ved pegefingermetoden. Studiet sammenlignede metoden med operative fund på 147 patienter, hvor afstanden blev målt peroperativt vha. en rektalprobe. Der var ingen statistisk forskel på de to metoder. Studiet synes at bekræfte, at præoperativ UL kan anvendes til at forebygge anlæggelse af stomi.

Resume af evidens

evidensgrad

TVUL er en reproducerbar metode til at måle afstanden fra den anokutane overgang til underkanten af et infiltrat i rectum.	1b
--	----

Kliniske rekommandationer

styrke

Forekomsten af dyb infiltrerende endometriose i colon er fortrinsvist lokaliseret til rectum eller rectosigmoideum, der med stor sikkerhed kan diagnosticeres med TVUL.	C
Størstedelen af patienter med dyb infiltrerende endometriose oralt for rectosigmoideum har også dyb infiltrerende endometriose i rectum eller rectosigmoideum	D
Transvaginal UL er en reproducerbar metode, der kan benyttes måling af afstanden fra den anokutane overgang til underkanten af et infiltrat i rectum.	A

Referencer

1. Remorgida V, Ferrero S, Fulcheri E, Ragni N, Martin DC. Bowel Endometriosis: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2007 Jul;62(7):461–70. Available from: <https://journals.lww.com/00006254-200707000-00022>
2. Ferrero S, Camerini G, Maggiore ULR, Venturini PL, Biscaldi E, Remorgida V. Bowel



- endometriosis: Recent insights and unsolved problems. *World J Gastrointest Surg* [Internet]. 2011;3(3):3. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9366/full/v3/i3/3.htm>
3. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: Surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod*. 2003;18(1):157–61.
 4. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, et al. Deeply infiltrating endometriosis: Pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod*. 2006;21(7):1839–45.
 5. Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millischer-Bellaische AE, Roseau G, Leconte M, et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: Transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod*. 2009;24(3):602–7.
 6. da Cunha Araujo RS, Maia SB, Lúcio JD, de Lima MD, Ribeiro HSAA, Ribeiro PAAG. Mapping of endometriosis in patients with unilateral endometrioma. *Med (United States)*. 2021;100(33).
 7. Rousset P, Peyron N, Charlot M, Chateau F, Golfier F, Raudrant D, et al. Bowel endometriosis: Preoperative diagnostic accuracy of 3.0-T MR enterography-initial results. *Radiology*. 2014;273(1):117–24.
 8. Abrão MS, Dias JA, Rodini GP, Podgaec S, Bassi MA, Averbach M. Endometriosis at several sites, cyclic bowel symptoms, and the likelihood of the appendix being affected. *Fertil Steril*. 2010;94(3):1099–101.
 9. Mabrouk M, Raimondo D, Mastronardi M, Raimondo I, Del Forno S, Arena A, et al. Endometriosis of the Appendix: When to Predict and How to Manage—A Multivariate Analysis of 1935 Endometriosis Cases. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2020;27(1):100–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.02.015>
 10. Gustofson RL, Kim N, Liu S, Stratton P. Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. *Fertil Steril*. 2006;86(2):298–303.
 11. Scardapane A, Lorusso F, Francavilla M, Bettocchi S, Fascilla FD, Angelelli G, et al. Magnetic Resonance Colonography May Predict the Need for Bowel Resection in Colorectal Endometriosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017.



12. Scardapane A, Bettocchi S, Lorusso F, Stabile Ianora AA, Vimercati A, Ceci O, et al. Diagnosis of colorectal endometriosis: Contribution of contrast enhanced MR-colonography. *Eur Radiol.* 2011;21(7):1553–63.
13. Vimercati A, Achilarré MT, Scardapane A, Lorusso F, Ceci O, Mangiatordi G, et al. Accuracy of transvaginal sonography and contrast-enhanced magnetic resonance-colonography for the presurgical staging of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(5):592–603.
14. Bergamini V, Ghezzi F, Scarperi S, Raffaelli R, Cromi A, Franchi M. Preoperative assessment of intestinal endometriosis: A comparison of Transvaginal Sonography with Water-Contrast in the Rectum, Transrectal Sonography, and Barium Enema. *Abdom Imaging.* 2010;35(6):732–6.
15. Barra F, Biscaldi E, Scala C, Laganà AS, Vellone VG, Stabilini C, et al. A prospective study comparing three-dimensional rectal water contrast transvaginal ultrasonography and computed tomographic colonography in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis. *Diagnostics.* 2020;10(4).
16. Barra F, Leone Roberti Maggiore U, Evangelisti G, Scala C, Alessandri F, Vellone VG, et al. A prospective study comparing rectal water contrast-transvaginal ultrasonography with sonovaginography for the diagnosis of deep posterior endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(9):1700–11.
17. Boyce SA, Harris C, Stevenson A, Lumley J, Clark D. Management of Low Colorectal Anastomotic Leakage in the Laparoscopic Era: More Than a Decade of Experience. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(8):807–14.
18. Aas-Eng MK, Dauser B, Lieng M, Diep LM, Leonardi M, Condous G, et al. Transvaginal sonography accurately measures lesion-to-anal-verge distance in women with deep endometriosis of the rectosigmoid. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(5):766–72.



PIRO 3:

Forfattere: Troels Kragsig Thomsen & Vibeke Kramer Lysdal

UL vs. MR til diagnostik af endometriose i bugvæggen:

Hvilken billeddiagnostisk undersøgelsesmetode er bedst til at diagnosticere endometriose i bugvæggen?

P population: Patienter mistænkt for endometriose i bugvæggen

I index: UL

R reference: MR eller CT

O outcome: Histologisk verificeret endometriose i bugvæggen

Endometriose i abdominalvæggen er relativt sjælden (forekomsten hos patienter med tidligere sectio angives til at være 0,03%-1%). Tilstanden ses hyppigst efter sectio eller hysterektomi eller anden gynækologisk operation og præsenterer sig med smerter, som ofte er cykliske, omkring det kirurgiske ar, og en fast, palpabel subcutan udfyldning (1). Infiltrater i bugvæggen ses også hos patienter der ikke er opereret tidligere, f.eks. i umbilicus eller i lysken.

Differentialdiagnoser inkluderer hernie, hæmatom, lipom, abscess, suturgranulom, subkutan cyste, lymfadenopati, lymfom, neurom, sarkom, desmoidtumorer og metastaserende cancer (1-14).

Endometriose i bugvæggen og diagnosticeringen heraf er beskrevet i mange case-series og oversigtsartikler, men den overordnede kvalitet af evidensen er ringe pga. manglen på prospektive studier og den generelt heterogene beskrivelse af endometrioselæsionerne. Det største studie af Horton er en metaanalyse omfattende 445 patienter, som konkluderer, at UL-skanning, CT og MR alle kan anvendes i diagnostikken (1). Samme konklusion når Ananias et al. i et systematisk review med i alt 268 patienter (2)

Der findes mange artikler baseret på et mindre antal cases og gennemgang af litteraturen (ref. 1-8, 14), som beskriver endometriose i abdominalvæggen. Der foreligger ikke randomiserede studier, som systematisk undersøger hvilken billeddiagnostisk modalitet, der er bedst. I de mange studier er UL, CT og MR anvendt (3,4,6).

Ultralyd er non-invasiv og billig med høj sensitivitet (3, 9, 10). Det anbefales at anvende en lineær skanner 5-12MHz (12). Det ultralydsmæssige udseende er meget variabelt (heterogen, hypoechoisk udfyldning med uskarp afgrænsning, spikulering, blandet solidt/cystisk (13, 15, 16) samt øget vaskularitet ved Doppler (13). En begrænsning er, at UL ikke kan skelne mellem benignt og malignt og er meget operatørfhængigt (4, 9). I en originalartikel omfattende 12 patienter findes en sensitivitet på 92% ved brug af ultralyd til diagnostik (3).

3D-UL kan vurdere afgrænsningen af endometriosen i omgivelserne, inkl. fascie og muskulatur, men der foreligger kun få arbejder om dette (12).

MR er velegnet til at skelne mellem forskellige vævsplaner (subcutis/muskler) og kan dermed fastslå den nøjagtige udbredning af læsionen med fascieinvolvering eller indvækst i muskulaturen.

Abdominal endometriose viser sig som isointense eller hyperintense læsioner på T1- og T2-vægtede billeder med en T2 hypointens ring omkring læsionen (9).
CT med kontrast kan anvendes i diagnostikken (10), men fundene er uspecifikke og udsætter patienten for stråling. I de fleste studier findes CT derfor ikke så anvendelig som MR.

Resume af evidens

evidensgrad

UL har høj sensitivitet ved diagnostik af endometriose i abdominalvæggen.	4
MR kan bruges, som supplerende billeddiagnostisk undersøgelse til præoperativ vurdering, samt ved tvivl om involvering af fascie eller muskulatur.	4
3D-skanning kræver særlig ekspertise og kan benyttes i udvalgte tilfælde.	5

Kliniske rekommandationer

Styrke

Den primære udredning består af en grundig anamnese og objektiv undersøgelse suppleret med 2D-ultralydskanning. Ved læsioner på < 3 cm vil dette i mange tilfælde være tilstrækkeligt til at diagnosticere og behandle endometriosen.	C
Ved inkonklusive fund og læsioner > 3 cm, anbefales MR-skanning som supplement til diagnostikken, men primært som præoperativ vurdering af endometriosens udbredelse i forhold til fascie og muskulatur, så behandlingen kan planlægges optimalt	C
CT kan benyttes i tilfælde, hvor MR ikke er tilgængelig.	D

Referencer:

1. Horton J et al. Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases. *Am Journal Surg* 2008 (196): 207-212. doi:10.1016/j.amjsurg.2007.07.035.
2. Ananias PA. Cesarean Section: A Potential and Forgotten Risk for Abdominal Wall Endometriosis. *Curius* 2021 Aug 13 (8): e17410. doi: 10.7759/cureus.17410
3. Hensen JH et al. Abdominal wall endometriosis: clinical presentation and imaging features with emphasis on sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Mar;186 (3):616-20. doi: 0.2214/AJR.04.1619.
4. Solak A et al. Abdominal wall endometrioma: ultrasonographic features and correlation with clinical findings. *Balkan Med J.* 2013 Jun; 30 (2):155-60. doi: 10.5152/balkanmedj.2012.102.

