

Titel

Postmenopausal blødning

Forfattere:

Arbejdsgruppens medlemmer anføres alfabetisk efter efternavn.

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Anne Bundgaard	Overlæge	Hvidovre Hospital
Christina Blach Kristensen	Afdelingslæge	Horsens sygehus
Emmely Elisabeth Rodin	Reservelæge	Holbæk sygehus
Johanna Schoeller	Afdelingslæge	Hillerød Hospital
Sofie Hjortø	Overlæge	Slagelse sygehus
Susanne Neergaard Poll	Overlæge	Hvidovre Hospital
Zenia Leegaard Funch Jensen	Reservelæge	Hvidovre Hospital

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

Susanne.neergaard.poll.01@regionh.dk

Status

Første udkast: 16. sept. 2020

Diskuteret af Hindsgavl dato: 19. sept. 2020

Korrigeret udkast dato: Marts 2021

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review:

Guideline gennemgået af Eva Gluud, Jeppe Schroll og Eva Dreisler forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet d. 19. september 2020

COI for referees: Se appendiks 1

Indholdsfortegnelse

Oversigt over kliniske rekommandationer:.....	2
Forkortelser:	3
Indledning:.....	3
Baggrund:	3
Terminologi og Definitioner:	5
Afgrensning af emnet:	6
Litteratur søgningsmetode:.....	6

Evidensgradering:	8
Gennemgang af PICO	8
PICO 1 – Udredning af postmenopausal blødning med transvaginal ultralyd:	8
PICO 2 – Hvornår skal der foretages cervix diagnostik:	11
PICO 3 – Bør man bruge endometriesug eller hysteroskopisk vejledt biopsi:	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Risiko for spredning af maligne celler ved hysteroskopi:	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
PICO 4 - Hysteroskopi eller mini-hysteroskopi ved postmenopausal blødning:	22
PICO 5a - Skal kvinder med PMB og normal udredning kontrolleres?	24
PICO 5b - Hvornår skal kvinder med PMB og reblødning kontrolleres?	25
Referenceliste:	26
Implementering:	31
Monitorering:	31
Appendices:	31
Appendiks 1. COI for forfattere og reviewere	31
Appendiks 2. Flowchart	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.

Oversigt over kliniske rekommandationer:

Ved 1. gangs PMB og skarpt afgrænset synligt endometrium ≤ 5 mm er der ikke indikation for endometriediagnostik. Pt gives blødningsvarsel.	B
I tilfælde af PMB, uden oplagt vaginal årsag og endometrium på mindre end 5 mm, skal der foretages cervix diagnostik.	B
Kvinder med PMB bør udredes med ultralydsscanning som minimum	B
Hos kvinder med PMB og ikke skarpt afgrænset endometrium ≥ 5 mm bør endometriediagnostik udføres	B
Hos kvinder med PMB og skarpt afgrænset endometrium ≥ 5 mm bør endometriesug suppleres med vandscanning mhp. at diagnosticere fokal patologi	B
Transvaginal ultralydskanning og minihysteroskopi (med biopsi) kan bruges som alternativ til endometriesug og vandscanning som primær udredning af PMB	B
Ved ikke sufficient endometriesug hos kvinder med PMB og endometrium ≥ 5 mm bør kvinderne tilbydes hysteroskopi	B
Ved fund af fokale forandringer ved vandscanning, bør patienten tilbydes hysteroskopi med biopsi	B
Hos kvinder med PMB bør polypper altid fjernes pga risikoen for cancer i fokal proces	B
Hysteroskopi bør foretages trods normalt endometriesug hos symptomatiske postmenopausale kvinde med et endometrium på ≥ 10 mm	B

Guidelinegruppen anbefaler, at hysteroskopi overvejes hos patienter med øget risiko for endometriecancer, trods normal vabra og et endometrium mellem 5 og 10 mm.	D
Guidelinegruppen anbefaler, at ved tykt endometrium skal der tages dybe spåner (almindelig hysteroskopi), imens der ved smallere endometrium kan bruges minihysteroskop.	D
Hysteroskopi kan udføres ved udredning af PMB uden risiko for dårligere prognose blandt kvinder med endometriecancer	B
Det anbefales at udføre hysteroskopi ved lavest muligt tryk	B
Mini-hysteroskopi (5 Fr) kan anvendes til udredning af postmenopausal blødning på lige fod med traditionel hysteroskopi (dog forbehold for endometrie > 8-10mm).	B
Kvinder med PMB og primær negativ kavitetsdiagnostik behøver ikke kontrolleres.	B
Ved fornyet blødning (>6mdr fra første PMB episode) bør der foretages ny udredning, som inkl. hysteroskopi (minihysteroskopi). Ved re-blødning før 6 mdr. fra 1. gangstifælde af PMB, bør man lave individuel vurdering af blødningsmængde, tidligere histologi og risikofaktorer.	B
Abrasio uden hysteroskopi bør ikke anvendes til diagnostik af kvinder med PMB	B

Forkortelser:

DGCG: Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe

EMZ: endo-myometrielle zone

GIS: Gel infusion sonography

JZ: junctional zone (samme som EMZ)

MDT: Mutidisipinært team

REC: Risk of Endometrial Cancer

PMB: Postmenopausal blødning

PG: Praktiserende gynækolog

SIS: saline infusion sonography (vandscanning)

SST: Sundhedsstyrelsen

Indledning:

Baggrund:

Dette er en opdatering af Guideline fra 2009: udredning og behandling af postmenopausal blødning (PMB). Sundhedsstyrelsen har tidligere udsendt vejledning for pakkeforløb i forbindelse med kræft i livmoderen i 2008, og denne vejledning er revideret i 2018, og derfor tages den med som ny reference.

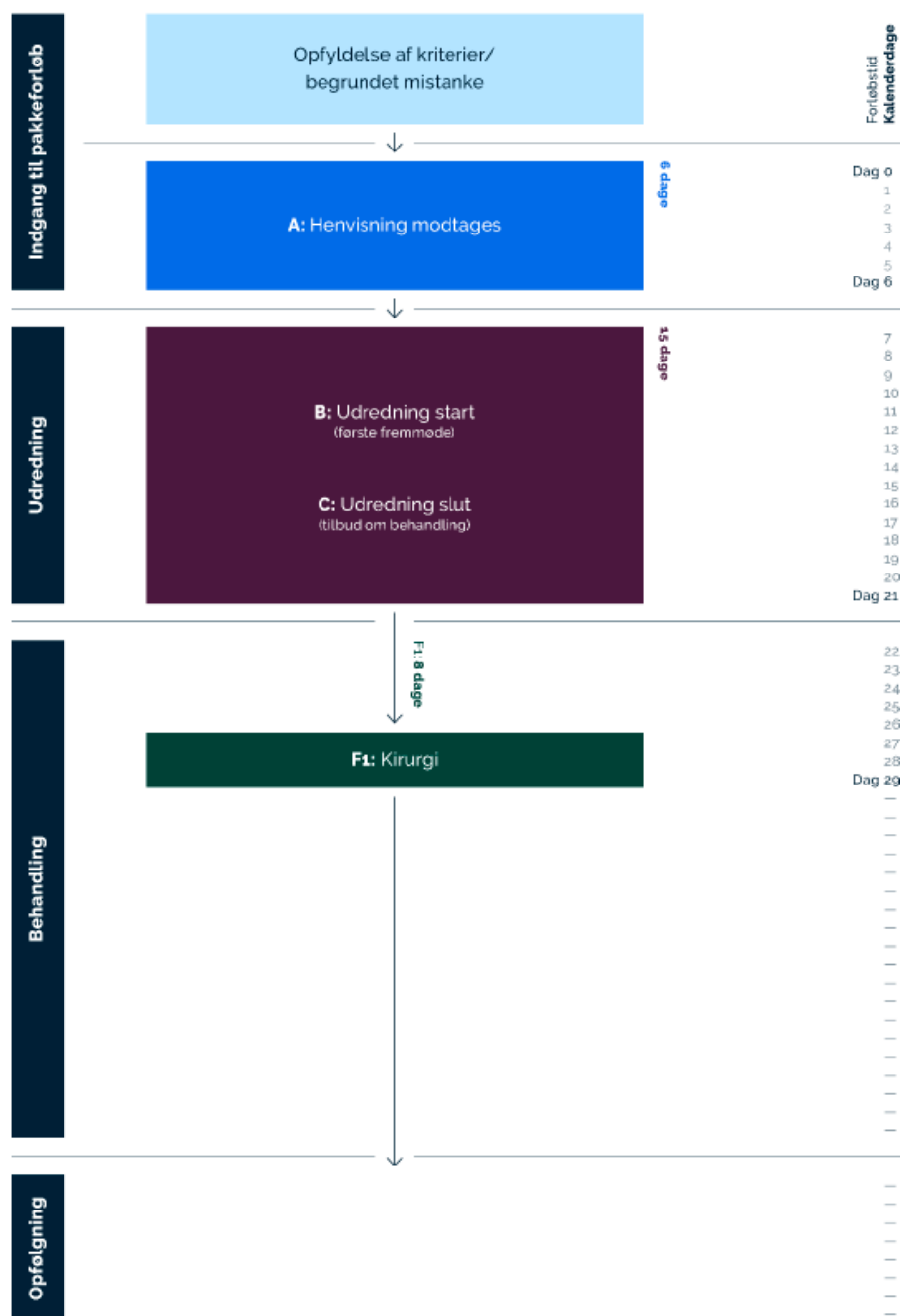
Der er opstillet i alt 5 PICO, spørgsmål, som behandles i hvert deres kapitel. Blødning efter menopausen er hyppig forekommende blandt kvinder, op til 11% (1). PMB er defineret som

blødning 12 måneder efter sidste menstruation, og er hyppigst forekommende hos kvinder kort tid efter menopausen. Risikoen for at blødning er forårsaget af cancer stiger med alderen og andre kendte risiko-faktorer: diabetes, højt BMI, Tamoxifen, og kendte arvelige sygdomme (Lynch) (2)(3)(4). 10-15% af kvinder med PMB vil have endometriecancer (5)(2). Dog har det seneste danske kohorte-studie fundet lavere incidens af endometriecancer blandt danske kvinder med PMB, nemlig op til 5,2%(3).

