

## Titel

Ultralydsscanning af endometriet hos asymptomatiske postmenopausale kvinder

## Forfattere:

Hanna Bertoli, reservelæge Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Hillerød Hospital

Eva Dreisler, afdelingslæge ph.d. Gynækologisk Klinik, Rigshospitalet

Line Engelbrechtsen, læge, ph.d-studerende, Københavns Universitet

Sofie Fage Hjortø, 1. reservelæge Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Herlev Hospital

Micha Bank Hornstrup, afdelingslæge Gyn Obs afd, Odense Univesitetshospital

Annemette Jørgensen, overlæge Gyn Obs afdeling, Aalborg Universitetshospital

Lian Ulrich, overlæge, Gynækologisk Klinik, Rigshospitalet

Agnete Vedsted Jakobsen, praktiserende speciallæge, Hillerød

## Tovholder-Korrespondance:

Eva Dreisler [eva@dadlnet.dk](mailto:eva@dadlnet.dk)

## Review

Annette Setness, overlæge ph.d. Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Hillerød Hospital

Torben Munk, overlæge Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Odense Universitetshospital

Status

Første udkast: Juni 2016

Diskuteret på Hindsgavl dato: September 2016

Korrigeret udkast dato: December 2016

Endelig guideline dato

Guideline skal revideres seneste dato:

## Indholdsfortegnelse:

Resumé af kliniske rekommandationer	side 2
Indledning	side 3
Måling af endometriet med ultralyd	side 3
Baggrund	side 4
Epidemiologi	side 4
Risikofaktorer for endometriecancer	side 8
Cut-off værdi for kvinder uden risikofaktorer (PICO1 & 2)	side 11
Cut-off værdi for kvinder med risikofaktorer (PICO 3)	side 16
Uregelmæssigt afgrænset endometrium (PICO 4)	side 22
Invasive diagnostiske metoder til vurdering af endometriet	side 25
Ultralyd efter endometriresektion/ablation	side 28
Patientinformation (printsider)	side 32
Appendix	side 33

## Ultralydsscanning af endometriet hos asymptomatiske postmenopausale kvinder

Resumé af kliniske rekommandationer	Styrke
Foretag grundig anamnese og klinisk undersøgelse med afdækning af tilstedeværelsen af risikofaktorer for endometriecancer.	D
Foretag invasiv diagnostik ved lavere tærskelværdi (endometrie tykkelse > 8 mm) hos asymptomatiske postmenopausale kvinder med risikofaktorer end asymptomatiske postmenopausale kvinder uden risikofaktorer (endometrietykkelse > 11 mm).	B
Asymptomatiske postmenopausale kvinder uden risikofaktorer med et regelmæssigt endometrium på 8-11 mm anbefales kontrol efter 6 måneder med samtidig blødningsvarsel.	C
Asymptomatiske postmenopausale kvinder uden risikofaktorer med et regelmæssigt endometrium på > 11 mm anbefales at supplere med vandscanning og sugebiopsi/hysteroskopi med biopsi.	B
Ved mistanke om polyp henvises til DSOG's guideline om polypper.	D
Alle asymptomatiske postmenopausale kvinder bør have blødningsvarsel	B
Overvej at foretage intrakavitær diagnostik ved en endometrietykkelse på > 8 mm hos asymptomatiske postmenopausale kvinder med risikofaktorer for endometriecancer.	B
Overvej ambulant kontrol efter 6 måneder, såfremt kvinden ikke ønsker intrakavitær diagnostik. Såfremt der fortsat er fortykket endometrium (> 8 mm), overvej at foretage intrakavitær diagnostik.	D
Ved et suspekt ikke velafgrænset endometrium foreslås invasiv diagnostik	D
Det tilrådes at foretage histologisk undersøgelse af endometrium i forbindelse med resektion / ablation	D
Kvinder, der tidligere har fået foretaget endometriresektion/ ablation, bør udredes med hysteroskopi ved mistanke om endometriecancer, da både vandscanning og sugebiopsi hyppigere mislykkes hos disse patienter.	D

## Indledning

Ultralydsscanning er et udbredt værktøj til at supplere den gynækologiske undersøgelse. Hos asymptomatiske postmenopausale kvinder kan endometriet være fortykket af flere årsager. Denne guideline kan anvendes til beslutningsstøtte ved rådgivning af kvinder efter ultralydsscanning. Guidelinen er en revision af guideline fra 2005. Der er medtaget PICO spørgsmål i den herværende guideline.

## Afgrænsning af emnet

Belysning af konsekvens af tilfældig ultralydsscanning af endometriet hos asymptomatiske postmenopausale kvinder. Rekommandationerne omhandler kun kvinder som ikke er i behandling med hormonterapi eller Tamoxifen og ikke tidligere har været i behandling med Tamoxifen eller ren østrogen.

Generel screening for endometriecancer er ikke belyst i denne guideline.

## Søgestrategi

Der er søgt i Pubmed, Embase og Cochrane.

1970 til marts 2016. Søgeord fremgår af de enkelte afsnit.

## Forkortelser

TVUL: Transvaginal ultralydsscanning

ET: Endometrietykkelse (eng. endometrial thickness)

PMB: Postmenopausal blødning

PCOS: Polycystisk ovariesyndrom

HNPCC: Hereditær non-polypøs colon cancer

SHBG: Sex Hormone Binding Globuline

TMX: Tamoxifen

BMI: Body Mass Index

NPV: Negativ prædiktiv værdi

PPV: Positiv prædiktiv værdi

### Måling af endometriet:

- Endometriet måles ved transvaginal ultralydsscanning i sagittalplanet på det bredeste sted. Opgives med een decimal.
- Såfremt der er væske i kaviteten opgives summen af målet af de to endometriesider (væsken måles ikke).
- Endometriets afgrænsning i forhold til myometriet registreres (hhv. skarpt afgrænset eller uregelmæssigt afgrænset.)

Reference: Leone FGP, Timmerman D, Bourne T et al 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* 2010; **35**: 103–112

## Baggrund

### Forfattere

Line Engelbrechtsen og Annemette Jørgensen

### Søgeord

Postmenopause, endometrial thickness, ultrasonography, asymptomatic, endometrial neoplasm.

Ultralydsscanning af endometriet har traditionelt set været anvendt til diagnostik og udredning af kvinder med postmenopausal blødning. I tilfælde med postmenopausal blødning har man valgt et cut off > 4 mm for udredning med yderligere diagnostik. Den hyppige anvendelse af ultralydsscanning som supplement til gynækologisk undersøgelse medfører et behov for evidens for undersøgelse og behandling af et tilfældigt fund af et endometrium > 4 mm hos asymptomatiske postmenopausale kvinder.

Det normale endometrium hos postmenopausale kvinder kan variere i tykkelse, men man betragter et endometrium  $\leq 4$  mm som normalt. De første år efter menopausen kan endometriet dog være bredere på grund af fortsat lav hormonel aktivitet og hos kvinder i hormonbehandling kan et endometrium mellem 5-11 mm være normalt (1-3).

Hos op mod 10-12 % af asymptomatiske postmenopausale kvinder findes ved ultralydsscanning et endometrium på 5 mm og derover (1,4). Det er usikkert, om dette kræver nærmere diagnostik eller om der kan anvendes en konservativ tilgang. Formålet med denne guideline er at afklare evidensen for, hvordan man skal undersøge fund af fortykket endometrium hos en asymptomatisk postmenopausal kvinde.

### Epidemiologi

I Danmark konstateres ca. 750 nye tilfælde af endometrie-cancer om året. Incidensen har været stigende de seneste ca. 5 år, og der forventes yderligere stigning i antallet bl.a. på baggrund af ændringer i alderspyramiden og på baggrund af en stigning i antallet af overvægtige kvinder (5).

Ca. 80 % af tilfældene af endometrie-cancer findes hos postmenopausale kvinder og ca. 70 % af tilfældene diagnosticeres i stadium 1. Postmenopausal blødning er det hyppigste symptom og ses på diagnositidspunktet hos 85-95% (6-8).

Der er klart definerede retningslinjer for undersøgelser af kvinder med postmenopausal blødning med fastlagt cut-off værdi ved ultrasonisk måling

af endometriet på >4 mm for videre diagnostik (se evt. postmenopausal blødningsguideline).

Flere studier har undersøgt risikoen for endometriecancer hos asymptomatiske postmenopausale kvinder. Prævalensen af endometrieptologi varierer fra 0-3.3% (11-14, 16-19). I et svensk screeningsstudie finder Jokubkiene et al. blandt 510 asymptomatiske postmenopausale kvinder to tilfælde med præmalignitet, men ingen tilfælde af endometriecancer. I Smidt-Bindmans teoretiske studie fra 1998 findes en estimeret risiko for cancer på under 0,002% ved et endometrium på  $\leq 11$  mm og en estimeret risiko på 6,7 % ved et endometrium på > 11 mm.

Breijer et al. finder i en meta-analyse af 32 studier med 11100 asymptomatiske kvinder en pooled prævalens (estimeret) af endometriecancer og atypisk hyperplasi på 1,2%. Breijer et al. konkluderer, at pga. den lave prævalens af cancer hos de postmenopausale kvinder og pga. at endometrietykkelsesmålingerne ikke giver høj nok sensitivitet til at berolige eller høj nok specificitet til at retfærdiggøre yderligere invasive test, er målinger af endometrietykkelse hos denne gruppe af asymptomatiske postmenopausale kvinder ikke værdifuld, og altså ikke anvendelig som screening.

Flere andre studier konkluderer tilsvarende, at screening for endometriecancer med ultralydsscanning hos asymptomatiske postmenopausale kvinder ikke er kost-effektivt (7,8,13,15,16), og ofte resulterer i unødvendige invasive procedurer med øget morbiditet og med komplikationsrater på 3,6-7,8%.

I UKCTOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) blev der foretaget et case-control studie med undersøgelse af sensitiviteten af ultralydsscanning ved screening for endometriecancer hos postmenopausale (20). Over 37000 kvinder blev ultralydsscannet og med et cut-off for endometrietykkelse  $\geq 5$  mm var sensitiviteten 80,5% og specificiteten 85,7% for endometriecancer eller atypisk hyperplasi. Hos asymptomatiske kvinder fandt man ved > 5 mm cut-off en sensitivitet på 77,1% og en specificitet på 85,8% og PPV på 1,4 % og NPV på 99,9 %. Undersøgelsen viser, at man kan finde endometriecancer før symptomerne opstår, men det anbefales fortsat ikke at foretage screening pga. bias, effekten af screening på overlevelse/mortalitet, komplikationer til udredning af de falsk-positive.

Samlet set findes mange studier, som undersøger betydningen af endometrietykkelse hos asymptomatiske postmenopausale kvinder og deres risiko for endometriecancer. Alle studier, uanset størrelse og type når til samme konklusion, at postmenopausale asymptomatiske kvinder har en meget lille risiko for endometriecancer. Risikofaktorer samt cut-off værdier kan have betydning for, hvornår en kvinde skal tilbydes yderligere diagnostik, og dette vil blive gennemgået i de følgende afsnit.

Referencer:

1. Smith-Bindman R., Weiss E., Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:558-65.
2. Levine D, Gosink BB, Johnson LA. Change in Endometrial Thickness In postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Radiology* 1995; 197:603–8.
3. Shipley CF 3rd, Simmons CL, Nelson GH. Comparison of transvaginal sonography with endometrial biopsy in asymptomatic postmenopausal women. *J Ultrasound Med* 1994;13:99–104.
4. Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Transvaginal ultrasound examination of the endometrium in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Dec 18. doi: 10.1002/uog.15841.
5. "Pakkeforløb for Kræft i livmoderen". Udgivet af Sundhedsstyrelsen 2012.
6. Bennet GL, Andreotti BD, Lee SI, Dejesus Allison SO, Brown DL, Dubinsky T, Glanc P, Mitchell DG, Podrasky AE, Shipp TD, Siegel CL, Wong-You-Cheong JJ, Zelop CM. ACR appropriateness criteria on abnormal vaginal bleeding. *J Am Coll Radiol*. 2011 Jul
7. Wolfman W, Leyland N, Heywood M, Singh SS, Rittenberg DA, Soucy R, Allaire C, Awadalla A, Best C, Dunn S, Leroux N, Potestio F, Senikas V, Wallace S, Menzies R, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Asymptomatic endometrial thickening. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2010 Oct;32(10):990–9.
8. Breijer MC, Peeters JA, Opmeer BC, Clark TJ, Verheijen RH, Mol BW, Timmermans A. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Dec;40(6):621–9.
9. Serin IS, Ozçelik B, Basbug M, Ozsahin O, Yilmazsoy A, Erez R. Effects of hypertension and obesity on endometrial thickness. *Eur J Obstet Gynecol* 2003;109:72-75.
10. Andolf E, Dahlander K, Aspenberg P. Ultrasonic thickness of the endometrium correlated to body weight in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1993 82 :936-40.
11. Ciatto S, Cecchini S, Gervasi G, Landini A, Zappa M, Crocetti E. Association of endometrial thickness assessed at transvaginal ultrasonography to endometrial cancer in postmenopausal women asymptomatic or with abnormal uterine bleeding. *Radiol Med* 2002;104:437-42.
12. Tsuda H, Nakamura H, Inoue T, Kawamura N, Adachi K, Bandera CA. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in postmenopausal Japanese women. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60:218-223.
13. Yasa C, Dural O, Bastu E, Ugurlucan FG, Nehir A, İyibozkurt AC. Evaluation of the diagnostic role of transvaginal ultrasound measurements of endometrial thickness to

- detect endometrial malignancy in asymptomatic postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2016 Aug; 294(2):311-6
14. Okman-Kilic T, Kucuk M. Antihypertensive agents on endometrial thickness in asymptomatic postmenopausal women. *Menopause* 2003;10(4):362-65.
  15. Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, Külz T, Kundt G, Friese K. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offer no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *European Journal of Cancer* 2001;37:64-71
  16. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Wikland M, Granberg S. Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:322-27
  17. Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, Hendrix SL, Grabill S, Kravitz B, MacDonald B. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:70-4.
  18. Paraskeva E, Papadimitriou D, Kalantaridou SN, Pappa L, Malamou-Mitsi V, Zikopoulos K, Kazantzis E, Lolis ED, Agnantis NJ. Screening transvaginal uterine ultrasonography for identifying endometrial pathology in postmenopausal women. *Anticancer Res.* 2002 Jul-Aug;22(4):2517-20.
  19. Warming L, Ravn P, Skouby S, Christiansen C. Measurement precision and normal range of endometrial thickness in a postmenopausal population by transvaginal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Nov;20(5):492-5.
  20. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Manchanda R, Singh N, Sharma A, Ryan A, Seif MW, Amso NN, Turner G, Brunell C, Fletcher G, Rangar R, Ford K, Godfrey K, Lopes A, Oram D, Herod J, Williamson K, Scott I, Jenkins H, Mould T, Woolas R, Murdoch J, Dobbs S, Leeson S, Cruickshank D, Skates SJ, Fallowfield L, Parmar M, Campbell S, Menon U. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol.* 2011 Jan;12(1):38-48. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70268-0. Epub 2010 Dec 10.

## Risikofaktorer for endometriecancer

### Forfatter

Sofie Fage Hjortø

### Søgeord

Postmenopause, Endometrial thickness, Risk factor, Endometrial neoplasm  
Relevante referencer fra ovenstående søgning blev anvendt.

Resumé af evidens	Styrke
Der er identificeret en række risikofaktorer for endometriecancer. Disse kan inddeles i genetiske, reproduktionsrelaterede, relateret til insulin-resistens samt østrogenpåvirkning. (Se tabel 1).	IIA

Kliniske rekommandationer	Styrke
Foretag grundig anamnese og klinisk undersøgelse med afdækning af tilstedeværelsen af risikofaktorer.	D
Foretag invasiv diagnostik ved lavere tærskelværdi (ET>8mm) hos asymptomatiske postmenopausale kvinder med risikofaktorer end asymptomatiske postmenopausale kvinder uden risikofaktorer (ET>11mm).	B

Endometriecancer kan opdeles i 2 typer (1). Type 1, som udgør ca. 80%, er østrogenafhængig, og type 2, som udgør de resterende 20%, der ikke er østrogenafhængig.

### Genetiske

Lynch syndrom, en subgruppe af patienter med hereditær non-polypøs colorectal cancer (HNPCC), medfører en livstidsrisiko for endometriecancer på 20-80% (2-4). Der er en 10-20 gange øget risiko for endometriecancer i forhold til baggrundsbefolkningen (5,6).

Endometriecancer debuterer ca. 10 år tidligere hos HNPCC patienter.

I Danmark screenes kvinder med Lynch syndrom med GU og TVUL hvert 2. år fra 35 år og sugebiopsi på indikation. ([www.dsog.dk/guidelines/HNPCC](http://www.dsog.dk/guidelines/HNPCC) guideline).

Der er ikke vist sikker positiv effekt af screening (7).

Hvis patienten har haft mamma-, ovarie- eller coloncancer øges risikoen ligeledes for endometriecancer (f.eks. BRCA2).

### Reproduktionsrelaterede

Tidlig menarche og sen menopause (3), anovulation og nulliparitet er ofte korreleret til øget endogen østrogen eksposition, tilsvarende for polycystisk ovariesyndrom (PCOS) og infertilitet relateret til anovulation. Den øgede endogene østrogen eksposition øger risikoen for endometriecancer.

### Insulin-resistens

Type II diabetes mellitus (DM2) og PCOS øger risikoen dels gennem hyperinsulinæmi, som medfører øget udskillelse af binyrebarkhormoner, der forstyrrer østrogen metabolismen, dels gennem øget endogen østrogen eksposition relateret til PCOS. Endvidere øger insulin celleproliferation. DM2 øger risikoen for endometriecancer 2-3 gange (6-8).

Inaktivitet øger ligeledes risikoen, imens fysisk aktivitet indebærer en risikoreduktion på op til 30% for endometriecancer (9).

### Østrogen

Kontinuerlig østrogen behandling (3), adipositas (3) og østrogenproducerende ovarietumorer øger østrogenniveauet og derigennem risikoen for endometriecancer. Fedme øger niveauet af cirkulerende østrogen gennem en perifer aromatisering af androstendion til estron i fedtvævet. Endvidere reduceres niveau af SHBG og der er øget risiko for kronisk anovulation (6). I et review fandt Calle et al (10), at BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> fordobler og BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> tredobler risikoen for endometriecancer (11). Armstrong et al (6) finder en 4-gange forøget risiko for atypi ved et BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, samt en 13-gange forøget risiko ved et BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>. I studier korrigeret for BMI er hypertension ikke en selvstændig risikofaktor for endometriecancer.

### Tamoxifen

Tamoxifen (selektiv-østrogen-receptor-modulator) (3,8) øger risikoen 2-8 gange. Tamoxifen virker som en østrogenreceptor agonist i uterus (6), og øger endometrietykkelsen gennem stimulering af cellerne i basalcellelaget, samt øger risikoen for polypper, endometrie hyperplasi, atypi samt risiko for endometriecancer (12).

### Alder

Stigende alder øger ligeledes risikoen. Risikoen for endometriecancer bliver mere end fordoblet fra 50 år til 75 år (8). Der er en 5,3 gange øget prævalens hos ældre kvinder (>60år)(13).