5. Grigore M et al. Abdominal wall endometriosis: an update in clinical, imagistic features, and management options. *Med Ultrasound*. 2017 Nov 29; 19(4):430-437. doi: 10.11152/mu-1248.
6. Bektas H et al. Abdominal Wall Endometrioma; A 10-year Experience and Brief Review of the Literature. *J Surg Res* 2010 164, e77-e81. doi: 10.1016/j.jss.2010.07.043.
7. N Erkan, M Hacıyanlı, H Sayhan. Abdominal wall endometriomas: *Int J Gynaecol Obstet* . 2005 Apr; 89(1):59-60. doi: 10.1016/j.ijgo.2004.11.015. Epub 2005 Jan 22.
8. Tatlı F et al. The clinical characteristics and surgical approach of scar endometriosis: A case series of 14 women. *Bosn J Basic Med Sci*. 2018 Aug 1; 18(3):275-278. doi: 10.17305/bjbms.2018.2659.
9. Allen SE, Rindos NB, Mansuria S. Abdominal wall endometriosis: an update in diagnosis, perioperative and management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2021 Aug 33 (4): 288-295. doi: 10.1097/GCO.0000000000000714.
10. Rindos N, Mansuria Suketo. Diagnosis and Management of Abdominal Wall Endometriosis: A systematic review and Clinical Recommendations. *Obstet Gyn Survey* 2017; 32 (2):116-122.
11. Solak A et al. Abdominal Wall Endometrioma: Ultrasonographic Features and Correlation with Clinical Findings. *Balkan Med J* 2013; 30: 155-160. doi: 10.5152/balkanmedj.2012.102.
12. Picard A et al. Three-dimensional sonographic diagnosis of abdominal wall endometriosis: a useful tool? *Fert Ster* 2011; 95 (1): 289e1-289e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.027.
13. Youssef AT. The ultrasound of subcutaneous extrapelvic endometriosis. *J Ultrason* 2020; 20: e176- e180. doi: 10.15557/JoU.2020.0029.
14. Lopez-Soto A et al. Cutaneous Endometriosis Presentations of 33 cases and literature review. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 2018; 221: 58-63. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.11.024>.
15. Cocco G et al. Ultrasound Imaging of Abdominal Wall Endometriosis: A Pictorial Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Apr; 11(4): 609. doi: 10.3390/diagnostics11040609
16. Edwards K, Tsai S, Kothari A. Clinical and imaging features of abdominal wall endometriomas. *Australasian Society for Ultrasound in Medicine* 2018 Feb; 21 (1): 24-58. doi: 10.1002/ajum.12076

Spørgsmål 4:

Forfattere: Guðbjörg Andrédóttir og Sinor Soltanizadeh

Diagnostik af endometriose i lungerne

1. *Hvordan rejses mistanken om endometriose i lungerne?*
2. *Egner MR eller CT sig bedst til at diagnosticere endometriose i lungerne?*

1.



Thorakalt endometriose-syndrom er en sjælden tilstand med endometrioseinfiltrater i lungevæv, bronkier, pleura eller i diafragma, men er en af de hyppigste ekstrapelvine manifestationer af endometriose (1,2). Gennemsnitsalderen for debut er 34-35 år, hvilket er 6-11 år senere end debut af pelvin endometriose (3-6). Der er betydelig association mellem pelvin endometriose og thorakal endometriose. Blandt kvinder med thorakal endometriose, har man fundet sameksisterende pelvin endometriose i mellem 50% og op til 84% af tilfældene (5,7,8). Den endelige diagnose kan i nogle tilfælde bekræftes ved thorakoskopi eller ved laparoskopi i de tilfælde hvor der er gennemvækst af diafragma. Ved fund af thorakal endometriose-syndrom, kan der forekomme udiagnosticeret pelvin endometriose, hvorfor der anbefales videre udredning med laparoskopi under samtidig thorakoskopi (7).

Kvinder med thorakalt endometriose-syndrom kan debutere med cykliske bryst smerter, dyspnø og hæmoptyse afhængig af lokalisering, debuterende 1-2 døgn efter menstruationsstart (3). Endometrioseinfiltrater lokaliseret til diafragma og pleura giver ofte anledning til cykliske symptomer der ligner pneumothorax og pleurit med hoste og åndenød samt overført smerte til skulderblad og nakke (2). Grundet irritation af nervus phrenicus kan smerter også være lokaliseret til højre øvre abdomen og epigastriet under menstruation (2). Smerterne forekommer i over 90% af tilfælde i højre hemithorax og kan føre til regelret pneumothorax (4,5). Samlet præsenterer 70-85% af patienterne sig med pneumothorax, heraf 80-92% med højresidig affektion og hos en fjedredel opstår pneumothorax uden for menstruationscyklus (1,7). Eftersom symptomer på thorakal endometriose syndrom kan være uspecifikke, bliver patientgruppen oftest først diagnosticeret efter flere henvendelser. Derfor bør den cykliske karakter, højresidige affektion og pølvine symptomer på endometriose (f.eks. infertilitet) rejse mistanken og føre til videre udredning (1,4). Hæmothorax opstår sjældnere, men er oftest relateret til endometrioseinfiltrater i pleura, og tilstanden er sjældent livstruende (2,3).

Kvinder med endometrioseinfiltrater i lungeparenkymet eller bronkier debuterer ikke så hyppigt med pneumothorax (14%), men oftere med hoste og hæmoptyse (82%) (1,9). Infiltraterne er lokaliseret dobbelt så hyppigt i højre hemithorax som i venstre.

2.

Ved en systematisk gennemgang af litteraturen foretaget på PubMed/Medline den 1/9-2022 identificeres otte relevante artikler inden for området (se flowchart appendix X). Heraf ét

litteraturstudie, fire case-reporter og tre case-series. Artiklerne gennemgået i litteraturstudiet er alle identificeret selvstændigt ved nævnte søgestrategi (2). I alt diskuteres 14 cases med kvinder i alderen 28-49 år med cykliske højresidige smerter i hemithorax, dyspnø og/eller hæmoptyse med og uden kendt endometriose (10–16). Ud af populationsgruppen er der fem patienter, som ikke får foretaget MR skanning, hvilket efterlader 9 relevante cases, hvor både CT og MR er udført på samme patient.

I den samlede population havde seks patienter endometrioseinfiltrater i pleura, to patienter havde endometrioseinfiltrater i diafragma og én patient havde bronkopulmonale endometrioseinfiltrater (10–16).

I populationen med pleural endometriose beskriver to studier resultater af røntgen af thorax, CT, MR og video-assisteret thorakoskopi (VATS) (13,16), mens de øvrige studier beskriver resultater af CT, MR og VATS (10,12,15). Ved røntgen af thorax kan der identificeres hydrothorax, hydropneumothorax eller hæmothorax (13,16). I tre studier identificeres der ved CT-skanning ingen endometrioseinfiltrater men blot hydro-/hydropneumo-/hæmothorax som set ved røntgen af thorax (12,13,16). Dog beskriver to studier hypodense uspecifikke nodulære læsioner i pleura (10,15). Ved MR-skanning beskriver alle studier pleurale læsioner, enten i form af en hyperintens nodulær struktur af varierende heterogenitet (10,12,15,16) eller en hæmorrhagisk cystelignende struktur (13,15). Disse læsioner bliver i alle studier på nær to verificeret ved VATS, som ellers betragtes som guldstandard (12,13).

I populationen med endometrioseforandringer i diafragma, rapporteres resultater af CT- og MR-skanning (11,15). På CT-skanning beskrives en hypogen masse i diafragma, som på MR fremstilles hyperdens heterogen, eventuelt med septae. Endometrioseinfiltrat bekræftes ved VATS i ét studie (15). I ét studie præsenteres en patient med bronkopulmonale endometrioseinfiltrater (14). Ved røntgen af thorax identificeres en skyggegivende struktur, som på CT- og MR-skanning begge bekræfter en heterogen proces. Processen resekeres ved VATS. Histologisk undersøgelse bekræfter endometrioseinfiltrat.

Der findes aktuelt ingen større kohortestudier eller randomiserede studier på emnet. Det kan være udfordrende at stille diagnosen, idet elementerne kan ændre størrelse og forsvinde imellem menstruationer, hvorfor det anbefales at foretage skanningerne under menstruation (17).

På baggrund af ovenstående sparsomme evidens kan MR-skanning muligvis være bedre til

diagnostik end CT-skanning, da endometrioseinfiltrater på CT-skanning ofte ses som uspecifikke hypodense forandringer. MR-skanning kan optimere visualisering af detaljer, bedst vurderet ved "fat-suppressed" T1 vægtede billeder (7,15,18). Der er rapporteret en sensitivitet på 78-83% ved MR-skanning til diagnostik af endometrioseinfiltrater ved diafragma (19).

Resume af evidens

Evidensgrad

MR kan sammenlignet med CT muligvis bidrage til differentieret diagnostik ved endometriose i lungeparenkym, pleura og diafragma.	4
--	---

Kliniske rekommandationer

Styrke

Thorakalt endometriosesyndrom bør udredes hos kvinder med endometriose og recidiverende/cykliske symptomer i form af: pneumo- eller hydrothorax, cykliske smerter, dyspnø eller hoste.	C
MR-skanning kan modsat CT skanning adskille endometrioseforandringer fra anden patologi. Dog kan negativt svar ikke kan udelukke små forandringer hos kvinder med relevante symptomer.	C

Referencer:

1. Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Abrão MS, Kho RM. Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review [Internet]. Vol. 27, Journal of Minimally Invasive Gynecology. Elsevier Inc.; 2020. 373–389 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.10.004>
2. Nezhat C, Lindheim SR, Backhus L, Vu M, Vang N, Nezhat A, et al. Thoracic endometriosis syndrome: A review of diagnosis and management. J Soc Laparoendosc Surg. 2019;23(3).
3. Joseph J, Sahn S a. Thoracic Endometriosis Syndrome: New Observations from an Analysis of 110 Cases. Time. 1996;100(February):164–70.
4. Korom S, Canyurt H, Missbach A, Schneiter D, Kurrer MO, Haller U, et al. Catamenial pneumothorax revisited: Clinical approach and systematic review of the literature. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;128(4):502–8.
5. Rousset-Jablonski C, Alifano M, Plu-Bureau G, Camilleri-Broet S, Rousset P, Regnard JF, et al. Catamenial pneumothorax and endometriosis-related pneumothorax: Clinical features and risk factors. Hum Reprod. 2011;26(9):2322–9.