Nedenstående er en kort gennemgang af Sundhedsstyrelsens seneste udgivelse af: kræftpakkeforløb for livmoderkræft 2018 (6). SST henstiller til, at kvinder med symptomer på livmoderkræft henvises i pakkeforløb samme dag til enten praktiserende gynækolog (PG) eller til gynækologisk afdeling. Symptomer på livmoderkræft er blødning fra skeden et år efter menopausen. Egen læge skal så vidt muligt undersøge patienten, hvor der foretages gynækologisk undersøgelse, palpation af abdomen og udelukke at blødning stammer fra cervix, vagina, endetarm eller blære. Hvis der findes begrundet mistanke for livmoderkræft henvises patienten.

Herefter må der gå max. 6 kalenderdage fra afdelingen eller PG modtager henvisningen til patienten skal starte udredning. Udredningen består af gynækologisk undersøgelse, vaginal ultralyd, eventuelt vandskanning og hvis muligt endometriesug (vabra), der sendes i pakkeforløb (svar indenfor 5 hverdage), dette kan ske ved første besøg. Hvis der er behov for hysteroskopi for diagnostisk, skal dette udføres i pakkeforløb.

Når udredning for PMB starter må der gå max. 15 kalenderdage til udredning er afsluttet. Denne tid inkluderer biopsi, svar på histologi samt henvisning til højtspecialiseret afdeling (inkl. MDT konference i henhold til DGCGs kliniske retningslinjer). Det aftales individuelt med patienten, hvordan svar skal gives (fremmøde eller telefon). Patienten skal have modtaget tilbud om behandling (hyperplasi med atypi eller endometriecancer) eller afsluttes (ved benign tilstand) højst 15 dage efter udredningsstart.



Terminologi og Definitioner:

Endometriesug: Biopsi fra uterus taget med engangssug

Hysteroskopi med biopsi: Hysteroskopi med resektoskop eller minihysteroskop med bioptering af endometriet.

Uskarpt afgrænset endometrie: den endo-myometrielle zone (EMZ) er ”brudt” eller uskarpt afgrænset. I henhold til klassifikation i MUSA-statement (2015) kaldes EMZ for junctional zone (JZ) og denne kan være regular, irregular, interrupted eller not visible

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline indeholder udredning og behandling for PMB fraset kvinder som er i anti-østrogen behandling for brystkræft eller tidligere behandlet kræft i underlivet (vulva, cervix, endometrie eller ovariecancer).

Der er forskellige udredningsalgoritmer, og den diagnostiske sikkerhed optimeres ved brug af ultralyd, vandskanning og endometriebiopsi (vabra/hysteroskopi). Denne guideline gennemgår og reviderer evidens for brug af diagnostiske værktøjer til sikker diagnostisk.

Der kommer en selvstændig guideline om hyperplasi, som skal fremlægges på Hindsgavl 2021.

Ved seneste guideline på området fra 2011 blev den diagnostiske sikkerhed af abrasio (D&C) også behandlet. Abrasio er langt de fleste steder erstattet af hysteroskopi, hvorved fokal patologi ikke bliver overset. Abrasio behandles derfor ikke i dette afsnit.

Litteratur søgningsmetode:

PICO1

Litteratursøgning afsluttet dato: 09.09.2020

Databaser der er søgt i: pubmed

Forfattere: Zenia Leegaard Funch Jensen og Anne Bundgaard Nørlev

Søgetermer: image, sonography, ultrasound, postmenopausal bleeding, hæmorrhage, endometrium, endometrial lining

Søgestreng: (((((((("image"[All Fields]) OR "imaging"[All Fields]) OR sonography) OR ultrasound)) AND (((endometrium) OR endometri*) OR "endometrial lining"))) AND ((((((((((Postmenopaus* OR "Postmenopause"[Mesh]) AND uterine AND (bleed* OR (hemor* AND haemor*)))))) OR "Postmenopausal hæmorrhage") OR "Postmenopausal hemorrhage") OR "Post menopausal bleeding") OR "Postmenopausal bleeding") OR "Postmenopausal bleeding")) OR (((("postmenopausal bleeding") OR "post menopausal bleeding") OR "postmenopausal hemorrhage") OR "postmenopausal hæmorrhage")) OR (((Postmenopaus*) OR Postmenopause)) AND (((bleed*) OR bleeding) OR ("hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hæmorrhage"[All Fields] OR "bleeding"[All Fields]))) AND uterine)))))) AND (((endometri* AND malign*) OR ("endometrial neoplasms"[MeSH Terms] OR "endometrial neoplasms" OR "endometrial neoplasm" OR "endometrial cancer"[All Fields]))

PICO2

Søgning pubmed 09.03.20

(((((((((((Postmenopaus* OR "Postmenopause"[Mesh]) AND uterine AND (bleed* OR (hemor* AND haemor*)))))) OR "Postmenopausal hæmorrhage") OR "Postmenopausal hemorrhage") OR "Post menopausal bleeding") OR "Postmenopausal bleeding") OR "Postmenopausal bleeding"))

AND (("endometrium"[MeSH Terms] OR endometri* OR "endometrial lining")) AND "last 10 years"[PDat]) AND ((cervix) OR cervical)

((((((((((Postmenopaus* OR "Postmenopause"[Mesh]) AND uterine AND (bleed* OR (hemor* AND haemor*)))))) OR "Postmenopausal haemorrhage") OR "Postmenopausal hemorrhage") OR "Post menopausal bleeding") OR "Postmenopausal bleeding") OR "Postmenopausal bleeding")) AND (("endometrium"[MeSH Terms] OR endometri* OR "endometrial lining"))

filter: Sidste 10 år

525 hits

→ 50 valgt til læsning af abstract

→ 15 valgt til nærmere gennemlæsning

Derudover søgt:

Postmenopausal bleeding AND cervix dyspl*
ingen yderligere artikler fundet

Artikler fra den forrige udgave af guidelinen er også gennemlæst med undtagelse af en enkelt, der ikke kunne findes i fuldtekst, men kun abstract.

RCOG og ACOG søgt – der findes ingen guidelines til postmenopausal blødning i sig selv.

PICO3a

Litteratursøgningsdato: 24.2.2020

Databaser: Pubmed og Embase

Søgeord: postmenopausal bleeding, vaginal bleeding, symptomatic postmenopausal women, hysteroscopy, office hysteroscopy, vabra, pipelle, office-based endometrial sampling histology, endometrial biopsy, blind biopsy

Postmenopause or menopause or post-menopause or post menopause or postmenopausal period or post-menopausal period or post menopausal period or climacteric

Søgestreng: (((((pipelle) OR vabra)) AND (("hysteroscopy"[MeSH Terms] OR "hysteroscopy"[All Fields])))) AND (((((((((((("menopause"[MeSH Terms]) OR "Postmenopause"[Mesh])) OR climacteric) OR "post menopausal period") OR "post-menopausal period") OR "postmenopausal period") OR "post menopause"[All Fields]) OR postmenopausal)) AND ((hemorrhage) OR ("uterine hemorrhage"[MeSH Terms] OR "uterine hemorrhage"[All Fields] OR "vaginal bleeding"[All Fields])))) OR (((("menopause"[MeSH Terms]) OR "Postmenopause"[Mesh])) AND "hemorrhage"[MeSH Terms]))

Søgning med bibliotekar assistance

PICO3b

Der er søgt systematisk i Pubmed med følgende søgeord: ”hysteroscopy, endometrial cancer, intraabdominal cancer cells spread”. Der er fundet et review fra 2017, som opsamler data i perioden fra 1985 til 2017.

Søgning PICO 4+5

((postmenopausal bleeding) AND (hysteroscopy)) AND (hyperplasia)

((postmenopausal bleeding) AND (outpatient hysteroscopy)) AND (hyperplasia)

((postmenopausal bleeding) AND (outpatient hysteroscopy)) AND (endometrial pathology)

Herudover præsenteres data fra 2010 versionen inkl. referencer.

Der er søgt i perioden 2010-2020.

Litteratursøgning afsluttet dato: 8. juni 2020

Evidensgradering:

Oxford version Marts 2009.

Gennemgang af PICO

PICO 1 – Udredning af postmenopausal blødning med transvaginal ultralyd:

International Endometrial Tumor Analysis (IETA)-Klassifikation

Forfattere: Emmely Elisabeth Rodin og Johanna Schroeller

Transvaginal ultralydscanning (TVUL) af endometriet anvendes som første undersøgelse ved postmenopausal blødning (PMB). Endometriet måles i sagittalplanet på det bredeste sted og rapporteres i hele mm (dobbelthlagets tykkelse). Hvis der er væske i uterinkaviteten skal endometriet måles på hver side af væsken og summeres. Retningslinjer er beskrevet af IETA gruppen(7). Hvis endometriet er umåleligt foretages vandscanning og hver side af endometriet måles hver for sig og summeres til endometrietykkelsen. Endometriet beskrives som skarpt afgrænset, hvis den endomyometrielle zone (EMZ) er ubrudt. Er EMZ uskarpt afgrænset kan dette være tegn på myometriell invasion af endometriecancer(8). EMZ vurderes bedst i coronarplan ved 3D ultralyd (8). 3D ultralyd er dog ikke vist give øget diagnostisk sikkerhed ved vurdering af endometriet sammenlignet med 2D UL i udredning af PMB(9)(10).

Grundet mangel på standardiseret terminologi af myometrieforandringer indenfor IETA og PALM-COEIN-klassifikationen, blev der i 2015 dannet en arbejdsgruppe med repræsentanter fra blandt andet IETA og ESGE og termer blev udarbejdet, som sammenfattes i Morphological uterus Sonographic Assessment (MUSA) statement (11).

Risk of Endometrial Cancer (REC)-score samt reproducerbarhed af UL-fund

Resume af evidens

Evidensgrad

Aktuelt findes ingen UL-parametre (3D-UL, endometrievolumen, flow) som er målingen af 2D endometrietykkelsen i udredningen af postmenopausal blødning overlegen, selvom disse korrelerer signifikant med forekomsten af endometriecancer (10)	2a
UL-parametre såsom ekkogenicitet, endo-myometrielle zone og flow kan på nuværende ikke bruges enkeltvis som kriterier for klassificering af postmenopausal blødning grundet dårlig reproducerbarhed (12)	2b
Anvendelsen af REC-score hos kvinder med endometrietykkelse på > 4 mm kan på baggrund af dens høje specificitet (94%) og sensitivitet (92%) fremover være et supplerende redskab i udredningen af postmenopausal blødning (13). Hvordan denne implementeres i praksis, er ikke afgjort endnu.	2b

I 2014 har Dueholm et al. defineret og testet et Risk of Endometrial Cancer (REC) scoring system mhp at identificere endometriecancere mere nøjagtigt end udelukkende brugen af endometrietykkelsen(14). 174 kvinder blev klassificeret i forhold til deres REC-score, hvis denne var ≥ 4 var sensitiviteten for opdagelsen af endometriecancer 91% og specificiteten 94%. Studiets styrke er dens brug af standardiseret terminologi men også kritiseret i forhold til "selection bias", da prævalensen af endometriecancer i dette studie var usædvanlig høj på 41%.