## Referencer

1. Renaud M-C, Le T, Le T, Bentley J, Farrell S, Fortier MP, et al. Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2013 Apr;35(4):380–3. .
2. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. 2009 Jan;16(1):14–22.
3. Wolfman W, Leyland N, Heywood M, Singh SS, Rittenberg DA, Soucy R, et al. Asymptomatic endometrial thickening. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2010 Oct;32(10):990–9.
4. Schmeler KM, Lu KH. Gynecologic cancers associated with Lynch syndrome/HNPCC. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2008 Jun;10(6):313–7.
5. Mürnstedt K, Grant P, Woenckhaus J, Roth G, Tinneberg H-R. Cancer of the endometrium current aspects of diagnostic treatment. *World J Surg Oncol*. 2004; 2:24
6. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012 Oct;19(5):562-71
7. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 May;90(5):437–44.
8. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Oct;24(5):558–65.
9. Linkov F, Edwards R, Balk J, Yurkovetsky Z, Stadterman B, Lokshin A, et al. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2008 Aug;44(12):1632–44.
10. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004 Aug;4(8):579–91.
11. Jenabi E, Poorolajal J. The effect of body mass index on endometrial cancer: a meta-analysis. *Public Health*. 2015 Jul;129(7):872–80.
12. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016 Jan;27(1):e8.
13. Schmidt T, Breidenbach M, Nawroth F, Mallmann P, Beyer IM, Fleisch MC, et al. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium. *Maturitas*. 2009 Feb 20;62(2):176–8.

## PICO 1 & 2

### Problemstilling

1: Ved hvilken endometrietykkelse skal asymptomatiske postmenopausale kvinder uden risikofaktorer kontrolleres?

2: Ved hvilken endometrietykkelse skal asymptomatiske postmenopausale kvinder uden risikofaktorer have foretaget invasiv diagnostik?

### Forfatter

Micha Bank Hornstrup

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Asymptomatiske postmenopausale kvinder uden risikofaktorer og med et regelmæssigt endometrium har en lav prævalens af malignitet.	II
Asymptomatiske postmenopausale kvinder med et endometrium >11 mm har en risiko for cancer mellem 3,7% - 9,1%. I ét studie er fundet en risiko for atypi på 3,63%.	II
Asymptomatiske postmenopausale kvinder med et endometrium ≤11 mm har en risiko for cancer ≤ 0,03%. I ét studie er fundet en risiko for atypi på 0,04%.	II

Kliniske rekomendationer	Styrke
Asymptomatiske postmenopausale kvinder uden risikofaktorer med et regelmæssigt endometrium på 8-11 mm anbefales kontrol efter 6 måneder med samtidig blødningsvarsel. .	C
Asymptomatiske postmenopausale kvinder uden risikofaktorer med et regelmæssigt endometrium på >11 mm anbefales at supplere med vandscanning og sugebiopsi/hysteroskopi med biopsi.	B
Ved mistanke om polyp henvises til DSOG's guideline om polypper.	D

## **PICO 1**

P: Asymptomatiske postmenopausale kvinder. Regelmæssigt endometrium på 8-11 mm. Ingen risikofaktorer.

I: Kontrol 6 måneder.

C: Afslutte/watchfull waiting.

O: Risiko for (at overse) hyperplasi med atypi / endometrioid intraepithelial neoplasia / cancer. Patient bekymring.

## **PICO 2**

P: Asymptomatiske postmenopausale kvinder. Regelmæssigt endometrium >11 mm. Ingen risikofaktorer.

I: Invasiv diagnostik (explora biopsi/hysteroskopi).

C: Kontrol efter 6 måneder/watchfull waiting.

O: Risiko for (at overse) hyperplasi med atypi / endometrioid intraepithelial neoplasia / cancer. Risiko for komplikationer til invasiv diagnostik. Patient bekymring. Flere uden endometriecancer 5 år senere ved at tage biopsi kontra observation.

Risikofaktorer: Adipositas (BMI >30), diabetes, HT, Tamoxifenbehandling, stigende alder.

## **Søgeord**

Endometrium\*, endometrial hyperplasia\*, endometrial neoplasms, postmenopause, asymptomatic diseases, thickness, ultrasonography.

NOT: risk factors, obese, diabetes mellitus, hormone therapy, Tamoxifen treatment.

## **Sammenfatning**

På baggrund af gennemsyn af overskrifter er udvalgt artikler til gennemlæsning af abstracts og dernæst af hele artikler. 22 er fundet relevante for ovenstående PICO spørgsmål.

## **Indledning**

Vurdering af endometriet hos asymptomatiske postmenopausale kvinder ved transvaginal ultralyd har en moderat sensitivitet men lav specificitet og høj falsk positivrate. Idet prævalencen af atypi og cancer i endometriet samtidig er lav i denne population, opstår en risiko for unødvendige undersøgelser. En eventuel cut-off værdi for den endometrietykkelse, der indicerer invasiv diagnostik må tage højde for dette (1,2).

Invasiv endometrie diagnostik er ikke uproblematisk. Sugebiopsi kan ikke altid gennemføres grundet cervikal stenose, smerte og anatomiske abnormaliteter. Falsk negativ raten er ikke ubetydelig (5-15%) og fokale læsioner kan blive overset. Ved hysteroskopi er der risiko for blødning, infektion, via falske og organskade samt anæstesikomplikationer (1,3).

Ved postmenopausal blødning og et velafgrænset endometrium er der, jf DSOG's guideline om postmenopausal blødning, konsensus om at foretage invasiv diagnostik ved en cut-off på >4 mm. Denne cut-off værdi kan ikke overføres til asymptomatiske kvinder og forskellige cut-off værdier er foreslået (4,5).

Populationerne i de gennemgåede studier, matcher ikke fuldkommen de populationer, som er defineret i PICO spørgsmålene; herunder "fravær af risikofaktorer" samt regelmæssigt afgrænset endometrium.

### **Resume af evidens**

I et nyt studie af Louie modsvarer populationen stort set den definerede population i PICO 1&2. Ved et endometrium >11 mm findes en risiko for hhv. hyperplasi med atypi og cancer på hhv. 3,63% og 3,7% (6). Tilsvarende har Laiyemo (n=63) fundet en cancerisiko på 9,1 % ved et endometrium >11 mm hos postmenopausale uden vaginalblødning, men ingen cancer tilfælde ved ET under 11 mm. (7). Smith-Bindman finder en risiko for cancer på 6,7 % ved et endometrium >11 mm og 0,002% ved et endometrium ≤11 mm. En cut-off på 11 mm for invasiv diagnostik vil betyde, at man skal tage få biopsier (0,25%) og alligevel opdage de fleste occulte cancere (87%) (8). I UKTOCS kohorte findes ved en cut-off på 10 mm en sensitivitet, specificitet, PPV og NPV på henholdsvis 50,0%, 97,2%, 4,5% og 99,9% med en risiko for cancer på 5,9% (9). Jokubkiene finder en øget hyppighed af polypper ved et endometrium ≥8 mm (10). EMAS clinical guide lægger op til at invasive procedurer hos asymptomatiske postmenopausale kvinder begrænses til et endometrium >11 mm (1).

Asymptomatiske postmenopausale kvinder uden risikofaktorer og med et regelmæssigt endometrium har en lav prævalens af malignitet (3). I de første 5 år efter indtrådt menopause ses simpel hyperplasi af endometriet. (DGCG's Corpuscancer Guideline). Screening af endometriet for endometriecancer hos asymptomatiske postmenopausale kvinder anbefales ikke (1,2).

Ingen af de gennemgåede artikler forholder sig til patienternes bekymring ved kontrol ved ultralyd eller watchfull waiting.

En cut-off værdi på 10-11 mm er god til at finde men mindre god til at udelukke endometrie patologi (2). Dette er acceptabelt i en population, hvor prævalensen af malignitet er lav for at minimere antallet af falsk positive og dermed undgå unødvendige undersøgelser

For mere dybdegående gennemgang af relevante artikler henvises til appendix.

## Referencer

1. Dreisler E, Poulsen LG, Antonsen SL et al. EMAS clinical guide: Assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women. *Maturitas*; 2013: 181-190.
2. Breijer MC, Peeters JAH, Opmeer BC et al. Capacity and endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2012: 621-629.
3. Wolfman W, Leyland N, Heywood M et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGS clinical practice guideline. Asymptomatic Endometrial Thickening. *J Obstet Gynaecol Can*; 2010: 990-999.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*; 2009: 409-411.
5. Dreisler E, Sørensen SS, Ibsen PH et al. Value of endometrial thickness measurement for diagnosing focal intrauterine pathology in women without abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2009: 344-348.
6. Louie M, Canavan TP, Mansuria S. Threshold for endometrial sampling among postmenopausal patients without vaginal bleeding. *International Journal of Gynecology and obstetrics*; 2016: 314-317.
7. Laiyemo R, Dudill W, Jones SE et al. Do postmenopausal women with thickened endometrium on transvaginal ultrasound in the absence of vaginal bleeding need hysteroscopic assessment? A pilot study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 2016: 223-226.
8. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V et al. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2004: 558-565.
9. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol*; 2011: 38-48.
10. Jokubkiene L, Sladkevicius P and Valentin L. Transvaginal ultrasound examination of the endometrium in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2015.
11. Famuyide AO, Breitkopf DM, Hopkins MR et al. Asymptomatic thickened endometrium in postmenopausal women: malignancy risk. *JMIG*; 2014: 782-786.

