



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Etiopatogènesi i diagnosi de l'endometriosi profunda: anàlisi de marcadors en circulació perifèrica i el paper de l'ecografia

Mariona Rius Dorca

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

ETIOPATOGENESI I DIAGNOSI DE L'ENDOMETRIOSI PROFUNDA: ANÀLISI DE MARCADORS EN CIRCULACIÓ PERIFÈRICA I EL PAPER DE L'ECOGRAFIA.

Memòria de tesi doctoral presentada per Mariona Rius Dorca per optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona

Dirigida per Dr. Francisco Carmona Herrera i Dra. Cristina Ros Cerro. Departament de Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques, Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona.

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona.

Març 2022

El Dr. Francisco Carmona Herrera i la Dra. Cristina Ros Cerro fan constar que el treball: “Etiopatogènesi i diagnosi de l’endometriosi profunda: anàlisi de marcadors en circulació perifèrica i el paper de l’ecografia” ha estat realitzat sota la seva direcció per la doctoranda Mariona Rius Dorca per optar al grau de Doctora en Medicina.

El contingut d’aquest treball ha estat objecte de tres publicacions d’acord amb la normativa vigent de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona.

Barcelona, 28 de març de 2022.

Dr. Francisco Carmona Herrera

Cap de servei de Ginecologia

ICGON, Hospital Clínic

Professor titular, UB

Dra. Cristina Ros Cerro

Especialista Sènior

ICGON, Hospital Clínic

Professora associada, UB

A totes les persones que heu format part del camí, gràcies.

ÍNDEX

GLOSSARI D'ABREVIATURES	pàg. 6
PUBLICACIONS QUE COMPONENT LA TESI.....	pàg. 7
RESUM DE LA TESI.....	pàg. 9
INTRODUCCIÓ	
1. Definició de la malaltia	pàg. 15
2. Etiopatogènia de l'endometriosis	
2.1.- Etiopatogènia	pàg. 17
2.2.- Història natural de la malaltia	pàg. 21
3. Importància de l'endometriosis com a problema de salut en les dones en edat reproductiva.....	pàg. 23
4. Diagnosi de l'endometriosis.....	pàg. 24
4.1.- Ecografia transvaginal.....	pàg. 25
4.2.- Ressonància magnètica.....	pàg. 31
4.3.- Altres proves complementàries.....	pàg. 33
4.4.- Endometriosis i càncer d'ovari: diagnosi diferencial	pàg. 35
5. Tractament de l'endometriosis.....	pàg. 38
6. Rellevància i justificació de la Tesi.....	pàg. 40
HIPÒTESIS.....	pàg. 43
OBJECTIUS.....	pàg. 45
MATERIAL I MÈTODES I RESULTATS	pàg. 47
Estudi 1	pàg. 48
Estudi 2	pàg. 56
Estudi 3	pàg. 64

DISCUSSIÓ pàg. 74

CONCLUSIONS..... pàg. 81

BIBLIOGRAFIA..... pàg. 83

GLOSSARI

- CA125: Carbohidrate Antigen 125
- CCL2: Chemokine Ligand 2
- EAO: Endometriosis Associated Ovarian Cancer
- HE4: Human Epididymis 4
- IL-1B: Interleukin 1B
- IL-6: Interleukin 6
- IL-8: Interleukin 8
- IOTA: International Ovarian Tumour Analysis
- TNF α : Tumoral Necrosis Factor α
- VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
- WFDC2: Whey acidic Four-Disulfide Core proteins

ARTICLES QUE COMPONEN LA TESI

Tesi en format de compendi d'articles, que inclou tres articles.

ARTICLE 1

“Bowel Preparation Improves the Accuracy of Transvaginal Ultrasound in the Diagnosis of Rectosigmoid Deep Infiltrating Endometriosis: A Prospective Study.”

Cristina ROS, Maria José MARTINEZ-SERRANO, Mariona RIUS, Mauricio Simoes ABRAO, Jordina MUNRÓS, María Ángeles MARTINEZ-ZAMORA, Meritxell GRACIA, Francisco CARMONA.

Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2017 Nov-Dec;24(7):1145-1151

Impact Factor 3.67. Quartil: 1r Obstetrics & Gynecology

ARTICLE 2

“Bowel preparation prior to transvaginal ultrasound improves the detection and visualization of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis. A prospective study among women with suspected endometriosis without surgical criteria.”

Cristina ROS[#], Mariona RIUS[#], Mauricio Simoes ABRAO, Cristian DE GUIRIOR, María Ángeles MARTINEZ-ZAMORA, Meritxell GRACIA, Francisco CARMONA.

#Contributed equally

Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2021 Feb;57(2):335-341

Impact Factor 5.571. Quartil: 1r Obstetrics & Gynecology

ARTICLE 3

“Usefulness of serum human epididymis protein 4 (HE4) to detect malignancy in ovarian endometriosis patients.”

Mariona RIUS, Pere FUSTÉ, Cristina ROS, María Ángeles MARTINEZ-ZAMORA, Cristian DE GUIRIOR, Meritxell GRACIA, Eduard MENSION, Francisco CARMONA.

Journal of International Medical Research. 2021 Sep;49(9):3000605211047701

Impact Factor 1.287. Quartil: 3r Biochemistry

RESUM DE LA TESI

INTRODUCCIÓ

L'endometriosis és una malaltia crònica, hormonodependent que pot arribar afectar fins a un 10% de les dones en edat fèrtil. Des que s'inicien els símptomes (dismenorrea, disquècia, dispareunia, dolor pelvià, disúria, entre altres) fins que s'estableix el diagnòstic poden arribar a passar fins a 10 anys. L'ecografia transvaginal és la prova complementària *princeps* pel diagnòstic de la malaltia. Quan l'endometriosis es localitza a la paret del recto-sigma, s'han descrit diferents procediments per millorar la precisió de l'ecografia en la detecció dels nòduls, incloent la preparació intestinal. A més, l'estatus inflamatori i d'estrès oxidatiu que suposa l'endometriosis augmenta el risc relatiu de presentar un càncer d'ovari. De nou, l'ecografia transvaginal té un paper clau en el diagnòstic diferencial entre benignitat i malignitat (aplicació de *Simple Rules*), però en un grup de pacients resultarà indeterminat. És per això que els biomarcadors juguen un paper clau en aquest grup de pacients amb resultats ecogràfics indeterminats.

HIPÒTESI

El diagnòstic ecogràfic de l'endometriosis profunda a recto-sigma s'optimitza utilitzant la preparació intestinal prèvia a la realització de la prova per poder tenir un mapeig més precís en les pacients amb indicació de tractament quirúrgic. Les troballes ecogràfiques es poden confirmar durant la mateixa cirurgia (Estudi 1). En les pacients on no es requereix de tractament quirúrgic, la preparació intestinal permet fer un seguiment més detallat durant el tractament mèdic i/o de fertilitat (Estudi 2). El marcador tumoral HE4 a la circulació perifèrica pot ajudar a diferenciar l'endometriosis del càncer d'ovari en pacients amb troballes indeterminades durant l'ecografia transvaginal (Estudi 3.)

OBJECTIUS

Objectiu principal

Comparar la precisió de l'ecografia transvaginal amb i sense preparació intestinal en el diagnòstic dels nòduls d'endometriosi a recto-sigma així com analitzar quin biomarcador (HE4 vs CA125) és més útil per diferenciar benignitat de malignitat en els pocs casos de troballes ecogràfiques indeterminades.

Objectius secundaris

- Comparar la precisió de l'ecografia transvaginal amb i sense preparació intestinal en pacients que se sotmeten a cirurgia per endometriosi, comparant les troballes ecogràfiques amb les quirúrgiques. (Estudi 1)
- Comparar la precisió de l'ecografia transvaginal amb i sense preparació intestinal en pacients que segueixen un tractament conservador (no quirúrgic) per endometriosi. (Estudi 2)
- Valorar la tolerància de les pacients a la preparació intestinal. (Estudi 2)
- Identificar si el biomarcador en circulació perifèrica HE4 és superior al CA125 en diferenciar l'endometriosi del càncer d'ovari quan els resultats de l'estudi ecogràfic són indeterminats. (Estudi 3)

MÈTODES

Primer estudi

Es valora el recto-sigma amb ecografia transvaginal sense i amb preparació intestinal prèvia en pacients que s'han de sotmetre a tractament quirúrgic de l'endometriosi. Es comparen els resultats d'ambdues proves amb les troballes quirúrgiques.

Segon estudi

Es valora el recto-sigma amb ecografia transvaginal sense i amb preparació intestinal prèvia en pacients que no tenen indicació quirúrgica. A més, es valora la tolerància a la preparació intestinal utilitzant una escala tipus Likert.

Tercer estudi

En un grup de 208 pacients amb EAOC, endometrioma ovàric o carcinoma d'ovari (cèl·lules clares i endometroide), confirmats quirúrgicament, analitzem la relació entre les troballes ecogràfiques d'acord amb les *Simple Rules*, els nivells dels biomarcadors HE4 i CA125 en sang perifèrica i els resultats de l'estudi anatomopatològic.

PRINCIPALS RESULTATS

Primer estudi

Es van incloure 40 pacients. Es van diagnosticar 4 nòduls més amb l'ecografia amb preparació intestinal, i 4 lesions valorades sense preparació com adherències, infiltraven la muscular pròpia intestinal, amb la preparació intestinal. Aquestes troballes es van confirmar amb les troballes quirúrgiques. Només un nòdul identificat amb la preparació intestinal no es va veure durant la cirurgia.

Segon estudi

Es van incloure 110 pacients. Es van diagnosticar 2 nòduls més amb l'ecografia amb preparació intestinal, i el 55% de les lesions descrites com adherències sense preparació intestinal es van diagnosticar com a nòduls reals, de dimensions més reduïdes, amb la preparació intestinal. La preparació intestinal va ser ben tolerada per les pacients.

Tercer estudi

Es van incloure 208 pacients amb lesions annexials (endometrioma, EAOC o càncer d'ovari) que es van sotmetre a cirurgia, 13 de les quals es van classificar com a indeterminades amb les troballes ecogràfiques. El biomarcador HE4, i no el CA125, va permetre diferenciar benignitat de malignitat, trobant diferències entre els tres grups.

CONCLUSIONS

L'ecografia transvaginal amb preparació intestinal permet identificar més nòduls intestinals i descriure'ls amb més precisió que l'ecografia sense preparació prèvia, comparant-les amb les troballes quirúrgiques. Aquest augment en la precisió és útil tant per planificar la cirurgia com pel seguiment de les pacients sense indicació quirúrgica.

La preparació intestinal és un procediment ben tolerat i acceptat entre les pacients amb endometriosis.

El biomarcador HE4 és més sensible que el CA125 en les pacients amb endometriosis i sospita de malignitat amb ecografia indeterminada, convertint-se en el marcador d'elecció en aquest grup de pacients.

INTRODUCCIÓ, PLANTEJAMENT I JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

1.- DEFINICIÓ DE LA MALALTIA.

L'endometriosis és una malaltia crònica que es caracteritza per la presència de teixit endometrial fora de la cavitat uterina, afectant als ovaris, les trompes de Fal·lopi i la vagina; però també a altres òrgans pelvians, com la bufeta o el recto-sigma, i, fins i tot pot arribar a altres òrgans com el diafragma o els pulmons (1). Aquest teixit ectòpic manté la mateixa capacitat de resposta als estímuls hormonals de l'ovari, convertint-se així en una malaltia crònica hormonodependent.

Clàssicament, s'han definit tres formes clíniques de la malaltia (2): endometriosis peritoneal o superficial, endometrioma ovàric i endometriosis profunda. L'endometriosis peritoneal es caracteritza per la presència de lesions a nivell del peritoneu, generant una reacció inflamatòria, però sense infiltrar en profunditat. Els endometriomes són unes formacions quístiques a nivell dels ovaris, la paret interna de les quals està recoberta per cèl·lules endometrials ectòpiques. La paret més externa d'aquest quist és fibròtica, resultat de la reacció inflamatòria que es produeix quan aquestes cèl·lules s'implanten en l'ovari. Finalment, l'endometriosis profunda és la forma més agressiva de la malaltia i es caracteritza per la presència de nòduls o plaques que tenen la capacitat de penetrar en el teixit més de 5 mm, formant autèntics magmes adherencials secundaris a una resposta inflamatòria i fibrosi derivada de la implantació d'aquestes cèl·lules amb capacitat de resposta i sagnat als estímuls hormonals. Es pot localitzar en diferents òrgans i/o teixits: recto-sigma, fons de sac de Douglas, bufeta i urèters, i diafragma entre altres.

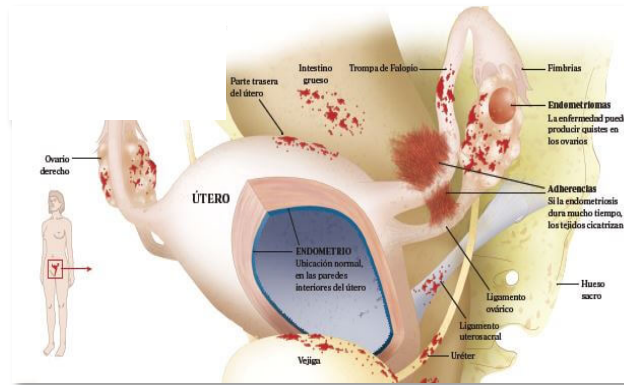


Figura 1. Tipus d'endometriosis. (Font: Modificat de Clínica Universitària de Navarra

www.cun.es)

Existeix una gran variabilitat en la presentació de la malaltia pel que fa als símptomes. En un estudi de 2007, Vercellini et al (3) descriuen la poca relació entre els símptomes i el tipus d'endometriosis en un grup de més de 1000 dones amb les diferents formes clíniques d'endometriosis. De fet, fins a un 5% de les pacients amb endometriosis són asimptomàtiques (3). La resta presenta un ventall molt ampli de símptomes, des de la dismenorrea, sagnat menstrual abundant o dispareúnia fins a disquècia, disúria, hematúria o rectorràgia (4). En alguns casos, aquests símptomes poden tenir un impacte molt gran en la qualitat de vida de les pacients (5). Aquesta malaltia presenta conseqüències importants. Per una banda, l'esterilitat, calculant-se que pot aparèixer entre el 30 i el 50% de les dones amb endometriosis (6). Per l'altra, la sensibilització central, que es traduirà en un dolor pelvià crònic en el 30% de les dones amb endometriosis (7). Finalment, s'ha descrit l'associació a comorbiditats com la fibromiàlgia o síndrome de fatiga crònica (8).

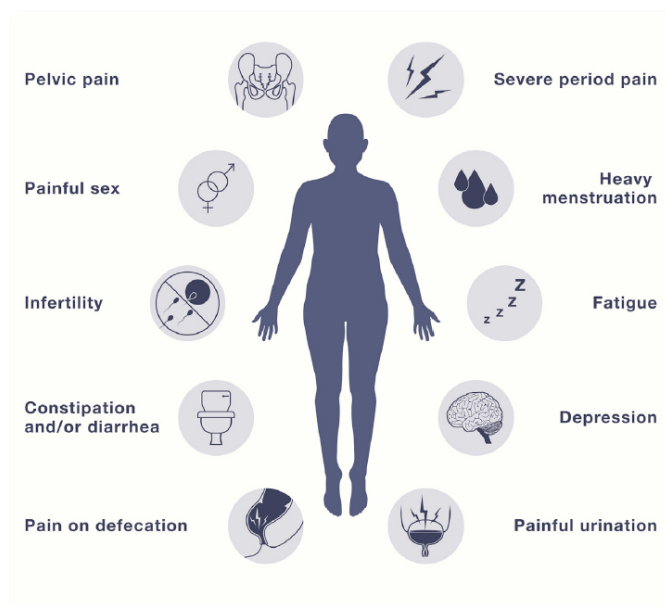


Figura 2. Síntomes més freqüents en les dones amb endometriosis. (Font: Saunders PTK, Cell 2021)

2.- ETIOPATOGÈNIA DE L'ENDOMETRIOSI

2.1.- Etiopatogènia

Tal i com s'ha comentat anteriorment, l'endometriosis és una malaltia hormonodependent. La resistència a la progesterona que s'ha descrit en les lesions endometriòsiques, secundària a la supressió del receptor B de progesterona (9); així com l'acció desequilibrada dels estrògens, en especial, l'estradiol, per l'augment d'expressió de l'aromatasa i dels receptors d'estrògens $ER_{\alpha\beta}$ i ER_{β} (10), entre altres fenòmens moleculars, juguen un paper molt important en la patogènesi dels diferents tipus d'endometriosis, però l'etiologia de la mateixa encara no està clara. De fet, hi ha autors que defensen que les tres formes clíniques d'endometriosis tenen un origen diferent (2,11). El que sí està àmpliament acceptat és que l'endometriosis s'origina per l'aparició anòmala i la proliferació de teixit endometrial fora de la cavitat uterina, en la

cavitat peritoneal. El procés pel qual això succeeix encara no està definit a dia d'avui. La teoria més acceptada és la de la menstruació retrògrada, descrita per Sampson al 1928 (12). Aquesta consisteix en el pas, a través de les trompes de Fal·lopi, de teixit endometrial cap a la cavitat peritoneal, secundari a un gradient de pressió derivat de les contraccions uterines. Diferents estudis recolzen aquesta teoria. S'ha descrit que l'endometriosis es troba més freqüentment en pacients amb obstacles de sortida de la cavitat uterina; estudis amb animals demostren l'aparició d'endometriosis després d'haver tancat el coll uterí; i l'endometriosis és més freqüent en dones amb sagnat uterí anòmal (hipermenorrees i polimenorrees) (13).

Altres teories que s'han descrit són la metaplàsia cel·lular, metàstasis vasculars i limfàtiques; i proliferació de cèl·lules endometrials a partir de precursors de la medul·la òssia (14). La metaplàsia cel·lular postula que les cèl·lules mesotelials del peritoneu, pleura i ovaris poden patir un canvi metaplàsic cap a cèl·lules glandulars apareixent els focus d'endometriosis (9).