I 2019 viser yderligere et studie af Dueholm et al. at det er muligt at identificere endometriecancere med en meget høj specificitet på 94% ved brug af REC-score hos kvinder med en endometrietykkelse på > 4 mm. Sensiviteten er høj på 92% i denne gruppe, som må betragtes som risikogruppe, da alle de postmenopausale kvinder, som har endometrie < 4 mm allerede er sorteret fra. Ved REC-score på 0 har der været 7 endometriecancere ud fra 206 kvinder med endometriet > 4 mm (13).

Sladkevicius 2018 viste i et studie fra IETA-gruppen dårlig inter- og intrarater agreement i forhold til reproducerbarhed af ultrasoniske kriterier såsom endometrie-ekkgogenicitet, linear midtlinje, EMZ, color score, vascular pattern, irregular branching vessels, color splashes (12). På trods af, at dem som skulle analysere videoklips (2 gange med 2 måneders interval) var erfarne ved brug af UL (4 eksperter og 4 UL-erfarne læger).

Indtil videre har måling af endometrievolumen, vascularization index, vascularity flow index og flow index ikke kunne føre til en brugbar øgning af sensitivitet i opdagelsen af endometriecancere, da for få studier har undersøgt disse indices. Relevante grænseværdier har ikke kunne defineres, selvom alle indices korrelerede signifikant med forekomst af endometriecancer(10).

Van den Bosch beskriver i sit studie dog parametre indenfor IETA-klassifikationen, som gør endometriecancer usandsynligt, blandt andet endometrietykkelse < 3mm (0 ud af 66 kvinder), 3-

laget endometrie, linear midtlinje og single vessel without branching, her inkluderes dog også præmenopausale kvinder(15).

PICO 1 Hvilken cut-off værdi for endometrietykkelse skal bruges for at opnå optimal detektion af endometriecancer?

- P Postmenopausal blødning
- I Endometrietykkelse ≤ 5 mm ved Ultralydscanning
- C Endometrietykkelse > 5 mm
- O Endometriecancer

Resume af evidens

Evidensgrad

Risikoen for endometriecancer ved PMB og endometrium ≤ 5 mm er lav (0,7%) (10)	2a
Ved et velafgrænset endometrium ≤ 5 mm kan der ved PMB afstås fra yderligere endometriediagnostik (10)	2a

Kliniske rekommandationer

Styrke

Ved 1. gangs PMB og skarpt afgrænset synligt endometrium ≤ 5 mm er der ikke indikation for endometriediagnostik. Pt gives blødningsvarsel.	B
---	---

Detektion af endometriecancer kræver histologisk undersøgelse ved enten endometriebiopsi eller hysteroskopi med biopsi. Sidstnævnte indgreb er en invasiv procedure med risiko for via falsa, perforation og infektion, derfor forsøges at minimere antallene af hysteroskopier i en gruppe kvinder med lav risiko for malignitet uden at gå på kompromis med oversete cancere. Denne gruppe defineres i den seneste guideline fra 2010 ved en ultralydscanning, som viser en endometrietykkelse ≤ 4 mm.

Imidlertid publicerede Long et al. et stort systematic review 01/2020, hvor 44 studier med i alt 17.339 kvinder med postmenopausal blødning blev gennemgået i forhold til deres endometrietykkelse og risiko for endometriecancer (10). Dette review inkluderer et betydeligt større antal patienter end tidligere reviews (16)(17).

Her anføres tabel med sensitivitet, specificitet og negativ prædiktiv værdi (NPV) ved de forskellige cut-off værdier.

Cut off level	Sensitivitet % (95% CI)	Specificitet % (95% CI)	NPV
≤ 3 mm	96,2 (92,4-98,2)	42,1 (26,2-59,8)	99,7
≤ 4 mm	95,7 (88,1-98,5)	46,0 (36,7-55,6)	99,4
≤ 5 mm	96,2 (92,3-98,1)	51,5 (42,3-60,7)	99,3

≤ 6 mm	85,2 (70,2-93,3)	64,0 (53,0-73,6)	99,1
--------	------------------	------------------	------

Ref.: Long et al., 2020

Den højere sensitivitet for 5 mm cut-off sammenlignet 4 mm kan forklares af mindre forskelle mellem de studier, som inkluderede en 5 mm eller 4 mm cut-off værdi.

Ud fra disse resultater med en høj sensitivitet og specificitet konkluderer Long, at en cut-off på 5 mm er anbefalelsesværdigt. Risikoen for endometrie-cancer ligger i så fald på 0,7%.

PICO 2 – Hvornår skal der foretages cervix diagnostik:

P: PMB og endometrium under 4 mm/velafgrænset

I: Cervix diagnostik

C: Ingen diagnostik

O: Dysplasi/cervix cancer

Forfattere: Zenia Leegaard Funch Jensen og Anne Bundgaard Nørlev

Gennemgang af evidens:

Gennemsnitsalder ved livmoderhalskræft er to topuklet og ses ved 35-39 år og 60-64 år. Incidensen af cervixcancer er stabil på omkring 350-400 nye tilfælde årligt i Danmark. Hvis endometriet er smalt og dermed ikke umiddelbart giver forklaring på kvindens PMB, må man overveje om forandringer i cervix kan være ophav til blødning og sikre sig væv til diagnostik. Ved synlige forandringer skal der foretages målrettet bioptering mhp histologi.

Kvinder i 60-64 års alderen bliver screenet med HPV-test på celleprøven fra livmoderhalsen, den såkaldte "exit test", hvor kun HPV negative kvinder kan forlade screeningsprogrammet. Mere end 70% af patienter med PMB vil være i alderen 50-69 år og største delen vil forsat være en del af screeningsprogrammet for livmoderhalskræft(3) Halvdelen af episoder med PMB er inden for de første 2 år efter menopause, de resterende hyppigst inden for 3 år. Deltagerprocenten i det danske cervix-screeningsprogram for aldersgruppen 50-64 år, var i perioden 2014-2019 på 69,4-78,3 % (størst for de yngste, mindst for de ældste) (Dansk kvalitetsdatabase for livmoderhalskræftscreening). Vi mangler data for hvad en negativ exit-test betyder for kvinders risiko for udvikling af cervix cancer senere.

Der findes kun begrænset litteratur der kan belyse dette spørgsmål. Da der internationalt er stor forskel på incidensen af cervixcancer, og ikke mindst på sammensætningen af cervix-screeningsprogrammerne, har det i udvælgelsen og vægtningen af videnskabelige artikler været vigtigt at skele til, om data er sammenlignelige med danske forhold.

Bengsten et al(3) publicerede i 2020 et dansk, retrospektivt kohortestudie med 43.756 kvinder, og estimerede risikoen for forskellige cancere hos kvinder med første postmenopausale blødning

mellem 1995-2013. De beregnede den absolutte risiko ved standardiseret incidensratio (SIR, (observeret incidens i forhold til forventet incidens i samme befolkningsgruppe uden PMB)). Medianen for follow-up var 6 år. Studiet var et registerstudie. Studiet fandt, 2.380 tilfælde af endometriecancer, 203 tilfælde af cervixcancer inden for de 3 første måneder fra første henvendelse med PMB, og en SIR på 110,5 %. Til sammenligning ville man i den øvrige population uden PMB forvente 2 tilfælde. Risikoen for diagnosen cervixcancer var højst i de første 3 måneders follow-up (dvs. de fleste diagnosticeres her), men øget i hele det første år. Ved 5 års followup var den absolutte risiko på 0,56 %.

Styrken ved studiet er, at det er dansk og derfor bedst kan overføres til vores lokale forhold. Derudover var dataindsamlingen god, studiet stort og med lang observationsperiode. Svaghederne i studiet er, at der kan være fejl i registreringen af diagnosen, og der er ikke korrigeret for hysterektomerede kvinder. Der er ikke oplysninger om endometrietykkelse i studiet. Epstein et al(18) har i et svensk retrospektivt kohortestudie undersøgt 332 kvinder med PMB og endometrium under 4,4 mm. De undersøgte, i perioden fra 1992 til 2002, risikoen for cervixpatologi hos denne gruppe kvinder. Studiet var et registerstudie. Ved første henvendelse fandt man cervixcancer hos 5 kvinder (1,5%). I follow-up periode, der prospektivt blev udvidet til 2005, fandt man yderligere 2 tilfælde (0,6%). I alt havde 1,8 % cervixcancer. Til sammenligning fandt man endometriecancer hos 0,9% efter første udredning, men ingen i follow-up perioden. Styrken ved studiet er, at population og screeningsprogram ligner det danske. Svagheden ved studiet er, at det er et mindre, retrospektivt datastudie, og det er af ældre dato, men vurderes fortsat relevant.

Kim et al(19) undersøger i et sydkoreansk, retrospektivt kohortestudie af 792 kvinder med PMB over 10 år fra 2005 til 2014, årsagerne til PMB. Den hyppigste årsag var atrofi, derefter polypper og hormonterapi, antikoagulerende medicin, cervixcancer og endometriecancer i nævnte rækkefølge. 6,9 % af tilfældene med PMB havde cervixcancer (8,7% i de første 5 år, 5,2% i de sidste 5 år). Studiet er formentlig ikke direkte sammenligneligt med danske forhold. Incidensen af cervixcancer faldt væsentligt i den sidste halvdel af studiet, hvor landets screeningsprogram for cervixdysplasi blev udvidet.

Tariq et al (20) undersøgte i et deskriptivt tværsnitstudie 157 histopatologiske prøver fra kvinder med PMB, hvor der var taget biopsier fra hhv. endometrium og endocervix. Her fandt man cervixcarcinom i 7,6%. Studiet er fra Pakistan og derfor heller ikke direkte sammenligneligt med danske forhold.

Kaur et al (21) er et mindre, retrospektivt, indisk studie fra 2010 og viste at den hyppigste årsag til PMB var cervixcarcinom. Blandt 4000 smear-undersøgelser havde 223 kvinder i relation til prøvetidspunktet PMB. Hos de 135 forelå der også histologiske prøver. Man fandt cervixcarcinom i 8 prøver (5,9%). Igen er det dels et ældre studie, dels fra Indien, hvor screeningsprogrammet er anderledes og med ringere tilslutning end i Danmark.