6. Nezhat C, Main J, Paka C, Nezhat A, Beygui RE. Multidisciplinary treatment for thoracic and abdominopelvic endometriosis. *J Soc Laparoendosc Surg*. 2014;18(3).
7. Ciriaco P, Muriana P, Lembo R, Carretta A, Negri G. Treatment of Thoracic Endometriosis Syndrome: A Meta-Analysis and Review. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2022;113(1):324–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.09.064>
8. Legras A, Mansuet-Lupo A, Rousset-Jablonski C, Bobbio A, Magdeleinat P, Roche N, et al. Pneumothorax in women of child-bearing age : An update classification based on clinical and pathologic findings. *Chest*. 2014;145(2):354–60.
9. Alifano M, Trisolini R, Cancellieri A, Regnard JF. Thoracic endometriosis: Current knowledge. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(2):761–9.
10. Ciudad MJ, Santamaría N, Bustos A, Ferreirós J, Cabeza B, Gómez A. Imaging findings in catamenial pneumothorax. *Radiologia* [Internet]. 2007;49(4):263–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0033-8338\(07\)73768-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0033-8338(07)73768-2)
11. Posniak H V., Keshavarzian A, Jabamoni R. Diaphragmatic endometriosis: CT and MR findings. *Gastrointest Radiol* [Internet]. 1990 Dec;15(1):349–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01888817>
12. Picozzi G, Beccani D, Innocenti F, Grazzini M, Mascaldi M. MRI features of pleural endometriosis after catamenial haemothorax. *BMJ Case Rep*. 2009;(fig 1):2–4.
13. Rangunwala J, Sitta J, Vyas K, Roda M. Multimodality Thoracoabdominal Imaging Findings in a Rare Case of Thoracic Endometriosis Syndrome. *Cureus*. 2020;12(1):1–9.
14. Sanada T, Park J, Hagiwara M, Ikeda N, Nagai T, Matsubayashi J, et al. CT and MRI findings of bronchopulmonary endometriosis: a case presentation. *Acta Radiol Open*. 2018;7(10):205846011880116.
15. Rousset P, Rousset-Jablonski C, Alifano M, Mansuet-Lupo A, Buy JN, Revel MP. Thoracic endometriosis syndrome: CT and MRI features. *Clin Radiol* [Internet]. 2014;69(3):323–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2013.10.014>
16. Marchiori E, Zanetti G, Rodrigues RS, Souza LS, Souza Jr AS, Francisco FAF, et al. Endometriose pleural: achados na ressonância magnética. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):797–802.
17. Volkart JR. CT Findings in Pulmonary Endometriosis. *J Comput Assist Tomogr* [Internet].

1995 Jan;19(1):156. Available from: <http://journals.lww.com/00004728-199501000-00033>

18. Des De Paula MCF, Escuissato DL, Belém LC, Zanetti G, Souza AS, Hochegger B, et al. Focal pleural tumorlike conditions: Nodules and masses beyond mesotheliomas and metastasis. *Respir Med.* 2015;109(10):1235–43.
19. Rousset P, Gregory J, Rousset-Jablonski C, Hugon-Rodin J, Regnard JF, Chapron C, et al. MR diagnosis of diaphragmatic endometriosis. *Eur Radiol [Internet].* 2016;26(11):3968–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4226-5>

Spørgsmål 5

Forfattere: Marie Brønd og Stine Lundgaard Jørgensen

Hvordan diagnosticeres endometriose i de lumbosakrale nerver?

Endometriose kan infiltrere nerverne i bækkenet, såsom nervus (n.) ischiadicus, n. obturatorius, n. femoralis og n. pudendus (1–3). Et systematisk review fra 2015 inkluderede 83 studier med i alt 365 patienter og fandt, at blandt de perifere nerver er det lumbosakrale og sakrale plexus oftest involveret (i 57% af tilfældene) og n. ischiadicus i 39% af tilfældene (1). Da endometriose i de lumbosakrale nerver er sjældent (3,4), er det vigtigt at lave en god neurologisk undersøgelse samt at udelukke fx diskusprolaps, tumor, vaskulær eller anden årsag til nervekompression med både objektiv og radiologiske undersøgelser (2,5–7).

Endometriose i de lumbosakrale nerver skal mistænkes, hvis patienten præsenterer sig med relevante smerter, der desuden har et cyklisk præg – fx ischiadicus-smerter, som svinder igen efter menstruation (2,3,5,7). Yderligere er smerterne ofte højresidige (4,5,8). Et systematisk review fra 2003 inkluderede 63 kvinder og fandt 41 kvinder med endometriose involverende den højresidige n. ischiadicus, 20 kvinder med affektion af den venstre nerve og kun to med bilateral affektion. Forfatterne angiver en mulig beskyttende effekt af colon sigmoideum, der hindrer implantation af endometrioseceller i det venstre lumbosakrale plexus og n. ischiadicus (8).

Et nyere systematisk review fra 2019 inkluderede 31 studier med i alt 40 kvinder, fandt følgende symptomer hos kvinder med endometriose involverende de sakrale nerverødder: Ischiadicus-smerter (88%), svaghed i ben (35%), dropfod (25%), følelsesløshed af benet (25%), muskelatrofi (23%), nedsat eller ophævet Achilles refleks (23%), lændesmerter (20%), smerter i hofte/balder (20%) og gangbesvær (20%). Studiet angav, at i 78% af tilfældene er der et cyklisk præg og forværring af symptomer under menstruation (45%) (5).

Det er vigtigt at diagnosticere endometriose i nerverødderne så tidligt som muligt for at undgå permanent nerveskade (2,7). Et studie af Possover et al. inkluderede 267 patienter, opereret for

isoleret endometriose i n. ischiadicus, fandt at tiden fra symptomdebut til operation korrelerer med sværhedsgraden og udbredelsen af endometriose. Således havde mere end 80% af kvinderne, med mere end tre år fra symptomdebut til operation, neurologiske symptomer fra underekstremiteterne. Operationsfundene hos disse kvinder var mere udtalte, med massiv retroperitoneal fibrose med endometriomer i nerven og nærliggende muskulatur hos alle kvinderne (N=117). Endvidere havde 41% af disse også infiltration af n. obturatorius (9).

MR-skanning er den bedste metode til at diagnosticere endometriose svarende til nerverne udgående fra det lumbosakrale plexus og bør foretages uanset tidspunkt i menstruationscyklus (3,6,7). Ifølge et systematisk review fra 2019 har MR en sensitivitet på 90% og specificitet på 98% for diagnostik af endometriose involverende n. ischiadicus (5). Kun perifere nerver kan undersøges med ultralyd, typisk n. ischiadicus, og fundene bekræftes ofte med MR (10).

Resume af evidens

Evidensgrad

Endometriose i de lumbosakrale nerver er sjældent.	5
Cykliske smerter svarende til det lumbosakrale plexus, især højresidigt, indikerer sandsynligvis infiltration af endometriose heri. God objektiv undersøgelse og radiologiske undersøgelser kan være med til at udelukke differentialdiagnoser.	2a
Hurtig diagnostik af endometriose i de lumbosakrale nerver skønnes at reducere risikoen for permanente nerveskader.	2b
MR-skanning har sandsynligvis en sensitivitet på 90% og specificitet på 98% for diagnostik af endometriose involverende nervus ischiadicus.	2a
MR-skanning er sandsynligvis den bedste metode til diagnostik af endometriose involverende nerverne i det lumbosakrale plexus.	2b

Kliniske rekommandationer

Styrke

Da endometriose i de lumbosakrale nerver er sjælden, bør der ved relevante symptomer, foretages en god objektiv undersøgelse og radiologiske undersøgelser (ultralyd og MR-scanning) for at udelukke differentialdiagnoser.	B
MR-skanning bør foretages ved mistanke om endometriose involverende de lumbosakrale nerver og kan formentligt foretages uanset tidspunkt i menstruationscyklus.	B

Referencer

1. Siqvara De Sousa AC, Capek S, Amrami KK, Spinner RJ. Neural involvement in endometriosis: Review of anatomic distribution and mechanisms. *Clin Anat*. 2015 Nov;28(8):1029–38.
2. Moura Filho JP, Leão RV, Horvat N, Helito PVP, Amaral DT, Viana PCC, et al. What abdominal radiologists should know about extragenital endometriosis-associated neuropathy. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Jun;45(6):1818–28.
3. Gui B, Valentini AL, Ninivaggi V, Miccò M, Zecchi V, Grimaldi PP, et al. Shining light in a dark landscape: MRI evaluation of unusual localization of endometriosis. *Diagn Interv Radiol*. 2017;23(4):272–81.
4. Bourgioti C, Preza O, Panourgias E, Chatoupis K, Antoniou A, Nikolaidou ME, et al. MR imaging of endometriosis: Spectrum of disease. *Diagn Interv Imaging*. 2017 Nov;98(11):751–67.
5. Lomoro P, Simonetti I, Nanni A, Cassone R, di Pietto F, Vinci G, et al. Extrapelvic Sciatic Nerve Endometriosis, the Role of Magnetic Resonance Imaging: Case Report and Systematic Review. *J Comput Assist Tomogr*. 2019;43(6):976–80.
6. Lorusso F, Scioscia M, Rubini D, Stabile Ianora AA, Scardigno D, Leuci C, et al. Magnetic resonance imaging for deep infiltrating endometriosis: current concepts, imaging technique and key findings. *Insights Imaging*. 2021 Jul;12(1):105.
7. Chamié LP, Ribeiro DMFR, Tiferes DA, Macedo Neto AC de, Serafini PC. Atypical Sites of Deeply Infiltrative Endometriosis: Clinical Characteristics and Imaging Findings. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2018;38(1):309–28.
8. Vercellini P, Chapron C, Fedele L, Frontino G, Zaina B, Crosignani PG. Evidence for asymmetric distribution of sciatic nerve endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2003 Aug;102(2):383–7.
9. Possover M. Laparoscopic morphological aspects and tentative explanation of the aetiopathogenesis of isolated endometriosis of the sciatic nerve: a review based on 267 patients. *Facts Views Vis Obgyn*. 2021 Dec;13(4):369–75.
10. Guerriero S, Conway F, Pascual MA, Graupera B, Ajossa S, Neri M, et al. Ultrasonography and Atypical Sites of Endometriosis. *Diagnostics (Basel)*. 2020 May;10(6).

Spørgsmål 6

Forfattere: Malene Kongsgaard Hansen, Jeanett Møller Nielsen og Suher Othman

Kan endometriose diagnosticeres med en blodprøve?