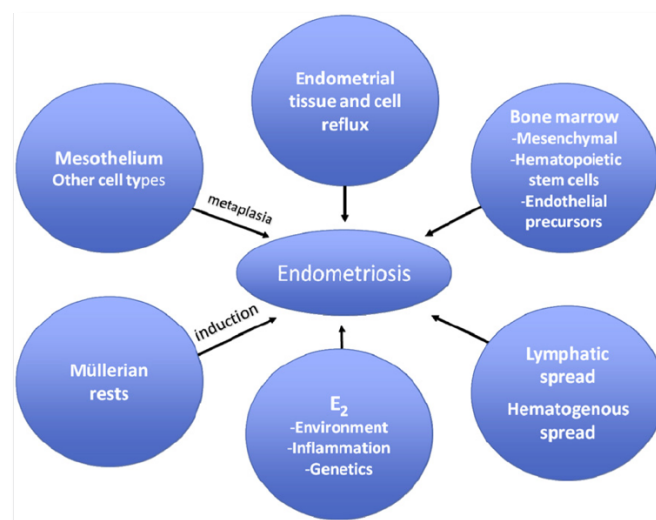


Figura 3. Teories actuals referents a l'etiopatogènia de l'endometriosis. (Font: Burney RO, *Fertility Sterility* 2012)

Malgrat tot, la menstruació retrògrada és un fenomen comú que té lloc en el 70-90% de les dones. Així doncs, altres factors, a part de l'accés del contingut endometrial a la cavitat peritoneal, han d'estar implicats en el desenvolupament i progressió de l'endometriosis. Una explicació plausible és que les cèl·lules endometrials destinades a convertir-se en implants endometriòsics siguin diferents a les cèl·lules endometrials normals, presentant una major capacitat invasiva amb neovasogènesi, neurogènesi i un perfil més inflamatori. Hi ha molta informació que recolza aquesta teoria. Les cèl·lules endometrials de dones amb endometriosis van sobreviure més temps després de ser trasplantades al peritoneu de ratolins *nude* que les cèl·lules endometrials de pacients sense endometriosis, suggerint que aquestes cèl·lules són funcionalment diferents (13). Les cèl·lules endometriòsiques expressen l'aromatasa P-450 i són capaces de sintetitzar *de novo* estrògens mentre que les cèl·lules d'endometri eutòpic de pacients sense aquesta patologia no expressen aquest enzim o l'expressen en nivells molt més baixos. No obstant això, els canvis moleculars crítics que originen les alteracions bioquímiques i immunoendocrines que impliquen el desenvolupament de l'endometriosis continua essent, avui en dia, un enigma.

La inflamació és un procés clau en l'endometriosis; tot i que encara està per establir si bé és una part del procés que fa que aparegui la malaltia, o bé perpetua la malaltia en el temps (15). Múltiples estudis descriuen un augment en la concentració de factors proinflamatoris (IL-1B, IL-6, IL-8, TNF α , CCL2, VEGF), tant a nivell local com a nivell sistèmic, (16) en les pacients amb endometriosis. És doncs plausible que altres mecanismes, com factors inflamatoris, immunitaris, hormonals, genètics i epigenètics així com factors ambientals actuïn alhora modificant la història natural de la malaltia.

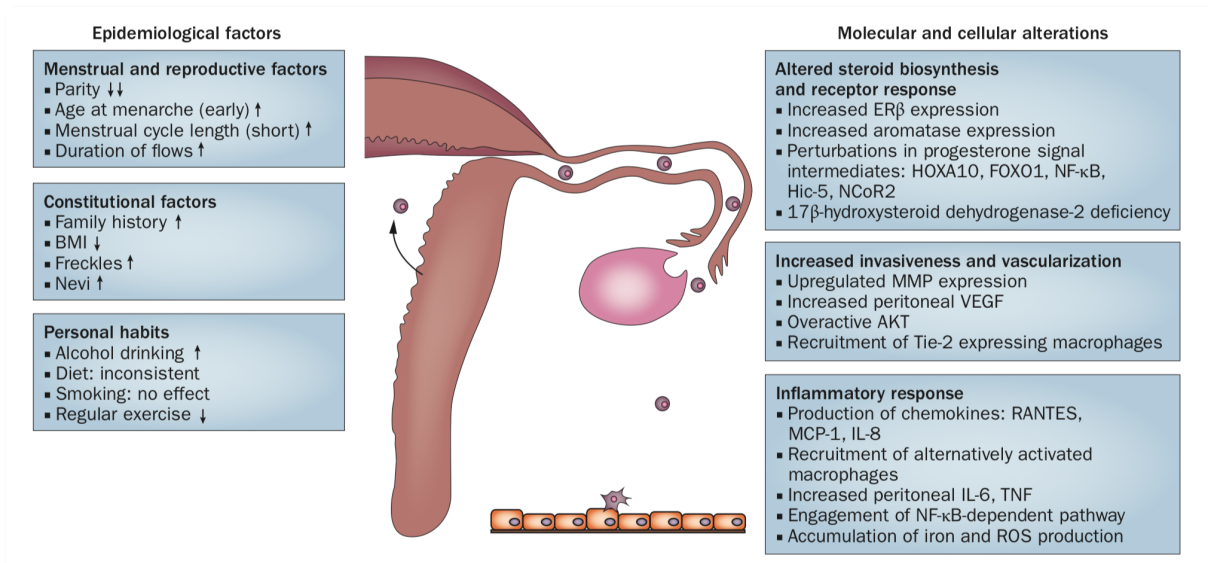


Figura 4. Factors epidemiològics i moleculars implicats en el desenvolupament de l'endometriosi. (Font: Vercellini P. *Nature Reviews Endocrinology*, 2014)

Tot i que l'endometriosi és una patologia benigna, comparteix mecanismes fisiopatològics amb el càncer. L'endometriosi té la capacitat d'escapar a l'apoptosi, presenta desregulació en cèl·lules pluripotencials així com en la neoangiogènesi, i l'aparició de metàstasis (17). Per altra banda, l'estat constant d'inflamació i estrès oxidatiu que s'ha descrit en les pacients amb endometriosi pot facilitar l'aparició de lesions malignes (18). El risc relatiu de càncer d'ovari en les pacients amb endometriosi està augmentat a 1.42 i el risc absolut de càncer d'ovari al llarg de la vida és de 1.8%, comparat amb el 1.3% de la població general de dones (19). Ja el 1925, Sampson va proposar els criteris per diagnosticar el càncer d'ovari sobre una lesió d'endometriosi ja existent: presència d'endometriosi propera al càncer, demostració de presència de càncer en l'endometrioma ovàric exclusivament i la troballa d'estroma endometrial envoltat de les glàndules característiques (20).

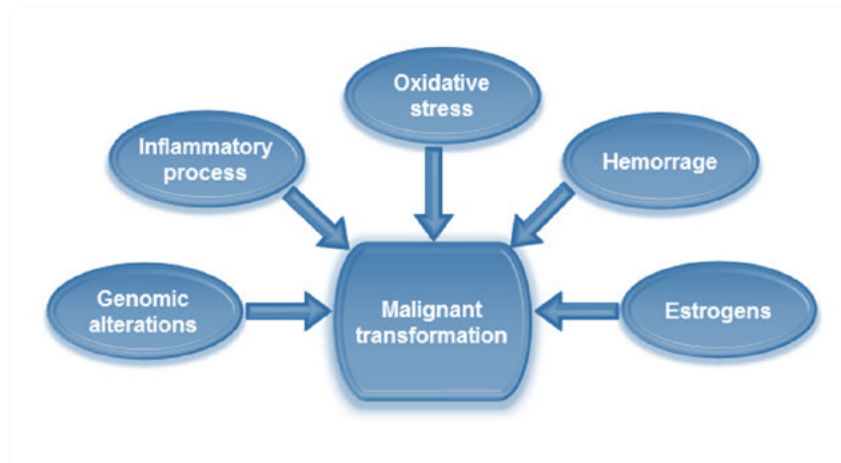


Figura 5. Diferents mecanismes pels quals l'endometriosis es malignitza. (Adaptat de Grandi G, *Biomed Research International*, 2015)

El tipus histològic de càncer d'ovari més freqüentment associat a l'endometriosis és el carcinoma endometrioides i el carcinoma de cèl·lules clares. Quan es parla d'*endometriosis associated ovarian cancer* (EAOC) es fa referència al càncer d'ovari que presenta cèl·lules malignes i endometriosis en el mateix ovari, cèl·lules malignes en un ovari i endometriosis en l'altre o bé la presència de cèl·lules malignes i endometriosis profunda. (21)

2.2.- Història natural de la malaltia

Tot i que encara no coneixem la història natural de l'endometriosis, sí sabem que hi ha punts claus al llarg de la vida de la pacient que poden tenir una clara correlació amb l'aparició i desenvolupament de la malaltia. Habitualment, la simptomatologia associada, principalment el dolor, apareix en l'adolescència o els anys (22). Es creu que els primers passos en la patofisiologia de la malaltia poden tenir lloc anys abans (22). També s'han descrit característiques genètiques i exposició a factors de risc determinats en diferents moments de la vida que poden tenir un paper important (23).

Moltes vegades, abans no es fa un diagnòstic de la malaltia, poden passar anys, amb els efectes negatius sobre la qualitat de vida així com moltes condicions sistèmiques coexistents (24).

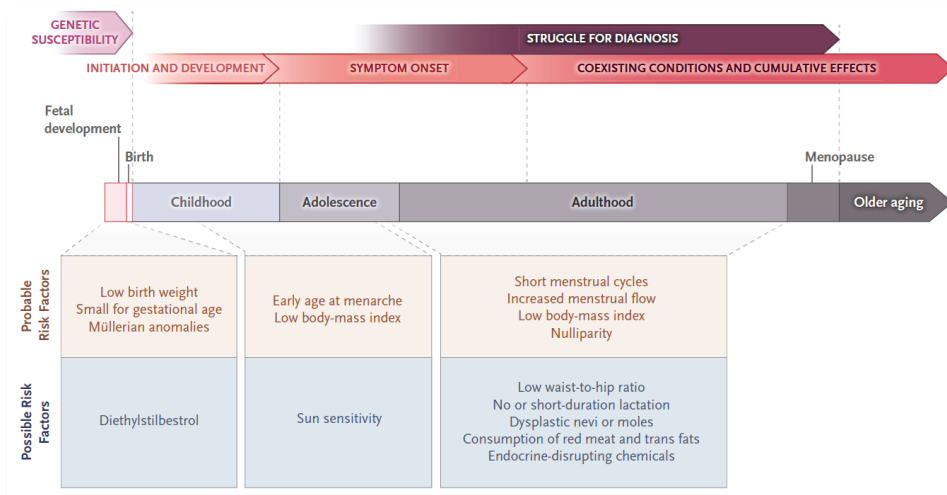


Figura 6. Història natural de la malaltia. (Font: Zondervan T. *New England Journal of Medicine*, 2020)

Dins dels factors de risc en diferents moments de la vida, s'han descrit (25):

- Vida intrauterina fins a infància: pes baix al néixer i menarquia precoç, distància anogenital (26)
- Vida adolescent fins a adulta: cicle menstrual curt, índex de massa corporal baix, nul·liparitat, (agressions sexuals.)

A nivell genètic, l'endometriosis es considera una malaltia complexa. Els estudis mostren certa agregació familiar, amb un risc sis vegades més alt de tenir endometriosis en familiars de primer grau (27). L'heretabilitat de la mateixa es calcula en el 50% en estudis realitzats en bessones (28). La identificació, però, dels factors genètics claus que porten a aquesta malaltia, continuen, avui en dia, essent desconeguts.

3.- IMPORTÀNCIA DE L'ENDOMETRIOSI COM A PROBLEMA DE SALUT EN LES DONES EN EDAT REPRODUCTIVA

Es calcula que entre un 6 i un 10% de les dones en edat fèrtil presentaran endometriosis. Això representa 176 milions de dones a nivell mundial (29). Si mirem la presència d'endometriosis en grups concrets de dones amb diferents patologies, la presència d'endometriosis pot ser molt més elevada. Es calcula que fins a un 40% de les dones que consulten per esterilitat presentaran endometriosis, fins el 65% de les dones amb dolor pelvià crònic i fins el 35% de les dones amb quists d'ovari.

Degut a l'àmplia presentació de símptomes que té la malaltia, les dones faran front a un retard en el diagnosi que s'estima entre 7 i 10 anys en funció del país d'estudi (Regne Unit 8 anys, Estats Units 9 anys, Alemanya 10.4 anys, Espanya 8 anys). (30, 31, 32). Aquest retard representa un gran impacte en la qualitat de vida de les pacients, generant incertesa per la seva salut, angoixa i alteracions en l'esfera emocional i augmentant el consum de recursos sanitaris. Tot plegat, suposa un gran impacte a nivell socioeconòmic de la malaltia, no només per l'augment del cost de salut directe, sinó també pel cost directe no relacionat amb la salut i el cost indirecte de pèrdua de productivitat (5). Existeixen diferents estudis que analitzen el cost econòmic que suposa l'endometriosis. En un estudi europeu, realitzat en 10 països, es va demostrar que el cost estimat anual per pacient amb endometriosis era de 10000€, considerant tant els costos directes derivats de l'assistència sanitària com els indirectes de la pèrdua de producció. En aquest mateix estudi es va veure que els costos indirectes doblaven els costos directes (5). A més, s'ha vist que la càrrega econòmica de les pacients amb endometriosis 5 anys abans del diagnosi de la malaltia, és 7028\$ més comparat amb pacients sense endometriosis (33).

D'acord amb l'Organització Mundial de la Salut, la qualitat de vida es defineix com la percepció de l'individu de la seva posició en la vida, en el context de la cultura i sistema de valors on viu en relació amb els seus objectius, expectatives, estàndards i preocupacions (34). La pèrdua de qualitat de vida en aquestes pacients s'ha observat també en múltiples estudis (35), on s'evidencia un deteriorament en el benestar físic, funcionament psicològic, activitats de la vida diària, activitats socials i qualitat de la vida sexual. En l'estudi europeu (4), es va observar que les dones amb endometriosis tenien, de mitjana, 0.809 anys de vida ajustats per qualitat; és a dir, presenten una reducció de la qualitat de vida del 19% comparat amb una persona en el seu millor estat de salut.

La millora en el procés diagnòstic de l'endometriosis, un dels pilars de la present tesi doctoral, és clau per reduir aquest retard tan important en el diagnòstic de la malaltia.

4.- DIAGNOSI DE L'ENDOMETRIOSI

El diagnòstic de l'endometriosis pot ser complicat. Estem davant una malaltia que és molt heterogènia, amb tres formes diferents, que poden coexistir en la mateixa persona. A més, poden haver-hi pacients que són asimptomàtiques. El símptoma guia és el dolor pelvià, que es pot presentar de múltiples maneres (dismenorrea, dispareunia, disquècia, disúria, etc) i que poden "sobreposar-se". Per tant, els professionals es troben davant pacients amb dolor pelvià i han de decidir si el dolor

que refereixen pot ser conseqüència de l'endometriosis o bé a altres causes ginecològiques o no ginecològiques.

És de vital importància una història clínica detallada i una exploració física com a primer pas en el diagnòstic de la malaltia. No obstant, només el 50% dels nòduls d'endometriosis profunda superiors a 3 cm es diagnosticaran en l'exploració física.

Hi ha consens internacional que la laparoscòpia ja no és necessària pel diagnòstic de l'endometriosis (36). Les proves d'imatge, doncs, juntament amb la història clínica de la pacient són suficients per establir el diagnòstic (36, 37). Tenir un mapeig correcte i detallat de les lesions és clau i crític per establir un pla terapèutic així com un correcte plantejament en cas que el tractament quirúrgic fos necessari.

4.1.- Ecografia transvaginal

L'ecografia transvaginal és la primera prova complementària a realitzar, tant per la familiaritat pel ginecòleg com per la disponibilitat de la mateixa (38). L'avaluació pelviana per part d'un ecografista expert pot donar-nos una avaluació precisa de la presència i localització de l'endometriosis profunda. En aquesta exploració és important valorar tots els compartiments de la pelvis per assegurar el correcte mapeig de la mateixa. D'acord amb aquesta premissa, el grup IDEA (International Deep Endometriosis Analysis) va generar un consens per descriure com cal realitzar aquesta avaluació (39).

El primer pas és valorar l'úter i els annexes. En aquest punt és important descartar la presència de patologia uterina (adenomiosi, mioma, etc) així com la presència de patologia en els ovaris i les trompes de Fal·lopi. En els ovaris cal descartar la presència d'endometriomes que, ecogràficament, es caracteritzen per ser formacions quístiques, de contingut homogeni dens, amb escassa vascularització perifèrica en

l'estudi Doppler (2/4) i sense presentar àrees sòlides. En altres ocasions, es defineixen com endometriomes atípics, presentant en el seu interior dipòsits hiperecogènics o papil·les de més de 3 mm, no vascularitzades, i amb escassa vascularització perifèrica en l'estudi Doppler (2/4) (40). Adjacent als ovaris, de vegades es poden veure les trompes de Fal·lopi dilatades, amb les parets engruixides i amb tabics incomplets i contingut anecoic (hidrosàlpinx) o homogeni dens (hematosàlpinx).