Den sidste artikel er fra forrige udgave af guideline:

Gerbaldo et al(22) undersøgte i et ældre, Italiensk studie fra 1994, væv fra 684 endometriebiopsier på kvinder med PMB. De havde alle fået foretaget PAP smear (screening) med normalt resultat indenfor de seneste 3 år. Der var tilfældigt fund af cervikalt væv fra transformationszonen i 216 af prøverne. Man fandt cervixdysplasi i 8,3 %, herunder high grade CIN (2-3) i 4,2 %. De foreslår, at man ved PMB i tillæg til endometriebiopsi foretager cervikal curettage mhp. at finde eventuel patologi i cervix. Der er tale om et ældre studie, hvor der som screening er brugt PAP smear og ikke cervixcytologi. Forfatterne angiver at der i nogle tilfælde er brugt en speciel teknik ved PAP smear (Ayre's spatula), som kan give inadækvat testresultat.

Resume af evidens

Evidensgrad

Hos danske kvinder med PMB vil ca 0,56% få diagnosticeret en cervixcancer inden for 5 år	2b
--	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

I tilfælde af PMB, uden oplagt vaginal årsag og endometrium på mindre end 5 mm, bør man foretage cervixdiagnostik.	B
--	---

PICO 3 – Bør man bruge endometriesug eller hysteroskopisk vejledt biopsi:

P: Postmenopausal blødning, endometrium >4mm

I: Hysteroskopi/minihysteroskopi

C: Endometriesug

O: Overset cancer/atypi, antallet af insufficente prøver (sensitivitet/specificitet). Herudover ønskede vi at afdække, hvilke subgrupper der kan undersøges sufficent med endometriesug, samt at afdække komplikationer til endometriesug og hysteroskopi.

Forfatter: Sofie Hjortø

Gennemgang af evidens:

PICO spørgsmål:

Vi søgte efter studier, som sammenligner den diagnostiske værdi af endometriesug og hysteroskopi hos en population af postmenopausale kvinder med blødning og et endometrium ≥ 5 mm(10). Der blev identificeret 2 studier, som delvist belyser spørgsmålet. I et engelsk studie af 4148 kvinder med postmenopausal blødning havde 588 (14,2%) endometrietykkelse på ≥ 10 mm ved TVUL. Heraf havde 170 (28,9%) endometriecancer. De 149 (87,6%) blev diagnosticeret ved endometriesug, imens de 21 (12,4%) havde et normalt endometriesug, men fik konstateret cancer ved den efterfølgende hysteroskopi med biopsi. Forfatterne konkluderer, at hysteroskopi bør foretages trods normalt endometriesug hos symptomatiske postmenopausale kvinder med et endometrium på

≥ 10 mm (23). Studiet vedrører således ikke hele den i PICO spørgsmålet definerede population, og man har ikke sammenlignet hysteroskopi med endometriesug. Alle med endometrium ≥ 10 mm har fået lavet endometriesug, men kun de med negativ biopsi, fik lavet hysteroskopi. Studiet belyser således ikke, om hysteroskopi ville have identificeret alle 170 tilfælde af endometriecancer.

I et studie af 58 symptomatiske postmenopausale kvinder med et endometrium på 4,1-8mm kunne endometriesug udføres på 22 (37,9%). I gruppen havde 2 kvinder kompleks hyperplasi (3,4%) og 2 kvinder endometriecancer (3,4%). Hysteroskopi kunne gennemføres hos 45 af kvinderne (77,5%), heraf var der histologisk diagnose hos 62,6%. Hos de resterende 17 blev der enten ikke taget prøver pga. atrofisk endometrium, eller prøverne var insufficiante. Forfatterne konkluderer, at der er en høj forekomst af patologi, selv ved et endometrium på 4,1-8mm (24). Studiet bekræfter indirekte den kliniske erfaring, at det er vanskeligere at få sufficiante prøver ved et smallere endometrium end ved et bredere endometrium. Imidlertid er det usædvanligt lave tal i en dansk kontekst, hvor endometriesug og hysteroskopi plejer at kunne udføres, og hvor der tages prøver trods visuel vurdering af atrofisk endometrium ved hysteroskopi.

Sammenfattende:

Kvinder med PMB og et endometrium ≥ 5 mm uden fokal patologi kan få foretaget endometriesug, men denne skal suppleres med hysteroskopi ved fokal proces, insufficiant materiale samt ved benign patologi, hvis endometriet er ≥ 10 mm. Guidelinegruppen anbefaler, at den fortsatte udredning foregår i pakkeforløb.

Hvilke subgrupper kan undersøges suffiient med et endometriesug:

Endometriesug

Et studie af 97 konsekutive symptomatiske postmenopausale kvinder viste, at pipelle overflødiggjorde behovet for hysteroskopi hos 61,5% af kvinderne med et endometrium >4 mm. Studiet viste også, at evnen til at opnå en suffiient prøve var afhængig af endometrietykkelsen, således var kun 27% af prøverne suffiiente ved et endometrium <5 mm (25).

I et skotsk studie af en blandet population af præ- og postmenopausale kvinder beskriver forfatterne, at endometriesug var suffiient hos 79% af moderate risk patienter, men kun 43% af high risk patienter (26). Den diagnostiske sikkerhed af endometriesug i dette studie er således faldende hos de patienter, som er i størst risiko. Dette understøtter anbefalingen om hysteroskopi ved endometrium ≥ 10 mm, også hvis der er taget normalt endometriesug. I et skotsk studie af 141 konsekutive symptomatiske postmenopausale kvinder med insuffiient materiale på endometriesug havde 29 (20%) patologi i uterus, heraf 2 tilfælde af endometriecancer og 2 tilfælde af anden uterincancer. Forfatterne konkluderer, at man bør gå videre med yderligere undersøgelser, når endometriesug er insuffiient (27). Dette er i overensstemmelse med de danske anbefalinger om at tilbyde hysteroskopi ved insuffiient endometriesug.

Et græsk prospektivt, nonrandomiseret studie af 122 præmenopausale og 78 postmenopausale kvinder med AUB viste, at der hos de postmenopausale blev overset 1 tilfælde af endometrie-cancer og 2 tilfælde af atypi på endometriesug hos kvinder med endometrium >4mm på UL. Én kvinde, hvor endometriesug ikke var muligt pga cervikalstenose, havde cancer (28). Forfatterne konkluderer, at man bør foretage hysteroskopi hos postmenopausale kvinder med et endometrium >5mm.

Artiklen beskriver ikke, hvor mange postmenopausale kvinder, der havde et endometrium >5mm, hvorfor det ikke er muligt at beregne, hvor stor en andel de 4 cancere/atypier udgør af det samlede antal postmenopausale kvinder med endometrium >5mm. I et engelsk studie af 50 konsekutive symptomatiske postmenopausale kvinder havde endometriesug en sensitivitet på 25% og en specificitet på 100% til at diagnosticere intrauterin patologi. Når det blev kombineret med UL (endometrietykkelse) steg sensitiviteten til 87,5% og specificiteten faldt til 87,8%. Forfatterne konkluderer, at kombinationen af UL og endometriesug er en acceptabel første-linje behandling af PMB (29).

I et sydafrikansk studie af 140 konsekutive symptomatiske postmenopausale kvinder fandt man en sensitivitet for endometriesug på 44,6% og en specificitet på 98,5%. I dette studie identificerede endometriesug de 4 tilfælde af endometrie-cancer, men overså anden (fokal) patologi (30). Studiet understøtter, at fokal patologi ofte overses på endometriesug. Udredning med hysteroskopi er anbefalingen ved mistanke om fokal patologi. En ikke ubetydelig del af kvinder med PMB vil have et atrofisk endometrium. Endometriesug er ofte insufficient ved et atrofisk endometrium (31). Dette understøtter, at der ikke bør tages endometriebiopsi ved et endometrium på ≤4mm hos førstegangsblødende postmenopausale kvinder.

Sammenfattende kan konstateres, at endometriesug kan anvendes i udredningen af PMB, men den angivne sensitivitet og specificitet varierer, og patologisvar skal tolkes i lyset af denne usikkerhed. **Endometriesug er ikke sufficient udredning af fokal patologi samt hvis endometriet er 10mm eller mere. Der bør i disse tilfælde laves hysteroskopi.**

Vandscanning mhp. fokal patologi

Den diagnostiske sikkerhed af vandscanning undersøges i et systematisk review og metaanalyse af Vroom(32) fra 2019. De fandt en sensitivitet på 85-90% for påvisning af fokal proces sammenholdt med hysteroskopi, og en specificitet på 85%. De konkluderer, at kvinder uden mistanke om fokal patologi ved vandscanning og benignt endometriesug, kan håndteres ekspekterende. I et studie af 77 symptomatiske postmenopausale kvinder, som alle blev tilbudt vandscanning, fik 69 gennemført proceduren tilfredsstillende. Ca. halvdelen af kvinderne oplevede ingen smerte ved proceduren. Sensitiviteten af vandscanning var 92% og specificiteten var 78%. Forfatterne konkluderer, at kombinationen af vandscanning og endometriesug er brugbar i evalueringen af PMB, og at brugen af vandscanning kan reducere behovet for hysteroskopi ved at identificere de kvinder, som kan udredes alene med endometriesug (33). Studiet understøtter en systematisk tilgang til vurdering af mulig fokal patologi gennem at foretage vandscanning og derved identificere de kvinder, som bør få foretaget hysteroskopi.

I et retrospektivt studie af 216 perimenopausale kvinder med uregelmæssige blødninger fik 105 (48,6%) alene endometriesug og 111 (51,4%) vandscanning og endometriesug. Her diagnosticerede endometriesug 19% af polyperne. Forfatterne konkluderer, at endometriesug (blind biopsi) ikke bør stå alene som diagnostisk strategi ved udredning af perimenopausale blødningsforstyrrelser (34). Denne guideline behandler postmenopausale kvinder, men det vurderes sandsynligt, at den diagnostiske værdi af endometriesug til fokal patologi er tilsvarende i den symptomatiske postmenopausale population.

Epstein beskriver best practice i et svensk studie fra 2004. Her anbefales vandscanning til alle kvinder med postmenopausal blødning og et endometrium >4 mm mhp. at afklare, om der er fokal patologi. Det anbefales, at alle med fokal patologi eller mislykket vandscanning får lavet hysteroskopi, imens kvinderne uden fokal patologi kan få lavet endometriesug (35).