12. Saatli B, Yildirim N, Olgan S, Koyuncuoglu M et al. The role of endometrial thickness for detecting endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal women. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 2014: 36-40.
13. Aston B and Weaver E. Risks and benefits of hysteroscopy and endometrial sampling as a standard procedure for assessing serendipitous findings of endometrial thickening in postmenopausal women. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 2014: 597-599.
14. Gianella L, Mfuta K, Setti T et al. Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women. *European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology*; 2014: 29-33.
15. Hartman A, Wolfman W, Nayot D et al. Endometrial thickness in 1500 asymptomatic postmenopausal women not on hormone replacement therapy. *Gynecologic and obstetric investigation*; 2013: 191-195.
16. Worley MJ jr, Dean KL, Lin SN et al. The significance of a thickened endometrial echo in asymptomatic postmenopausal patients. *Maturitas*; 2011: 179-181.
17. Kasraeian M<sup>1</sup>, Asadi N, Ghaffarpasand F, et al. Value of transvaginal ultrasonography in endometrial evaluation of non-bleeding postmenopausal women; 2011: 126-31.
18. Schmidt T, Breidenbach M, Nawroth F et al. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium. *Maturitas*; 2009: 176-178.
19. Ribeiro CT, Rosa-e-Silva JC, Silva-de-Sá MF et al. Hysteroscopy as a standard procedure for assessing endometrial lesions among postmenopausal women. *Sao Paulo Med J*; 2007, 338-342.
20. Tsuda H, Nakamura H, Inoue T et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in postmenopausal Japanese women. 2005: 218-23.
21. Neele SJM, Van Baal WM, Van Der Mooren, MJ et al. Ultrasonound assessment of the endometrium in healthy, asymptomatic early post-menopausal women: saline infusion sonohysterography versus transvaginal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2000: 254-259.
22. Tsuda H, Kawabata M, Kawabata K et al. Improvement of diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for identification of endometrial malignancies by using cutoff level of endometrial thickness based on length of time since menopause. *Gynecol Oncol*; 1997: 35-7.

## Cut-off værdi for kvinder med risikofaktorer

### PICO 3

Ved hvilken endometrietykkelse skal asymptomatiske postmenopausale kvinder med risikofaktorer for endometriecancer have foretaget invasiv diagnostik?

### Forfatter

Sofie Fage Hjortø

### Problemstilling

**Skal postmenopausale asymptomatiske kvinder med risikofaktorer for endometriecancer udredes ved et smallere endometrium end kvinder uden risikofaktorer?**

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Der er ikke overbevisende evidens for at vælge den ene cut-off værdi frem for den anden. Invasiv diagnostik hos asymptomatiske postmenopausale kvinder med risikofaktorer for endometriecancer anbefales ved et endometrium > 8 mm.	IIA

Kliniske rekommendationer	Styrke
Alle asymptomatiske postmenopausale kvinder bør have blødningsvarsel	B
Overvej at foretage intrakavitær diagnostik ved en endometrietykkelse på > 8mm hos asymptomatiske postmenopausale kvinder med risikofaktorer for endometriecancer.	B
Overvej ambulant kontrol efter 6 måneder, såfremt kvinden ikke ønsker intrakavitær diagnostik. Såfremt der fortsat er fortykket endometrium (> 8 mm), overvej at foretage intrakavitær diagnostik.	D

PICO – 3

P: Asymptomatiske postmenopausale kvinder med risikofaktorer

I: Invasiv diagnostik

C: Kontrol

O: Risiko for at overse cancer/atypi/kompleks hyperplasi, risiko for komplikationer til invasiv diagnostik, patient bekymring

### Søgeord

Asymptomatic, Postmenopause, Endometrial thickness

Relevante referencer fra ovenstående søgning samt referencer fra tidligere udgave af samme guideline blev anvendt.

### Indledning

En række af de velkendte risikofaktorer for endometriecancer øger den gennemsnitlige endometrietykkelse. Dette udgør et klinisk dilemma. På den ene side er risikoen for udvikling af endometriecancer/atypi større hos kvinder med risikofaktorer. På den anden side ville langt flere af disse kvinder skulle have foretaget invasiv diagnostik, da gennemsnitstykkelsen af endometriet er større for denne gruppe kvinder, og dermed vil flere kvinder uden betydende patologi udsættes for invasiv diagnostik. Samtidig er det uvist om prævalencen af endometriecancer er større hos asymptomatiske kvinder med risikofaktorer. Dette skyldes, at det er uafklaret, om disse kvinder får symptomer. Det er således en mulighed, at kvinderne får symptomer, og at prævalencen blandt de asymptomatiske kvinder er uændret trods risikofaktorer. Såfremt prævalencen hos asymptomatiske postmenopausale kvinder er højere, ville det (analog til symptomatiske kvinder) give god klinisk mening med en lavere cut-off for endometrietykkelsen for ikke at overse endometriecancer. Dreisler et al (12) fandt en høj prævalens på 12% af benigne polypper hos asymptomatiske postmenopausale kvinder.

### Cut-off værdi – en afbalancering

Giannella et al (2) undersøgte 268 asymptomatiske postmenopausale kvinder med et endometrium på > 4mm med hysteroskopi. Den bedste cut-off værdi for endometrietykkelsen var  $\geq 8$  mm (sensitivitet 79,3%, specificitet 92,1%, PPV 88,5%, NPV 85,4%) for endometrie patologi (benigne 104, hyperplasi 8 heraf 2 med atypi og maligne 4). Denne tærskelværdi ville reducere antallet af unødvendige hysteroskopier med 37,4% uden at overse præmaligne eller maligne forandringer. Den højeste cut-off værdi, som ikke overså nogle endometriecancer tilfælde var  $\geq 10$ mm. Ved denne cut-off værdi var cancerraten 6,25%. Præmalign og malign patologi blev fundet oftere hos kvinder med diabetes, hypertension og hos nullipara. Flertallet af kvinder, som blev henvist til hysteroskopi (61,2%), havde et endometrium på 4-7mm. Ingen af dem havde

præmaligne/maligne læsioner, og hysteroskoperne kunne derfor have været undgået. Trods betydningen af ikke at overse cancer er det yderst vigtigt at begrænse antallet af unødvendige undersøgelser, når der er en meget lav prævalens. (Evidens 2b).

I et studie af Dreisler et al (3) af både præ- og postmenopausale kvinder fandtes den bedste PPV (70%) hos asymptomatiske postmenopausale kvinder ved 8 mm for fokal patologi. Der blev konstateret 1 tilfælde af endometriecancer hos 375 inkluderede patienter (0,27%). Forfatterne konkluderer, at de fleste fund er godartede polypper uden behandlingsbehov, og at der er risiko for overbehandling pga. den høje falsk positiv rate. De foreslår en restriktiv klinisk strategi med mindre der foreligger risikofaktorer for endometriecancer (alder, fedme, kontinuerlig østrogenbehandling). (Evidens 2b).

### Hypertension

Martinez-Rubio et al (4) fandt, at antihypertensiv behandling uafhængigt af præparat øgede risikoen for fortykket endometrium og polypper ved sammenligning af 187 kvinder uden antihypertensiva og 182 kvinder med (korrigeret for BMI). Den undersøgte population var postmenopausal og asymptomatisk. Der var ingen forskel i endometriecancer hyppigheden mellem grupperne (prævalens på 0,8%). (Evidens 2b).

Okman-Kilic et al (5) undersøgte 288 postmenopausale asymptomatiske kvinder, 62 normotensive, 122 i antihypertensiv behandling og 104 med hypertension uden behandling. De fandt, at det var den antihypertensive behandling frem for hypertension pr. se, som øgede risikoen for endometriefortykkelse. (Evidens 2b).

### Hormonbehandling

I et studie af Langer et al (6), hvor 488 kvinder gennemgik årlig follow-up med TVUL og sugebiopsi konkluderes, at TVUL ikke er et brugbart screeningsredskab hos asymptomatiske postmenopausale kvinder uanset om de er i østrogenbehandling eller ej. HT øger endometrietykkelsen, og ved kontinuerlig østrogenbehandling er en tærskelværdi på 9 mm superior til en tærskelværdi på 5 mm. (Evidens 2b).

### Tamoxifen

Marcovitch et al (7) undersøgte 279 asymptomatiske Tamoxifen behandlede mammacancer patienter og fandt den bedste cut-off værdi på 15mm (for benign og malign patologi) (sensitivitet 37,9%, specificitet 87,2%, PPV 63,0% og NPV 70,2%). Ved denne cut-off værdi overså man 2 endometriecancer og 1 atypi, men reducerede antallet af invasive tests med 78,5%. Ved en cut-off på 8mm ville et endometriecancer tilfælde have været overset. Forfatterne konkluderer, at der ikke er en optimal ultrasonisk cut-off. (Evidens 2b).

Fung et al (8) fandt, at man ikke bør screene Tamoxifen behandlede kvinde pga. stor risiko for fortykket endometrium (gennemsnitstykkelse 10,61mm) og deraf følgende invasive test, samt lav risiko for præmaligne/maligne tilstande. Af 304 inkluderede patienter (såvel symptomatiske som asymptomatiske), havde 6 endometriecancer, disse 6 havde alle vaginal blødning og et endometrium >10mm. Trods bredt endometrium anbefales først hysteroskopi ved blødning (Evidens 2b).

Lopez et al (9) undersøgte 130 asymptomatiske postmenopausale kvinder før opstart i Tamoxifen behandling, og fandt en høj prævalens af endometriepatologi. De konkluderer at screening før opstart af Tamoxifenbehandling kan anbefales.

Nyere studier (10-12) viser, at mens Tamoxifen øger endometrietykkelsen, reduceres tykkelsen af endometriet ved behandlingsskift fra Tamoxifen til Anastrozol (aromatase hæmmer).

#### Alder

Smith-Bindman (13) har på baggrund af en teoretisk kohorte beregnet risikoen for endometriecancer hos asymptomatiske postmenopausale kvinder ved forskellige tærskelværdier. Ved en tærskelværdi på 11mm er risikoen for endometriecancer 4,1% som 50-årig og 9,3% som 79-årig. (Evidens 2a).