Baggrund

Flere endometriose-biomarkører er undersøgt i relation til den enkelte biomarkørs patogenese. Herunder markører, som er involveret i den kroniske inflammatoriske proces, såsom hormoner, cytokiner, kemokiner, angiogene faktorer og oxidative stressmarkører (1,2,3). Den mest



undersøgte biomarkør, i forhold til endometriose, er Cancer Antigen 125 (CA-125), som er en veletableret markør inden for diagnosticering af ovariecancer. CA-125 er et glykoprotein, der produceres i cøloepithelet (dvs. pleura, pericardium og peritoneum), endometriet, salpinges og ovarierne. Den kan både være normal og forhøjet ved endometriose. I nogle tilfælde, f.eks. ved lækage fra endometriomer, kan den endog være meget stærkt forhøjet til værdier på flere tusinde. Derfor er markøren også begrænset i sin specificitet og sensitivitet. CA-125 er forhøjet ved andre benigne tilstande såsom graviditet, ovariecyster, menstruation og infektioner. Ligeledes kan den være forhøjet ved ovariecancer.

For at en markør/diagnostisk test kan anvendes, er det vigtigt, at denne har en høj sensitivitet og specificitet. Sensitiviteten er et mål for, hvor følsom testen er for det, der søges. Specificiteten er et mål for, hvor god testen er til at undgå falsk positive resultater (4).

Resultater

Generelt er de studier, der undersøger biokemiske markører til diagnostik af endometriose, små og af sparsom kvalitet. Mest velundersøgt er CA-125.

I et stort systematisk Cochrane review fra 2016 undersøgte Nisenblat et al. 122 biomarkører med data fra 154 studier (5). Studierne var generelt af dårlig metodisk kvalitet. Ingen af biomarkørerne levede op til forfatterens kriterier for en brugbar diagnostisk test, til erstatning af laparoskopi som guldstandard til diagnostik af endometriose (sensitivitet $\geq 0,94$, specificitet $\geq 0,79$). CA-125 blev undersøgt som biomarkør i 45 af de inkluderede studier. Studierne anvendte forskellige cut-off værdier. Den laveste cut-off værdi anvendt i studierne var 10 U/ml og den højeste 43 U/ml. Studierne blev grupperet efter de anvendte cut-offs. Der blev udført metaanalyser for hvert cut-off med fund af den gennemsnitlige sensitivitet og specificitet for den anvendte cut-off værdi. Ingen af analyserne viste en sensitivitet eller specificitet for CA-125, som levede op til kravene for en diagnostisk test. I reviewet undersøgte desuden CA-125's performance som diagnostisk test i kombination med andre biomarkører. Her viste enkelte kombinationer lovende resultater. Ingen af studierne var dog af en størrelse eller kvalitet der gjorde, at der kunne drages meningsfulde konklusioner.

I et andet systematisk Cochrane review fra 2016 gennemgik Nisenblat et al. (6) 11 studier med i alt 15 forskellige kombinationer af non-invasive tests til diagnostik af endometriose, herunder urinprøver, blodprøver, endometriebiopsier, anamnese og ultralyd. Studiet inkluderede kvinder i den reproduktive alder med endometriose i pelvis, ovarier, peritoneum eller dybt infiltrerende endometriose – alle bekræftet ved laparoskopi. Flere kombinationer af non-invasive tests opfyldte studiets kriterier for sensitivitet og specificitet til anvendelse som hhv. diagnostisk test og rule-in test. Definitionen af en rule-in test, er en test med høj positiv prædiktiv værdi. De enkelte kombinationer af non-invasive tests stammer fra hver deres studie og er ikke efterprøvet i andre studier efterfølgende.



CA-125 havde ingen diagnostisk værdi i sig selv, og i kombination med TVUL bidrog CA-125 kun sparsomt til den positive prædiktive værdi.

I et systematisk review af Hirsch et al fra 2016 (4) blev CA-125 undersøgt til diagnosticering af symptomatiske kvinder med endometriose, histologisk verificeret og efterfølgende sammenlignet med s-CA-125. Reviewet tog udgangspunkt i 14 studier, og man anvendte en cut-off værdi ≥ 30 U/ml for CA-125. Den samlede specificitet var på 93% (95% CI: 89-95%) og den samlede sensitivitet var på 52% (95% CI: 38-66%). Sensitiviteten var signifikant bedre ved brug af CA-125 til diagnosticering af moderat og svær endometriose sammenlignet med mild endometriose (63% vs. 24%, p-værdi: 0,001). Studiet undersøger også CA-125 som rule-out test, hvilket defineres som en test med høj negativ prædiktiv værdi. Hirsch et al konkluderede, at CA-125 er velegnet som rule-in test, men uegnet som rule-out test, idet CA-125 < 30 U/ml ikke kan udelukke endometriose.

I et litteratur-review fra 2017 undersøgte Socolov et al. (7), data fra 71 prospektive studier udgivet i perioden 2011-2016 omhandlende brug af biomarkører til diagnostik af endometriose. Konklusionen blev, at CA-125 fortsat er den mest anbefalede biomarkør til diagnostik af endometriose.

I et systematisk review fra 2018 beskrev O et al. (2), at der findes flere studier med lovende resultater for enkelte biomarkører, men at de færreste er undersøgt i kliniske forsøg. Forfatterne konkluderede, at i stedet for at se på én biomarkør, er det nødvendigt med et panel af biomarkører, inklusiv CA-125 for at diagnosticere en kompleks sygdom som endometriose. Derudover er den optimale kombination af biomarkører endnu ukendt.

I et litteratur-review fra 2021 ser Greenbaum et al. (1) på brugen af autoantistoffer til tidlig diagnostik af endometriose. De fandt, at autoantistofferne Anti-SLP2, anti-TMOD3, anti-TPM3 og anti-PDIK1L har vist lovende resultater til diagnostik af mild til moderat endometriose. Det samme gør sig gældende for anti-alfa-enolase, der udviser en sensitivitet og specificitet som er sammenlignelig med CA-125.

I de systematiske reviews nævnes desuden en del biomarkører, der spiller en rolle i den komplekse patogenese af endometriose, herunder hormoner, cytokiner, oxidative stressmarkører, HE-4, IL-6, miRNA, CA-19,9, CA-72,4, BCL6 og SIRT1, men fordi de ikke er velundersøgt i kliniske forsøg, kendes det fulde potentiale af disse markører ikke endnu (8–11).

Humant epididymisprotein (HE)-4 er en ny tumorbiomarkør til overvågning af tilbagefald og progression af ovariecancer. Anvendelsen af ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) baseret på CA-125, HE4 og patienters menstruation har også en vis diagnostisk værdi ved endometriose, da den kan være med til at differentiere mellem ovariecancer og endometriose.



Der har de seneste år været en del undersøgelser, der evaluerer den diagnostiske værdi af kombinationen mellem CA-125 og HE4. Resultaterne er dog langt fra tilfredsstillende (12). ESHRE's seneste endometriose-guideline fra februar 2022, anbefaler ikke anvendelse af biomarkører til diagnosticering af endometriose (13).

Konklusion

Litteratur omhandlende biomarkører til diagnostik af endometriose består af studier med stor heterogenitet og lav kvalitet. Der skal således udføres flere kliniske studier, for at afgøre potentialet af de enkelte biomarkører i diagnostisk øjemed. CA-125 har begrænset diagnostisk værdi hos patienter med endometriose grundet lav sensitivitet samt specificitet. Den optimale kombination af non-invasive tests kendes ikke endnu.

Resume af evidens

evidensgrad

Litteraturen omhandlende biomarkører til diagnostik af endometriose består af studier med stor heterogenitet og lav kvalitet. Der er behov for flere kliniske studier, for at afgøre potentialet af de enkelte biomarkører i diagnostisk øjemed	3a
CA-125 har begrænset diagnostisk værdi hos patienter med endometriose. Den optimale kombination af non-invasive tests kendes ikke endnu	3a

Kliniske rekommandationer

styrke

CA-125 bør ikke anvendes til diagnosticering af endometriose	B
--	---

Referencer

1. Greenbaum H, Galper BEL, Decter DH, Eisenberg VH. Endometriosis and autoimmunity: Can autoantibodies be used as a non-invasive early diagnostic tool? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2021;20(5):102795. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102795>
2. O DF, Flores I, Waelkens E, D'Hooghe T. Noninvasive diagnosis of endometriosis: Review of current peripheral blood and endometrial biomarkers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018;50(2018):72–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.001>
3. Coutinho LM, Ferreira MC, Rocha ALL, Carneiro MM, Reis FM. New biomarkers in endometriosis [Internet]. 1st ed. Vol. 89, *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier Inc.; 2019.



- 59–77 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acc.2018.12.002>
4. Hirsch, Martin; Duffy, James M. N.; Davis, Colin J.; Nieves, Maria; Khan KS. Diagnostic accuracy of Cancer Antigen 125 for endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2016;4(1):1–23.
 5. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5).
 6. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PMM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(7).
 7. Socolov, R.; Socolov, D.; Sindilar, A.; Pavaleanu I. An update on the biological markers of endometriosis. *Minerva Obstet Gynecology.* 2017;69(5).
 8. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol [Internet].* 2020;223(4):557.e1-557.e11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.050>
 9. Keckstein J, Hudelist G. Classification of deep endometriosis (DE) including bowel endometriosis: From r-ASRM to #Enzian-classification. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;71(2021):27–37.
 10. Smolarz B, Szyłto K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci.* 2021;22(19).
 11. Sansone AM, Hisrich B V., Young RB, Abel WF, Bowens Z, Blair BB, et al. Evaluation of bcl6 and sirt1 as non-invasive diagnostic markers of endometriosis. *Curr Issues Mol Biol.* 2021;43(3):1350–60.
 12. Huichao Lai, Xuemei Huang, Liqin Gu , Haiying Shi . Application of serumarkers in diagnosis and staging of ovarian. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Apr;47(4):1441-1450.doi: 10.1111/jog.14654. Epub 2021 Jan 14.
 13. Members of the Endometriosis Guideline Core G, Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009.

Spørgsmål 7

Forfattere: Guðbjörg Andrésdóttir og Abelone Sakse

Endometriose-klassifikation/score

Endometriose er en kronisk sygdom med potentielt store udfordringer for både patient og behandler. For patienten kan det medføre kroniske smerter, nedsat arbejdsevne samt infertilitet. For behandleren kan det give anledning til overvejelser omkring valg af behandling. Udbredelsen af sygdommen og sværhedsgraden af symptomer er med til at forme valget af medicinsk versus kirurgisk behandling. Dertil kommer overvejelser omkring kirurgisk kompetence ved en evt.



operation. Denne kompleksitet har givet anledning til en lang række forskellige scorer eller graderingsredskaber afhængig af, hvilke aspekter af sygdommen, der ønskes beskrevet.

Vi forsøgte at afdække hvilke endometriose-klassifikationssystemer der er publiceret, og af disse, hvor mange der er valideret.

Søgningen resulterede i et systematisk review fra 2021 og udført af en arbejdsgruppe i samarbejde mellem AAGL, ESGE, ESHRE og WES (1-3) af den efterfølgende søgning fra 2021 til februar 2022 inkluderedes i alt 16 artikler og tre reviews.