Sammenfattende kan konstateres, at endometriesug er en sufficient udredning af de kvinder, som ikke har fokal patologi:

- 1) og hvor endometriet ≥ 5 mm og <10 mm
- 2) og hvor patologisvaret ikke viser insufficient materiale

Hvorvidt der er fokal patologi vil oftest skulle afdækkes med vandscanning.

Hysteroskopi

I et engelsk studie af 503 symptomatiske postmenopausale kvinder, diagnosticerede ambulant hysteroskopi 98,2% af endometriecancerne (36). I et skotsk, prospektivt studie af 76 postmenopausale kvinder fandt man, at endometriesug var muligt i 70 % af tilfældene, og havde en sensitivitet på 70%. Hysteroskopi var bedre, og gav mulighed for målrettet biopsi (37). I et amerikansk retrospektivt studie af 152 kvinder, som fik lavet hysteroskopi mhp. TCRP pga. polyp i endometriesug, havde 44 af de 152 (28,9%) ingen polyp ved hysteroskopi. Populationen var blandet post- og præmenopausal. Gentaget endometriesug viste polyp hos 16 af de 44, som ikke havde fået påvist polyp ved hysteroskopi. Forfatterne konkluderer, at det i den præoperative information til patienten bør nævnes, at polyp kan overses ved hysteroskopi (38).

Sammenfattende kan det konkluderes, at hysteroskopi har en høj sensitivitet, men at der også kan overses patologi ved hysteroskopi.

Hvilken type hysteroskop bør anvendes:

Der er ikke fundet artikler, som forholder sig til tykkelsen på endometriebiopsierne. Patologerne kan kun stille diagnose på den mængde væv, de får til rådighed. Der er derfor større diagnostisk sikkerhed, når en spånbiopsi når ned til myometriet og derved dækker hele endometrietykkelsen. Kort sagt jo mere væv, jo bedre. Samtidigt skal det udhentede væv repræsentere de eventuelle forandringer, der er set. Klinisk betyder det, at ved tykt endometrium skal der tages dybe spåner (almindelig hysteroskopi), imens der ved smallere endometrium kan bruges minihysteroskop.

Komplikationer til endometriesug og hysteroskopi:

I et skotsk studie af en blandet population af præ- og postmenopausale kvinder beskriver forfatterne ”minor adverse events” hos 16% ved hysteroskopi, 10% ved endometriesug og ingen ved UL (26).

Komplikationer til endometriesug

Det har ikke været muligt at finde artikler, som beskriver komplikationer til endometriesug. Det er sandsynligt, at følgende komplikationer vil kunne opstå, men frekvensen er ukendt:

Perforation, via falsa, endometrit, undersøgelsen ikke mulig, tarmperforation, insufficient materiale, lavere sensitivitet end hysteroskopi med risiko for forlænget udredningstid

Komplikationer til hysteroskopi

I et studie fra 2007 af 411 kvinder (præ- og postmenopausale, asymptomatiske og symptomatiske), som fik foretaget hysteroskopisk polypresektion blev følgende komplikationer beskrevet (39):

Perforation 12/411 (2,9%), perforation med tarmskade 1/411 (0,2%), via falsa 8/411 (1,9%), moderat blødning 5/411 (1,2%), endometrit 4/411 (1,0%), undersøgelsen ikke mulig 2/411 (0,5%) (cervikal stenose, perforation). I en commentary i AOGS beskrives følgende komplikationer til hysteroskopi (40): Blødning (0-0,16%), infektion (0,9% endometrit/0,6% UVI), perforation (0,12-3%), væskeoverload (<1% udvikler symptomer på væskeoverload ved absorption på >2000ml), inkomplet resektion (5-20,1% ved TCRF) og intrauterine adhærencer (ukendt, større ved nogle typer indgreb end andre). Konklusionen er, at hysteroskopi er en sikker metode.

Tendensen er flere ambulante hysteroskopier i lokal bedøvelse med mini- eller mikrohysteroskoper. I en randomiseret undersøgelse fra Australien, hvor man sammenlignede ambulante endometriesug /hysteroskopi med indlagt D&C og hysteroskopi blev der inkluderet 400 præ- og postmenopausale kvinder med AUB. De fandt, at en kombination af UL, endometriesug og ambulante hysteroskopi gav samme diagnostiske sikkerhed som D&C og hysteroskopi under indlæggelse. Hysteroskopi finder nogle fibromer og polypper, som overses alene med UL og endometriesug. Det histologiske præparat ved endometriesug er sammenligneligt med præparatet efter D&C (41). Og ikke mindst at de ambulante procedurer i lokal bedøvelse var veltolereret af patienterne (41)(42). I et nyt dansk studie på en dansk population af kvinder med første tilfælde af PMB anføres incidensen blandt kvinderne til 5%, hvilket kan udtrykke en reelt lavere risiko end tidligere antaget, en ændret sundhedsadfærd, at det danske studie undersøger førstegangsbledere, hvor andre studier ser på en blandet blødende population (første- og flergangsbledere), eller en kombination. Det er således muligt, at tallet i en dansk kontekst er 5% (3).

Konklusion:

Sammenfattende kan det konkluderes, at endometriesug er en sufficient udredning af de kvinder uden fokal patologi med et endometrium ≥ 5 mm, men < 10 mm, samt hvor svaret på endometriesuget ikke er insufficient materiale. Hvorvidt der er fokal patologi vil oftest skulle afdækkes med vandscanning. Endometriesug er ofte forbundet med smerter og kan undlades hos

patienter, hvor der findes indikation for hysteroskopi (fokal patologi eller et endometrium \geq 10mm).

Hysteroskopi er forbundet med risiko for en række komplikationer, men pga. komplikationernes beskedne hyppighed og karakter betragtes hysteroskopi som en sikker diagnostisk undersøgelse/et sikkert indgreb. Der er ikke fundet studier på risikoen for komplikationer til endometriesug, men umiddelbart vurderes risikoen lille, omend der er væsentlig større risiko for insufficient materiale, forlænget udredningstid og overset patologi.

Alment

5-15% af kvinder med postmenopausal blødning har cancer	2a
Processer i uterinkaviteten kan have fokal vækst (under 25% af kaviteten) eller ikke fokal vækst (over 25%)	
Der findes præmaligne eller maligne forandringer i op til 7% af polypper hos kvinder med postmenopausal blødning	2b

Endometriesug versus hysteroskopi

Ved benign patologi på endometriesug bør hysteroskopi foretages ved endometrium \geq 10mm	2b
---	----

Endometriesug

Endometriesug er ikke gennemførlig i 9-15 % eller resulterer i insufficient materiale hos 18-25%	2a
Postmenopausale patienter med blødning og endometrietykkelse over 5 mm og insufficient materiale ved endometriesug har ofte præmaligne eller maligne forandringer	2b
Ved diagnosticering af ikke-fokal endometriecancer hos kvinder med PMB synes endometriesug at have en høj sensitivitet ($>$ 90%)	2b
Cancer lokaliseret fokalt i kaviteten eller i polypper overses i op til halvdelen af alle tilfælde ved endometriesug	2b
Ved diagnosen hyperplasi med atypi ved endometriesug har op til 45% endometriecancer i den endelige patologi	2b

Hysteroskopi

Hysteroskopi er ikke-gennemførlig eller insufficient hos 3-5%	2a
Visuel vurdering ved hysteroskopi har uden biopsi en lav sensitivitet	2b

Hos postmenopausale er hysteroskopi med biopsi velegnet til at diagnosticere fokale processer, endometriecancer og atypi	2b
--	----

Kliniske rekommandationer

Kvinder med PMB bør som minimum udredes med ultralydsscanning	B
Hos kvinder med PMB og ikke skarpt afgrænset endometrium ≥ 5 mm bør endometriediagnostik udføres	B
Hos kvinder med PMB og skarpt afgrænset endometrium ≥ 5 mm bør endometriesug suppleres med vandscanning mhp. at diagnosticere fokal patologi	B
Transvaginal ultralydskanning og minihysteroskopi (med biopsi) kan bruges som alternativ til endometriesug og vandscanning som primær udredning af PMB	B
Ved ikke sufficient endometriesug hos kvinder med PMB og endometrium ≥ 5 mm bør kvinderne tilbydes hysteroskopi	B
Ved fund af fokale forandringer ved vandscanning, bør patienten tilbydes hysteroskopi med biopsi	B
Hos kvinder med PMB bør polypper altid fjernes pga risikoen for cancer i fokal proces	B
Hysteroskopi bør foretages trods normalt endometriesug hos symptomatiske postmenopausale kvinder med et endometrium på ≥ 10 mm	B
Guidelinegruppen anbefaler, at hysteroskopi overvejes hos patienter med øget risiko for endometriecancer, trods normal vabra og et endometrium mellem 5 og 10 mm.	D
Guidelinegruppen anbefaler, at ved tykt endometrium skal der tages dybe spåner (almindelig hysteroskopi), imens der ved smallere endometrium kan bruges minihysteroskop.	D
Abrasio uden hysteroskopi bør ikke anvendes til diagnostik af kvinder med PMB	B

RISIKO FOR SPREDNING AF MALIGNE CELLER VED HYSTEROSKOPI:

I forbindelse med revidering af guideline vedr. udredning af PMB ønskes opdatering af, hvorvidt rekommandation af øget anvendelse af hysteroskopi kan have en negativ prognostisk konsekvens blandt kvinder med atypisk hyperplasi eller endometrie cancer.

Problemstilling:

- Medfører hysteroskopi risiko for spredning af maligne endometriecancerceller til peritonealhulen?
- Er der forskel på risiko for spredning af maligne celler ved forskellige typer af hysteroskopi?
- Medfører hysteroskopi en dårligere prognose blandt kvinder med endometriecancer?

Gennemgang af evidens:

Data fra 2020 opdateringen:

I et review af Stachowicz(43) fra 2017, som undersøger publiceret data i perioden fra 1985 til 2017 fra pubmed, ovid, medline og scopus, undersøger forfatterne om hysteroskopi øger risikoen for disseminering af cancerceller fra uterus til peritoneum. De konkluderer, at hysteroskopi er en meget effektiv og sikker diagnostisk procedure, men at inflationstrykket bør være så lavt som muligt. Reviewet beskriver nogle studier, som har vist cancerceller i peritoneum efter hysteroskopi. Men det er usikkert, om man også ville have fundet cancerceller i peritoneum uden hysteroskopi, og der kan ikke påvises en dårligere prognose hos de hysteroskoperede. I et studie af Cicinelli et al. (2010) (44) af 140 kvinder med 5 års follow-up blev der ikke fundet peritoneale metastaser efter initial hysteroskopi med maksimalt væsketryk på 70mmHg.