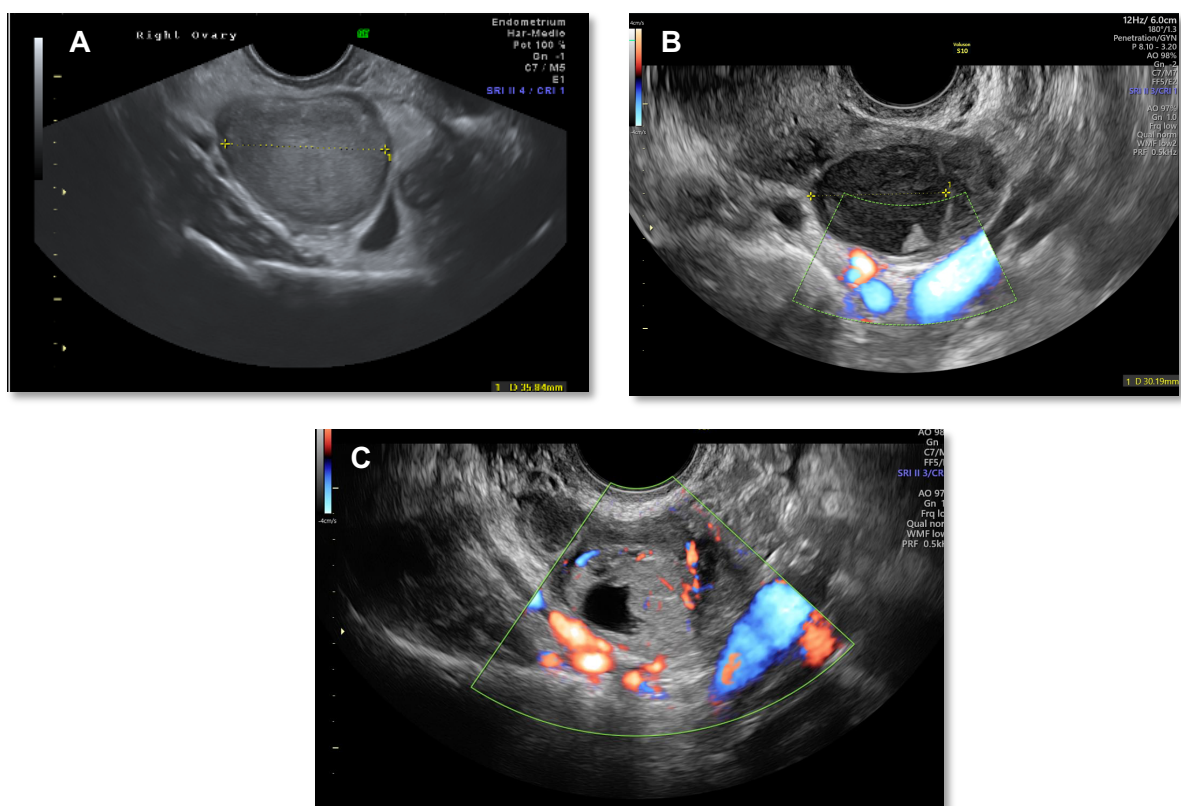


Figura 7. Imatges ecogràfiques corresponents a lesions/tumoracions ovàriques.

Imatge A correspon a endometrioma típic. Imatge B correspon a endometrioma atípic. Imatge C correspon a carcinoma cèl·lules clares. (Font: Original del grup)

Un cop valorats úter i annexes, cal valorar el que s'anomena "soft markers". Inclouen la presència d'adherències entre estructures pelvianes, punts dolorosos durant

l'exploració, i la presència de líquid lliure tabicat a fons de sac de Douglas (que correspondria a una síndrome adherencial). El tercer pas és la valoració de la presència del "*sliding sign*": consisteix en valorar la mobilitat entre úter i vagina respecte la bufeta o compartiment anterior (*sliding sign* anterior), i respecte el recto-sigma o compartiment posterior (*sliding sign* posterior) (41). Finalment, el quart pas és el que més entrenament requereix, doncs consisteix en identificar aquelles lesions compatibles amb endometriosi profunda en els diferents compartiments pelvians; anterior que correspondria a bufeta i plica vesicouterina; i posterior, a recte, sigma, fons de sac de Douglas, torus uterí, lligament úter-sacres, parametris, fòrnix vaginal i tabic rectovaginal (Figura 8 i Figura 9). Els nòduls d'endometriosi es visualitzen com a lesions hipoecoiques, espiculades, pràcticament no vascularitzades en l'estudi Doppler. A més, l'ecografia permet identificar-los, mesurar-los i localitzar-los de forma detallada. Per exemple, en el cas dels nòduls de recto-sigma, es pot descriure el percentatge de circumferència intestinal afectada, l'afectació de les diferents capes de la paret intestinal, i la distància del nòdul al marge anal (Figura 10). Les diferents capes de la paret intestinal poden visualitzar-se a nivell ecogràfic: la serosa és una fina làmina hiperecoica, la muscular pròpia, en canvi, és pràcticament anecoica i té un gruix de 2-3 mm; la submucosa és hiperecoica i la mucosa és una fina capa hipoecoica.

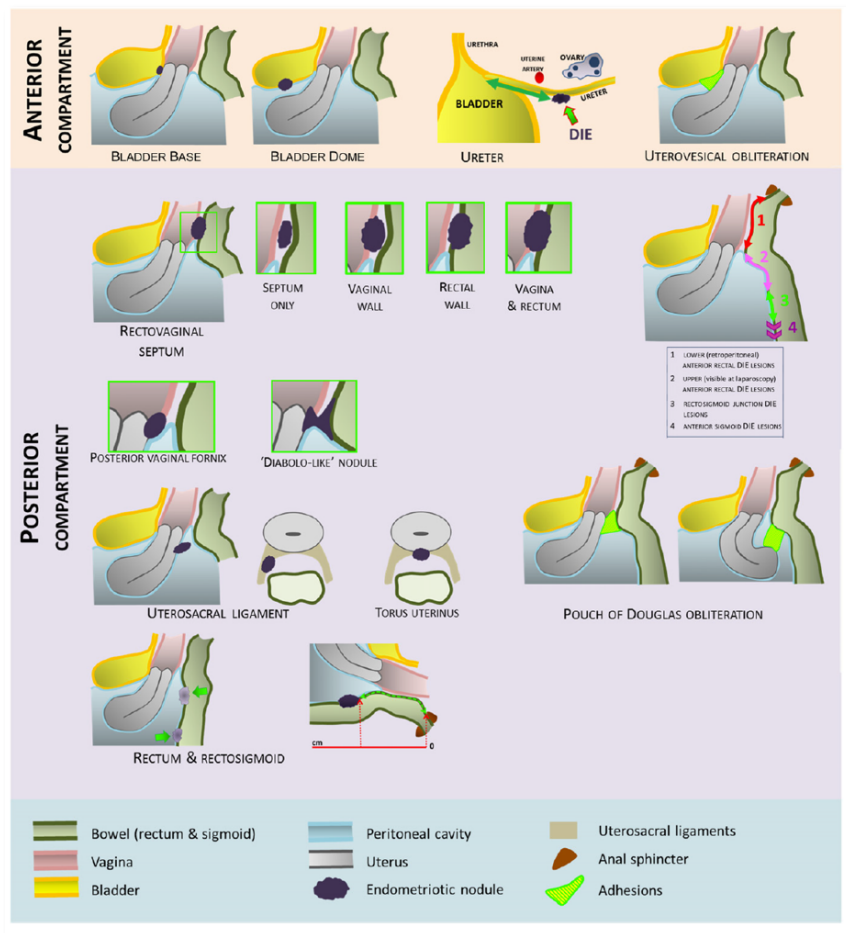


Figura 8. Localitzacions de les lesions d'endometriosi profunda. (Font: Guerriero S, *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2016)

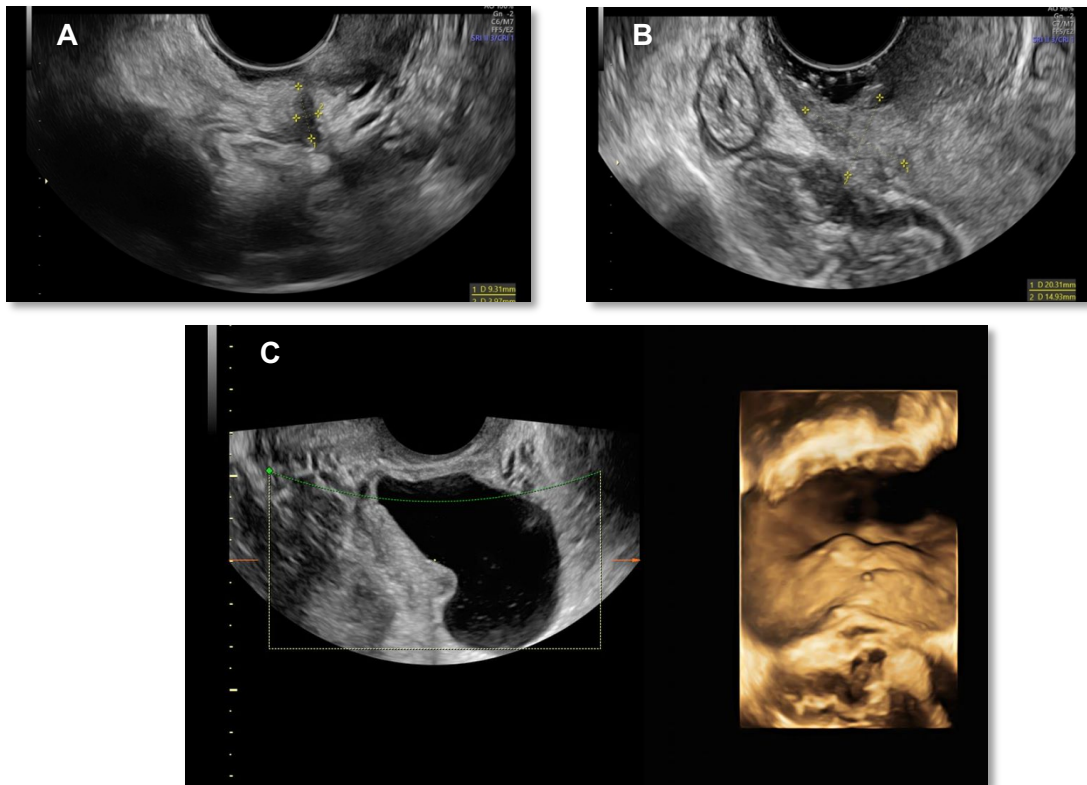


Figura 9. Diferents localitzacions de nòduls d'endometriosis profunda. Imatge A lesió a nivell de lligament uterosacre. Imatge B lesió a nivell de fòrnix vaginal. Imatge C lesió a nivell de paret vesical i reconstrucció 3D visualitzant la mucosa vesical.

(Font: Original del grup)

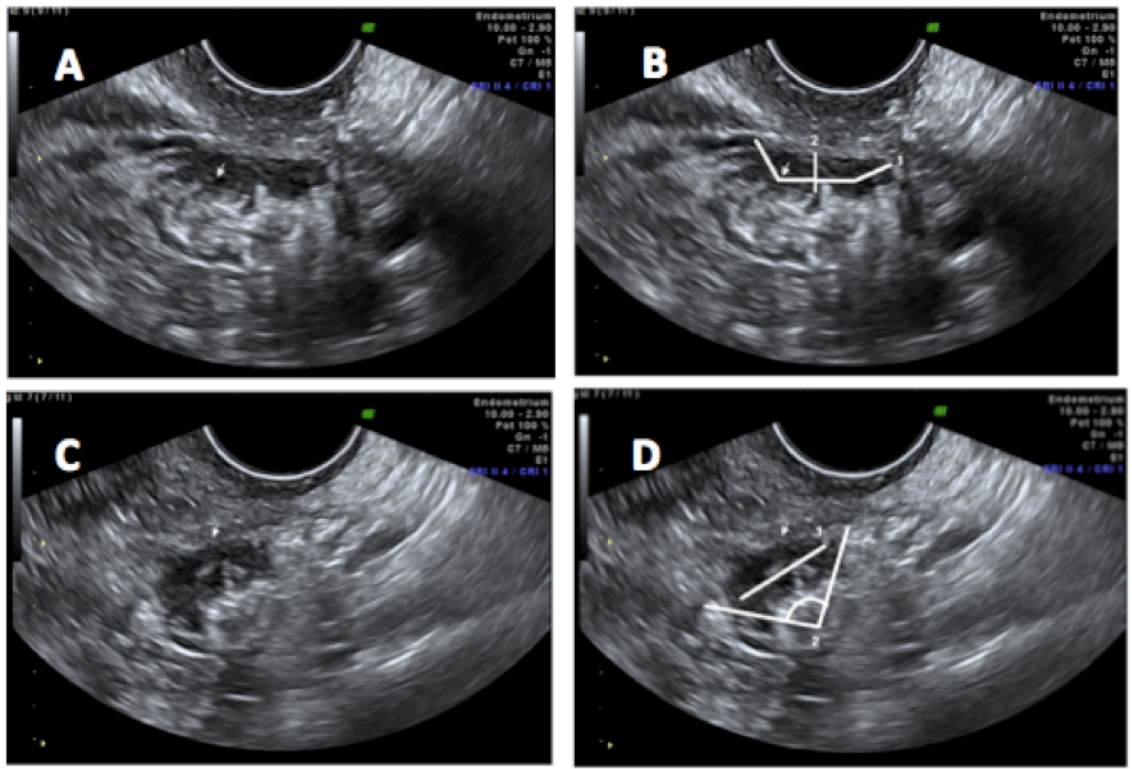


Figura 10. Localització i mesura del nòdul d'endometriosis sobre la paret rectal. Imatge A i B identificació i mesura del nòdul en el pla longitudinal. C i D mesura del nòdul en el pla transversal i percentatge d'afectació de la circumferència intestinal.

(Font: Original del grup)

És important completar l'exploració amb la realització d'una ecografia abdominal per descartar la dilatació de les pelvis renals secundària a una afectació i estenosi ureteral per un nòdul d'endometriosis a nivell de la pelvis o bé per compressió extrínseca per un endometrioma gegant o úter amb miomes i/o adenomiosi.

Aquesta aproximació al diagnòstic ecogràfic de l'endometriosis i, especialment, a l'endometriosis intestinal, és un dels principals pilars de la present tesi doctoral.

S'han descrit a la literatura diferents aproximacions per millorar la rendibilitat ecogràfica en la detecció de lesions d'endometriosis. Si ens centrem en l'endometriosis intestinal, el gas i el contingut intestinal poden dificultar la valoració precisa i específica de la paret intestinal per la interferència d'aquests amb la pròpia tecnologia dels ultrasons. Diferents grups han descrit diferents tècniques per intentar millorar aquest obstacle. Hi ha grups que utilitzen contrast aquós que s'instil·la a nivell rectal en el moment de l'ecografia; d'altres, instil·lació de sèrum fisiològic; i, finalment, altres grups descriuen l'ús d'una preparació intestinal prèvia. Aquest intent per millorar la descripció d'aquests nòduls intestinals està clarament relacionat en poder oferir la millor estadificació prequirúrgica, per poder planificar millor la cirurgia, així com poder controlar les lesions descrites i la resposta que presenten als diferents tractaments mèdics, tractaments de reproducció assistida i durant o després d'una gestació.

La preparació intestinal prèvia a la realització de l'ecografia i la millora que aporta en l'avaluació del recto-sigma és un dels altres pilars d'aquesta tesi doctoral.

4.2.- Ressonància magnètica

La ressonància magnètica té també el seu paper en el diagnòstic de l'endometriosis. A diferència de l'ecografia transvaginal, permet una valoració completa de tota la pelvis i de les àrees difícilment accessibles per l'ecografia. Permet valorar la pelvis quan no és accessible per presència d'endometriomes gegants, quan se sospita una afectació extrapelviana (vàlvula ileocecal, diafragma, apèndix) o quan no és possible realitzar l'exploració amb ecografia transvaginal.

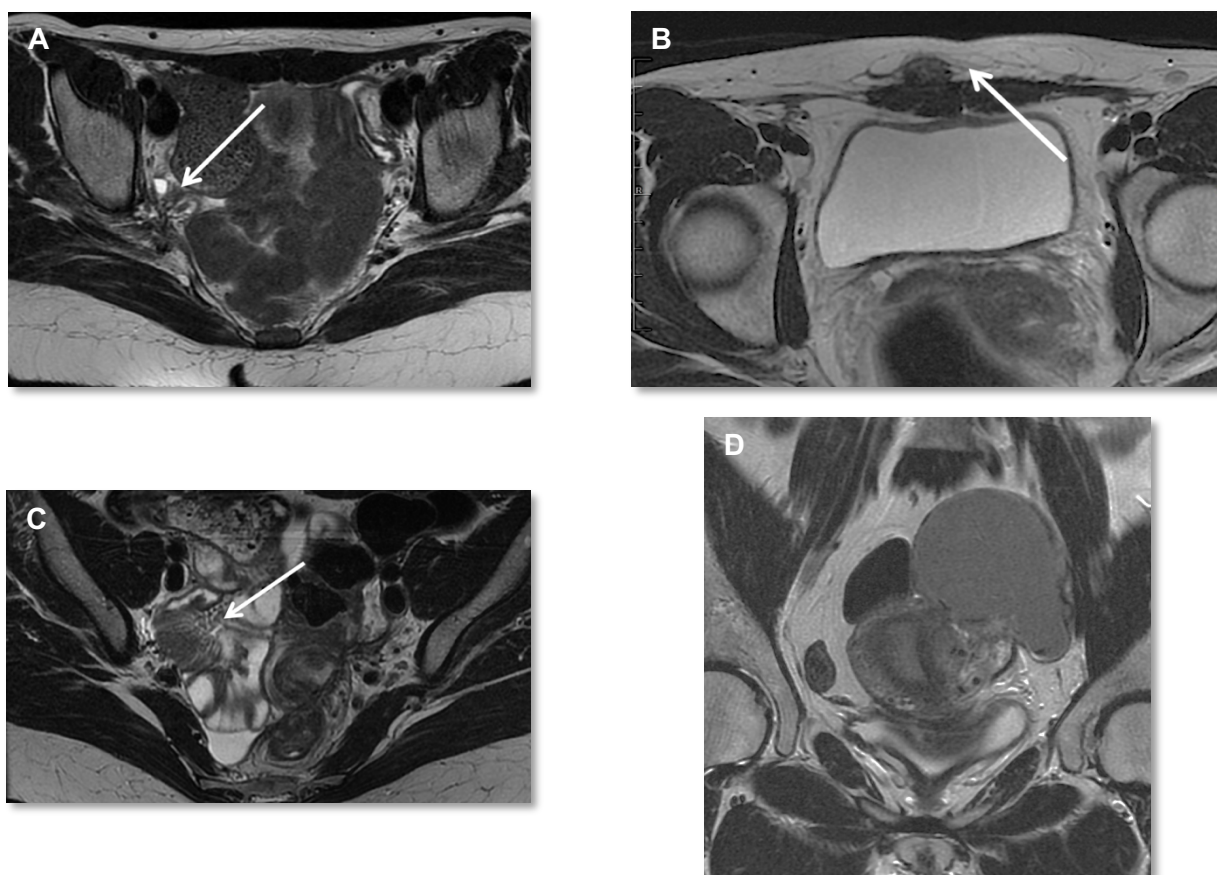


Figura 11. Localitzacions on la RMN complementa l'ecografia transvaginal. Imatge A nòdul d'endometriosi sobre arrels nervi ciàtic. Imatge B nòdul d'endometriosi a la paret abdominal. Imatge C nòdul d'endometriosi a ileon terminal. Imatge D gran distorsió anatòmica. (Font: Original del grup)

La sensibilitat i especificitat d'ambdues proves pel diagnosi de l'endometriosi profunda és bastant similar; 91% i 98% per l'ecografia (31) i 84% i 97 per a la ressonància magnètica (42). Malgrat tot, la seva rendibilitat diagnòstica no és la mateixa en funció de la localització de les lesions. Així, tal i com es veu en la Figura 7, l'ecografia presenta una precisió més alta respecte la ressonància magnètica en la

bufeta, recto-sigma, vagina i tabic rectovaginal, així com en la valoració de marcadors dinàmics com és el *sliding sign* posterior i els “*soft markers*”.