Det systematiske review, som vi tager udgangspunkt i, er publiceret i 2021(2). Det er et omfattende arbejde med i alt 1303 abstracts og 154 artikler til gennemlæsning, hvoraf 70 studier er inkluderet. Heraf beskriver 24 af artiklerne sammenlagt 22 scorer, og de øvrige 46 artikler er valideringsstudier, af de enkelte scorer.

Artiklen gennemgår alle scorer systematisk, men AFS/rASRM, EFI, ECO, UBESS og ENZIAN score fremhæves, da disse er validerede scorer. Ikke alle studier, som vi henviser til, er valideringsstudier, nogle benytter scoren til andet formål eller har modificeret scoren til en anden modalitet.

American Fertility Score (AFS-score) er den første publicerede score, fra 1979(9) og den er siden revideret til først r-AFS fra 1985(10) og rASRM fra 1997(11) og den er efterfølgende vurderet i 22 artikler(2) og 3 studier i den opdaterede søgning (12–14).

rASRM er undersøgt i forhold til interobservatørvariation med acceptable værdier (15,16).

Endvidere fandt Rock et al. "good to fair" interobservatørvariation af rAFS(17), imens andre samtidige studier, kritiserede reproducerbarheden af rAFS(18,19).

rASRM-studierne er generelt dårligt korreleret til smerte(20,21) og er ikke egnede til at forudsige ovariereserven(22) eller fertilitets-outcome(23–26), selvom ASRM delvist kan bruges til at forudsige IVF-outcome(27,28). Patienter med grad 4 endometriose har længere indlæggelse og øgede antal komplikationer, mens rASRM stadier 1-3 ikke viser sammenhæng hermed (29).

rASRM stadierne kan ikke forudsige prognosen på lang sigt(20,30).

De nyeste tre studier benytter rASRM i en modificeret ultralydbaseret form og sammenlignes med standard rASRM, estimeret ved laparoskopi (12–14). Her finder Leonardi et al. at jo højere rASRM grad ved laparoskopi jo bedre overensstemmelse med UL fund(12).

Scoren er aldrig valideret i relation til dens intendede brug til kirurgisk dokumentation.

Derudover er den blevet kritiseret for dens manglende beskrivelse af dyb endometriose.

Endometriosis Fertility Index (EFI)(31) er et 10 point scoringssystem til estimering af chancen for spontan graviditet, indenfor 36 måneder efter kirurgi. Scoren er baseret på rASRM samt en "least function score" af den tubo-ovarielle funktion ved afslutning af kirurgi, samt på anamnestiske faktorer. Jo højere score, jo bedre chance for opnåelse af spontan graviditet.



Scoren er vurderet i 18 studier og 1 review (14,32–36). Primært har den været vurderet i henhold til graviditets-outcome. Eksempelvis om den kan bruges til at guide stillingtagning til ART, optimalt tidspunkt for dette eller forventet outcome heraf. En metaanalyse har estimeret den prognostiske værdi af EFI med en AUC på 0,71(95%CI0,65-0,80) og har fundet en entydig overensstemmelse imellem EFI score og chance for spontan graviditet(5).

De nyere studier ser på andre modaliteter. EFI scoren i en modificeret UL-version blev holdt op mod en EFI score fundet ved laparoskopi med Kappa-værdi på 0,71(14). I et andet studie har ultralydsfund (endometriom og negativt sliding sign) sammen med anamnesticke faktorer været brugt til at identificere kvinder med EFI score under eller lige med 6, (og som dermed har moderat chance for at opnå spontan graviditet) (AUC =0,95, sensitivitet 84,8% og specificitet =92,5%) (35). Ikke overraskende ser det ud til, at en elektronisk vurdering af scoren er mere nøjagtig end den manuelle(36).

ECO scoren er publiceret og valideret i et studie og kun publiceret den ene gang. Den stiledede imod at guide behandlingen af endometriose (37).

UBESS scoren, en score der ved præoperativ UL graderer sværhedsgraden af endometriose til enten UBESS I, II eller III(38) og siden valideret i 3 studier. I det største multicenter valideringsstudie med 293 patienter konkluderes det, at scoren i sin nuværende form ikke er egnet til præoperativ triagering, særligt da behovet for peroperativ ureterolyse, uden aflukket fossa Douglassi, var vanskeligt at estimere ved præoperativ vurdering med ultralyd(4).

Modsat rASRM beskriver Enzian-scoren dyb infiltrerende endometriose. Enzian scoren fra 2005(39) er revideret i 2010 og 2011 til, at mindske overlap med rASRM(40). Den kortlægger spredningen af DIE indenfor tre ”compartments” (anatomiske områder) og derudover estimeres størrelsen af infiltratet i tre klasser. Disse ”compartments” består af: A(vagina/septum rectovaginale), B(kardinale ligamenter, parametriet og bækkenvæggen), C (rectum/rectosigmoideum). Derudover beskrives F, som dækker adenomyose og ekstragenital endometriose (FA-adenomyose, FB-bladder, FU-ureter, FI-intestine og FO-other localisation). Di Paola og Burla sammenlignede Enzian vurderet ved MRI med kirurgi, og fandt god overensstemmelse(41,42). Thomassin-Naggara fandt ligeledes at Enzian (MRI) var reproducerbart og korreleret til fund ved kirurgi hos 150(43). Overensstemmelsen mellem ultralydsfund og fund ved operation var bedst for læsioner i C, dernæst for A, men dårligst for B. Interobservatøroverensstemmelse var ligeledes god i A og C, men ikke i B(43). Derudover fandt de en association til Enzian-gradering og graden af kirurgisk kompleksitet samt til operative komplikationer i henhold til Clavien-Dindo(43).

ENZIAN-scoren er yderligere valideret i tre retrospektive studier, der ser på MRI præoperativt i relation til laparoskopi, ligeledes med moderat til gode både PPV og NPV (44–46).

Enzian-scoren vurderet ved ultralyd over for laparoskopi er valideret i et prospektivt studie med 195 pt. Her kunne UL påvise læsioner i compartment A, B, C og i blæren med henholdsvis 84%, 91%, 92% og 88% sensitivitet og 85%, 73%, 95% og 99% specificitet. Her var det ligeledes sværest at påvise korrekt gradering for B, og en vis tendens til at undervurdere størrelsen ved ultralyd (47).



Goncalves viste svag overensstemmelse mellem ultralyd og laparoskopi, vurderet ved Kappa-værdi, svarende til compartment B, med kappa værdi på 0,67. A og C havde kappa-værdier på hhv. 0,83 og 0,81(13).

Der er fundet korrelation mellem Enzian-score og smerter (48,49), operationstid(50) og kirurgiske komplikationer(29,51,52).

Senest er scoren modificeret i 2019 og 2020 som #Enzian, hvor der er tilføjet beskrivelse af peritoneum, adnexae samt deres mobilitet, til de førnævnte compartments A-C samt F for en systematisk kortlægning(53). #Enzian er senest valideret i et multicenterstudie, med 745 pt med gode både positive og negative prædiktive værdier, med størst fejlvurdering af endometriose sv.t compartment B, samt graden af mobilitet i relation til adnekser(54).

AAGL har siden 2010 arbejdet på en kirurgisk score (31 specialister). Denne blev i samme publikation fra 2021 valideret på samme kohorte (55)

AAGL-scoren angiver en værdi vurderet ud fra den anatomiske sygdomsudbredelse, og herfra inddeles den i 4 kategorier fra 1-4. De benyttede 1224 patienter til at sætte grænserne for deres 4 punkts-gradering på en "surgical complexity scale" A-D(55). Alle 1224 pt. blev også vurderet med ASRM-scoren. Her var 57,4% i samme stadie i begge systemer. AAGL er bedre til at skelne mellem forskellige niveauer af kirurgisk kompleksitet end ASRM. 69,2% havde sammenfald mellem "surgical complexity scale" med AAGL og 46.6% med ASRM (kappa 0.621 versus 0.317). AAGL og rASRM havde lignende korrelationer til symptomer (55). AAGL-scoren er kun publiceret en gang og der er indtil videre ikke lavet ekstern validering af scoren.

Med EQUUSUM undersøgte man om en elektronisk baseret score forbedrede korrekt scoring af ASRM, EFI og Enzian score. Publikationen viser betydeligt forbedrede scorere af både ASRM og EFI score ved brug af den elektroniske versus den manuelle score(36).

Resume af evidens

Evidensgrad

<p>Resume af evidens: AFS/rASRM, EFI, ECO, UBESS og ENZIAN/#ENZIAN samt AAGL Score afdækker forskellige aspekter af endometriose. AFS/rASRM, UBESS, ENZIAN/#ENZIAN og AAGL har primært beskrevet anatomisk udbredelse eller sværhedsgrad af endometriose. EFI er udviklet til vurdering af fertilitet. Kun få af dem er tæt associerede med symptomer ved endometriose. Enzian-scoren beskriver dyb infiltrerende endometriose. EFI-scoren er valideret til vurdering af chancen for opnåelse af graviditet efter kirurgi. #Enzian og AAGL er begge nyere scorere, og der forventes flere publikationer i fremtiden om brugbarheden af dem. #Enzian har den fordel, at den har potentiale til at kunne afdække hele symptombilledet ved endometriose, så man kan nøjes med en score, der kan udarbejdes ved non-invasive metoder.</p>	1a
---	----

Kliniske rekommandationer	Styrke
EFI-scoring er et validt estimat på chancen for at opnå spontan graviditet indenfor 36 mdr. efter et kirurgisk indgreb for endometriose.	A
ENZIAN og #Enzian scorerne er valide redskaber til beskrivelse af dyb infiltrerende endometriose	A
#Enzian-scoring er et validt redskab til beskrivelse af sygdomsudbredelsen	A
ENZIAN-scoring er korreleret til smerter	B
ENZIAN-scoring er korreleret til operationstid	B
ENZIAN-scoring er korreleret til risiko for komplikation efter kirurgi og indlæggelsestid	B
AFS/rASRM-scoring har en acceptabel reproducerbarhed	B
AFS/rASRM-scoring er ikke konsistent associeret med symptomer	A
UBESS-scoring er eksternt valideret, men ikke brugbar i sin nuværende form	A
AAGL-scoring er associeret til kirurgisk sværhedsgrad	B