Data fra 2010 guidelinen:

Denne litteraturgennemgang har identificeret flere studier, der har undersøgt, om retrograd spredning af potentielt maligne endometriecceller finder sted under hysteroskopi. Alle studier har dog visse metodologiske begrænsninger og mange inkluderer retrospektive data med inkonsistente resultater. Der er dog fundet to randomiserede studier, det ene af Cuesta fra 2004(45) på endometriecancer-patienter og det andet af Nagele fra 1999(46) på fertilitetspatienter. Studiernes resultaterne er konsistente. Endvidere foreligger en metaanalyse publiceret af Polyzos(47). Cuesta (45) lavede i 2004 et RCT, blandt kvinder med endometriecancer, med henblik på at undersøge om hysteroskopi up-stager endometriecanceren, og hvordan det påvirker prognosen. 50 konsekutive patienter blev randomiseret 3:2 til at få taget, eller ikke få taget, hysteroskopisk biopsi før kirurgi. Ti procent af hysteroskopigruppen havde positiv peritoneal cytologi. Fem procent af ikke-hysteroskopigruppen havde positiv peritoneal cytologi ($p=0,62$). Forskellen var således ikke signifikant. Efter gennemsnitligt 34 måneders follow-up, synes den positive peritoneale cytologi ikke at øge risikoen for recidiv eller død. Man må dog holde in mente, at studiet er med et lille antal kvinder og heraf statistisk insignifikant og med en power på kun 20%. (1b).

Nagele (46) udførte et prospektivt randomiseret cross-over studie i 1999, der inkluderede 30 patienter med behov for laparoskopi og hysteroskopi pga. primær eller sekundær infertilitet. Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten CO2 distension fulgt af normalt saltvand eller normal saltvandsdistension fulgt af CO2. Peritonealvæske blev opsamlet ved laparoskopisens start og efter hver hysteroskopi. Der forekom retrograd cellediffusion af benigne endometriecceller hos ca. 25% af kvinderne efter hysteroskopi, uanset om man benyttede saltvand eller CO2 som distensionsmedie. (1b)

Polyzos et al. lavede derfor tidligere i år et systematisk review og en kvalitativ meta-analyse (47). Denne inkluderer resultater fra Cuesta's RCT, et prospektivt studie af Kudela og 7 retrospektive studier af Takac 2007, Ben-Arie 2008, Brandley 2004, Selvaggi 2003, Gu 2000, Obermair og Zerbe 2000. I samtlige studier sammenholdes hysteroskopi mod ikke-hysteroskopi eller anden diagnostisk metode. Polyzos konkluderede, at på baggrund af det sparsomme materiale, der findes på området,

synes der i metaanalysen at være indikationer for, at hysteroskopi medfører en øget risiko for cancerellespredning sammenlignet med ingen hysteroskopi, hvilket er konsistent med de randomiserede undersøgelser (3a).

Hvis man ser på, om der er forskel i risikoen for spredning af maligne celler ved forskellige typer af hysteroskopi, findes der studier omhandlende det tryk, hvorunder hysteroskopien udføres (inflationstrykket) og det medie, som bruges til at dilatere uterus (distensionsmediet). Omfanget af retrograd spredning af maligne celler under hysteroskopien synes at være påvirket af det tryk, hvorunder skopien udføres. I et af studierne beskrevet i Polyzos metaanalyse findes, at spredning stort set elimineres, hvis hysteroskopien udføres ved et tryk under 40 mmHg, mens den øges kraftigt ved tryk over 100 mmHg. I et andet af studierne er en skæringsværdi på 70 mmHg beskrevet for retrograd spredning af endometrieceller. Under denne værdi fandt de ingen celledspredning. Disse undersøgelser er samlet i metaanalysen af Polyzos. Metaanalysen har som end-point en cut-off værdi på 100 mmHg og finder en ikke-signifikant, men øget risiko for retrograd spredning med OR 3,2 (47). (3a).

Nagele et al. (46) fandt i deres RCT, at der var samme spredning, uanset om man brugte NaCl eller CO₂. Polyzos har også set på distensionsmediet i sin metaanalyse. Her synes risikoen for retrograd spredning af maligne celler derimod at øges, hvis man benytter isotonisk saltvand som distensionsmedie. (3a)

Flere undersøgelser har beskæftiget sig med den prognostiske værdi af positiv peritoneal cytologi alene. Det eneste randomiserede studie af Cuesta (45), som er omtalt tidligere, fandt at flere i hysteroskopigruppen havde spredning af maligne celler til peritonealhulen, men grupperne havde samme overlevelse efter 34 måneders follow-up (1b).

Polyzos kunne ikke udføre metaanalyse på sine data, da antallet af events (dødsfald eller recidiv) var for lavt og patienternes follow-up var svingende blandt de tilgængelige studier. Han skriver dog, at samtlige studier støttede, at der ikke er observeret signifikant forskel på det prognostiske outcome, og at der på nuværende tidspunkt altså ikke findes holdepunkter for, at endometrielle cancerceller i peritonealhulen påvirker prognosen (47) (3a).

Disse resultater støttes af bl.a. Fadare(48), som lavede en case-kontrol undersøgelse i 2005 med gennemsnitlig 51 måneders follow-up. Han fandt, at positiv peritoneal cytologi uden andre tegn på ekstrauterin sygdom, fører til up-staging hos et fåtal af endometriecancer patienter, men at det ikke synes at påvirke deres overall outcome (3b).

Tilbage i 1992 gennemgik Kadar et al (49) 269 patienter med endometriecancer. De fandt, at såfremt canceren udelukkende befandt sig i uterus (st. I og II), havde positiv peritoneal cytologi ingen indflydelse på overlevelsen. Men havde canceren spredt sig til adnexae, lymfeknuder eller peritoneum, havde positiv peritoneal cytologi en signifikant negativ påvirkning på overlevelsen, faldende på 5 år fra 73 til 13% (49).

Efter den nye FIGO klassifikation påvirker positiv peritoneal cytologi ikke længere stadiet. Den indgår som selvstændig variabel ved vurdering af evt. efterbehandling og kontrolforløb.

På denne baggrund synes vi at kunne anbefale, at hysteroskopi kan udføres ved udredning af PMB uden risiko for dårligere prognose blandt kvinder med endometriecancer, men at denne bør udføres ved så lavt et tryk som muligt. Tilsvarende må det antages, at udredning med vandscanning (af fokal patologi hos kvinder med PMB) udgør en potentiel risiko for retrograd spredning af maligne endometrieceller til peritoneum. Imidlertid må denne risiko antages at være mindre end ved hysteroskopi pga det beskedne volumen og tryk, og dermed ligeledes uden risiko for dårligere prognose.

Resume af evidens

Hysteroskopi synes at medføre en øget risiko for spredning af (maligne) endometrieceller til peritonealhulen	1b
Der synes ikke at være forskel i risikoen af spredning af endometrieceller ved forskellige typer af hysteroskopi	1b
Højtrykshysteroskopi kan medføre større risiko for retrograd spredning af endometrieceller end lavtrykshysteroskopi	3a
Hysteroskopi synes ikke at medføre en dårligere prognose blandt kvinder med endometriecancer	1b

Kliniske rekommandationer

Hysteroskopi kan udføres ved udredning af PMB uden risiko for dårligere prognose blandt kvinder med endometriecancer	B
Det anbefales at udføre hysteroskopi ved lavest muligt tryk	B

PICO 4 - Hysteroskopi eller mini-hysteroskopi ved postmenopausal blødning:

Er konventionel hysteroskopi med biopsi bedre end mini-hysteroskopi til at diagnosticere atypi/ cancer hos kvinder med postmenopausal blødning og endometrie over 4 mm eller uskarpt endometrie?

Population: kvinder med PMB og endometrie > 4 mm/ uskarpt afgrænset

Intervention: hysteroskopi > 5 mm

Comparison: mini-hysteroskopi < 5 mm

Outcome: atypi/ cancer

Forfatter: Christina Blach Kristensen

Søgeord: ((postmenopausal bleeding) AND (hysteroscopy)) AND (hyperplasia)
((postmenopausal bleeding) AND (outpatient hysteroscopy)) AND (hyperplasia)
((postmenopausal bleeding) AND (outpatient hysteroscopy)) AND (endometrial pathology)

Baggrund

Postmenopausal blødning hos kvinder rejser bekymring for om der er atypi/cancer. Afhængig af risikofaktorer, celledysplasi og endometrietykkelse/ ultralydsfund, kan det blive nødvendigt med intrauterin diagnostik. Pipelle foretages i blinde, er relativt enkelt at udføre, billigt og rimelig vel-tolereret af patienterne (50)(51). Diagnostisk sikkerhed ved ultralyd og pipelle/vabra er beskrevet og dokumenteret andetsteds (52).

Ved behov for yderligere diagnostik er der traditionelt foretaget hysteroskopi med biopsi fra suspekterede områder. Denne procedure kræver som minimum lokal anæstesi og cervixdilatation, som kan være problematisk ved ældre kvinder med komorbiditet. Teknologisk udvikling giver mulighed for at anvende ambulante minihysteroskopi og praktisere "see and treat" uden anæstesi (53)(54).

Den diagnostiske sikkerhed ved hysteroskopi i fuldbedøvelse er veldokumenteret (5)(55). Den hysteroskopiske diagnostiske sikkerhed beror også på lægens erfaring og evne til genkendelse af maligne tegn. Ved systematisk at anvende HYCA score systemet kan diagnosen endometrie-cancer stilles med større sikkerhed ved hysteroskopisk at beskrive slimhinden (56). Men den diagnostiske sikkerhed ved ambulante minihysteroskopi er ikke veldokumenteret og varierer (57)(58). Det kan skyldes dårligere visualisering i nogle tilfælde, mindre bevægelsesmulighed med minihysteroskopet, eller mindre biopsitænger. Tidligere studier har vist en lidt utilfredsstillende korrelationen mellem graden af patologi ved diverse typer af biopsier (pipelle, biopsi ved hysteroskopi/ mini-hysteroskopi) og den endelige grad af patologi ved hysterektomi. Ved inkonsistens resulterer det oftest i en opgradering af graden af patologi (59)(60)(50).

Gennemgang af litteratur

Vi har ikke fundet studier, der sammenligner konventionel hysteroskopi med minihysteroskopi, mhp. at diagnosticere atypi/cancer.