TABLE 3: Cross tabulation of study results.

Compartment	Areas investigated for DE	Index tests	TP (%)	FP (%)	TN (%)	FN (%)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	Accuracy (95% CI)	p-value
Anterior compartment	Bladder	TVS	8 (16.3%)	0 (0.0%)	40 (81.6%)	1 (2%)	0.89 (0.52-1.00)	1.00 (0.91-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	0.98 (0.86-1.00)	Infinity	0.11 (0.02-0.71)	0.98 (0.89-1.00)	0.25
		MRI	9 (18.3%)	2 (4.1%)	38 (77.6%)	0 (0.0%)	1.00 (0.66-1.00)	0.95 (0.83-0.99)	0.82 (0.54-0.95)	1.00 (1.00-1.00)	20 (5.1-77.2)	0.00	0.96 (0.86-0.99)	
	Ureteric obstruction by DE	TVS/TAS	5 (10.2%)	0 (0.0%)	44 (89.8%)	0 (0.0%)	1.00 (0.48-1.0)	1.00 (0.92-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	Infinity	0.00	1.00 (0.93-1.00)	1.000
		MRI	5 (10.2%)	0 (0.0%)	44 (89.8%)	0 (0.0%)	1.00 (0.48-1.0)	1.00 (0.92-1.0)	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	Infinity	0.00	1.00 (0.93-1.00)	
Posterior compartment	USL [‡]	TVS	25 (51%)	5 (10.2%)	10 (20.4%)	9 (18.3%)	0.74 (0.56-0.87)	0.67 (0.38-0.88)	0.83 (0.70-0.91)	0.53 (0.36-0.68)	2.21 (1.05-4.64)	0.40 (0.20-0.77)	0.71 (0.57-0.83)	0.039
		MRI	32 (65.3%)	6 (12.2%)	9 (18.3%)	2 (4.1%)	0.94 (0.80-0.99)	0.60 (0.32-0.84)	0.84 (0.74-0.91)	0.82 (0.52-0.95)	2.35 (1.26-4.40)	0.10 (0.02-0.40)	0.84 (0.70-0.93)	
	Right USL	TVS	10 (20.4%)	5 (10.2%)	26 (53%)	8 (16.3%)	0.56 (0.31-0.78)	0.84 (0.66-0.95)	0.67 (0.45-0.83)	0.76 (0.65-0.85)	3.44 (1.40-8.50)	0.53 (0.31-0.91)	0.73 (0.59-0.85)	0.001
		MRI	17 (34.7%)	11 (22.4%)	20 (40.8%)	1 (2%)	0.94 (0.73-1.00)	0.65 (0.45-0.81)	0.61 (0.49-0.72)	0.95 (0.75-0.99)	2.66 (1.63-4.33)	0.09 (0.01-0.59)	0.76 (0.61-0.87)	
	Left USL	TVS	21 (42.9%)	0 (0.0%)	23 (46.9%)	5 (10.2%)	0.81 (0.61-0.93)	1.00 (0.85-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	0.82 (0.68-0.91)	0.00	0.19 (0.09-0.42)	0.90 (0.78-0.97)	0.220
		MRI	23 (46.9%)	2 (4.1%)	21 (42.9%)	3 (6.1%)	0.88 (0.70-0.98)	0.91 (0.72-0.99)	0.92 (0.75-0.98)	0.88 (0.71-0.95)	10.17 (2.69-38.52)	0.13 (0.04-0.37)	0.90 (0.78-0.97)	
	Upper rectum	TVS	10 (20.4%)	0 (0.0%)	39 (79.6%)	0 (0.0%)	1.00 (0.69-1.00)	1.00 (0.91-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	Infinity	0.00	1.00 (0.93-1.00)	1.000
		MRI	10 (20.4%)	0 (0.0%)	39 (79.6%)	0 (0.0%)	1.00 (0.66-0.89)	1.00 (0.91-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	Infinity	0.00	1.00 (0.93-1.00)	
	Rectosigmoid	TVS	16 (32.7%)	5 (10.2%)	27 (55.1%)	1 (2%)	0.94 (0.71-1.00)	0.84 (0.67-0.95)	0.76 (0.59-0.88)	0.96 (0.80-0.99)	6.20 (2.67-13.59)	0.07 (0.01-0.47)	0.88 (0.75-0.95)	1.000
		MRI	16 (32.7%)	5 (10.2%)	27 (55.1%)	1 (2%)	0.94 (0.71-1.00)	0.84 (0.67-0.95)	0.76 (0.59-0.88)	0.96 (0.80-0.99)	6.20 (2.67-13.59)	0.07 (0.01-0.47)	0.88 (0.75-0.95)	
	RVS	TVS	4 (8.2%)	0 (0.0%)	43 (87.8%)	2 (4.1%)	0.67 (0.22-0.96)	1.00 (0.92-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	0.96 (0.87-0.98)	Infinity	0.33 (0.11-1.03)	0.96 (0.86-1.00)	0.125
		MRI	5 (10.2%)	3 (6.1%)	40 (81.6%)	1 (2%)	0.83 (0.36-1.00)	0.93 (0.81-0.99)	0.63 (0.35-0.84)	0.98 (0.87-1.00)	11.9 (3.79-37.67)	0.18 (0.03-1.07)	0.92 (0.80-0.98)	
Vagina	TVS	6 (12.2%)	0 (0.0%)	38 (77.6%)	5 (10.2%)	0.55 (0.23-0.83)	1.00 (0.91-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	0.88 (0.80)	Infinity	0.45 (0.24-0.87)	0.90 (0.78-0.97)	0.688	
	MRI	8 (16.3%)	2 (4.1%)	36 (73.5%)	3 (6.1%)	0.73 (0.39-0.94)	0.95 (0.82-0.99)	0.80 (0.50-0.94)	0.9231 (0.82-0.97)	13.82 (3.42-55.9)	0.29 (0.11-0.76)	0.90 (0.78-0.97)		
POD obliteration	TVS	35 (71.5%)	1 (2%)	8 (16.3%)	5 (10.2%)	0.88 (0.73-0.96)	0.89 (0.52-1.00)	0.97 (0.85-1.00)	0.62 (0.41-0.79)	7.87 (1.24-50.16)	0.14 (0.06-0.33)	0.88 (0.75-0.95)	0.040	
	MRI	23 (46.9%)	5 (10.2%)	4 (8.2%)	17 (34.7%)	0.58 (0.41-0.73)	0.44 (0.14-0.79)	0.82 (0.71-0.90)	0.19 (0.09-0.35)	1.03 (0.54-1.97)	0.96 (0.42-2.16)	0.55 (0.40-0.69)		

Figura 12. Sensibilitat i especificitat de l'ecografia transvaginal i la ressonància magnètica en les diferents localitzacions d'endometriosis profunda. (Font: *Indrielle-Kelly*

T. BioMed Research International. 2020)

4.3.- Altres proves complementàries

Al llarg dels anys s'han utilitzat altres proves d'imatge, algunes d'elles actualment en desús donada l'alta sensibilitat i especificitat de l'ecografia transvaginal.

- Cistoscòpia: es pot utilitzar per valorar els nòduls d'endometriosis a nivell vesical. L'inconvenient d'aquesta prova és que només és capaç de visualitzar els nòduls que infiltren la mucosa vesical i no visualitza aquells que infiltren la

serosa o el detrusor de forma parcial. Recentment, s'ha descrit que l'ecografia transvaginal és capaç d'identificar la infiltració del nòdul a nivell de la paret vesical així com predir les troballes cistoscòpiques amb alta precisió. En casos on ecogràficament la infiltració del detrusor és parcial, la cistoscòpia és normal. Per tant, l'ecografia transvaginal permet definir i mapejar de manera més precisa els nòduls a nivell vesical (43).

- Renograma: prova que permet determinar com es distribueix la funció renal entre els dos ronyons quan hi ha una hidronefrosi per sospita d'atrapament ureteral o compressió de l'urèter per òrgans pelvians (úter adenomiòtic, endometrioma gegant). Quan la funció és inferior al 20%, el dany renal és irreversible.
- Ecoendoscòpia transrectal: es va descriure inicialment pel diagnosi del càncer rectal, però s'ha utilitzat per visualitzar i descriure nòduls d'endometriosi a nivell de recte. És una prova invasiva que requereix de sedació i la seva reproductibilitat i accessibilitat és baixa. Els estudis que comparen aquesta prova amb l'ecografia transvaginal, descriuen que tenen una capacitat de diagnosi similar, però la seva precisió en la mesura del nòdul és menor. Per tant, donades les característiques de la prova, ha quedat totalment substituïda per l'ecografia transvaginal (44).
- Colonoscòpia: no s'utilitza de manera rutinària en el diagnosi de l'endometriosi perquè permet valorar la mucosa rectal i intestinal; i només es visualitzaran aquells nòduls que afectin la totalitat de la paret intestinal, fins a la mucosa de l'intestí. La gran majoria de lesions intestinals infiltren fins a la muscular pròpia o submucosa i, no es visualitzaran en la colonoscòpia.

- ColonoTAC o colonoscòpia virtual: per poder realitzar aquesta prova, la pacient ha de realitzar una preparació intestinal completa i, el dia previ a la prova ha d'ingerir contrast oral. El dia de la prova s'injecta, a través del recte, aire o CO₂. A continuació, s'adquireixen mitjançant un TAC multidetector d'altra precisió, les imatges que es valoraran en 2D i en reconstrucció 3D. Aquesta prova no permet valorar la presència de nòduls a nivell de tot el colon, sinó només en el recto-sigma. Donat que suposa una preparació prèvia així com una exposició a la radiació, no s'utilitza com a primera línia en el diagnosi de l'endometriosi a nivell de recto-sigma (44).

4.4.- Endometriosi i càncer d'ovari: diagnosi diferencial

S'ha demostrat en diversos estudis la relació entre endometriosi i càncer d'ovari. Entre el 0.5 i 1% de les pacients amb endometriosi presentaran un càncer d'ovari (45), i el risc relatiu de desenvolupar un càncer d'ovari en aquestes pacients és de 1.42 (19).

És, doncs, de vital importància saber diferenciar l'endometriosi de l'EAO, no només per l'impacte que té en la vida de la dona, sinó també per poder iniciar un tractament precoç del càncer i, millorar així, la supervivència d'aquestes pacients. Les tècniques d'imatge, ja sigui l'ecografia transvaginal o la ressonància magnètica, són el *Gold Standard* en el diagnòstic de la patologia annexial. El grup d'estudi internacional dels tumors d'ovari (*International Ovarian Tumour Analysis*) va consensuar uns criteris ecogràfics (*Simple Rules*) per diferenciar les tumoracions malignes de les benignes (Figura 13). Ara bé, tal i com es veu en la Figura 14, hi ha un grup de tumoracions annexials que es classifiquen com a indeterminades (*inconclusive*), i poden arribar a ser el 25% d'aquestes (46).

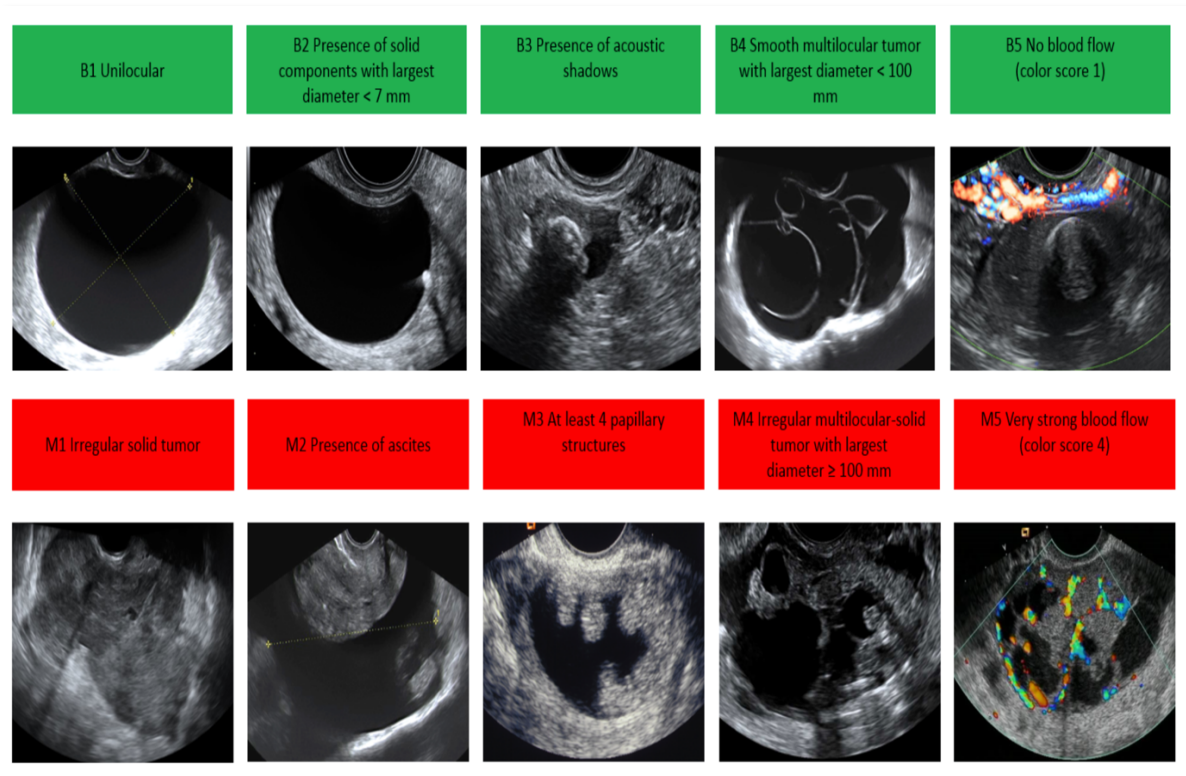


Figura 13. Imatges ecogràfiques que representen els criteris ecogràfics que defineixen les *Simple Rules* descrites pel IOTA. (Font: Adaptat del www.iotagroup.org)

Ultrasonic features	Predictive value
For predicting a malignant tumour (M features)	
M1—Irregular solid tumour	96 (88 to 98); 64/67
M2—Presence of ascites	97 (93 to 99); 157/162
M3—At least four papillary structures	88 (80 to 93); 75/85
M4—Irregular multilocular solid tumour with largest diameter ≥ 100 mm	84 (77 to 90); 103/122
M5—Very strong blood flow (colour score 4)	88 (82 to 92); 131/149
At least one M feature	87 (84 to 90); 340/389
For predicting a benign tumour (B features)	
B1—Unilocular	99 (98 to 99); 673/681
B2—Presence of solid components, of which largest solid component has largest diameter < 7 mm	100 (90 to 100); 33/33
B3—Presence of acoustic shadows	95 (92 to 97); 223/234
B4—Smooth multilocular tumour with largest diameter < 100 mm	99 (97 to 100); 190/191
B5—No blood flow (colour score 1)	98 (96 to 99); 615/629
At least one B feature	97 (96 to 98); 1083/1112

Rule 1: If one or more M features are present in absence of B feature, mass is classified as malignant.

Rule 2: If one or more B features are present in absence of M feature, mass is classified as benign.

Rule 3: If both M features and B features are present, or if no B or M features are present, result is inconclusive and second stage test is recommended.

Figure 14. Simple Rules descrites pel IOTA. (Font: Adaptat de Timmerman B, *British Medical Journal*)

Els marcadors tumorals han demostrat jugar un paper en el diagnòstic, maneig i seguiment del càncer d'ovari. El biomarcador CA125, descrit per primera vegada als anys 80, és una glicoproteïna de mucina produïda per el gen MUC16, associada a la membrana cel·lular. Aquest biomarcador, que no s'expressa en l'ovari normal, sí sol estar elevat en el càncer d'ovari, però també pot estar-ho en altres condicions benignes o fisiològiques, com per exemple en la menstruació, gestació, malalties inflamatòries a nivell del peritoneu o l'endometriosis (47). Considerant doncs que l'endometriosis pot elevar falsament el CA125, s'han descrit altres marcadors tumorals amb una especificitat més alta que el CA125 per detectar malignitat a nivell ovàric. Un d'aquests marcadors és el HE4, que presenta una especificitat elevada (0.93 vs 0.75) (48). El HE4 és una glicoproteïna que pertany a la família de les proteïnes WFDC2.

És un biomarcador els nivells del qual no es veu alterat pel cicle menstrual, els tractaments hormonals o l'endometriosis (49), convertint el HE4 com a un potencial biomarcador en el diagnòstic de malignitat ovàrica en pacients amb endometriosis.

Un dels altres pilars fonamentals d'aquesta tesi doctoral és el paper dels biomarcadors en l'endometriosis quan no es pot descartar malignitat mitjançant l'ecografia.

S'han descrit també múltiples algorismes diagnòstics que combinen diversos marcadors per augmentar la sensibilitat i especificitat individual de cada un d'ells. Un dels més utilitzats és l'algoritme ROMA, que inclou CA125, HE4 i l'estat menopàusic de la pacient (50). Tot i que els estudis inicials d'aquest algoritme eren prometedors, en estudis posteriors de validació es van mostrar algunes limitacions, com per exemple una sensibilitat baixa en dones premenopàusiques (66%) (51) o bé una sensibilitat igual a la que presenta el HE4 per si sol (52). Un altre algoritme descrit recentment és l'ADNEX, on a més dels marcadors tumorals (CA125) s'inclouen també paràmetres ecogràfics i dades clíniques (53).