Den forventede gennemsnitslige endometrietykkelse reduceres med alderen (14), og således er et fortykket endometrium på 11mm som 79-årig udtryk for en større deviation fra det normale end samme endometrietykkelse hos en 50-årig (13). (Evidens 2b).

#### Risikofaktorer påvirker endometrietykkelsen

Hebbar et al (14) undersøgte 110 postmenopausale kvinder med forskellige risikofaktorer for endometriecancer for at vurdere risikofaktorens påvirkning af den gennemsnitslige endometrietykkelse. De fandt, at nulliparitet diabetes, overvægt/fedme og Tamoxifenbehandling øger den gennemsnitslige endometrietykkelse. (Evidens 2b).

Studie	N	Studie	Land	Cut-off	PPV, PVN, LR+; LR-
Giannella	268	Kohorte Uden blødning	Italien	≥ 8 mm	88,5%, 85,4%, 10.05, 0,22
Langer	488	Kohorte Uden blødning m HT	USA	≥ 9 mm	PPV =15%
Smith-Bindman	100.000	<u>Teoretisk</u> kohorte	USA	≥ 11 mm	87%

## Referencer

1. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Jan;33(1):102–8.
2. Giannella L, Mfuta K, Setti T, Boselli F, Bergamini E, Cerami LB. Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Jun;177:29–33.
3. Dreisler E, Sorensen SS, Ibsen PH, Lose G. Value of endometrial thickness measurement for diagnosing focal intrauterine pathology in women without abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Mar;33(3):344–8.
4. Martínez-Rubio MP, Alcázar JL. Ultrasonographic and pathological endometrial findings in asymptomatic postmenopausal women taking antihypertensive drugs. *Maturitas*. 2003 Sep 25;46(1):27–32.
5. Okman-Kilic T, Kucuk M. The effects of antihypertensive agents on endometrial thickness in asymptomatic, hypertensive, postmenopausal women. *Menopause N Y N*. 2003 Aug;10(4):362–5.
6. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, Johnson SR, Espeland MA, Trabala JF, et al. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial*. *N Engl J Med*. 1997 Dec 18;337(25):1792–8.
7. Markovitch O, Tepper R, Fishman A, Shapira J, Aviram R, Cohen I. The value of transvaginal ultrasonography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol*. 2004 Dec;95(3):456–62.
8. Fung MFK, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol*. 2003 Oct;91(1):154–9.
9. López DML, Fernández YG, Sánchez ÁV, Álvarez MI, Reynaldo MIL, Delgado RC. Baseline hysteroscopic assessment of endometrium in asymptomatic postmenopausal women with estrogen receptor–positive breast cancer: *Menopause J North Am Menopause Soc*. 2013 Jan;20(1):64–71
10. Gerber B, Krause A, Reimer T, Mylonas I, Makovitzky J, Kundt G, et al. Anastrozole versus tamoxifen treatment in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer and tamoxifen-induced endometrial pathology. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2006 Feb 15;12(4):1245–50.
11. Van Calster B, Van Ginderachter J, Vlasselaer J, Van de Putte G, Berteloot P, Timmerman D, et al. Uterine and quality of life changes in postmenopausal women with an

asymptomatic tamoxifen-thickened endometrium randomized to continuation of tamoxifen or switching to anastrozole. *Menopause N Y N*. 2011 Feb;18(2):224–9.

12. Morales L, Timmerman D, Neven P, Konstantinovic ML, Carbonez A, Van Huffel S, et al. Third generation aromatase inhibitors may prevent endometrial growth and reverse tamoxifen-induced uterine changes in postmenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2005 Jan;16(1):70–4.
13. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Oct;24(5):558–65.
14. Hebbar S, Chaya V, Rai L, Ramachandran A. Factors Influencing Endometrial Thickness in Postmenopausal Women. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(4):608–14.

## Uregelmæssigt afgrænset endometrium

### PICO 4

#### Forfatter

Hanna Bertoli

#### Problemstilling

Hvad er betydningen af uregelmæssigt afgrænset endometrium hos asymptotiske postmenopausale kvinder ?

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Uregelmæssigt endometrium kan være prediktor for malignt omdannet endometrium, men adenomyose og fibromer kan også give anledning til svært afgrænset endometrium	IIb
Der er en interobservatørvariation ved bedømmelse af afgrænsningen af endometriet, men lille ved måling af endometrietykkelse	Ib
Kliniske rekommandationer	Styrke
Ved et suspekt ikke velafgrænset endometrium foreslås invasiv diagnostik	D

### PICO 4

P: Asymptomatiske postmenopausale kvinder med uregelmæssigt afgrænset endometrium

I: invasiv diagnostik

C: kontrol om 6 mdr/watchful waiting

O: risiko for (at overse) cancer,(atypi)/kompleks hyperplasi, risiko for komplikationer til invasiv diagnostik eller patient bekymring ved at tage biopsi kontra observation.

#### Søgeord

Postmenopausal, asymptomatic, endometrium samt et af de følgende:

invasive, neoplasia, irregular, homogeneity, inhomogeneity, assessment, poorly defined, diffuse defined, focal lesion, asymmetric, abnormality.

Der er ikke fundet artikler, der undersøger uregelmæssigt afgrænset endometrium hos postmenopausale, asymptomatiske kvinder. Derfor gennemgås relevant litteratur vedrørende symptomatiske postmenopausale kvinder.

### **Uregelmæssigt afgrænset endometrium:**

Hos kvinder med postmenopausal blødning er der ved et *velafgrænset* endometrium under 4-5 mm vist at være en lav incidens af endometriecancer. Velafgrænset endometrium er en forudsætning for watchfull waiting (1). Konsekvensen af et ikke-velafgrænset endometrium er ikke beskrevet blandt asymptomatiske postmenopausale kvinder. Nedenstående sammenstilling af litteratur er derfor fra kvinder *med* postmenopausal blødning.

Man skal altid overveje endometrie-cancer som en mulig forklaring ved et uregelmæssigt afgrænset endometrium, men den endomyometriske junction kan også være brudt for eksempel af myomer og adenomyose (2, 3).

Dueholm et al. har undersøgt forskellige modeller til prædiktation af endometriecancer hos kvinder med postmenopausal blødning og endometrium  $\geq 5$ mm. De finder blandt andet, at et uregelmæssigt afgrænset endometrium ved TVUL er en prædiktor for endometriecancer med en odds ratio på 25,7.

Der ses en betydelig observatørvariation for uregelmæssigt/ regelmæssigt endometrium. I Dueholms studie findes intraobservatøragreement på 80% og interobservatøragreement på 75% ved undersøgelse af 122 patienter. Vurdering af endometriets afgrænsning vil være apparatur-, operatør- og patientafhængig (feks. ringere indblik hos adipøse kvinder) (4).

Observatørvariationen er mindre ved måling af endometrietykkelse alene. Karlsson et al. sammeligner uerfarne læger og en erfaren læge ved TVUL. Undersøgelsen finder en mindre interobservatørvariation imellem de uerfarne læger og en større observatørvariation imellem de to grupper (5).

I Epstein & Valentins studie undersøges observatørvariation af to erfarne læger. Ved et endometrium på  $\leq 6$ mm er interobservatørvariationen  $\leq 1,5$  mm hos 81% af de undersøgte kvinder. Intraobservatørvariationen af endometrietykkelse er i de fleste tilfælde  $\leq 1$  mm. (6).

**Referencer:**

1. Goldstein R, Modern evaluation of the endometrium *Obstet Gynecol.* 2010 Jul;116(1):168-76
2. Naftalin J, Jurkovic D, The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Jul;34(1):1-11
3. Leone FP, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, Marret H, Parsons AK, Gull B, Istre O, Sepulveda W, Ferrazzi E, Van den Bosch T. 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.* 2010 Jan;35(1):103-12
4. Dueholm M, Møller C, Rydbjerg S, Hansen ES, Ørtoft G An ultrasound algorithm for identification of endometrial cancer *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 May;43(5):557-68
5. Karlsson B, Granberg S, Ridell B, Wikland M. Endometrial thickness as measured by transvaginal sonography: interobserver variation, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994 Jul 1;4(4):320-5
6. Epstein E, Valentin L. Intraobserver and interobserver reproducibility of ultrasound measurements of endometrial thickness in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Nov;20(5):486-91

## Invasive diagnostiske metoder til vurdering af endometriet, diagnostisk evne.

### Forfatter

Eva Dreisler

Når der ved transvaginal ultralydsscanning mistænkes endometriepatologi, omfatter aktuelle metoder til at opnå vævsprøve til histologisk undersøgelse: sugebiopsi, abrasio, minihysteroskopi og hysteroskopi.

### Sugebiopsi

Kan foretages hos de fleste kvinder uden bedøvelse. I en undersøgelse af 26 kvinder angiver hovedparten mildt ubehag (85%, 22/26), moderat ubehag hos 12% (3/26) og svær smerte hos 4% (1/26) (1).

I et systematisk review af 13 (6 forskellige) ambulante biopsitagningsmetoder var der en total fejl rate på 7% (68/1013) og inadekvat mængde materiale i 15% (138/945). For alle ambulante metoder var LR+ 66,5 (95% CI 30-147,1), LR- 0,14 (95% CI 0.1-0.3), således er metoden bedst til at detektere en cancer, hvis den er tilstede, og mindre egnet til at udelukke cancer. Ingen metode er de øvrige overlegen (2).

**Endometrietykkelse:** mængden af udhentet væv er proportional med endometrietykkelse. I Elsasandabesees studie var der tilstrækkeligt med væv til diagnostik hos 27% ved ET<5mm, 44% ved ET ml. 5-8 mm og 87% ved ET> 10 mm (3).