Bar-On et al (61) har i et retrospektivt kohortestudie undersøgt den diagnostiske sikkerhed ved minihysteroskopi – både histologisk og visuelt. Der blev anvendt et 3,8mm skop med 30 graders optik og en 5 Fr arbejdskanal til saks, biopsitang eller bipolar brænder VersaPoint. Procedurene blev foretaget uden anæstesi ved vaginoskopisk adgang og ved hjælp af sterilt vand under 50-100 mmHg tryk. Alle procedurer blev foretaget af 2 gynækologer. De visuelle fund blev systematisk vurderet (endometrietykkelse, læsioners størrelse/farve/ kar mønster, synlig nekrose), og herudfra stillede de tentativ diagnose. Biopsier blev vurderet af 12 patologer. 665 kvinder blev henvist til minihysteroskopi. 39 procedurer (5,4%) kunne ikke gennemføres grundet stenose eller dårlig visualisering. 24 procedurer (3,3%) blev afbrudt pga. ubehag. 408 biopsier blev taget, og kun 3 var uegnet til diagnostik. Ingen biopsier som primært var præmaligne eller maligne, blev omstødt til at

være benigne ved den endelige histologi ved hysterektomi. 3 ud af 4 inkonsistente patologisvar, opgraderet fra det hysteroskopiske biopsifund til hysterektomi præparatets patologiske fund. I alt korrelerede de 73% med en kappa statistic på 0,47. Hysteroskopierne diagnosticerede visuelt et normalt endometrium i 59 ud af 405 tilfælde (14,3%). Ved histologi var det 69 tilfælde (17%). 258 (87,1%) blev visuelt diagnosticeret som polypper og bekræftet ved histologi. Kun 4 blev hysteroskopisk mistænkt for hyperplasi, ud af de 16 verificeret ved histologi. De andre blev mistænkt som polypper. 14 af de 16 var simpel hyperplasi uden atypi. 16 af de 315 (5%) vurderet som benignt ved hysteroskopi blev histologisk klassificeret som præmalign/malign. 10 carcinomer (71% af alle tilfælde) blev diagnosticeret hysteroskopisk. Mini- hysteroskopi viste en 92,8% sensitivitet og 70% specificitet for polypper. Der var ingen short-term komplikationer så som perforation, infektion eller indlæggelse.

Resume af evidens

Evidensgrad

Biopsier udtaget ved mini-hysteroskopi (5 Fr) er overvejende velegnede til histologisk undersøgelse. Ud af 408 biopsier taget ved mini-hysteroskopi (5 Fr) var kun 3 uegnede. 39 procedurer (5,4%) kunne ikke gennemføres grundet stenose eller dårlig visualisering. 24 procedurer (3,3%) blev afbrudt pga. ubehag	2b
---	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Mini- hysteroskopi (5 Fr) kan anvendes til udredning af postmenopausal blødning på lige fod med traditionel hysteroskopi.	B
---	---

PICO 5a - Skal kvinder med PMB og normal udredning kontrolleres?

Population: PM kvinde med første tilfælde af blødning med endometrium < 5 mm og normal cervixdiagnostik

Intervention: Kontrolskanning efter 6 måneder

Kontrol: Afvente reblødning

Outcome: Endometriecancer/atypi

Forfatter: Christina Blach Kristensen

Søgeord: ((postmenopausal bleeding) AND (hysteroscopy)) AND (hyperplasia)
((postmenopausal bleeding) AND (outpatient hysteroscopy)) AND (hyperplasia)
((postmenopausal bleeding) AND (outpatient hysteroscopy)) AND (endometrial pathology)

Baggrund

Hvis kavitetsdiagnostikken er benign efter PMB, bliver kvinderne typisk afsluttet og informeret om at opsøge e.l./gynækolog ved fornyet blødning, selvom vi ved, at der er en falsk negativ rate.

Skal vi i stedet give tid til kontrol UL? I så fald hvornår?

Hvis de henvender sig med reblødning og primært havde negativ diagnostik, hvornår skal de så udredes igen?

Gennemgang af litteratur

Vi har kun fundet 2 artikler der omhandler kontrol ved re-blødning hos postmenopausale kvinder. Visser et al(62) har i et prospektivt studie lavet follow-up på 568 kvinder henvist med PMB. Median follow-up var 47 (7-63) måneder. 8 kvinder præsenterede sig med re-blødning, blev udredt med TVUL og endometriebiopsi og fik diagnosticeret endometriecancer i follow-up perioden. Forekomsten var højest hos dem der ved primær udredning allerede havde endometrium > 4 mm. Diagnostidspunktet for endometriecancer havde en mediantid på 18 måneder (9-24). Der var ingen signifikant forskel i BMI, DM, hypertension eller brug af HT hos kvinderne der udviklede endometriecancer ifht dem der ikke gjorde det. Men dem der udviklede endometriecancer var signifikant ældre ved den primære udredning med en median på 68 år ifht 58 år. Kvinder der fik påvist hyperplasi uden atypi havde en 17 gange (SIR 17,15, 95% CI 1.93-61.93) øget risiko for at udvikle endometriecancer i follow-up perioden, uafhængigt af alder og brug af hormoner. Ingen cancer blev påvist hos kvinder med PMB, endometrie > 4 mm og primær uegnet diagnostik. Alle kvinderne der udviklede endometriecancer efter primær negativ udredning, kom med re-blødning og fik diagnosticeret endometriecancer i tidligt stadie. De konkluderer derfor, at kvinder med primær negativ udredning, ikke behøver en kontrol, trods en højere risiko for endometriecancer på lang sigt.

Resume af evidens

Evidensgrad

I et kohorte studie med 568 kvinder med PMB udviklede 8 kvinder kræft efter initial udredning. Alle debuterede med blødning og blev diagnosticeret i tidligt stadie	2b
---	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Kvinder med PMB og primær negativ kavitetsdiagnostik behøver ikke kontrolleres	B
--	---

PICO 5b - Hvornår skal kvinder med PMB og reblødning kontrolleres?

Populaiton: PMB med tidligere negativ diagnostik

Intervention: Ny udredning indenfor 6-12 måneder

Kontrol: Ny udredning indenfor 12-24 måneder

Outcome: Endometriecancer/atypi

Forfatter: Christina Blach Kristensen

Ronghe(63) har lavet et retrospektivt studie i en PMB klinik. Af de 1536 kvinder, havde 3 % endometriecancer ved primær udredning. Der kom 126 (8,2%) med re-blødning. 4% af kvinderne ved sekundær udredning ved reblødning havde endometriecancer. Der var ingen forskel i alder, BMI, hormonterapi eller endometrietykkelse hos dem der kun havde én PMB eller kom med re-blødning. Median-tidspunkt for reblødning var $21,4 \pm 14,5$ måneder (2,0-61,6). 6 % kom indenfor 6 måneder, 27% indenfor ét år og resten efter 12 måneder. Median endometrietykkelse ved

reblødning var $4,3 \text{ mm} \pm 4,2 \text{ mm}$. Median-tidspunkt fra primær udredning til diagnosen endometrie-cancer var $24,5 \pm 19,5$ måneder. De konkluderer derfor, at man ikke har større risiko for endometrie-cancer hvis man kommer med reblødning. De anbefaler henvisning til fornyet udredning ved reblødning 6 måneder efter primær udredning, men ingen planlagt kontrol.

Resume af evidens

Evidensgrad

En kohorte på 1536 kvinder fandt samme risiko for endometrie-cancer ved reblødning som ved den initiale henvendelse. Median-tidspunktet for reblødning var 21 måneder.	2b
--	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Ved fornyet blødning (>6 mdr fra første PMB episode) bør der foretages ny udredning, som inkl. hysteroskopi (minihysteroskopi). Ved re-blødning før 6 mdr. fra 1. gangstifælde af PMB, bør man lave individuel vurdering af blødningsmængde, tidligere histologi og risikofaktorer.	B
---	---

Referenceliste:

1. Astrup K, Olivarius N de F. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* februar 2004;83(2):203–7.
2. van Doorn HC, Opmeer BC, Jitze Duk M, Kruitwagen RFMP, Dijkhuizen FPHLJ, Mol BW. The relation between age, time since menopause, and endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* oktober 2007;17(5):1118–23.
3. Bengtson MB, Veres K, Nørgaard M. First-time postmenopausal bleeding as a clinical marker of long-term cancer risk: A Danish Nationwide Cohort Study. *Br J Cancer.* februar 2020;122(3):445–51.
4. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Rosenshein NB, m.fl. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med.* 17. oktober 1985;313(16):969–72.
5. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA.* 2. oktober 2002;288(13):1610–21.
6. Pakkeforløb for kræft i livmoderen [Internet]. Sundhedsstyrelsen; [henvist 12. september 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2019/Pakkeforloeb-kraeft-2015-2019/Livmoderen-2019/Pakkeforloeb-for-kraeft-i-livmoderen.ashx?la=da&hash=7C7966715635AF6270F8ADE26FAD0F80D83062AA>
7. Leone FPG, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, m.fl. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis

- (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. januar 2010;35(1):103–12.
8. Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. juli 2009;34(1):1–11.
 9. Opolskiene G, Sladkevicius P, Jokubkiene L, Valentin L. Three-dimensional ultrasound imaging for discrimination between benign and malignant endometrium in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness of at least 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. januar 2010;35(1):94–102.
 10. Long B, Clarke MA, Morillo ADM, Wentzensen N, Bakkum-Gamez JN. Ultrasound detection of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. juni 2020;157(3):624–33.
 11. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, m.fl. 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 Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. september 2015;46(3):284–98.
 12. Sladkevicius P, Installé A, Van Den Bosch T, Timmerman D, Benacerraf B, Jokubkiene L, m.fl. International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm: agreement and reliability study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(2):259–68.
 13. Dueholm M, Hjorth IMD, Dahl K, Hansen ES, Ørtoft G. Ultrasound Scoring of Endometrial Pattern for Fast-track Identification or Exclusion of Endometrial Cancer in Women with Postmenopausal Bleeding. *J Minim Invasive Gynecol*. april 2019;26(3):516–25.
 14. Dueholm M, Møller C, Rydbjerg S, Hansen ES, Ørtoft G. An ultrasound algorithm for identification of endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. maj 2014;43(5):557–68.
 15. Van den Bosch T, Verbakel JY, Valentin L, Wynants L, De Cock B, Pascual MA, m.fl. Typical ultrasound features of various endometrial pathology described using the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2. juni 2020;
 16. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, m.fl. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. juli 2010;116(1):160–7.
 17. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, m.fl. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*. 4. november 1998;280(17):1510–7.
 18. Epstein E, Jamei B, Lindqvist PG. High risk of cervical pathology among women with postmenopausal bleeding and endometrium ≤ 4.4 mm: long-term follow-up results. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(11):1368–74.