5.- TRACTAMENT ENDOMETRIOSI

L'endometriosis és una malaltia inflamatòria crònica que requereix de tractament i seguiment durant tota la vida de la pacient fins arribar a la menopausa. Les tres opcions terapèutiques que existeixen actualment pel maneig d'aquesta malaltia són el tractament mèdic, el tractament quirúrgic i les tècniques de reproducció assistida. Pel que fa al tractament mèdic, es pot dividir en dos grans grups: el tractament

hormonal i el no hormonal (54). L'objectiu del tractament hormonal és eliminar els cicles hormonals, aconseguint que no es produeixi l'ovulació ni la menstruació i, per tant, reduint la cascada inflamatòria i els símptomes de la pacient. El tractament, però, no és curatiu en sí mateix, doncs les lesions endometriòsiques persisteixen. El problema principal d'aquests tractaments és que no es poden indicar en pacients que tenen desig gestacional. A més, són efectius només en el 70-80% de les pacients (55), i altres pacients no els toleren degut als efectes secundaris (alteracions en esfera emocional, disminució de la libido, alteracions vasculares, vòmits/nàusees, alteracions dèrmiques, etc).

La cirurgia és una altra opció terapèutica ja que pot ser efectiva tant a nivell de control del dolor com de l'esterilitat. Hi ha dos tipus d'aproximació quirúrgica. Per una banda, existeix la cirurgia conservadora, que consisteix en extirpar tots els focus d'endometriosi preservant l'úter i/o els ovaris. Per l'altra, la cirurgia radical, on a més d'extirpar tots els focus d'endometriosi, s'associa la histerectomia i/o l'annexectomia bilateral. Existeixen tres tècniques per tractar l'endometriosi a nivell intestinal: *shaving* intestinal, resecció discoide o resecció segmentària. La primera consisteix en l'exèresi del nòdul sense entrar a la llum intestinal, en alguns casos requereix de punts de reforç a nivell de la paret intestinal i es realitza quan hi ha afectació de la serosa intestinal i/o muscular pròpia, en nòduls de no més de 35 mm. La resecció discoide es contempla en casos on el nòdul és inferior a 35 mm, hi ha, com a mínim, afectació de la muscular pròpia, la distància al marge anal és inferior a 12 cm i ocupa menys del 30% de la circumferència intestinal. Finalment, la resecció segmentària es contempla en nòduls de més de 35 mm, amb una afectació superior al 30% de la circumferència, a més de 12 cm del marge anal així com la presència de malaltia

multifocal i multicèntrica (56). Per tant, la precisió diagnòstica a nivell permet planificar de manera molt més específica la tècnica quirúrgica a realitzar.

Malgrat que la cirurgia és un dels pilars del tractament de l'endometriosis, presenta algunes limitacions. És cert que extirpa els focus d'endometriosis, però no tracta la causa subjacent de la malaltia. A més, s'han reportat taxes altes de recidiva (fins a un 43% (57)). No obstant, la majoria d'aquestes es deuen a persistència dels focus, és a dir, que no s'han extirpat en la cirurgia, i no a una recidiva com a tal (58). De fet, és molt important l'estudi preoperatori per poder identificar tots els focus d'endometriosis i, així poder planificar bé la cirurgia, assegurant l'extirpació dels mateixos.

Poder identificar amb la màxima exactitud les localitzacions dels diferents focus d'endometriosis, sobretot l'endometriosis profunda sobre la paret del recto-sigma, i aconseguir un mapeig correcte, forma part de la present tesi doctoral.

6.- RELLEVÀNCIA i JUSTIFICACIÓ de la TESI

La millora en el diagnòstic de l'endometriosis és el tema d'estudi de la present Tesi Doctoral. L'endometriosis és una malaltia molt freqüent, doncs fins a un 10% de les dones en edat fèrtil poden desenvolupar-la, i que presenta un gran impacte social i econòmic en els països.

És una malaltia crònica, de la que es coneix poc sobre la seva fisiopatologia i el seu diagnòstic. Actualment, i en funció del país, poden passar més de 7 anys des que la dona inicia els símptomes fins que s'estableix el diagnòstic.

L'ecografia transvaginal juga un paper clau en el diagnòstic de la malaltia, així com en el mapeig de la pelvis per poder identificar on es localitzen els focus d'endometriosi. Per tal de millorar els resultats d'aquesta tècnica d'imatge, s'han descrit diferents procediments. Concretament, per augmentar la capacitat de detecció dels nòduls a recto-sigma, s'ha utilitzat la preparació intestinal prèvia a la prova, ja sigui per planificar correctament el tractament quirúrgic, assegurant l'excisió de totes les lesions (Estudi 1); o bé per fer un seguiment en aquelles pacients sense indicació quirúrgica, que estan seguint un tractament mèdic o de fertilitat (Estudi 2).

Finalment, les pacients amb endometriosi tenen un risc més elevat de presentar un càncer d'ovari. Les proves d'imatge, de nou, tenen un paper important en establir el diagnòstic diferencial entre malignitat i benignitat, però, malgrat tot, hi ha un grup de tumoracions annexials que no podran classificar-se només per proves d'imatge. És en aquest grup de pacients, amb ecografia no concloent, on els biomarcadors ajuden al diagnosi (Estudi 3).

De tot el que s'ha exposat fins aquí, es clarifica la hipòtesi de treball i es desprèn la intencionalitat i objectius d'aquesta Tesi Doctoral, tal i com s'exposa a continuació.

HIPÒTESIS

Amb el plantejament d'intentar optimitzar l'ecografia transvaginal en el diagnòstic de l'endometriosi, aquesta tesi doctoral es planteja d'acord amb les següents hipòtesis:

1.- El diagnòstic ecogràfic de l'endometriosi profunda a recto-sigma millora utilitzant la preparació intestinal prèvia a la realització de la prova per poder tenir un mapeig més precís en les pacients amb indicació de tractament quirúrgic. Les troballes ecogràfiques es poden confirmar durant la mateixa cirurgia (Estudi 1). En les pacients on no es requereix de tractament quirúrgic, permet fer un seguiment més detallat durant el tractament mèdic i/o de fertilitat (Estudi 2).

2.- En pacients amb troballes indeterminades en l'ecografia transvaginal, el marcador tumoral HE4 a nivell de circulació perifèrica, pot ajudar a diferenciar l'endometriosi del càncer d'ovari (Estudi 3.)

OBJECTIUS

Objectiu principal

Comparar la precisió de l'ecografia transvaginal amb i sense preparació intestinal en el diagnòstic dels nòduls d'endometriosis a recto-sigma així com analitzar quin biomarcador (HE4 vs CA125) és més útil per diferenciar benignitat de malignitat en els pocs casos de troballes ecogràfiques indeterminades.

Objectius secundaris

- Comparar la precisió de l'ecografia transvaginal amb i sense preparació intestinal en pacients que se sotmeten a cirurgia per endometriosis, comparant les troballes ecogràfiques amb les quirúrgiques. (Estudi 1)
- Comparar la precisió de l'ecografia transvaginal amb i sense preparació intestinal en pacients que segueixen un tractament conservador (no quirúrgic) per endometriosis. (Estudi 2)
- Valorar la tolerància de les pacients a la preparació intestinal. (Estudi 2)
- Identificar si el biomarcador en circulació perifèrica HE4 és superior al CA125 en diferenciar l'endometriosis del càncer d'ovari quan els resultats de l'estudi ecogràfic són indeterminats. (Estudi 3)

MATERIAL I MÈTODES I RESULTATS

Tant el disseny de l'estudi com la metodologia utilitzada es descriu i detalla en els apartats de "*Materials and Methods*" de cada un dels articles que formen el cos doctrinal de la present Tesi Doctoral.

A continuació, s'inclouen els estudis tal i com han estat acceptats per a la publicació en la literatura científica.

ARTICLE 1

“Bowel Preparation Improves the Accuracy of Transvaginal Ultrasound in the Diagnosis of Rectosigmoid Deep Infiltrating Endometriosis: A Prospective Study.”

Cristina ROS, Maria José MARTINEZ-SERRANO, Mariona RIUS, Mauricio Simoes ABRAO, Jordina MUNRÓS, María Ángeles MARTINEZ-ZAMORA, Meritxell GRACIA, Francisco CARMONA.

Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2017 Nov-Dec;24(7):1145-1151
Impact Factor 3.107. Quartil: 1r Obstetrics & Gynecology



Original Article

Bowel Preparation Improves the Accuracy of Transvaginal Ultrasound in the Diagnosis of Rectosigmoid Deep Infiltrating Endometriosis: A Prospective Study

Cristina Ros, MD, PhD, María José Martínez-Serrano, MD, Mariona Rius, MD, Mauricio Simoes Abrao, MD, PhD, Jordina Munrós, MD, Ma Ángeles Martínez-Zamora, MD, PhD, Meritxell Gracia, MD, and Francisco Carmona, MD, PhD

From the Endometriosis Unit, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain (Drs. Ros, Martínez-Serrano, Rius, Munrós, Martínez-Zamora, Gracia, and Carmona), and Department of Obstetrics and Gynaecology, Sao Paulo University, Sao Paulo, Brazil (Dr. Abrao).

ABSTRACT **Study Objective:** To compare the accuracy of transvaginal ultrasound (TVUS) with and without bowel preparation (BP) to detect and describe intestinal nodules of deep infiltrating endometriosis (DIE) with laparoscopic findings.

Design: A prospective study of paired data (Canadian Task Force classification II.1).

Setting: A tertiary university hospital from November 2014 to November 2015.

Patients: A cohort of women awaiting surgery for endometriosis.

Interventions: The wall of the rectum and the lower sigmoid colon of the patients were evaluated by 2 TVUSs: the first ultrasound was performed without previous BP, and the second was done after a 3-day low-residue diet and two 250-mL enemas 12 hours and 3 hours before TVUS.

Measurements and Main Results: The presence or absence of rectosigmoid nodules visualized by TVUS with and without BP was compared with laparoscopic results. Forty patients with a mean age of 36.8 ± 5.0 years were included in the study. By comparing the surgical findings histologically confirmed (the presence or absence of bowel nodules and localization) with those of the 2 TVUSs with and without BP, the sensitivity, specificity, and Cohen kappa were 100%, 96%, and 0.95 and 73%, 88%, and 0.61, respectively. Laparoscopy showed that up to 37.5% of patients (15/40) presented bowel involvement. Variables were clearly more evaluable with than without BP.

Conclusion: TVUS with BP has a higher accuracy than TVUS without BP. BP allows and facilitates the detection of more rectal nodules of DIE in patients with suspected endometriosis and surgical criteria. Journal of Minimally Invasive Gynecology (2017) 24, 1145–1151 © 2017 AAGL. All rights reserved.

Keywords: Bowel endometriosis; Bowel preparation; Deep infiltrating endometriosis; Pelvic pain; Transvaginal ultrasound

Endometriosis may affect the rectosigmoid in 9% to 22% of all women with proven endometriosis [1]. Bowel endometriosis is believed to be the cause of chronic pelvic pain and other gastrointestinal symptoms, including dyschezia, hematochezia, diarrhea, and constipation [2,3]. This type of endometriosis can only be suspected in 40% to 68% of the cases

by physical examination [4,5]. Even during laparoscopy, gynecologists might miss deep infiltrating endometriosis (DIE) nodules infiltrating the rectum [6]. Therefore, a precise preoperative workup with imaging methods is mandatory to decide the most adequate surgical approach and to inform the patient about the possible risk of complications [7].

Several imaging techniques have been used to diagnose DIE nodules with rectal involvement, including transvaginal ultrasound (TVUS) [7–9], transrectal ultrasonography [10,11], endoscopic transrectal ultrasonography [4,12], magnetic resonance imaging [7,13], barium enema [14], and multislice computed tomographic imaging [15]. The accuracy of these techniques depends on the experience of the operator and the

The authors declare that they have no conflict of interest.

Corresponding author: Cristina Ros, MD, PhD, Endometriosis Unit, Gynecology, ICGON, Hospital Clinic, Villarroel 370, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: cros@clinic.ub.es

Submitted March 24, 2017. Accepted for publication June 27, 2017.

Available at www.sciencedirect.com and www.jmig.org

1553-4650/\$ — see front matter © 2017 AAGL. All rights reserved.
<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.06.024>

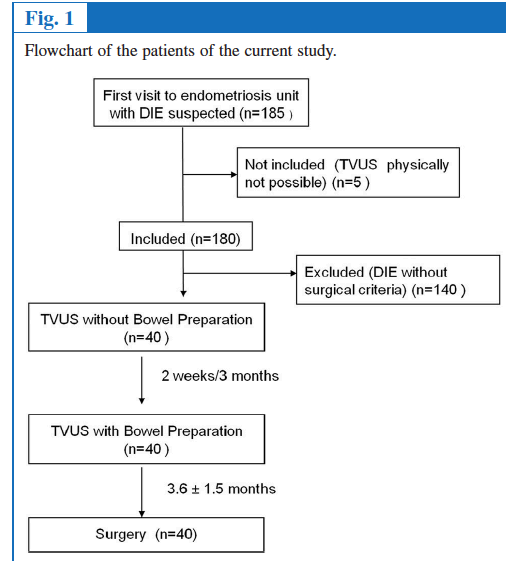
quality of the equipment [14], with the accessibility and cost-effectiveness varying according to the center.

TVUS offers important advantages compared with other imaging methods; it is a noninvasive technique without radiation, it is cost-effective, anesthesia is not required, gynecologists and radiologists are familiar with the technique, it is well accepted by patients, and it presents excellent diagnostic accuracy [9]. It is currently considered the first-line imaging procedure in women with suspected endometriosis [8,16,17]. Some authors have proposed the use of bowel preparation (BP) [18–20], water contrast in the rectal lumen [21], saline solution [22], or gel in the vagina [23] before TVUS to improve the accuracy of the study. Nevertheless, few data are currently available about the role of these substances in the diagnosis of intestinal DIE. To our knowledge, there are no prospective studies comparing TVUS with and without BP in the diagnosis of bowel endometriosis.

Therefore, the main objective of the present study was to evaluate the usefulness of BP before TVUS to detect and describe the characteristics of DIE nodules infiltrating the rectosigmoid in women with suspected endometriosis using the surgical findings confirmed histologically as a reference.

Methods

We performed a prospective preliminary study to compare TVUS with and without BP for the diagnosis of bowel DIE with laparoscopy in a tertiary university hospital conducted from November 2014 to May 2015. A total of 185 consecutive patients referred for the first time to our endometriosis unit for suspicion of DIE (based on pain symptoms and/or physical examination) were selected for the study (Fig. 1). After being evaluated following our protocol, patients with surgical criteria were included (40 patients). Surgical criteria mainly included pelvic pain unresponsive to medical treatment, a hydrosalpinx in infertile patients, ovarian endometriosis cysts



>7 cm in size, and rectosigmoid and/or ureteral stenosis. All the patients selected accepted to participate. Patients who were virgins and patients in whom TVUS was not possible were excluded.

All participants underwent 2 TVUS examinations within an interval of 2 weeks to 3 months. Any therapeutic change was performed between both TVUS examinations. The first TVUS was performed without previous BP, whereas the second procedure was performed after a 3-day low-residue diet and 2 enemas of 250 mL (Fig. 2). The 2 rectal enemas were performed by the patients at home and consisted of

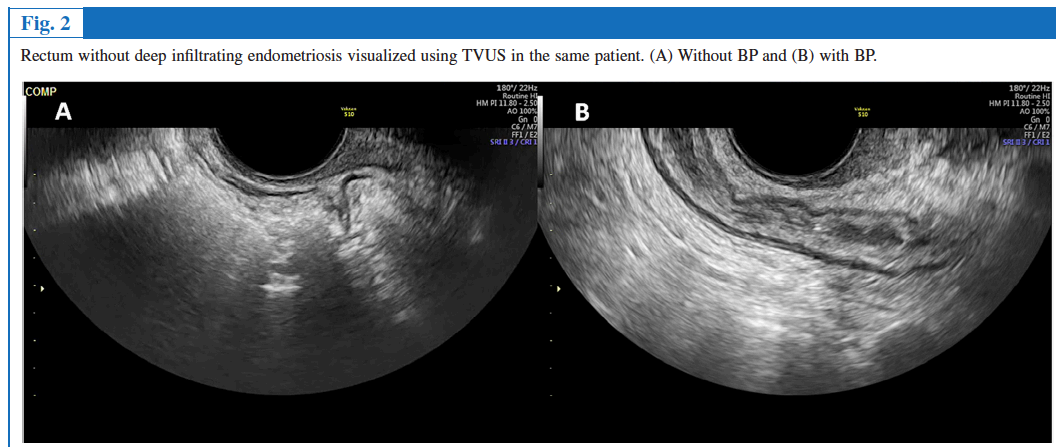
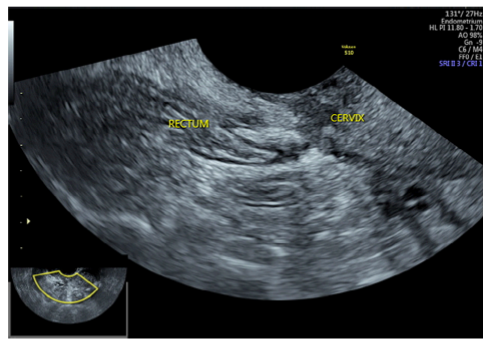


Fig. 3

Adherences between an endometriotic retrocervical nodule and the anterior wall of the rectum, affecting only the serosa layer without compromising the muscularis propria. Images were obtained by transvaginal ultrasound with bowel preparation.



250 mL sodium diphosphate (1 on the eve of the examination and the other within 1–3 hours before the initiation of the second examination) in order to eliminate any rectal residue and gases in the rectosigmoid. All the TVUS studies were performed by the same trained gynecologist (C.R.) who was blinded to the clinical data and the results of the first TVUS during the second examination with BP.

TVUS was performed according to the method of Gonçalves et al [24]; a microconvex endocavity probe (type RIC5-9, Voluson-V730 Expert; GE, Munich, Germany) was introduced transvaginally, and the anterior rectal wall, rectosigmoid junction, and lower sigmoid colon were examined as far as possible. No other solution or transrectal gel was used.