**Udbredelse af proces i endometriet.** I et studie af 65 tilfælde af endometriecancer undersøgt med suge biopsi før operation og med hysterektomi som guld standard. Ved proces > 50% af kaviteten blev alle tilfælde af endometriecancer diagnosticeret med sugebiopsi. Ved proces mindre end 50 % blev 17% (11/65) tilfælde ikke diagnosticeret ved brug af sugebiopsi (4). Vandscanning er velegnet til at afgøre, om der er tale om en fokal proces (5).

**Diagnostisk evne ifht guld standard** (histologisk undersøgelse af hysterektomi præparat). Sensitivitet ved sugebiopsi: varierer fra 68-92% for endometriecancer og sensitivitet ved sugebiopsi varierer fra 73-94 % ved atypisk hyperplasi (1,4,6).

### **Abrasio (abrasio corpus uteri/ dilatation og curretage D+C)**

Foretages som regel i fuld bedøvelse. Ved abrasio er der også risiko for utilstrækkeligt materiale (7). I et studie af Stock og Kanbour, hvor hysterektomi var guld standard, var der i 60 % af procedurer kun væv fra under halvdelen af kaviteten (8).

I et svensk studie af D+C hos kvinder med postmenopausal blødning blev der overset 10 % af endometriecancer, 60% af hyperplasi med atypi og 50 % af hyperplasi uden atypi, når dette var lokaliseret til en fokal proces (udbredning mindre end 25% af endometriet) (5).

### **Minihysteroskopi/ office hysteroskopi**

Vævsprøvetagning med lille hysteroskop uden dilatation, visuelt vejledte biopsier.

Generelt en velegnet metode til bioptering uden bedøvelse (9,10).

Ved bioptering frem for fuld resektion er der risiko for at overse både atypisk hyperplasi og endometriecancer. I et studie af Ortiz fra 2008 blev 303 kvinder med fokal proces først undersøgt med officehysteroskopi med bioptering og herefter fuld hysteroskopisk resektion. Her blev 10 tilfælde af atypisk hyperplasi og 9 tilfælde af endometriecancer overset ved officehysteroskopi (11).

### **Hysteroskopi**

Generelt har hysteroskopiske biopsier en høj diagnostisk evne, men udfordringen er, at der kan være tilfælde med cervical stenose, hvilket umuliggør undersøgelsen. I et nyere studie af 154 asymptomatiske postmenopausale kvinder med endometrium ml 4.2 og 28 mm (mean 10 mm) blev der foretaget hysteroskopi. Dette lykkedes i 145/154, 9 lykkedes ikke pga cervical stenose hos 6, 2 pga patient ubehag og 1 pga utilstrækkelig oversigt. Biopsier hos 109/145, hvor der blev fundet et tilfælde af cancer (ET=24 mm) og et tilfælde af kompleks hyperplasi med atypi (ET= 17 mm). Biopsi viste hos disse to hhv. insufficient mængde og inaktivt endometrium  $2/149=1,34\%$  (12).

Forandringer kan også være lokaliseret i normalt udseende endometrium. I et studie af 664 præ- og postmenopausale kvinder med benign polyp blev der blandt 241 postmenopausale fundet 11 tilfælde af kompleks hyperplasi, 29 atypisk hyperplasi og 3 endometriecancer i biopsier fra normalt udseende endometrium (13).

Ved hysteroskopi er der risiko for spredning af endometrieceller til peritoneum gennem salpinges. Dette giver dog ikke anledning til ændret FIGO stadie, men litteraturen er sparsom vedrørende, om dette har effekt på spredningsrisikoen af endometriecancer (14).

#### Referencer

- 1) Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995;40:553-5.
- 2) Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002 Mar;109(3):313-21.
- 3) Elsandabesee D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynecol* 2005;25:32-4
- 4) Zorlu CG, Cobanoglu O, Isik AZ, Kutluay L, Kuscu E. Accuracy of Pipelle endometrial sampling in endometrial carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:272-5
- 5) Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 Dec;80(12):1131-6
- 6) Ferry J, Farnsworth A, Webster M, Wren B. The efficacy of the pipelle endometrial biopsy in detecting endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993 Feb;33(1):76-8.
- 7) Bettocchi S, Ceci O, Vicino M, Marelllo F, Impedovo L, Selvaggi L Diagnostic inadequacy of dilatation and curttage. *Fertil Steril* 2001, 75 803-5
- 8) Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol.* 1975 45 537-41
- 9) Ceci O, Bettocchi S, Pellegrino A, Impedovo L, Di VR, Pansini N. Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings for assessing the diagnostic accuracy of office hysteroscopy. *Fertil Steril* 2002 Sep;78(3):628-31.
- 10) van DH, de Kroon CD, Jacobi CE, Trimboos JB, Jansen FW. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007 Jun;114(6):664-75.
- 11) Andia Ortiz D, Gorostiaga Ruiz-Garma A, Villegas Guisasola I, Mozo-Rosales Fano F, San Romàn Sigler V, Escobar Martinez A. Outcomes of endometrial-polyp treatment with hysteroscopy in operating room. *Gynecol Surgery* 2008;5:35-9.
- 12) Famuyide AO, Breitkopf DM Hopkins MR Laughlin-Tommaso SK Asymptomatic thickened endometrium in postmenopausal women; malignancy risk. *J Minim Invasive Gynecol* 2014 (5): 782-6.
- 13) Rahimi S, Marani C, Renze C, Nataka ME, Giovannini P, Zeloni R Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol* 2009 Nov;28(6):522-8
- 14) 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.* 2004 Aug 10;115(2):211-5.

## Transvaginal ultralydsscanning efter endometriresektion/ ablation

### Forfatter

Annemette Jørgensen

### Søgeord

"Endometrial ablation" OR " Endometrial resection" AND "postmenopausal"  
AND "ultrasonography"

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Hos kvinder, der har fået foretaget endometrieablation, øges den tilsyneladende endometrietykkelse bedømt ved ultralyd betydeligt pga. inflammation	IIB
Vandscanning mislykkes hyppigere hos kvinder, der har fået foretaget endometrieablation sammenlignet med andre postmenopausale kvinder	IIB
Endometriesampling med sugebiopsi mislykkes hyppigere hos kvinder, der har fået foretaget endometrieablation sammenlignet med andre postmenopausale kvinder	IIB

Kliniske rekommandationer	Styrke
Det tilrådes at foretage histologisk undersøgelse af endometrium ifm resektion / ablation.	D
Kvinder, der tidligere har fået foretaget endometriresektion/ ablation, bør udredes med hysteroskopi ved mistanke om endometriecancer, da både vandscanning og sugebiopsi hyppigere mislykkes hos disse patienter.	D

Endometriresektion og – ablation har været anvendt som alternativ til hysterektomi ved meno/metrorrhagia siden 1980'erne i Danmark. Metoden synes ikke forbundet med overhyppighed af endometriecancer ved follow-up op til 14 år (1,2). Begge metoder giver anledning til betydelig fibrose i uterus (3), ledende til manglende afløb i tilfælde af vækst i residualt endometrium eller vækst fra adenomyose foci. Desuden giver fibrosen vanskelig adgang til uterin kaviteten ved efterfølgende forsøg på diagnostik. Der er

identificeret få studier ifm søgningen, ligesom emnet er behandlet i den europæiske guideline vedrørende undersøgelse af endometriet hos peri- og postmenopausale kvinder (4).

Morelli M et al har foretaget et retrospektivt observationelt studie af 63 postmenopausale kvinder, som havde fået foretaget endometrieablation (EA) (1. og 2. generation) før menopause. Formålet var at undersøge betydningen af langtidskomplikationer til EA i form af endometriefortykkelse og abnorm blødning hos postmenopausale. Alle med blødning (9 patienter) fik foretaget hysteroskopi og endometriebiopsi. Alle uden blødning med endometrium > 10 mm (14 patienter) samt 1 med intrakavitær væske fik også foretaget invasive procedurer. Denne ene var den eneste, der fik påvist en cancer. Patienter med endometrium mellem 5 og 10 mm og uden blødning (34) blev observeret. Efter EA øges endometrietykkelsen signifikant grundet inflammation. Hverken blødning eller endometriefortykkelse er nødvendigvis tegn på endometriepatologi. Forfatterne konkluderer, at større randomiserede studier af det normale endometrium efter ablation mangler, og grundet manglende evidens anbefales endometriebiopsi og hysteroskopi hos alle med blødning og alle med endometrie > 10 mm og ved intrakavitær væske. Ved endometrium mellem 5 og 10 mm anbefales kontrolprogram med UL (2).

Ahonkiallio SJ et al har foretaget et prospektivt observationelt studie af 57 kvinder, som 3-10 år tidligere har fået foretaget thermal EA. De undersøges med TVUL, vandscanning og endometrie-sampling. Det er ikke oplyst om patienterne var reelt postmenopausale. Endometrie-sampling blev succesfuldt taget i 77% og med failure-rate på 23%. Vandscanning var ikke-succesfuldt i 42 %. Deres konklusion er, at det er et problem at undersøge for cancer efter ablation, og måske skal kvinder i risiko for endometriecancer ikke have foretaget ablation (5).

Gadzinski JA et al. har foretaget et retrospektivt, ikke-publiceret studie af medical chart på 303 patienter, der havde fået foretaget EA. Niogtyve havde fået foretaget endometriebiopsi med en failurerate på 40%. Konklusionen er, at studiet antyder, at endometriesampling efter ablation ofte er uegnet til diagnostik af postmenopausal blødning (6).