19. Kim MK, Jung YS, Chon SJ, Yun BH, Cho S, Choi YS, m.fl. Common Causes of Postmenopausal Bleeding in Korean Women: 10-Year Outcomes from a Single Medical Center. *J Korean Med Sci.* maj 2017;32(5):830–4.
20. Tariq MU, Idrees R, Raheem A, Kayani N. Spectrum of Histopathological Findings in Postmenopausal Bleeding. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* november 2015;25(11):794–7.
21. Kaur J, Dey P, Saha SC, Rajwanshi A, Nijhawan R, Radhika S, m.fl. Cervical cytology in patients with postmenopausal bleeding. *Diagn Cytopathol.* juli 2010;38(7):496–8.
22. Gerbaldo D, Cristoforoni P, Leone M, Casciaro L, Baracchini P, Fulcheri E. The incidental finding of abnormal cervical histology in postmenopausal patients. *Maturitas.* februar 1995;21(2):115–20.
23. Turnbull HL, Akrivos N, Simpson P, Duncan TJ, Nieto JJ, Burbos N. Investigating vaginal bleeding in postmenopausal women found to have an endometrial thickness of equal to or greater than 10 mm on ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet.* februar 2017;295(2):445–50.
24. Raouf SA, Gupta P, Papaioannou S, Pradhan P. Endometrial thickness for invasive investigations in women with postmenopausal bleeding. *Climacteric J Int Menopause Soc.* februar 2011;14(1):117–20.
25. Elsandabesee D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* januar 2005;25(1):32–4.
26. Critchley HOD, Warner P, Lee AJ, Brechin S, Guise J, Graham B. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. *Health Technol Assess Winch Engl.* september 2004;8(34):iii–iv, 1–139.
27. Farrell T, Jones N, Owen P, Baird A. The significance of an “insufficient” Pipelle sample in the investigation of post-menopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* oktober 1999;78(9):810–2.
28. Mortakis AE, Mavrelou K. Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of endometrial abnormalities. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* august 1997;4(4):449–52.
29. De Silva BY, Stewart K, Steven JD, Sathanandan M. Transvaginal ultrasound measurement of endometrial thickness and endometrial pipelle sampling as an alternative diagnostic procedure to hysteroscopy and dilatation and curettage in the management of post-menopausal bleeding. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* juni 1997;17(4):399–402.
30. Van den Bosch T, Vandendael A, Van Schoubroeck D, Wranz PA, Lombard CJ. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* marts 1995;85(3):349–52.
31. Agostini A, Shojai R, Cravello L, Rojat-Habib MC, Roger V, Bretelle F, m.fl. Endometrial biopsy during outpatient hysteroscopy: evaluation and comparison of two devices. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* august 2001;97(2):220–2.
32. Vroom AJ, Timmermans A, Bongers MY, van den Heuvel ER, Geomini PM a. J, van Hanegem N. Diagnostic accuracy of saline contrast sonohysterography in detecting endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* juli 2019;54(1):28–34.

33. Choudry A, Shukr I, Khan S, Hafeez H, Jamal S, Anwer A. Acceptability and accuracy of saline infusion sonohysterography in women with postmenopausal bleeding. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP*. september 2010;20(9):571–5.
34. Verrotti C, Benassi G, Caforio E, Nardelli GB. Targeted and tailored diagnostic strategies in women with perimenopausal bleeding: advantages of the sonohysterographic approach. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. august 2008;79(2):133–6.
35. Epstein E, Valentin L. Managing women with post-menopausal bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. februar 2004;18(1):125–43.
36. Elliott J, Connor ME, Lashen H. The value of outpatient hysteroscopy in diagnosing endometrial pathology in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. december 2003;82(12):1112–9.
37. Gupta JK, Wilson S, Desai P, Hau C. How should we investigate women with postmenopausal bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand*. maj 1996;75(5):475–9.
38. To J, Levie M, Marder S, Chudnoff S. Pathologic Evidence of Polyp Versus Office Hysteroscopy: A Retrospective Chart Review. *J Gynecol Surg*. 1. august 2017;33(4):133–7.
39. Lieng M, Qvigstad E, Sandvik L, Jørgensen H, Langebrekke A, Istre O. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. april 2007;14(2):189–94.
40. Aas-Eng MK, Langebrekke A, Hudelist G. Complications in operative hysteroscopy - is prevention possible? *Acta Obstet Gynecol Scand*. december 2017;96(12):1399–403.
41. Tahir MM, Bigrigg MA, Browning JJ, Brookes ST, Smith PA. A randomised controlled trial comparing transvaginal ultrasound, outpatient hysteroscopy and endometrial biopsy with inpatient hysteroscopy and curettage. *Br J Obstet Gynaecol*. december 1999;106(12):1259–64.
42. Alexopoulos ED, Simonis CD, Kidsley S, Fay TN. The value of outpatient hysteroscopy in the management of postmenopausal bleeding: a review of 862 cases. *Gynaecol Endosc*. 2000;9(2):107–12.
43. Stachowicz N, Mazurek D, Łoziński T, Czekierdowski A. Diagnostic hysteroscopy and the risk of malignant cells intraabdominal spread in women with endometrial cancer. *Ginekol Pol*. 2017;88(10):562–7.
44. Cicinelli E, Tinelli R, Colafoglio G, Fortunato F, Fusco A, Mastrolia S, m.fl. Risk of long-term pelvic recurrences after fluid minihysteroscopy in women with endometrial carcinoma: a controlled randomized study. *Menopause N Y N*. juni 2010;17(3):511–5.
45. Sáinz de la Cuesta R, Espinosa JA, Crespo E, Granizo JJ, Rivas F. Does fluid hysteroscopy increase the stage or worsen the prognosis in patients with endometrial cancer? A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 10. august 2004;115(2):211–5.
46. Nagele F, Wieser F, Deery A, Hart R, Magos A. Endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy: a prospective randomized cross-over comparison of normal saline and carbon dioxide uterine distension. *Hum Reprod Oxf Engl*. november 1999;14(11):2739–42.
47. Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S, Messini CI, Valachis A, Messinis IE. Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. februar 2010;20(2):261–7.

48. Fadare O, Mariappan MR, Hileeto D, Wang S, McAlpine JN, Rimm DL. Upstaging based solely on positive peritoneal washing does not affect outcome in endometrial cancer. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. maj 2005;18(5):673–80.*
49. Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol Oncol. august 1992;46(2):145–9.*
50. Huang GS, Gebb JS, Einstein MH, Shahabi S, Novetsky AP, Goldberg GL. Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors. *Am J Obstet Gynecol. marts 2007;196(3):243.e1-5.*
51. Demirkiran F, Yavuz E, Erenel H, Bese T, Arvas M, Sanioglu C. Which is the best technique for endometrial sampling? Aspiration (pipelle) versus dilatation and curettage (D&C). *Arch Gynecol Obstet. november 2012;286(5):1277–82.*
52. van Hanegem N, Prins MMC, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BWJ, m.fl. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. februar 2016;197:147–55.*
53. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. What does “diagnostic hysteroscopy” mean today? The role of the new techniques. *Curr Opin Obstet Gynecol. august 2003;15(4):303–8.*
54. Gulumser C, Narvekar N, Pathak M, Palmer E, Parker S, Saridogan E. See-and-treat outpatient hysteroscopy: an analysis of 1109 examinations. *Reprod Biomed Online. marts 2010;20(3):423–9.*
55. van Dongen H, de Kroon CD, Jacobi CE, Trimbos JB, Jansen FW. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol. juni 2007;114(6):664–75.*
56. Dueholm M, Hjorth IMD, Secher P, Jørgensen A, Ørtoft G. Structured Hysteroscopic Evaluation of Endometrium in Women With Postmenopausal Bleeding. *J Minim Invasive Gynecol. december 2015;22(7):1215–24.*
57. Ceci O, Bettocchi S, Pellegrino A, Impedovo L, Di Venere R, Pansini N. Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings for assessing the diagnostic accuracy of office hysteroscopy. *Fertil Steril. september 2002;78(3):628–31.*
58. Elfayomy AK, Habib FA, Elkablawy MA, Alkabalawy MA. Role of hysteroscopy in the detection of endometrial pathologies in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Arch Gynecol Obstet. marts 2012;285(3):839–43.*
59. Leitao MM, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, m.fl. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol. april 2009;113(1):105–8.*
60. Helpman L, Kupets R, Covens A, Saad RS, Khalifa MA, Ismiil N, m.fl. Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *Br J Cancer. 4. februar 2014;110(3):609–15.*
61. Bar-On S, Ben-David A, Rattan G, Grisaru D. Is outpatient hysteroscopy accurate for the diagnosis of endometrial pathology among perimenopausal and postmenopausal women? *Menopause N Y N. 2018;25(2):160–4.*



62. Visser NCM, Sparidaens EM, van den Brink J-W, Breijer MC, Boss EA, Veersema S, m.fl. Long-term risk of endometrial cancer following postmenopausal bleeding and reassuring endometrial biopsy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* december 2016;95(12):1418–24.

63. Ronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int.* marts 2010;16(1):9–11.

Implementering:

Monitorering:

Appendices:

Appendiks 1. COI for forfattere og reviewere

Alle forfattere og reviewere rapporterer ingen interesse konflikter (COI).

Appendix 2. Flowchart.

Udredning af postmenopausal blødning (PMB)

- Anamnese med udelukkelse af blødning fra cervix, vagina, blære og tarm
- Klinisk undersøgelse
- Gynækologisk undersøgelse

Vaginal ultralyd

Endometrium < 5mm
 Skarpt afgrænset

Endometrium ikke skarpt afgrænset

Endometrium ≥ 5mm og skarpt afgrænset

Cervix diagnostik

Endometriehistologi
 Vabra/mini-hysteroskopi

Vandskanning (evt. minihysteroskopi)

Ikke fokal proces og endometrie >

Fokal proces

Endometrium 5-10mm

Vabra/hysteroskopi

Sufficient

Insufficient

Sufficient, endometrium > 10mm

Hysteroskopi:
 Excision og biopsi (dybe)

Diagnose

Normalt væv

Hyperplasi med atypi eller cancer

Hyperplasi uden atypi

Afslut
 Ved re-blødning, fornvet vurdering

Henvisning til cancer center

Se hyperplasi guideline