Referencer

1. Vermeulen N, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Johnson NP, Lee TTM, et al. Endometriosis Classification, Staging and Reporting Systems: A Review on the Road to a Universally Accepted Endometriosis Classification † ‡. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Nov;28(11):1822–48.
2. International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES, Vermeulen N, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Johnson NP, et al. Endometriosis classification, staging and reporting systems: a review on the road to a universally accepted endometriosis classification. *Hum Reprod open.* 2021 Sep;2021(4):hoab025.
3. Vermeulen N, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Johnson NP, Lee TTM, et al. Endometriosis classification, staging and reporting systems: a review on the road to a universally accepted endometriosis classification. *Facts, Views Vis ObGyn.* 2021 Dec;13(4):305–30.
4. Espada M, Leonardi M, Aas-Eng K, Lu C, Reyftmann L, Tetstall E, et al. A Multicenter International Temporal and External Validation Study of the Ultrasound-based Endometriosis Staging System. 2021 Jan;28(1):57–62.
5. Vesali S, Razavi M, Rezaeinejad M, Maleki-Hajiagha A, Maroufizadeh S, Sepidarkish M. Endometriosis fertility index for predicting non-assisted reproductive technology pregnancy after endometriosis surgery: a systematic review and meta-analysis.
6. Lee S-Y, Koo Y-J, Lee D-H. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med.* 2021 Jan;38(1):10–8.
7. Keckstein J, Hudelist G. Classification of deep endometriosis (DE) including bowel



- endometriosis: From r-ASRM to #Enzian-classification. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Mar;71:27–37.
8. G H, L V, E S, G C, M M, H R, et al. What to choose and why to use - a critical review on the clinical relevance of rASRM, EFI and Enzian classifications of endometriosis. *Facts, views Vis ObGyn*. 2021 Dec;13(4):331–8.
 9. Classification of Endometriosis. *Fertil Steril*. 1979 Dec;32(6):633–4.
 10. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril*. 1985;43(3):351–2.
 11. Canis M, Donnez JG, Guzick DS, Halme JK, Rock JA, Schenken RS, et al. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817–21.
 12. Leonardi M, Espada M, Choi S, Chou D, Chang T, Smith C, et al. Transvaginal Ultrasound Can Accurately Predict the American Society of Reproductive Medicine Stage of Endometriosis Assigned at Laparoscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Nov;27(7):1581-1587.e1.
 13. Goncalves MO, Neto JS, Andres MP, Siufi D, Accardo De Mattos L, Abrao MS. Systematic evaluation of endometriosis by transvaginal ultrasound can accurately replace diagnostic laparoscopy, mainly for deep and ovarian endometriosis. *Hum Reprod*. 2021;36(6):1492–500.
 14. Tomassetti C, Bafort C, Vanhie A, Meuleman C, Fieuws S, Welkenhuysen M, et al. Estimation of the Endometriosis Fertility Index prior to operative laparoscopy. 2021 Mar;36(3):636–46.
 15. Schliep KC, Chen Z, Stanford JB, Xie Y, Mumford SL, Hammoud AO, et al. Endometriosis diagnosis and staging by operating surgeon and expert review using multiple diagnostic tools: an inter-rater agreement study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2017 Jan;124(2):220–9.
 16. Schliep KC, Stanford JB, Chen Z, Zhang B, Dorais JK, Boiman Johnstone E, et al. Interrater and intrarater reliability in the diagnosis and staging of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):104–12.
 17. Rock JA, Aiman EJ, Barad DH, Feinman MA, Betz G, Dmowski WP, et al. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. ZOLADEX Endometriosis Study Group. *Fertil Steril*. 1995;63(5):1108–10.
 18. Hornstein MD, Gleason RE, Orav J, Haas ST, Friedman AJ, Rein MS, et al. The reproducibility of the revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril*. 1993 May;59(5):1015–21.
 19. Lin SY, Lee RKK, Hwu YM, Lin MH. Reproducibility of the revised American Fertility Society classification of endometriosis using laparoscopy or laparotomy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998 Mar;60(3):265–9.
 20. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod*. 2007;22(1):266–71.
 21. Marana R, Muzii L, Caruana P, Dell'Acqua S MS. Evaluation of the correlation between endometriosis extent, age of the patients and associated symptomatology. *Acta Eur Fertil*. 1991;22(4)(Jul-Aug):209–12.
 22. Posadzka E, Jach R, Pityński K, Nocuń A. Ovarian reserve assessment in women with different stages of pelvic endometriosis. *Ginekol Pol*. 2014;85(6):446–50.
 23. Guzick DS, Bross DS, Rock JA. Assessing the efficacy of The American Fertility Society's

- classification of endometriosis: application of a dose-response methodology. *Fertil Steril*. 1982;38(2):171–6.
24. Barbosa MAP, Teixeira DM, Navarro PAAS, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Sep;44(3):261–78.
 25. Wang W, Li R, Fang T, Huang L, Ouyang N, Wang L, et al. Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of in vitro fertilisation than r-AFS classification in women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 Dec;11(1).
 26. Zeng C, Xu JN, Zhou Y, Zhou YF, Zhu SN, Xue Q. Reproductive performance after surgery for endometriosis: predictive value of the revised American Fertility Society classification and the endometriosis fertility index. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;77(3):180–5.
 27. Pal L, Shifren JL, Isaacson KB, Chang Y, Leykin L, Toth TL. Impact of varying stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 1998;15(1):27–31.
 28. Pop-Trajkovic S, Popović J, Antić V, Radović D, Stavanovic M, Vukomanović P. Stages of endometriosis: does it affect in vitro fertilization outcome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(2):224–6.
 29. Nicolaus K, Zschauer S, Bräuer D, Jimenez-Cruz J, Lehmann T, Rengsberger M, et al. Extensive endometriosis surgery: rASRM and Enzian score independently relate to post-operative complication grade. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Mar;301(3):699–706.
 30. Szendei G, Hernádi Z, Dévényi N, Csapó Z. Is there any correlation between stages of endometriosis and severity of chronic pelvic pain? Possibilities of treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2005 Aug;21(2):93–100.
 31. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010;94:1609–15.
 32. Bailleul AI, Niro J, Du Cheyron J, Panel P, Fauconnier A. Infertility management according to the Endometriosis Fertility Index in patients operated for endometriosis: What is the optimal time frame? 2021;
 33. Ferrier C, Boujenah J, Poncelet C, Chabbert-Buffet N, Mathieu D'Argent E, Carbillon L, et al. Use of the EFI score in endometriosis-associated infertility: A cost-effectiveness study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Oct;253:296–303.
 34. Martins Rodrigues D, de Ávila I, Veiga Caetano Amorim L, Mendonça Carneiro M, Cristina França Ferreira M. Endometriosis fertility index predicts pregnancy in women operated on for moderate and severe symptomatic endometriosis. 2021;
 35. Alfaraj S, Noga H, Allaire C, Williams C, Lisonkova S, Yong PJ, et al. Negative Sliding Sign during Dynamic Ultrasonography Predicts Low Endometriosis Fertility Index at Laparoscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021 Feb;28(2):249-258.e2.
 36. Metzemaekers J, Haazebroek P, Smeets MJGH, English J, Blikkendaal MD, Twijnstra ARH, et al. EQUUSUM: Endometriosis QUality and grading instrument for SURgical performance: proof of concept study for automatic digital registration and classification scoring for r-ASRM, EFI and Enzian. *Hum Reprod open*. 2020 Oct;2020(4):hoaa053.
 37. Lasmar RB, Lasmar BP, Keller Celeste R, Larbig A, De Wilde RL. Validation of a score to guide endometriosis therapy for the non-specialized gynecologist. *Int J Gynecol Obstet*. 2015 Oct;131(1):78–81.
 38. Menakaya U, Reid S, Lu C, Bassem G, Infante F, Condous G. Performance of ultrasound-

- based endometriosis staging system (UBESS) for predicting level of complexity of laparoscopic surgery for endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Dec;48(6):786–95.
39. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralbl Gynakol.* 2005 Oct;127(5):275–81.
 40. Haas D, Wurm P, Shamiyeh A, Shebl O, Chvatal R, Oppelt P. Efficacy of the revised Enzian classification: A retrospective analysis. Does the revised Enzian classification solve the problem of duplicate classification in rASRM and Enzian? *Arch Gynecol Obstet.* 2013 May;287(5):941–45.
 41. Di Paola V, Manfredi R, Castelli F, Negrelli R, Mehrabi S, Pozzi Mucelli R. Detection and localization of deep endometriosis by means of MRI and correlation with the ENZIAN score. *Eur J Radiol.* 2015;84(4):568–74.
 42. Burla L, Scheiner D, Samartzis EP, Seidel S, Eberhard M, Fink D, et al. The ENZIAN score as a preoperative MRI-based classification instrument for deep infiltrating endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Jul;300(1):109–16.
 43. Thomassin-Naggara I, Lamrabet S, Crestani A, Bekhouche A, Wahab CA, Kermarrec E, et al. Magnetic resonance imaging classification of deep pelvic endometriosis: description and impact on surgical management.
 44. Manganaro L, Celli V, Dolciami M, Ninkova R, Ercolani G, Ciulla S, et al. Can New ENZIAN Score 2020 Represent a Staging System Improving MRI Structured Report? 2021;
 45. Burla L, Scheiner D, Hötcker AM, Meier A, Fink D, Boss A, et al. Structured manual for MRI assessment of deep infiltrating endometriosis using the ENZIAN classification. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Mar;303(3):751–57.
 46. Widschwendter P, Friedl T, Ammann B, Janni W, Rhomberg C, Karner M, et al. Diagnosis of presence and extent of deep infiltrating endometriosis by preoperative MRI - improvement of staging accuracy by expert training. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2022 Jan;51(1):102236.
 47. Hudelist G, Montanari E, Salama M, Dauser B, Nemeth Z, Keckstein J. Comparison between Sonography-based and Surgical Extent of Deep Endometriosis Using the Enzian Classification - A Prospective Diagnostic Accuracy Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Sep;28(9):1643-1649.e1.
 48. Haas D, Oppelt P, Shebl O, Shamiyeh A, Schimetta W, Mayer R. Enzian classification: does it correlate with clinical symptoms and the rASRM score? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 May;92(5):562–66.
 49. Montanari E, Dauser B, Keckstein J, Kirchner E, Nemeth Z, Hudelist G. Association between disease extent and pain symptoms in patients with deep infiltrating endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2019 Nov;39(5):845–51.
 50. Haas D, Chvatal R, Habelsberger A, Schimetta W, Wayand W, Shamiyeh A, et al. Preoperative planning of surgery for deeply infiltrating endometriosis using the ENZIAN classification. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;166(1):99–103.
 51. Poupon C, Owen C, Arfi A, Cohen J, Bendifallah S, Darai E. Nomogram predicting the likelihood of complications after surgery for deep endometriosis without bowel involvement. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019 Jul;3.
 52. Imboden S, Bollinger Y, Härmä K, Knabben L, Fluri M, Nirgianakis K, et al. Predictive Factors



- for Voiding Dysfunction after Surgery for Deep Infiltrating Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Aug;28(8):1544–51.
53. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Jul;100(7):1165–75.
 54. Montanari E, Bokor A, Szabó G, Szabó S, Kondo W, Trippia CH, et al. Accuracy of sonography for non-invasive detection of ovarian and deep endometriosis using #Enzian classification: prospective multicenter diagnostic accuracy study. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2022;59:385–91.
 55. Abrao MS, Andres MP, Miller CE, Gingold JA, Rius M, Neto JS, et al. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Nov;28(11):1941-1950.e1.