## Referencer:

- 1) Krogh AR, Lauszus FF, Guttorm E, Rasmussen K. Surgery and cancer after endometrial resection. Long-term follow-up on menstrual bleeding and hormone treatment by questionnaire and registry. *Arch Gynecol Obstet* (2009) 280:911-916.
- 2) Morelli M<sup>1</sup>, Rocca ML<sup>2</sup>, Mocciaro R<sup>1</sup>, Di Cello A<sup>1</sup>, Sacchinelli A<sup>1</sup>, De Trana E<sup>1</sup>, Cariati F<sup>1</sup>, Venturella R<sup>1</sup>, Zullo F<sup>1</sup>. Sonographic findings in postmenopausal women with a prior endometrial ablation. Interpretation and management of women with endometrial thickening and bleeding. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(3):489-94.
- 3) Taskin O, Onoglu A, Inai M, Turan E, Sadik S, Vardar E, Postaci H Wheeler JM Long-Term Histopathological and Morphological Changes after Thermal Endometrial Ablation. *J am Assoc Gynecol Laparosc* (2002) 9(2) 186-190.
- 4) Dreisler E, Poulsen LG, Antonsen SL, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinoudaki I, Perez-Lopez FR, Simoncini T, Tremollieres F, Rees M, Ulrich LG. EMAS clinical guide: Assessment of the endometrium in per- and postmenopausal women. *Maturitas* 75 (2013) 181– 190.
- 5) Ahonkallio SJ<sup>1</sup>, Liakka AK, Martikainen HK, Santala MJ. Feasibility of endometrial assesment after thermal ablation. *Eur J obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147(1):69-71.
- 6) Gadzinski JA et al. *Obstetrics and Gynecology*. Conference publikation fra 62nd Annual meeting of American Collegaues of Obstetrics and Gynecology.

## Blødningsvarsel, Watchfull waiting

### Forfatter

Agnete Vedsted-Jakobsen

Ved endometrium under 8 mm og ved endometrium mellem 8-11 mm, hvor der ikke er risikofaktorer anbefales blødningsvarsel. Ved blødningsvarslen skærpes patientens opmærksomhed på alarmsymptomet: vaginal blødning eller mørkt udflåd. I Gerbers studie finder man ikke bedre prognose for screenede kvinder sammenlignet med kvinder undersøgt pga. blødning indenfor 8 uger efter blødnings-start. På den følgende side er der en printside der kan anvendes som patientinformation.

### Reference:

Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, K"lz T, Kundt G, Friese K, Ultrasonografic detection of endometrial cancer offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleedning. Eur J Cancer. 2001 Jan;37(1):64-71.

## Patientinformation fra gynækologen

Du har fået foretaget ultralydsskanning af dit underliv.

Ved den undersøgelse fandt vi, at slimhinden i din livmoder er lidt fortykket. Det ses som et tilfældigt fund hos 10 % af alle kvinder efter overgangsalderen. Det betyder højst sandsynligt ingenting, da du ikke bløder.

Du får dog for en sikkerheds skyld tilbudt en kontrolskanning om ½ år og vil herefter blive afsluttet, hvis livmoderslimhinden ikke er blevet yderligere fortykket.

Hvis du derimod oplever blødning, er det vigtigt, at du ringer til klinikken for at blive undersøgt yderligere.

Hos 10-15 % af alle kvinder, som bløder efter overgangsalderen, vil årsagen være celleforandringer eller kræft i livmoderen. Det er derfor vigtigt, at du bliver undersøgt igen og evt. får taget en prøve fra livmoderhulen.

## Appendix PICO 1 & 2

### Forfatter

Micha Bank Hornstrup

Enkelte af nedenstående artikler kan være dobbeltciteret, dvs. være fremhævet selvstændigt samt indgå i de refererede review.

### Reviews / guidelines

EMAS clinical guide finder ikke evidens for screening af endometrietykkelsen ved ultralyd hos asymptomatiske postmenopausale kvinder mht. at finde endometrie hyperplasi og cancer. Invasive procedurer hos asymptomatiske postmenopausale kvinder bør begrænses til dem med et breddeøget endometrium >11 mm eller som har risikofaktorer. Evidensgrad 2a.

Breier et al. har lavet et review og metaanalyse af 32 studier med i alt 11100 asymptomatiske postmenopausale kvinder. Ni studier beskrev endometrietykkelsen hos kvinder, der ikke fik HT n=2952. Man fandt et gennemsnitligt endometrium på 2,9 mm (95% CI, 2.6–3.3 mm). Baseret på histologi beskrevet i 15 studier, n=3595, fandt man en risiko for atypi vs. cancer på 0,59% (95% CI, 0.22–0.96%) respektivt 0.62% (95% CI, 0.42–0.82%). To studier n=2301 angav en 6 mm cut-off af endometrietykkelsen med en beregnet sensitivitet på 0,33 og specificitet på 0,94 for cancer ved TVUL, men 95% CI var brede. Det var ikke muligt at beregne tilsvarende for hyperplasi med atypi. De anbefaler ikke screening for endometriecancer ved TVUL. Evidensgrad 2a.

SOGS Clinical Practice Guideline, review, anbefaler, at asymptomatiske postmenopausale kvinder med positivt fund på ultralyd i form af øget vaskularitet/uregelmæssig afgrænsning af endometriet, intrakavitær væske eller et endometrium >11 mm får foretaget yderligere undersøgelser. Endvidere at man forholder sig til risikofaktorer. De fraråder systematisk screening for endometriecancer ved ultralyd på baggrund af en incidens på op til 17% for et endometrium på  $\geq 4,5$  mm med lav risiko for cancer <1%. Evidensgrad 2a.

### Original studier

Dreisler et al undersøgte i et dansk tværsnitsstudie 158 asymptomatiske postmenopausale kvinder uden brug af HT eller Tamoxifen/Raloxifem ved transvaginal ultralyd og vandscanning. 15,8 % havde fokal patologi (25/157), heraf én med cancer. Størstedelen er benigne polypper. For at beregne den mest hensigtsmæssige cut-off

værdi er anvendt en ROC kurve med et areal under kurven på 0,84 (95% CI, 0,76-0,92). Den bedste negative likelihood (LR- 0,08. 95% CI, 0,01-0,57) fandt man ved et endometrium på 2,8 mm (NPV 98,5% og PPV 25,8%). I forhold til at finde fokale læsioner fandt man den bedste positive likelihood rate (LR+ 12,41. 95% CI, 3,44-44,79) ved et endometrium på  $\geq 8$  mm (PPV 70%). Konklusion er, at grænsen for diagnostiske test på 4-5 mm hos kvinder med postmenopausal blødning ikke kan overføres til de tilsvarende asymptomatiske kvinder. Bredden af endometriet bedømt ved transvaginal ultralyd er ikke en god diagnostisk test, medmindre man taler om fokale forandringer. Komplikationsraten i dette studie var på 1,6 % ved vandscanning (vasovagal tilfælde, smerter, ildelugtende fluor vaginalis). Evidensgrad 2b.

Louie et al har netop retrospektivt opgjort en kohorte bestående af 462 asymptomatiske postmenopausale kvinder med et endometrium  $>4$  mm. Kvinder i hormonbehandling, Tamoxifen med tidligere endometrie-ablation eller med arvelig cancer syndrom er ekskluderet. 1,5% ~ 7 havde hyperplasi med atypi og 1,9% ~9 havde carcinom. Gennemsnitligt målte endometriet  $8,9 \text{ mm} \pm 4,2 \text{ mm}$  sammenholdt med  $12,8 \pm 7,7 \text{ mm}$  (5,9-27,5) ved atypi og  $11,4 \pm 5,6 \text{ mm}$  (5,0-20,9) ved cancer. Ved logistisk regressionsanalyse har man beregnet risikoen for cancer ved et endometrium  $>7$  mm til 2,79% og  $>11$  mm til 3,7%. Tilsvarende er beregnet en risiko for atypi på 3,09% og 3,63%. Ved et endometrium  $\leq 7$  mm er risikoen for cancer eller atypi begge beregnet til 0,03%, og tilsvarende er risikoen ved et endometrium  $\leq 11$  mm 0,03 for cancer og 0,04 for atypi. Ligeledes ved en logistisk regressions model fandt man at et endometrium  $\geq 14$  mm signifikant associeret til hyperplasi med atypi (OR4,29; 95% CI 1,30-14,20) tilsvarende et endometrium  $\geq 15$  mm signifikant associeret til carcinom (OR 4,53;95% CI 1,20-17,20). Evidensgrad 2b.

Laiyemo et al har for nylig retrospektivt undersøgt risikoen for endometriecancer i en kohorte på 63 asymptomatiske postmenopausale kvinder henvist til hysteroskopi. Gennemsnitligt målte endometriet 10,38 mm (2,8-40,0). Der var i alt 2 cancertilfælde (incidens på 3,17%. 95% CI 0,3-11%), hvor endometriet hhv. målte 21 og 27 mm. Begge havde et BMI  $> 30$ , men hverken diabetes eller hypertension. Ser man isoleret på risikoen for cancer ved en cut-off  $>11$  mm var risikoen 2/22 (9,1%). Evidensgrad 2b.

Smith-Bindman et al undersøgte en teoretisk kohorte baseret på publicerede og upublicerede data af postmenopausale kvinder over 50 år, ingen hormonterapi. Man søger en cut-off værdi for endometrietykkelsen for de asymptomatiske postmenopausale kvinder, således at deres cancerrisiko modsvarer den hos symptomatiske kvinder ved en cut-off værdi på 5 mm (malignitets risiko ved et endometrium  $\leq 5$  mm på  $<0,07\%$  og  $>5$  mm på 7,3%). En tilsvarende risiko fandt man ved en cut-off værdi på 11 mm med en risiko for cancer på 6,7% ved et endometrium  $>11$ mm. Et endometrium  $\leq 11$  mm er

normalt (cancerrisiko 0,002%). En cut-off på 11 mm for invasiv diagnostik vil betyde, at man skal tage få biopsier (0,25%) og alligevel opdage de fleste occulte cancere (87%). 11 mm anbefales derfor som cut-off værdi for invasiv diagnostik. Vælges en cut-off på 7 mm sv.t endometrium  $\geq 8$  mm er der en cancerrisiko på 2,1 %. Sænkes cut-off stiger antallet af såvel sandt- som falsk positive. Evidensgrad 2a.