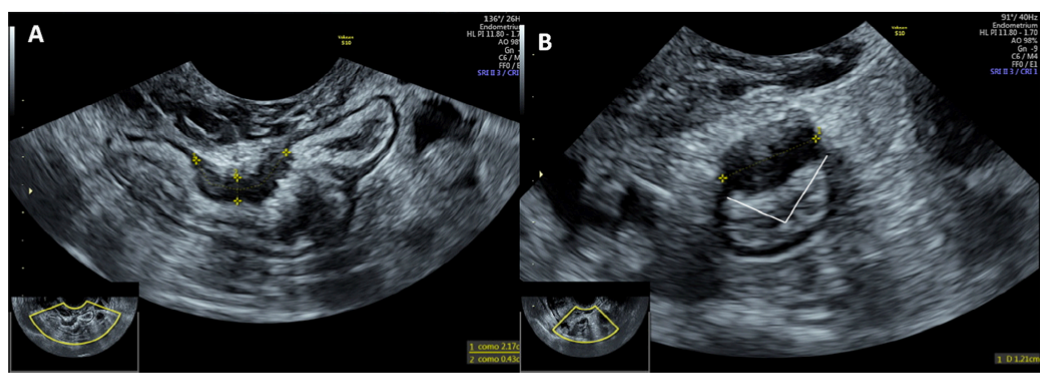
Bowel involvement was suspected when a long, nodular, hypoechogenic lesion adhering to the anterior wall of the rectum was observed [16,24,25]. Rectosigmoid DIE was considered when the lesions affected at least the muscularis propria layer. When a retrocervical, paracervical, or torus uterinus lesion was adhered to the rectosigmoid, affecting only the serosa layer of the bowel without compromising the muscularis propria, the lesion was recorded as adherences (Fig. 3). If these variables could not be visualized, they were recorded as nonevaluable. All examinations were interpreted in real time.

The following sonographic variables were analyzed: the number of bowel nodules (on the anterior rectum, rectosigmoid junction, and lower sigmoid colon), measurements of the nodules (longitudinal, anteroposterior and transversal axes), the deepest layer of the rectum affected by the lesion, the percentage of the circumference of the bowel affected, and the distance between the most distal part of the lower nodule and the anal verge (in cm) (Fig. 4). This distance was calculated by measuring the distance between the second curve of the rectum (8 cm from the anal verge) and the bowel lesion [24]. The quality of the BP used in the study was also evaluated subjectively by the gynecologist, describing if the bowel was empty or not. The appendix, terminal ileum, and the upper segments of the sigmoid colon were not evaluated because of the lack of an appropriate probe, and DIE lesions outside the rectosigmoid were not analyzed.

All participants started or remained on hormonal treatment while they were waiting for surgery in accordance with our current protocol. The surgical interventions were performed by expert endometriotic surgeons. Lesions on the rectosigmoid suspected to be endometriosis were removed. The decision of the technique was individualized and managed by the following laparoscopic procedures: shaving, disc excision or colorectal resection. The technique was decided

Fig. 4

A rectosigmoid nodule of endometriosis affecting the muscularis propria layer visualized using TVUS with BP. (A) Measurements of the longitudinal and anteroposterior axes (sagittal plane). (B) Measurement of the transverse axis and the percentage of the circumference affected (30%) (transverse plane).



according to our clinical protocols of rectosigmoid DIE management, based on published surgical algorithms [26,27].

Afterward, the endometriotic tissue was histologically confirmed. Histologic evaluation of the digestive specimens was performed by a single pathologist, and all samples were fixed in formalin and stained with hematoxylin-eosin. Bowel endometriosis implants were defined by the presence of both endometriotic glands and stroma during microscopic examination. We compared the results of TVUS (with and without BP) and those of laparoscopy in the evaluation of 2 variables: the presence or absence of adhesions or nodules (histologically confirmed) and the localization of nodules.

Statistical analysis was performed with the SPSS software package (version 19.0; SPSS Inc, Chicago, IL). A comparison between categorical variables was performed with the Fisher exact test. The Cohen kappa correlation was computed to assess accordance between the presence/absence of nodules described by TVUS and the surgical findings, which were histologically confirmed (gold standard). The value of 1 indicated perfect agreement between ratings (0.81–0.99, very good agreement; 0.61–0.80, good; 0.41–0.60, moderate; 0.21–0.40 fair; and 0.20 or less, poor agreement). Sensitivity, specificity, and predictive values were also calculated. The paired *t* test was performed to compare the characteristics of nodules measured by TVUS with and without BP. Results were considered statistically significant with $p < .05$ (2 sided). The sample size was arbitrarily set because of the preliminary nature of the study and the lack of similar studies in the literature.

The ethics committee of the hospital approved the study, and written informed consent was obtained from all the participants.

Results

The demographic and clinical data of the 40 patients awaiting surgery for DIE included in the study are shown in Table 1. The time lapse from the second TVUS to surgery was 3.6 ± 1.5 months. A total of 16 patients (40%) had a history of surgery

Age* (mean \pm SD) in years	36.8 \pm 5.0
Parity (average \pm SD)	0.10 \pm 0.44
Nulliparous, n (%)	38 (95.0)
2 children, n (%)	2 (5.0)
Patients with previous surgery for endometriosis, n (%)	16 (40.0)
Infertile patients, [†] n (%)	9 (22.5)
SD = standard deviation.	
* Age when the first transvaginal ultrasound was performed.	
[†] More than 1 year seeking pregnancy.	

for endometriosis performed in other centers before inclusion in the present study. Up to 7 of these 16 patients (40%) presented rectosigmoid nodules in the TVUS performed for the study. This is probably because of incomplete surgical resections performed in nonreferral centers, rather than DIE recurrence [28].

The accuracy of TVUS with and without BP was evaluated, which was significantly better in TVUS with BP ($p = .02$). Table 2 shows the sensitivity, specificity, predictive values, likelihood ratio, and kappa correlation of TVUS with and without BP using the laparoscopic findings histologically confirmed as a reference (the presence or absence of nodules and localization). The Cohen kappa indicated very good agreement ($\kappa = 0.95$) between TVUS with BP and laparoscopy, whereas good agreement ($\kappa = 0.61$) was found with TVUS without BP.

Considering the results of the second TVUS after BP, 15 of the patients did not show real nodules or adhesions in the rectosigmoid; 9 presented adhesions from the posterior DIE to the serosa layer of the rectum, and nodules affecting the rectum or lower sigmoid were detected in 16 patients. Two patients presented 2 nodules: 1 on the rectum and 1 on the sigma. These results are in very good agreement with the surgical findings, except for 1 patient in whom TVUS with BP showed a rectal nodule not confirmed by laparoscopy (1 false positive). By comparing the results of laparoscopy with those of TVUS without BP (Table 3), it was noted that 4 adhesions to the serosa layer were evaluated as real rectosigmoid nodules during surgery (4 false negatives), affecting at least the muscularis propria. Nodules on the sigma were not visible without BP.

Regarding the detailed description of the rectosigmoid nodules, no statistically significant differences were found between both techniques (Table 4). However, precise measurements of the bowel nodules could not be possible in all

Table 2

Sensitivity, Specificity, Predictive Values, Likelihood Ratio, and Kappa Correlation of Transvaginal Ultrasound (TVUS) with and without Bowel Preparation (BP) Using the Laparoscopic Findings Histologically Confirmed as a Reference

	TVUS without BP (n = 40)	TVUS with BP (n = 40)
Sensitivity, n (%)	11/15 (73)	15/15 (100)
Specificity, n (%)	22/25 (88)	24/25 (96)
Positive predictive value (precision), n (%)	11/14 (79)	15/16 (94)
Negative predictive value, n (%)	22/26 (85)	24/24 (100)
Positive likelihood ratio	6.08	25
Negative likelihood ratio	0.31	0
Accuracy, n (%)	33/40 (82)	39/40 (98)
Cohen kappa	0.61	0.95

Table 3

The Number of the Visible Adherences or Rectosigmoid Nodules of the Patients Included in the Study: A Comparison between Transvaginal Ultrasound (TVUS), with and without Bowel Preparation (BP), and Surgical Findings			
	Surgical Findings, n (%)		
	Without Visible Rectosigmoid Endometriosis (n = 15)	Visible Adherences to the Serous Membrane of the Rectum (n = 9)	Visible Rectosigmoid Nodules (n = 18)
TVUS without BP			
Without visible rectosigmoid endometriosis (n = 16)	11 (69)	3 (19)	2 (12)
Visible adherences to the serous membrane of the rectum (n = 12)	3 (24)	5 (42)	4 (33)
Visible rectosigmoid nodules (n = 14)	2 (14)	1 (7%)	11 (79)
TVUS with BP			
Without visible rectosigmoid endometriosis (n = 15)	15 (100)	0 (0)	0 (0)
Visible adherences to the serous membrane of the rectum (n = 9)	0 (0)	9 (100)	0 (0)
Visible rectosigmoid nodules (n = 18)	1 (6)	0 (0)	17 (94)

cases using TVUS without BP. The distance from the nodule to the anal verge was evaluable without BP in 11 of 18 nodules, and the transverse axis and the percentage of the circumference of the bowel affected were determined in only 9 and 7 of 18 nodules, respectively (Table 4). Finally, BP was well tolerated by all the participants.

Discussion

To our knowledge, this is the first prospective study showing the usefulness of TVUS with BP in the diagnosis of bowel DIE in patients with suspected endometriosis compared with laparoscopic findings. Previous studies on TVUS with BP [18,20] reported an excellent sensitivity and specificity compared with laparoscopy (98% and 100% and 100% and 93%, respectively). This accuracy for detecting rectosigmoid nodules is slightly higher than the results described

by other authors using TVUS without any substance in the rectum [9] (ie, sensitivity = 87% and specificity = 97% [4], 67% and 92% [23], and 91% and 98% [8], respectively). The sensitivity and specificity of the present study are in accordance with other authors, showing better results with TVUS with BP than without BP.

Some studies have described other methods to prepare the bowel that seem to increase the accuracy of TVUS. Valenzano Menada et al [21] proposed the injection of saline solution into the rectal lumen through a 6-mm catheter under ultrasonographic control. Although the accuracy of the technique was very high (sensitivity = 97% and specificity = 100%), the intensity of the pain reported was more intense than TVUS without the water contrast. Moreover, this technique did not allow the diagnosis of DIE nodules above the rectosigmoid junction (about 15 cm from the anal verge). The BP used in the present study was similar to that described by Gonçalves et al [24] (an oral laxative and 2 enemas) and is feasible for general application because it is well tolerated and does not require hospitalization. Other authors prefer distension of the vagina to detect intestinal nodules with TVUS. The introduction of a saline solution in the vagina has shown greater accuracy than TVUS alone for diagnosing rectovaginal nodules [22]. However, only 3 patients presented rectal infiltration in this study, and the effectiveness of this technique remains unclear. Guerriero et al [23] also reported greater accuracy with the introduction of 12 mL ultrasound transmission gel in the probe cover, describing this method as being "tenderness-guided." Only 4 patients with infiltration of the rectal wall were included in their study. Thus, the technique did not allow for the evaluation of intestinal nodules.

Other types of BP have been used with other imaging techniques for the detection of bowel endometriosis, such as double-contrast barium edema with endoscopic transrectal ultrasonography [14] and multislice computed tomographic (CT) enteroclysis [15]. The main drawbacks of endoscopic transrectal ultrasonography are the need for anesthesia, the

Table 4

Characteristics of the Rectosigmoid Nodules Measured by Transvaginal Ultrasound (TVUS), with and without Bowel Preparation (BP)		
Variables	Without BP*	With BP
Distance from anal verge in cm, X ± SD (n)	10.6 ± 3.4 (11)	10.3 ± 2.6 (18)
Longitudinal axis in mm, X ± SD (n)	29.9 ± 10.1 (11)	28.2 ± 11.3 (18)
Anteroposterior axis in mm, X ± SD (n)	9.2 ± 3.5 (10)	9.3 ± 4.0 (18)
Transverse axis in mm, X ± SD (n)	13.0 ± 5.2 (9)	12.9 ± 6.6 (18)
% Circumference of the bowel affected, X ± SD (n)	18.6 ± 3.8 (7)	26.5 ± 15.4 (18)

* Not all the parameters were evaluable by TVUS without BP.

reproducibility, the low accessibility, and the cost. Therefore, with or without enema in the rectum, this technique has currently been replaced by TVUS [4,12]. Multislice CT enteroclysis has shown excellent accuracy in identifying women with bowel endometriosis [15]. Nevertheless, this technique requires a low-residue diet for 3 days (as with our BP); hyoscine butylbromide to reduce bowel peristalsis; intravenous contrast material (iopamidol); and, of course, exposure to radiation. Therefore, despite the advantages of multislice CT enteroclysis compared with magnetic resonance imaging and its accuracy in identifying bowel endometriosis, this technique is not as effective as TVUS with BP as a first-line imaging study.

Up to 37.5% (15/40) of our patients with suspected endometriosis showed rectosigmoid involvement in the laparoscopy. Up to one third had been classified as adhesions (without affecting muscularis propria) using TVUS without BP in the present study, with the wrong surgical approach planned [6]. Our percentages of bowel involvement are in accordance with other studies, showing 42% [18] and 44.7% [12] of rectosigmoid nodules among the population of patients with DIE with surgical criteria. Considering the sonographic parameters to describe and measure rectosigmoid nodules, a comparison between both TVUS techniques was not possible because of the low number of nodules and evaluable variables without BP.

Finally, the present study has some strengths and limitations. One of the strengths is that all the TVUS examinations were performed by the same trained gynecologist within a short interval of time between the 2 procedures and blinded to the results of the first study. With regard to the limitations of the present study, the aim of the present study was to evaluate the usefulness of BP in the detection of rectosigmoid DIE nodules. However, we did not assess whether this method also increases the detection of DIE affecting the anterior compartment, uterosacral ligaments, the vagina wall, or the rectovaginal septum. The appendix, terminal ileum, and the upper segments of the sigmoid colon were not evaluated. Lastly, the sample included patients with surgical criteria, and, considering that this disease is currently being managed medically and surgery can be avoided or delayed in a growing proportion of cases [16], the results cannot be extrapolated to the population without surgical endometriosis.

In conclusion, the use of TVUS with BP allows and facilitates the detection of more rectal nodules of DIE in patients with suspected endometriosis, suggesting the need to include BP in TVUS procedures in order to improve the accuracy of the diagnosis of DIE with rectosigmoid involvement. Other prospective studies including patients with endometriosis, independent of the surgical approach, are needed.

Acknowledgment

We thank Dr. Lluís Aragonès for his contribution to the statistical analyses.

References

1. Chapron C, Chopin N, Borghese B, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod.* 2006;21:1839–1845.
2. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod.* 2003;18:760–766.
3. Remorgida V, Ragni N, Ferrero S, Anserini P, Torelli P, Fulcheri E. The involvement of the interstitial Cajal cells and the enteric nervous system in bowel endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20:264–271.
4. Bazot M, Detchev R, Cortez A, Amouyal P, Uzan S, Darai E. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison. *Hum Reprod.* 2003;18:1686–1692.
5. Abrao MS, Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod.* 2007;22:3092–3097.
6. Griffiths AN, Koutsouridou RN, Penketh RJ. Rectovaginal endometriosis—a frequently missed diagnosis. *J Obstet Gynaecol.* 2007;27:605–607.
7. Abrão MS, Podgaec S, Dias JA Jr, Averbach M, Silva LF, Marino de Carvalho F. Endometriosis lesions that compromise the rectum deeper than the inner muscularis layer have more than 40% of the circumference of the rectum affected by the disease. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15:280–285.
8. Piketty M, Chopin N, Dousset B, et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod.* 2009;24:602–607.
9. Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:257–263.
10. Abrão MS, Neme RM, Averbach M, Petta CA, Aldrighi JM. Rectal endoscopic ultrasound with a radial probe in the assessment of rectovaginal endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11:50–54.
11. Koga K, Osuga Y, Yano T, et al. Characteristic images of deeply infiltrating rectosigmoid endometriosis on transvaginal and transrectal ultrasonography. *Hum Reprod.* 2003;18:1328–1333.
12. Chapron C, Dumontier I, Dousset B, et al. Results and role of rectal endoscopic ultrasonography for patients with deep pelvic endometriosis. *Hum Reprod.* 1998;13:2266–2270.
13. Bazot M, Darai E, Hourani R, et al. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology.* 2004;232:379–389.
14. Ribeiro HS, Ribeiro PA, Rossini L, Rodrigues FC, Donadio N, Aoki T. Double-contrast barium enema and transrectal endoscopic ultrasonography in the diagnosis of rectosigmoid deeply infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15:315–320.
15. Biscaldi E, Ferrero S, Fulcheri E, Ragni N, Remorgida V, Rollandi GA. Multislice CT enteroclysis in the diagnosis of bowel endometriosis. *Eur Radiol.* 2007;17:211–219.
16. Guerriero S, Condous G, Van den Bosch T, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:318–332.
17. Morotti M, Remorgida V, Ferrero S, et al. Diagnosis of bowel endometriosis: a review. *J Endometr.* 2010;2:71–78.
18. Gonçalves MO, Podgaec S, Dias JA Jr, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod.* 2010;25:665–671.

19. Chamié LP, Pereira RM, Zanatta A, Serafini PC. Transvaginal US after bowel preparation for deeply infiltrating endometriosis: protocol, imaging appearances, and laparoscopic correlation. *Radiographics*. 2010;30:1235–1249.
20. León M, Vaccaro H, Alcázar JL, et al. Extended transvaginal sonography in deep infiltrating endometriosis: use of bowel preparation and an acoustic window with intravaginal gel: preliminary results. *J Ultrasound Med*. 2014;33:315–321.
21. Valenzano Menada M, Remorgida V, Abbamonte LH, Nicoletti A, Ragni N, Ferrero S. Does transvaginal ultrasonography combined with water-contrast in the rectum aid in the diagnosis of rectovaginal endometriosis infiltrating the bowel? *Hum Reprod*. 2008;23:1069–1075.
22. Dessole S, Farina M, Rubattu G, Cosmi E, Ambrosini G, Nardelli GB. Sonovaginography is a new technique for assessing rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2003;79:1023–1027.
23. Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, D'Aquila M, Piras B, Melis GB. “Tenderness-guided” transvaginal ultrasonography: a new method for the detection of deep endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril*. 2007;88:1293–1297.
24. Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Averbach M, Abrão MS. Transvaginal ultrasound for diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104:156–160.
25. Coccia ME, Rizzello F. Ultrasonographic staging: a new staging system for deep endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1221:61–69.
26. Roman H, Vassilief M, Gourcerol G, et al. Surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum: pleading for a symptom-guided approach. *Hum Reprod*. 2011;26:274–281.
27. Abrao MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update*. 2015;21:329–339.
28. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadaccini G, Oggioni G, Busacca M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12:508–513.