Spørgsmål 8

Forfattere: Sinor Soltanizadeh og Abeline Sakse

Learning curve for diagnostik af endometriose ved transvaginal ultralydsskanning (TVUL)

1. *Hvor mange superviserede skanninger skal man udføre for at opnå kompetencer inden for endometriosedagnostik ved TVUL?*
2. *Hvordan bør et oplæringsprogram sammensættes for at få de bedste forudsætninger for at opnå kompetencerne?*

1.

TVUL har i mange år været den indledende undersøgelse til udredning af endometriose.

Systematiske reviews har vist høj sensitivitet og specificitet af endometrioseforandringer fundet ved TVUL sammenholdt med laparoskopi, som hidtil har været guldstandard for diagnostikken (1–3).

En standardiseret undersøgelsesprotokol til undersøgelse for/af endometriose er foreslået ved IDEA (4)

En systematisk søgning på PubMed/Medline, på emnet "learning curve" ved diagnostik af endometriose, udført den 17/12-2021 identificerede 165 artikler. Screening af titler og abstracts identificerede 14 relevante artikler til full-text screening. Vi inkluderede kun studier som



rapporterede læringskurven jf. cumulative summation test for learning curve (LC-CUSUM), som er en anerkendt statistisk metode til kvantitativ monitorering af individuel performance(7). Syv artikler blev ekskluderet på grund af manglende rapportering af learning curve eller manglende rapportering jf. LC-CUSUM score, hvilket efterlod syv artikler til inklusion i denne guideline. I alt blev der rapporteret 20 deltagere med varierende erfaring inden for ultralydsskanning, fra ingen tidligere erfaring med transvaginal ultralyd til over 10.000 skanninger. Fælles for alle deltagere var, at ingen havde erfaring inden for endometriosedagnostik (8–14). Deltagernes oplæring i endometriosedagnostik, var designet på varierende vis og i alt blev 763 kvinder med symptomer på endometriose skannet ved et tertiært center. I 2 studier blev deltagernes kompetencer testet ved offline-ultralydsvideoer (13,14), mens øvrige studier krævede at deltagerne selv udførte skanningerne. Laparoskopi blev benyttet som referencemål i tre studier (8,11,13), mens øvrige studier brugte en ekspert som reference. Den acceptable fejlrate på opnåede kompetencer varierede fra 2,5% til 17,5% mellem studierne (10,12,13).

I studierne blev der rapporteret kompetencer inden for diagnostik af:

- endometriomer med en fejlrate på 10-15% krævede 18-40 skanninger (8,9).
- endometrioseinfiltrater i blære med en fejlrate på 2,5-10% krævede 14-26 skanninger (8,13).
- endometrioseinfiltrater i rectosigmoideum med en fejlrate på 2,5-17,5%, krævede 21-60 skanninger (8,10–13).
- sliding-sign med en fejlrate på 10-17,5%, krævede 22-56 skanninger (8,10–12,14).
- endometrioseinfiltrater i ligamentum sacrouterina med en fejlrate på 2,5-10%, krævede 27-58 skanninger (8,13).
- endometrioseinfiltrater i det rectovaginale septum med en fejlrate på 2,5%, krævede 14-43 skanninger (13).
- endometrioseinfiltrater i vagina med en fejlrate på 10%, krævede 32 skanninger (8).

Enkelte deltagere opnåede ikke alle kompetencer, heraf var der én deltager som ikke opnåede kompetencer inden for diagnostik af endometriomer inden for 48 skanninger (9). Tre deltagere



opnåede ikke kompetencer inden for diagnostik af sliding-sign inden for 32 skanninger (14) og i 1 studie opnåede 2 deltagere ikke kompetencer i henholdsvis diagnostik af sliding-sign og tarminfiltrater inden for 50 skanninger (12). Faktorer der gjorde sig gældende for at deltagerne kunne opnå deres kompetencer, var tidligere ultralydserfaring og oplæringsmetode.

Ovenstående resultater viser, at antallet af nødvendige skanninger varierer afhængigt af fokuspunkt, og at kompetencer inden for diagnostik af endometriose formentlig kan opnås inden for 50-60 skanninger. Det er muligt at opnå kompetencerne før, såfremt optimale forudsætninger er til stede, herunder kontinuitet ved skanninger på et tertiært center, grundig oplæring, engagement og erfaring med transvaginal ultralyd. Dette er vigtigt for at begrænse omfanget fejlvurderinger og overflødig kirurgi.

2.

I de inkluderede studier var oplæringsmodellen forskellig, og varierede fra international udveksling og eksperttræning på et højt specialiseret center (8,11) til selvstudie med videoer og undervisningsmateriale efterfulgt af 5 rutineskanninger (10). De bedste resultater blev opnået i studier som kombinerede teoretisk undervisning med videodemonstrationer, efterfulgt af demonstrationer i real-tid, og til slut superviserede skanninger med omgående feed-back (12,13).

Resume af evidens

Evidensgrad

Ved oplæring på tertiært center, kan personer med kendskab til ultralydsdiagnostik formentlig opnå evnen til at diagnosticere infiltrater i rectum/rectosigmoideum, samt sliding sign efter 50-60 scanninger.	2b
---	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Kompetence til endometriosedagnostik sv.t det posterior compartment ved TVUL, kan formentlig opnås inden for 50-60 skanninger, forudsat en sammenhængende oplæring på et tertiært center.	B
Et muligt oplæringsprogram kan bestå af fortrolighed med konsensus fremsat af IDEA, teoretisk undervisning, videodemonstration, patientdemonstration og supervision af ultralydsundersøgelsen på selekterede patienter.	D



Referencer

1. Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(3):257–63.
2. Reid S, Lu C, Casikar I, Mein B, Magotti R, Ludlow J, et al. The prediction of pouch of Douglas obliteration using offline analysis of the transvaginal ultrasound “sliding sign” technique: Inter-and intra-observer reproducibility. *Hum Reprod.* 2013;28(5):1237–46.
3. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(6):630–34.
4. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FPG, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):318–32.
5. Van Den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: A consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(3):284–98.
6. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: A consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):500–5.
7. Biau DJ, Williams SM, Schlup MM, Nizard RS, Porcher R. Quantitative and individualized assessment of the learning curve using LC-CUSUM. *Br J Surg.* 2008;95(7):925–9.
8. Eisenberg VH, Alcazar JL, Arbib N, Schiff E, Achiron R, Goldenberg M, et al. Applying a statistical method in transvaginal ultrasound training: lessons from the learning curve cumulative summation test (LC-CUSUM) for endometriosis mapping. *Gynecol Surg.* 2017;14(1).
9. Bazot M, Daraï E, Biau DJ, Ballester M, Dessolle L. Learning curve of transvaginal ultrasound



- for the diagnosis of endometriomas assessed by the cumulative summation test (LC-CUSUM). *Fertil Steril*. 2011;95(1):301–3.
10. Tammaa A, Fritzer N, Strunk G, Krell A, Salzer H, Hudelist G. Learning curve for the detection of pouch of Douglas obliteration and deep infiltrating endometriosis of the rectum. *Hum Reprod*. 2014;29(6):1199–204.
 11. Piessens S, Healey M, Maher P, Tsaltas J, Rombauts L. Can anyone screen for deep infiltrating endometriosis with transvaginal ultrasound? *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2014;54(5):462–8.
 12. Leonardi M, Ong J, Espada M, Stamatopoulos N, Georgousopoulou E, Hudelist G, et al. One-Size-Fits-All Approach Does Not Work for Gynecology Trainees Learning Endometriosis Ultrasound Skills. *J Ultrasound Med [Internet]*. 2020 Dec 15;39(12):2295–303. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jum.15337>
 13. Guerriero S, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Zajicek M, Rolla M, et al. Learning curve for ultrasonographic diagnosis of deep infiltrating endometriosis using structured offline training program. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(2):262–9.
 14. Menakaya U, Infante F, Lu C, Phua C, Model A, Messyne F, et al. Interpreting the real-time dynamic 'sliding sign' and predicting pouch of Douglas obliteration: an interobserver, intraobserver, diagnostic-accuracy and learning-curve study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(1):113–20.



Implementering:

Efter den seneste opdatering af målbeskrivelsen for speciallægeuddannelsen i gynækologi og obstetrik, er uddannelsen i gynækologisk ultralyd blevet styrket. Her vil der fremadrettet blive undervist i IDEA og struktureret undersøgelse for endometriose. I denne undervisning bliver der særligt lagt vægt på undersøgelse for sliding sign ift. vurdering af adhærencia og tegn til DIE i rectum/rectosigmoideum, når der er mistanke om endometriose og/eller ved planlægning af operation hos pt med dysmenoré.

I fremtiden bør der arbejdes med uddannelsesprogrammer på tertiærcentre for endometriose, så gynækologer med særlig interesse for området kan uddannes i den strukturerede metode til diagnosticering af endometriose.

På nogle afdelinger vil opgradering af ultralydsdiagnostik i håndteringen af endometriosepatienter give behov for mere tid ved forundersøgelsen. Der er i denne guideline fundet evidens for, at ultralydsdiagnostik i mange tilfælde kan sidestilles med MR-diagnostik, når det gælder diagnosticering af DIE. Hvis man på længere sigt implementerer struktureret ultralydsdiagnostik, vil man formentlig fremover kunne spare nogle MR-skanninger og således afkorte udredningsforløbet af endometriose og forbedre visiteringen af patienterne til behandling på hhv. regionalt og tertiært center.

Appendiks 1. COI for forfattere og reviewere

Ingen af guidelinegruppens medlemmer har nogle COI omkring indhold i guideline.

Appendiks 2. Søgestreng

Alle søgninger er foretaget i PubMed.