UKCTOCS cohort er et case-kontrol studie, UK, med en kohorte på 37038 kvinder. I alt indgik 96 asymptomatiske postmenopausale kvinder, der udviklede endometriecancer eller atypi inden for ét år efter vurdering af endometriet ved transvaginal ultralyd udført i forbindelse med the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. En cut-off på 5 mm gav en sensitivitet på 77,1% og en specificitet på 85,8%. De konkluderer, at sensitiviteten ved screening med transvaginal ultralyd er god, men den høje falsk positiv rate er problematisk, hvorfor man kan overveje at screene risikogrupper.

Medianen af endometrietykkelsen var 2,7 mm (2,0-3,95) hos de asymptomatiske kvinder i hele den undersøgte kohorte som ikke brugte HT. Ved cancertilfældene var medianen 11mm uanset om kvinderne brugte HT eller ej. Vha. en ROC kurve fandt man den optimale balance mellem sensitivitet (82,9%) og specificitet (83,8%) hos asymptomatiske kvinder, der ikke anvender HT ved en cut-off på 4,55 mm. Ved en cut-off på 5 mm fandt man en sensitivitet, specificitet, PPV og NPV på respektivt 77,1%, 85,8%, 1,4% og 99,9%. Tilsvarende værdier ved en cut-off på 10 mm er respektivt 50,0%, 97,2%, 4,5% og 99,9%. Cancerrisikoen vil være 5,9% (96 af 133 kvinder ~ 72,2%) ved en cut-off på 10 mm. Evidensgrad 2b.

Jokubkiene et al undersøgte endometriet hos 510 asymptomatiske postmenopausale kvinder i Sverige. De 422 anvendte ikke HT. 12% (49/422) havde et endometrium  $\geq 5$  mm. 64 af de 510 havde et endometrium  $\geq 5$  mm uden intrakavitær væskeansamling og én havde spontan intrakavitær væskeansamling samt fokal patologi. Vandscanning blev gennemført hos 48, hertil 1 suboptimal. 34 kvinder havde fokale læsioner, alle tolket som polyper. Man fandt en tendens til, at polyper var hyppigere hos kvinder med endometrium  $\geq 8$  mm. 29 fik foretaget hysteroskopi. Man fandt 2 tilfælde af atypi (diagnose bekræftet ved hysterektomi) og ingen cancer. 2 fik tarmskade i forbindelse med hysteroskopi, den ene med tarmresektion og ileostomi til følge. Studiet anbefaler en konservativ tilgang. Evidensgrad 2b.

Famuyide et al. har i en retrospektiv kohorte undersøgt 154 asymptomatiske postmenopausale kvinder med et endometrium  $>4$  mm ved ambulant flexhysteroskopi. Den gennemsnitlige målte endometrietykkelse var 10,0 mm. 109 (70,3%) fik foretaget biopsier uden præmaligne eller maligne forandringer. Ved endelig histologi efter polypektomi fandt man et cancertilfælde og et tilfælde af atypi (24 og 17 mm, respektivt)

uden det var påvist ved ambulat hysteroskopi med biopsi, som hhv. viste for lidt materiale og inaktivt endometrium. En stor del af kvinderne havde polypper. Samlet set var der atypi/cancer i endometriet hos 1% af alle og hos 2,7 % af kvinder med polyp. Evidensgrad 2b.

Saatli et al. har i retrospektivt undersøgt 530 asymptomatiske postmenopausale kvinder, med et endometrium  $\geq 5$  mm, der har fået foretaget transvaginal ultralyd og endometrie histologi (suge biopsi, fraktioneret curettage eller hysteroskopi). Gennemsnitligt målte endometriet 8,7 mm. Man fandt 5 (0,9%) med adenocarcinom (endometrium 6-11 mm, ingen hormonbehandling. 65 havde atypisk hyperplasi (12,1%). Evidensgrad 2b.

Aston et al har undersøgt 35 asymptomatiske postmenopausale kvinder med et endometrium  $>4$  mm (gennemsnitligt 9,1 mm) ved hysteroskopi eller dilatation og curettage. Der blev fundet 1 adenocarcinom og 0 med atypi. Der var 4 indlæggelseskrævende komplikationer (2 uterusperforation, 1 larynxspasme, 1 blødning per vaginam). Evidensgrad 2b.

Gianella et al. har lavet et prospektivt studium med hysteroskopi af 268 asymptomatiske postmenopausale kvinder, endometrietykkelse  $\geq 4$  mm, ikke behandlet med Tamoxifen eller HT. Den bedste cut-off værdi i forhold til at finde endometrie patologi var  $\geq 8$  mm. Positiv likelihood rate LR+ 10,05 og negativ likelihood rate LR- på  $<0,22$ . PPV 88,5% og NPV 85,4. Sensitivitet 79,3% og specificitet 92,1%. Succesraten på diagnostisk hysteroskopi var 89%. Benign histologi udgjorde 97%. Man fandt 2 med atypi, 4 med cancer. Ved et endometrium  $<8$  mm fandtes ingen præ- eller maligne læsioner. Ved 8-11 mm endometrium (n=66 ~ 24,6%) var fordelingen 12 med atrofi, 48 polypper, 4 hyperplasi  $\pm$  atypi, 2 cancer. Ved  $>11$  mm endometrium var fordelingen (n=38 ~ 14,2%) 24 polypper, 8 myomer, 4 hyperplasi  $\pm$  atypi og 2 cancer. Ved en cut-off på  $\geq 10$  mm overså man ikke cancertilfælde. Ved denne cut-off var cancerrisikoen 6,25%. Evidensgrad 2b.

Hartman undersøgte prospektivt 1500 asymptomatiske postmenopausale kvinder, der ikke fik HT med transvaginal ultralyd. 1399 havde en normalt udseende midtlinie og 101 ~ 6,7 % var suspekter for polyp. 89/101 ~ 88% af disse havde et endometrium  $\geq 5$  mm. Af hele kohorten havde 92 % et endometrium  $\leq 5$  mm. Gennemsnitlig endometriebredde var  $3,71 \pm 1,9$ mm. Evidensgrad 2b.

Worley et al. har lavet et retrospektivt studie af postmenopausale asymptomatiske kvinder uden Tamoxifen behandling med et endometrium  $\geq 5$  mm og histologi (n=65). Gennemsnitligt målte endometrietykkelse var 9,7 mm (5,4-22mm). Man fandt atypi i 2 (3,1%) tilfælde og ingen adenocarcinomer. Evidens 2b.

Kasreian et al. undersøgte en prospektiv kohorte på 259 asymptomatiske postmenopausale kvinder med transvaginal ultralyd og ambulant hysteroskopi med biopsi. Den gennemsnitlige endometrietykkelse var  $3.83 \pm 2.95$  mm. Man fandt 9 tilfælde af atypisk hyperplasi (3.5%) og et tilfælde af endometrie-cancer (0.4%). Ved en cut-off værdi på 5 mm var sensitiviteten, specificiteten, PPV and NPV henholdsvis 62.2%, 93.9%, 68.3% and 92.2%. Af de 17 kvinder testet falsk negativ havde 5 hyperplasi med atypi. Ved en cut-off værdi på 8 mm var de tilsvarende værdier 35.5%, 98.6%, 84.2% og 87.9%. Vha. en ROC-kurve fandt man at ultralyd af endometriet som test havde en moderat nøjagtighed (areal under kurven 0.853. 95% CI 0.788– 0.917). Evidensgrad 2b.

Schmidt et al har undersøgt 304 asymptomatiske postmenopausale kvinder med et endometrium  $\geq 6$  mm. Gennemsnitlig tykkelse af endometriet var 12 mm (41,7% 6-10 mm og 58,1 %  $\geq 11$ mm). Der var en lav komplikationsrate til hysteroskopi og dilatation og curettage; én med langvarig blødning over 5 dage og en med via falsa. 241 havde polypper. 12 (3,9%) havde carcinom, heraf havde 8 et endometrium  $\geq 11$  mm. Evidensgrad 2b.

Rebeiro et al. har i et retrospektivt deskriptivt studie hysteroskoperet 399 postmenopausale asymptomatiske kvinder med et endometrium  $>4$  mm, ikke i HT behandling. Man fandt 1 tilfælde af cancer og et med 1 atypi (0,5%). Evidensgrad 2b.

Tsuda et al (2005). undersøgte 883 asymptomatiske postmenopausale kvinder med transvaginal ultralyd og endometrie-cytologi. I alt blev 33 tilfælde suppleret med dilatation og curettage eller endometriebiopsi. Der blev fundet 1 tilfælde af atypi og 8 af cancer (ialt 1% risiko  $\sim 9/883$ ). Endometriet hos cancerpatienterne målte gennemsnitligt 18.7 mm (95% CI: 15.4– 22.1). Kohorten bestod oprindeligt af 1400 kvinder. 111 udgik idet man grundet cervical stenose ikke kunne foretage invasiv endometrie diagnostik. Evidensgrad 2b.

Neele et al. har i et tværsnitstudium undersøgt 134 asymptomatiske raske kvinder i tidlig menopause. 8,2% havde abnormt fund sv.t endometriet bedømt ved transvaginal ultralyd alene (endometrium  $>5$  mm). Hvorimod 36,8 % havde et abnormt fund ved vandscanning (fokale forandringer eller et/begge endometrielag  $>2,5$  mm). Endometriet målte gennemsnitligt 3,4 mm. 83 % havde et endometrium  $\leq 5$  mm. Evidensgrad 2b.

Tsuda et al (1997) screenede 189 asymptomatiske postmenopausale kvinder (ikke i HT) med ultralyd og endometriebiopsi evt. suppleret med curettage. De fandt 1 cancer, 4 hyperplasi. Evidensgrad 2b