ARTICLE 2

“Bowel preparation prior to transvaginal ultrasound improves the detection and visualization of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis. A prospective study among women with suspected endometriosis without surgical criteria.”

Cristina ROS[#], Mariona RIUS[#], Mauricio Simoes ABRAO, Cristian DE GUIRIOR, María Ángeles MARTINEZ-ZAMORA, Meritxell GRACIA, Francisco CARMONA.

#Contributed equally

Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2021 Feb;57(2):335-341
Impact Factor 5.571. Quartil: 1r Obstetrics & Gynecology

Bowel preparation prior to transvaginal ultrasound improves detection of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis and is well tolerated: prospective study of women with suspected endometriosis without surgical criteria

C. ROS^{1,2#}, M. RIUS^{1#}, M. S. ABRAO^{3,4,5}, C. DEGUIRIOR¹, M. Á. MARTÍNEZ-ZAMORA^{1,2},
M. GRACIA^{1,2} and F. CARMONA^{1,2} 

¹Endometriosis Unit, ICGON, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain; ³Endometriosis Section, Gynecologic Division, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, São Paulo University, São Paulo, Brazil; ⁵Gynecologic Division, BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, Brazil

KEYWORDS: bowel preparation; DIE; pelvic pain; rectosigmoid endometriosis; transvaginal ultrasound

CONTRIBUTION

What are the novel findings of this work?

We show that bowel preparation before transvaginal ultrasound examination is a well tolerated and useful procedure to aid detection and enable more precise description of rectosigmoid nodules of deep infiltrating endometriosis in patients with suspected endometriosis without surgical criteria.

What are the clinical implications of this work?

Our findings allow development of a precise pelvic map of this disease in individual patients, enabling a more accurate prognosis and tailoring of treatment and follow-up.

ABSTRACT

Objectives To analyze the effect of bowel preparation prior to transvaginal ultrasound (TVS) examination on the detection of bowel involvement and the description of rectosigmoid nodules of deep infiltrating endometriosis (DIE), and to evaluate patient tolerance of bowel preparation.

Methods This was a prospective study of paired data obtained between September 2015 and March 2016 from a cohort of women referred, on suspicion of DIE but without surgical criteria, to the endometriosis unit of a tertiary university hospital. In all patients, the wall of the

rectum and lower sigmoid colon was evaluated by two TVS examinations: the first was performed without bowel preparation and the second was done after the patient had followed a 3-day low-residue diet and received two 250-mL enemas, one the night before TVS and the second 1–3 h before the examination. The presence of adhesions, number and size of rectosigmoid nodules, deepest layer of the rectum affected, percentage of the circumference of the bowel affected and distance from the most caudal part of the bowel nodule to the anal verge were determined. Patient tolerance to bowel preparation was assessed using a 5-point Likert scale, in which 1 represented 'very well tolerated' and 5 represented 'very poorly tolerated'.

Results The mean \pm SD age of the 110 patients included in the study was 36.8 ± 5.07 years. As many as 55% of those identified during the first examination (TVS alone) as having adhesions were identified at the second examination (TVS with prior bowel preparation) as having rectosigmoid nodules, and 22 additional nodules were observed on TVS following bowel preparation. These newly detected rectosigmoid nodules, initially assessed mainly as adhesions, were smaller and more superficial compared with the nodules detected on TVS alone, or located in the anterior sigmoid wall. Patient tolerance overall to bowel preparation scored a mean of 1.81 on the 5-point Likert scale.

Conclusions Bowel preparation is well tolerated by patients. When bowel preparation is performed before

Correspondence to: Dr C. Ros, Endometriosis Unit, Gynecology, ICGON, Hospital Clínic, Villarroel 370, 08036, Barcelona, Spain (e-mail: cros@clinic.cat; cros@ub.edu)

#C.R. and M.R. contributed equally to this work.

Accepted: 15 April 2020

TVS, the detection of small and superficial nodules and those in the anterior sigmoid wall is improved, allowing more detailed description of these nodules in patients with suspected endometriosis. Copyright © 2020 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

INTRODUCTION

Deep infiltrating endometriosis (DIE) with intestinal involvement accounts for 8–12% of endometriotic patients, causing gastrointestinal symptoms and increasing the severity of dysmenorrhea^{1–3}. Management of bowel endometriosis is challenging, and accurate diagnosis is essential in order to define an individualized treatment approach⁴. Endometriosis is being managed medically increasingly, and, in a growing number of cases, surgery can be avoided or delayed⁵. In patients with endometriosis without indication for surgery, a meticulous diagnosis and evaluation of the location and extent of the disease helps in the selection of appropriate hormonal treatment and in the control of disease progression during follow-up^{4,6}.

According to the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) guidelines, laparoscopy and histological confirmation is the gold standard for diagnosis in women with suspected endometriosis who do not respond to treatment⁷; however, rectovaginal DIE lesions may be missed during laparoscopic examination⁸. In contrast, imaging diagnostic techniques, which are minimally invasive, can provide thorough visualization of the pelvic area¹. Transvaginal ultrasound (TVS) is a non-invasive, accessible, cost-effective and well-tolerated technique⁹, with estimated mean sensitivity and specificity for detection of endometriosis of 0.79 and 0.96, respectively¹⁰. TVS has, therefore, been proposed as a first-line diagnostic tool in the management of endometriosis^{9,11}.

Several procedures that improve the accuracy of TVS have been developed in recent years. These include bowel preparation^{12,13} and the use of water-contrast in the

rectum or vagina¹⁴ and gel in the vagina¹⁵. Bowel preparation is the most well-studied and has been shown to have excellent sensitivity and specificity^{12,13,16}. Our team showed that bowel preparation prior to preoperative TVS improves diagnostic accuracy for DIE rectosigmoid nodules compared with TVS alone¹⁶. In contrast, a recent study suggested that bowel preparation does not increase accuracy in the detection of rectosigmoid nodules¹⁷ and that it might increase patient discomfort. Both studies showed a high correlation between sonographic and surgical findings. To our knowledge, no studies assessing tolerance of bowel preparation have been published previously.

The aim of this study was to analyze the effect of bowel preparation prior to TVS on the detection and description of rectosigmoid nodules of DIE in patients without surgical criteria, and to evaluate patient tolerance of the procedure.

SUBJECTS AND METHODS

Study design and participants

This was a prospective study of paired data, undertaken in a tertiary university hospital from September 2015 to March 2016. The ethics committee of the hospital approved the study, and written informed consent to participate was obtained from all patients.

We included women who had been referred to our endometriosis unit by a primary health gynecologist on suspicion of DIE according to symptoms and/or physical examination, but who did not present surgical criteria. All consecutive patients compliant with these criteria were included, in order to minimize bias. We excluded women in whom TVS was not possible (e.g. virgin patients).

In each patient, two TVS examinations were performed, with an interval of 1–3 months between them. The first was performed as normal (without bowel preparation) and the second was performed after bowel preparation (Figure 1). The same experienced gynecologist (C.R.) performed all TVS examinations and the results of the first examination were not reviewed before performing the second one.

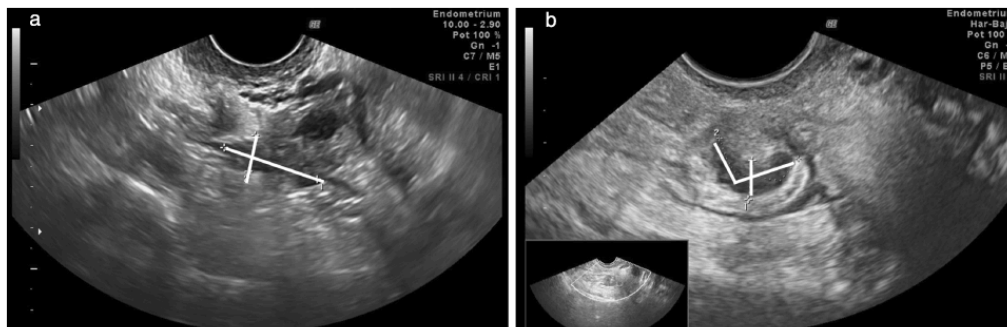


Figure 1 Transvaginal ultrasound (TVS) images (longitudinal plane) of deep infiltrating endometriotic nodule on rectosigmoid wall in same patient: (a) without bowel preparation prior to TVS; (b) with bowel preparation prior to TVS.

Bowel preparation

Bowel preparation consisted of a 3-day low-residue diet and two rectal enemas of 250 mL sodium diphosphate, one the night before TVS and the second 1–3 h before the examination, after a 6-h period of fasting. The patient self-administered the enemas at home. The quality of the bowel preparation was assessed by the gynecologist during TVS, using a subjective 3-point scale, in which 1 was ‘inadequate’, 2 was ‘acceptable’ and 3 was ‘adequate’, adequate being defined as a completely empty bowel and clear visualization up to at least 30 cm from the anal verge. Patient tolerance of the bowel preparation was assessed using a questionnaire including five items: low-residue diet, administration of the first enema, administration of the second enema, fasting and overall procedure. Each item was rated by the patient using a 5-point Likert scale, in which 1 was ‘very well tolerated’, 2 was ‘well tolerated’, 3 was ‘tolerated’, 4 was ‘poorly tolerated’ and 5 was ‘very poorly tolerated’.

Transvaginal sonography

All TVS examinations were conducted following the Gonçalves method¹⁸, using a Voluson-V730 Expert (GE Healthcare, Zipf, Austria) ultrasound machine, equipped with a microconvex endocavitary probe (type RIC5-9).

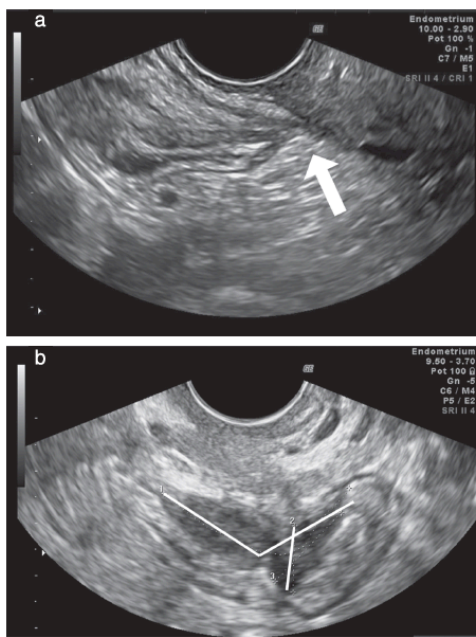


Figure 2 Transvaginal ultrasound images (longitudinal plane) showing: (a) adhesions between endometriotic retrocervical nodule and anterior rectal wall (arrow), affecting only serosal layer without compromising muscularis propria, and (b) rectosigmoid nodule of endometriosis, affecting muscularis propria.

All examinations were interpreted in real time. The transducer was introduced transvaginally, and the anterior wall (lower, mid and upper parts) of the rectum (< 15 cm from the anal verge), rectosigmoid junction and lower sigmoid (> 15 cm from the anal verge), were examined. Although lesions in other parts of the pelvis were assessed during TVS, these were not analyzed for the purposes of this study. Neither transrectal solution nor instillation of endovaginal gel were used during the examination.

Bowel involvement comprises rectosigmoid nodules and adhesions^{18,19}. A lesion was considered as an adhesion when it involved only the serosa, without

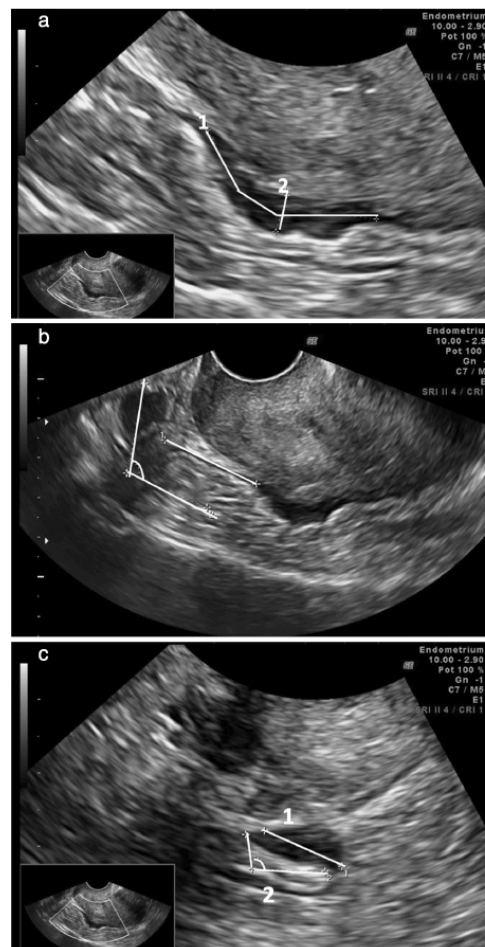


Figure 3 Endometriotic nodule on muscularis propria visualized by transvaginal imaging after bowel preparation. (a,b) Measurements in longitudinal plane: (a) longitudinal diameter (1) and antero-posterior diameter (2); (b) distance between most caudal part of nodule and second rectal curvature, which is 8 cm from anal verge (caliper 1). (c) Measurements in transverse plane: transverse diameter (1) and circumference of affected bowel (2).

affecting the muscularis propria (Figure 2a), and as a rectosigmoid nodule when at least the muscularis propria was involved (Figure 2b)^{12,19}. The following sonographic variables were analyzed: presence of adhesions, number and location (rectal or sigmoid wall) of rectosigmoid nodules, size of rectosigmoid nodules (longitudinal diameter measured curvilinearly, and anteroposterior and transverse diameters), deepest layer of rectum affected by the lesion, percentage of the circumference of the bowel affected and distance from the most caudal part of the bowel nodule to the anal verge (in cm) (Figure 3). The latter was determined by measuring the distance between the second curvature of the rectum (8 cm from the anal verge) and the bowel lesion¹⁸.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS software package (version 19.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Quantitative parameters were expressed as mean and SD and qualitative parameters as number and frequency. Continuous variables were compared using unpaired or paired Student's *t*-test, as indicated. Correlation between variables was assessed using Pearson's correlation. Results were considered statistically significant when $P < 0.05$ (two-sided).

Sample size was calculated based on the results of Ros *et al.*¹⁶. Considering the accuracy of diagnosis by TVS with bowel preparation to be 98% and that by TVS without bowel preparation to be 82%, a sample size of 98 patients was calculated, for a power of 90% and α -error of 1%. An additional 10% was allowed for possible dropouts. Thus, 110 patients were included in the study.

RESULTS

Included consecutively in the study were 110 patients with suspicion of DIE without surgical criteria, with a mean age at first TVS of 36.8 (SD, 5.07) years. Ninety-five (86.4%) of the women were nulliparous and mean parity was 0.19 (SD, 0.52). Of note, among the 37 (33.6%) patients who had undergone surgery for endometriosis prior to inclusion in the present study, 26 (70.3%) had rectosigmoid nodules observed during TVS with prior bowel preparation.

Lesion allocation and bowel involvement

The majority (97%) of the 37 patients who were diagnosed on TVS alone as not having bowel involvement, had the same diagnosis on TVS with prior bowel preparation ($n = 36$). Similarly, all patients diagnosed with bowel involvement on TVS alone had the same diagnosis on TVS with prior bowel preparation (Table 1). When considering type of bowel involvement, there were significant differences. Fewer patients were diagnosed with rectosigmoid nodules on TVS alone than on TVS with bowel preparation (47.9% *vs* 77.0%, $P < 0.05$), and

Table 1 Comparison of findings in women with suspicion of deep infiltrating endometriosis undergoing transvaginal ultrasound (TVS) examination alone and TVS with prior bowel preparation (BP)

Finding	TVS alone ($n = 110$)	TVS with BP ($n = 110$)
No bowel involvement	37 (33.6)	36 (32.7)
Bowel involvement	73 (66.4)	74 (67.3)
Adhesions	38/73 (52.1)	17/74 (23.0)
Rectosigmoid nodules	35/73 (47.9)	57/74 (77.0)

Data are given as n (%).

more patients were diagnosed as presenting adhesions on TVS alone than on TVS with bowel preparation (52.1% *vs* 23.0%, $P < 0.05$) (Table 1). As many as 55% (21/38) of the patients who were classified as having adhesions on TVS alone were diagnosed instead as having rectosigmoid nodules on TVS with prior bowel preparation. TVS with bowel preparation detected 22 additional rectosigmoid nodules, one in each of 22 women (57 *vs* 35) (Table 1).

Nodule measurements

Of the 22 additional nodules, 17 were described as adhesions on the rectal wall at the first TVS examination and five were located in the anterior sigmoid wall. We analyzed the measurements of nodules detected by both procedures. Rectosigmoid nodules were assessed as larger and more deeply infiltrating when examined by TVS after bowel preparation than when examined by TVS alone. The 22 rectosigmoid nodules diagnosed only after bowel preparation were more superficial (number of layers affected, 1.5 ± 0.52 *vs* 2.11 ± 0.61 , $P < 0.001$) and smaller (longitudinal diameter, 25.53 ± 13.51 mm *vs* 35.53 ± 12.00 mm, $P < 0.003$) than those detected without and with bowel preparation (Table 2).

Of note, and as described previously²⁰, we found a significant positive correlation between the deepest layer affected and the percentage of the circumference of the bowel infiltrated ($R = 0.451$, $P < 0.001$). Similarly, a significant positive correlation was found between the anteroposterior diameter of the lesion and the number of layers affected ($R = 0.442$, $P < 0.001$).