PIRO 1

Søgestreng:

Endometriosis [MeSH] AND "Laparoscopy"[Mesh] AND ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Ultrasonography"[Mesh]) Filters: Full text, English
("endometriosis"[MeSH Terms] AND "Laparoscopy"[MeSH Terms] AND ("Magnetic Resonance Imaging"[MeSH Terms] OR "Ultrasonography"[MeSH Terms])) AND (([Filter]) AND (english[Filter]))

Søgt: februar 2022

Hits: 273 hits, heraf blev 29 artikler inkluderet. Resultatafsnittet udgøres af 9 systematiske reviews.

PIRO 2

Søgestreng:

((endometriosis[MeSH Terms]) AND (ultrasonography[MeSH Terms])) AND (magnetic resonance imaging[MeSH Terms])

Søgt d. 9/1.22

Hits: 240 artikler

1. screening på titel: 62 artikler
2. screening på abstract: 30 artikler
3. screening ifht gengangere i metaanalyser: 17 artikler
4. screening gennemlæsning af artikler: 10 artikler

Tillægsspørgsmål ang. afstandsmåling til anal verge, udbredelse af DIE i colon og stenoserings

MR til anal verge distance

Søgestreng:

((((distance) OR (anal)) AND (((colon) OR (intestin*)) OR (bowel)) OR (rectum))) AND (((magnetic resonance) OR (MR)) OR (MRI)) AND (((endometri*) OR (DIE)) OR (digie)) OR (deep infiltrat*))

Søgt d. 28/2.22

Hits: 21

UL til anal verge distance

Søgestreng:

((distance) AND (((colon) OR (intestin*)) OR (bowel)) OR (rectum))) AND (((ultrasound) OR (ultrason*)) OR (sonograph*)) OR (tvs)) AND (((endometri*) OR (DIE)) OR (digie)) OR (deep infiltrat*))

Søgt d. 28/2.22

Hits: 32

MR til at vurdere stenosegrad ved DIE

Søgestreng:

(((((endometri*) OR (DIE)) OR (digie)) OR (deep infiltrat*)) AND ((colon) OR (intestin*)) OR (bowel))) AND ((stenos*) OR (constriction*)) AND (((magnetic resonance) OR (MR)) OR (MRI))

Søgt d. 28/2.22

Hits: 25

UL til at vurdere stenosegrad af DIE

Søgestreng:

(((((ultrasound) OR (ultrason*)) OR (sonograph*)) OR (tvs)) AND ((stenos*) OR (constriction*))) AND ((colon) OR (intestin*)) OR (bowel))) AND (((endometri*) OR (DIE)) OR (digie)) OR (deep infiltrat*))

Søgt d. 28/2-22

Hits: 99

Distribution af infiltrater i colon hos patienter med endometriose

Søgestreng:

((distribution*) OR (mapping)) AND (((die) OR (deep infiltrat*)) OR (digie)) OR (lesion))) AND (((bowel) OR (colon)) OR (intestin*)) OR (appendi*)) AND (endometrios*)

Søgt d. 28/2-22

Hits: 51

PICO 3

Søgestreng:

(Abdominal wall) AND ((subcutaneous OR cutaneous) AND endometriosis AND diagnos*)

Filters: Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review

endometriosis (subcutaneous OR cutaneous) diagnosis (ultras* OR MRI)

Filters: Abstract ((Abdominal endometriosis) AND (MR)) AND (ultrasound)

Enkelte referencer er fundet ved gennemlæsning af referencer i allerede fundne artikler fra ovennævnte søgestreng.

Spørgsmål 4 - Diagnostik af endometriose i lungerne

Søgestreng:



(((((ThoraX) OR (Thoracic)) OR (Pleura)) OR (Pleural)) OR (Lung)) OR (Pulmonary)) OR (Parenchym*) OR (Diaphragm*)) AND ((Endometri*) OR (catamenial)) AND ((CT) OR (Computed tomography)) AND (((MR) OR (MRI)) OR (Magnetic resonance)))

Søgt d. 9/1-2022

Hits: 77

Spørgsmål 5 - Hvordan diagnosticeres endometriose i de lumbosakrale nerver

Søgestreng:

("endometriosis"[MeSH Terms] OR "endometrio*" [All Fields]) AND ("lumbar nerve*" [Text Word] OR "lumbar plexus" [Text Word] OR "lumbosacral" [Text Word] OR "pelvic nerve*" [Text Word] OR "peripheral nerve*" [Text Word] OR "sacral nerve*" [Text Word] OR "sacral plexus" [Text Word] OR "sciatic" [Text Word] OR "lumbosacral plexus" [MeSH Terms] OR "pelvis/diagnostic imaging" [MeSH Terms]) AND ("wedish" [Language] OR "wedis" [Language] OR "wedishn" [Language] OR "wedish" [Language])

Søgt d. 12/2.22

Hits: 285

Frasorteret:

- Enkelte cases uden review af litteraturen
- Artikler uden abstract
- Artikler uden relation til diagnostik af endometriose i de lumbosakrale nerver
- Artikler fra før år 2000

Herefter 236 hits

I alt 10 inkluderede og herudover inklusion af en artikel fundet ved frisøgning.

Spørgsmål 6 - Kan endometriose diagnosticeres med en blodprøve?

Søgestreng:

("Endometriosis" [Mesh] OR "Endometrioses" OR "Endometrioma" OR "Endometriomas") AND ("CA-125 Antigen" [Mesh] OR "CA-125" OR "CA125" OR "Antigen CA 125") AND ("Diagnosis" [Mesh] OR diagnosis*) **Filters:** Full text, Review, Systematic Review, English, from 2013 – 2022

Søgt februar 2022

Hits: 20 artikler. Heraf blev 11 relevante artikler inkluderet.

Yderligere blev søgt på:

("Endometriosis" [Mesh] OR "Endometrioses" OR "Endometrioma" OR "Endometriomas") AND ("Human epididymidis protein 4" [Mesh] OR "HE4") AND ("Diagnosis" [Mesh] OR diagnosis*)

Filters: Full text, English from 2013-2022

Hits: 28 artikler. En artikel blev inkluderet.

Spørgsmål 7 - Endometriose klassifikation /score

Der blev foretaget en søgning i Pubmed på søgeordene “endometriosis” og “classification” og fandt tæt på 4000 hits. Dernæst blev der søgt på systematic review, hvoraf det nyeste review blev valgt. Dette var af høj kvalitet og publiceret i 3 tidsskrifter og udført af en arbejdsgruppe i samarbejde mellem AAGL, ESGE, ESHRE og WES. Reviewet fra 2021(1–3) inkluderede studier til og med 8/5 2020. Vi valgte at se på studier publiceret derefter, hvorfor vi daterede vores egen søgning fra 01.01.2020 til 22. feb 2022 med de samme søgeord som i reviewet – “endometrisosis” and “classification, staging or scoring”. I alt 684 hits, hvoraf 18 artikler inkluderedes. To artikler var med i reviewet grundet overlap i søgning (4,5). Dette efterlod os med 16 nye artikler i tillæg til det systematiske review. Derudover fandt vi 3 reviews (6–8) som dog hverken var systematiske eller forholdt sig til hele litteraturen

Spørgsmål 8 - Learning curve for diagnostik af endometriose ved transvaginal ultralydsskanning (TVUL)

Søgestreng:

```
("diagnostic imaging"[MeSH Subheading] OR ("diagnostic"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "diagnostic imaging"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields] OR "ultrasounds"[All Fields] OR "ultrasound s"[All Fields] OR ("sonographies"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "sonography"[All Fields]) OR "TVUL"[All Fields] OR ("sonograph"[All Fields] OR "sonographer"[All Fields] OR "sonographer s"[All Fields] OR "sonographers"[All Fields] OR "sonographic"[All Fields] OR "sonographical"[All Fields] OR "sonographically"[All Fields] OR "sonographs"[All Fields])) AND ("education"[MeSH Subheading] OR "education"[All Fields] OR "training"[All Fields] OR "education"[MeSH Terms] OR "train"[All Fields] OR "train s"[All Fields] OR "trained"[All Fields] OR "training s"[All Fields] OR "trainings"[All Fields] OR "trains"[All Fields] OR ("learning"[MeSH Terms] OR "learning"[All Fields] OR "learn"[All Fields] OR "learned"[All Fields] OR "learning s"[All Fields] OR "learnings"[All Fields] OR "learns"[All Fields]) OR ("skill"[All Fields] OR "skilled"[All Fields] OR "skillful"[All Fields] OR "skillfulness"[All Fields] OR "skills"[All Fields])) AND ("endometriosis"[MeSH Terms] OR "endometriosis"[All Fields] OR "endometrioses"[All Fields])
```

Søgt d. 17/12.21

Hits: 165

Appendiks 3. MR-skanning: kørebog

MR-sanning: Kørebog

- Indikation: Mistanke om dyb endometriose (DIE) og som supplement til UL-skanning ved mistanke om adenomyose.
- Krav til apparaturet: 1,5 T eller 3 T MR-scanner.
- Forberedelse: Ingen.
- Forventelig skanningstid: cirka 30 min.
- Teknik: Bed patienten om at tømme blæren inden undersøgelsen.
Der anvendes Cardiac- eller BodyMatrixspoler.
Undersøgelsen foretages i rygleje.
Centrering på crista iliaca.
Som rutine gives 1 mg GlucaGen intramuskulært for at mindske bevægeartefakter. (dog ikke til pt der har DM type 1 OG har været fastende til andre undersøgelser inden MR)

Sekvenser	Snittykkelse	FOV	TR	TE	Matrix
Sag T2 dækkende uterus	4 mm	240	3000-7000	80-110	320/512
Ax T2, lige på det lille bækken	4 mm	240	3000-7000	80-110	320/384
Ax T1 grad FS dækkende det lille bækken mhp. endometriomer	6 mm	360	120-200	5	256/260
Ax T1 grad sekvens dækkende det lille bækken.	6 mm	360	120-200	5	256/260
Cor T2 (evt. ssh) dækkende nyrer, ureteres og urinblære	3-4 mm	365-480	1000-3000	100	384
Cor T2 , dækkende det lille bækken fra forkanten af os sacrum til forkanten af symfylen	4 mm	240	3000-7000	80-110	320/512

Intravenøs og peroral kontrast anvendes ikke.

- MR-beskrivelse forventes at indeholde følgende information:
 - *Uterus*: Malformationer, adenomyose, fibromyomer
 - *Ovarier*: Cyster, endometriomer
 - *Endometrioseinfiltrat*: Relation til urinblære, ureteres, tarm (afstand til anal åbning), bækkenvæg (involvering af ligamenter, muskler, plexus lumbosacralis)
 - *Nyrer*: Dilatation af nyrehulrum; tegn på nefropati