Quality and tolerance of bowel preparation

At the end of the second TVS examination, the gynecologist assessed the quality of bowel preparation according to a 3-point scale. Overall, 79.0% of the procedures were assessed as having been adequate, 2.7% as inadequate and 18.2% as acceptable. When the bowel preparation was not optimal, the lower sigmoid was the least evaluable variable (poor visualization beyond 15 cm from the anal verge), followed by the percentage of the circumference of the bowel affected and the distance from the nodule to the anal verge (data not shown).

With respect to patient tolerance of the bowel preparation procedure, the overall score was 1.81 ± 0.88 , with 1 being 'very well tolerated'. The administration

Table 2 Comparison of characteristics of rectosigmoid nodules on transvaginal ultrasound (TVS) examination alone and on TVS with prior bowel preparation (BP) in women with suspected deep infiltrating endometriosis

Characteristic	Nodules detected on TVS alone (n = 35)	Nodules detected on TVS after BP (n = 57)		P*	P†	
		Nodules detected both without and after BP (n = 35)	Nodules detected only after BP (n = 22)			
Distance from anal verge (cm)	10.17 ± 2.65	10.17 ± 2.62		NS	9.96 ± 1.93	NS
Nodule diameter						
Longitudinal (mm)	29.77 ± 12.44	35.53 ± 12.00		< 0.001	25.53 ± 13.51	< 0.003
Anteroposterior (mm)	9.10 ± 2.62	11.00 ± 2.90		0.003	6.80 ± 2.37	< 0.001
Transverse (mm)	12.21 ± 4.11	14.21 ± 4.99		0.001	11.22 ± 5.08	0.02
Circumference of bowel affected (%)	19.27 ± 7.14	24.00 ± 8.28		0.048	25.31 ± 13.09	NS
Layers affected (n)	1.32 ± 0.59	2.11 ± 0.61		0.01	1.5 ± 0.52	< 0.001

Data are given as mean ± SD. Paired Student's *t*-test: *TVS alone vs TVS with BP; †nodules detected both without and after BP vs nodules detected only after BP. NS, non-significant.

Table 3 Patient tolerance of bowel preparation procedure in 110 women with suspicion of deep infiltrating endometriosis undergoing transvaginal ultrasound examination

Procedure component	Score (mean ± SD)	Patients with poor tolerance* (n (%))
Low-residue diet	1.51 ± 0.83	3 (2.7)
First enema	2.27 ± 1.31	15 (13.6)
Second enema	2.03 ± 1.16	12 (10.9)
Fasting	1.34 ± 0.75	4 (3.6)
Overall score	1.81 ± 0.88	7 (6.4)

Scored using 5-point Likert scale, ranging from 1 (very well tolerated) to 5 (very poorly tolerated). *Score = 4 or 5.

of the first enema was the part of the procedure least well tolerated, with a mean ± SD score of 2.27 ± 1.31 (Table 3). Only 6.4% of the patients rated themselves as having poor or very poor overall tolerance to bowel preparation, reporting dizziness and pain.

DISCUSSION

This study shows that bowel preparation is a well-tolerated procedure that improves the detection and visualization of rectosigmoid nodules by TVS in patients without surgical criteria. In these patients, smaller and more superficial rectosigmoid nodules can be detected more easily and described more precisely with TVS following bowel preparation than with TVS alone.

In line with previous observations^{12,13}, we demonstrated recently that bowel preparation improves the diagnostic accuracy of TVS for detection of DIE rectosigmoid nodules¹⁶. TVS with previous bowel preparation presents excellent specificity and sensitivity for detecting DIE with bowel involvement^{12,13,16}. Moreover, it has been shown that bowel preparation improves visualization on TVS of infiltration depth of rectosigmoid lesions¹². In this study, we found that bowel preparation prior to TVS allowed the detection of rectosigmoid nodules that had been assessed initially, by TVS alone, as adhesions.

Conversely, Ferrero *et al.*¹⁷ suggested that bowel preparation does not increase accuracy in detecting rectosigmoid lesions; however, they considered only endometriotic lesions infiltrating at least as far as the intestinal muscularis propria¹⁷, while our study also considered lesions involving the serosa, i.e. adhesions. In particular, we found that up to 55% of the patients who were identified by TVS without bowel preparation as having adhesions to the serosal layer were evaluated as having rectosigmoid nodules on TVS with prior bowel preparation. Moreover, Ferrero *et al.*'s sensitivity and specificity with and without bowel preparation¹⁷ was lower compared with previously published values^{12,13,16}, suggesting that the methodological approach of those studies could have been different.

Bowel preparation prior to TVS also allowed more detailed assessment of rectosigmoid nodules, improving measurement of size, infiltration depth and percentage of circumference of bowel affected. Knowing these characteristics may help gynecologists in the planning of appropriate medical and surgical treatment and provide better, individualized counseling and management⁴. When patients with endometriosis do not present surgical criteria (according to symptoms, imaging findings and/or associated infertility), accurate identification of bowel lesions and their detailed description can provide us with accurate initial mapping and enable detailed follow-up. A meticulous evaluation, such as that which TVS with bowel preparation allows, could be useful, for example, in women undergoing hormonal treatment, to analyze any treatment effect on the bowel nodules; women with endometriosis who are attempting to conceive, either spontaneously or by assisted reproduction techniques (ART), enabling evaluation of any disease progression; women after pregnancy and breastfeeding, to measure possible reductions in lesion size; and women after surgery, to monitor disease status, as the recurrence rate after surgery ranges between 4% and 25%²¹.

Among our study population overall, 51.8% of patients presented rectosigmoid nodules, whereas in the subpopulation of patients who had undergone surgery

for endometriosis prior to inclusion in the present study, the proportion was greater, at 70.2% (data not shown). We believe that this is likely due to incomplete surgical resection performed in non-referral centers, as a lack of complete excision was described recently as a risk factor for recurrence of DIE^{22–25}. This underscores the importance of an accurate diagnosis to the design of the best therapeutic plan. Using TVS with prior bowel preparation would help in planning the best surgical approach^{4,26}.

We propose implementation of bowel preparation prior to TVS at least once in women with endometriosis, regardless of whether they have an indication for surgery. In patients with indication for surgery, TVS with bowel preparation would help in designing an accurate surgical plan. In patients without indication for surgery, TVS with bowel preparation would allow precise mapping of the disease in a variety of clinical scenarios, such as after ART or when clinical changes are noted.

This is, to our knowledge, the first study to assess patient tolerance of the bowel preparation procedure. Implementation of bowel preparation is a topic of much debate, and poor patient tolerance is frequently assumed. However, tolerance to bowel preparation was high among our patients, with only seven reporting their tolerance of the procedure overall to be very poor or poor. In contrast, Ferrero *et al.*¹⁷ assumed in their study that tolerance to bowel preparation was poor, but did not assess it objectively. We believe that the high reported tolerance of bowel preparation in our population is due to our decision to prescribe a low-residue diet and rectal enema rather than oral laxatives, as reported by other groups¹². Although one might think that this bowel preparation protocol could be difficult to implement in clinical practice, it is the protocol that we have been using routinely for years, suggesting that it may not be so difficult to implement. However, new methods for bowel preparation should be investigated, in order to improve its implementation in clinical practice.

One of the main strengths of this study is that all TVS examinations were performed in the same patients by the same experienced gynecologist, who did not review the results from the first scan prior to the second one. This study design helped to avoid bias and excluded interoperator variability, allowing better comparison between the two procedures.

Our study also has certain limitations and the results must be interpreted accordingly. This study was carried out in a tertiary referral center for endometriosis, with a population with a high risk of rectal involvement. Therefore, these results cannot be extrapolated to the general population. In addition, since the aim of the study was to evaluate the effect of bowel preparation on the detection of rectosigmoid DIE nodules, we did not assess whether this method also increases detection of DIE in the uterosacral ligaments, vagina or bladder, or in other intestinal regions. Moreover, we could not confirm in any case the imaging results against surgical findings and histological analyses, since our study was conducted in patients without indications for surgery, the first of this

type reported in the literature. Nowadays, the need for laparoscopy in order to diagnose endometriosis is a matter of controversy. It should also be noted that there are studies showing excellent positive and negative predictive values for endometriosis using TVS with previous bowel preparation^{12,13,16}.

In conclusion, bowel preparation prior to TVS is a well-tolerated procedure that improves the detection of small and superficial DIE nodules and nodules in the anterior sigmoid wall, and allows a better, more detailed description of lesions in patients with suspected bowel endometriosis without indication for surgery. We therefore suggest that bowel preparation prior to TVS should be considered in the diagnostic algorithm of patients with suspected DIE, in order to improve and individualize management of bowel endometriosis.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Dr L. Aragonès for his contribution to the statistical analysis.

REFERENCES

- Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril* 2017; 108: 886–894.
- Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 719–726.
- Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: Relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod* 2003; 18: 760–766.
- Abrao MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: Critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 329–339.
- Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, Exacoustos C, Installé AJ, Martins WP, Abrao MS, Hudelist G, Bazot M, Alcazar JL, Gonçalves MO, Pascual MA, Ajossa S, Savelli L, Dunham R, Reid S, Menakaya U, Bourne T, Ferrero S, Leon M, Bignardi T, Holland T, Jurkovic D, Benacerraf B, Osuga Y, Somigliana E, Timmerman D. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 318–332.
- Maiorana A, Icardella D, Giambanco L, Alio W, Alio L. Ultrasound diagnosis of pelvic endometriosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2011; 3: 105–119.
- Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W, European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29: 400–412.
- Griffiths AN, Koutsouridou RN, Penketh RJ. Rectovaginal endometriosis - A frequently missed diagnosis. *J Obstet Gynaecol (Lond)* 2007; 27: 605–607.
- Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 257–263.
- Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD009591.
- Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millischer-Bellaische AE, Roseau G, Leconte M, Borghese B, Chapron C. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: Transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod* 2009; 24: 602–607.
- Goncalves MO, Podgaec S, Dias JA, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod* 2010; 25: 665–671.
- León M, Vaccaro H, Alcázar JL, Martínez J, Gutierrez J, Amor F, Iturra A, Sovino H. Extended transvaginal sonography in deep infiltrating endometriosis: Use of bowel preparation and an acoustic window with intravaginal gel: Preliminary results. *J Ultrasound Med* 2014; 33: 315–321.
- Valenzano Menada M, Remorgida V, Abbamonte LH, Nicoletti A, Ragni N, Ferrero S. Does transvaginal ultrasonography combined with water-contrast in

- the rectum aid in the diagnosis of rectovaginal endometriosis infiltrating the bowel? *Hum Reprod* 2008; 23: 1069–1075.
15. Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, D'Aquila M, Piras B, Melis GB. "Tenderness-guided" transvaginal ultrasonography: a new method for the detection of deep endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2007; 88: 1293–1297.
 16. Ros C, Martinez-Serrano MJ, Rius M, Abrao MS, Munros J, Martinez-Zamora MA, Gracia M, Carmona F. Bowel Preparation Improves the Accuracy of Transvaginal Ultrasound in the Diagnosis of Rectosigmoid Deep Infiltrating Endometriosis: A Prospective Study. *J Minim Invasive Gynecol* 2017; 24: 1145–1151.
 17. Ferrero S, Scala C, Stabilini C, Vellone VG, Barra F, Leone Roberti Maggiore U. Transvaginal sonography with vs without bowel preparation in diagnosis of rectosigmoid endometriosis: prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 402–409.
 18. Goncalves MO, Dias JA, Podgaec S, Averbach M, Abrão MS. Transvaginal ultrasound for diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 104: 156–160.
 19. Coccia ME, Rizzello F. Ultrasonographic staging: A new staging system for deep endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1221: 61–69.
 20. Abrão MS, Podgaec S, Dias JA, Averbach M, Silva LFF, Marino de Carvalho F. Endometriosis lesions that compromise the rectum deeper than the inner muscularis layer have more than 40% of the circumference of the rectum affected by the disease. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 280–285.
 21. Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Pennickx F, Vergote I, D'Hooghe T. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 311–326.
 22. Ianieri MM, Mautone D, Ceccaroni M. Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25: 786–793.
 23. Carmona F, Martinez-Zamora MA, Gonzalez X, Gines A, Bunesch L, Balasch J. Does the learning curve of conservative laparoscopic surgery in women with rectovaginal endometriosis impair the recurrence rate? *Fertil Steril* 2009; 92: 868–875.
 24. Sibiude J, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Dousset B, Chapron C. Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 709–717.
 25. Long Q, Liu X, Guo SW. Surgery accelerates the development of endometriosis in mice. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 320.e1–15.
 26. Roman H, Vassilief M, Tuech JJ, Huet F, Savoye G, Marpeau L, Puscasiu L. Postoperative digestive function after radical versus conservative surgical philosophy for deep endometriosis infiltrating the rectum. *Fertil Steril* 2013; 99: 1695–1704.

ARTICLE 3

“Usefulness of serum human epididymis protein 4 (HE4) to detect malignancy in ovarian endometriosis patients.”

Mariona RIUS, Pere FUSTÉ, Cristina ROS, María Ángeles MARTINEZ-ZAMORA, Cristian DE GUIRIOR, Meritxell GRACIA, Eduard MENSION, Francisco CARMONA.

Journal of International Medical Research. 2021 Sep;49(9):3000605211047701
Impact Factor 1.287. Quartil: 3r Biochemistry

HE4 might be a more useful tumor biomarker to detect malignancy in patients with ovarian endometrioma when malignancy is suspected

Mariona Rius¹, Pere Fusté^{2,3}, Cristina Ros^{1,3},
Ángeles Martínez-Zamora^{1,3},
Cristian deGuirior¹, Meritxell Gracia^{1,3},
Eduard Mension¹ and Francisco Carmona^{1,3} 

Abstract

Objective: To analyze the utility of carbohydrate antigen (CA) 125 and human epididymis protein 4 (HE4) to detect malignancy in women with ovarian endometriosis, when ovarian cancer is suspected and ultrasonography results are inconclusive.

Methods: Women who underwent surgery between 2015 and 2019 for ovarian endometriosis or for adnexal masses, with a final diagnosis of ovarian carcinoma (clear cell and endometrioid) were included in this retrospective study. The women were divided into three groups: ovarian endometriosis (OE), ovarian carcinoma without endometriosis (OC), and ovarian carcinoma with endometriosis (OC + E). Adnexal masses were assessed preoperatively by transvaginal ultrasonography according to the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) simple rules, and CA125 and HE4 blood levels were obtained.

Results: Of 208 women, 45 had malignancy, 16 in the OC + E group and 29 in the OC group. According to transvaginal ultrasonography, 13 were classified as undetermined risk of malignancy: OC group: 3, OE group: 3, and OC + E group: 7. When we compared the tumor biomarkers, significant differences in HE4 but not in CA125 levels were found between the groups.

Conclusions: When ovarian malignancy is suspected in patients with ovarian endometriosis, HE4 is a more useful tumor biomarker to diagnose OC when ultrasonography results are inconclusive.

³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

Corresponding author:

Francisco Carmona, Endometriosis Unit, Gynecology, ICGON, Hospital Clínic, Villarroel 170, Barcelona 08036, Spain.

Email: fcarmona@clinic.cat

¹Endometriosis Unit, ICGON, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

²Gynecologic Oncology Unit, ICGON, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

Keywords

Ovarian cancer, ovarian endometriosis, tumor biomarker, transvaginal ultrasonography, HE4, CA125, adnexal mass

Date received: 9 May 2021; accepted: 1 September 2021

Introduction

Ovarian cancer is the seventh most common cancer in women and the eighth leading cause of cancer death worldwide.¹ More than 70% of ovarian cancer cases are diagnosed at an advanced stage, and no tools are available for detecting ovarian cancer at an early stage.² Although endometriosis is a benign condition, it shares pathophysiological features with cancer,³ and ovarian cancer can occur in 0.5% to 1% of patients with endometriosis.^{2,4,5} Epithelial ovarian cancer, known as endometriosis-associated ovarian carcinoma, is the most frequent cancer and includes serous clear cell and endometrioid carcinomas. Clear cell carcinoma and endometrioid carcinoma are the subtypes that are most likely to coexist with endometriosis.^{2,4}

Because ovarian cancer and endometriosis may occur concomitantly, it is very important to discriminate suspected malignancy from endometriosis. Imaging techniques, such as transvaginal ultrasonography, are the gold standard for the study and diagnosis of adnexal masses. The International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group ultrasonography rules for ovarian masses classify ovarian masses into benign, malignant, or inconclusive using a simple set of ultrasonography-based rules;⁶ nonetheless, the diagnosis in up to 25% of masses is inconclusive.⁷

Apart from imaging, several tumor markers for epithelial ovarian cancer have been described for use in ovarian cancer diagnosis and follow-up, and carbohydrate antigen 125 (CA125) is most widely used.⁸ Nevertheless, high levels of CA125 have

been found in patients with endometriosis without malignancies. Considering that patients with endometriosis have an increased risk of developing ovarian cancer, and that endometriosis alone can increase CA125 levels, additional tumor markers are needed. In the last decade, the human epididymis protein 4 (HE4) biomarker has shown higher specificity than CA125 (0.93 vs 0.75, respectively), and improved the detection of malignancy in patients with adnexal masses.^{9–12} HE4 levels are not affected by the menstrual cycle, hormonal treatment, or endometriosis.¹³ Therefore, HE4 could be a helpful tumor marker in patients with endometriosis and suspected malignancy as an add-on assessment to ultrasonography. Many algorithms have been reported in the literature to better assess the risk of ovarian cancer. One of these is the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA), which includes CA125, HE4, and menopausal status, and which has high sensitivity and specificity.¹⁴ However, there are limited data regarding the role of ROMA in endometriosis patients.

The aim of this study was to analyze the utility of CA125 and HE4 to detect malignancy in patients with ovarian endometriosis, when ovarian cancer is suspected and ultrasonography results are inconclusive.

Material and methods*Study design and participants*

This study was conducted in a tertiary university hospital. Patients comprised all

women with ovarian endometriosis who underwent surgery with histologic confirmation of ovarian endometriosis (study group) between 2017 and 2019. The control group comprised women who underwent surgery for adnexal masses with the histopathological diagnosis of endometrioid or clear cell ovarian cancer between 2015 and 2019. All data were recorded prospectively. The only exclusion criterion was the presence of renal impairment.

According to the pathological results, patients were divided into three groups: ovarian carcinoma (OC) without endometriosis, ovarian carcinoma with endometriosis (OC + E), and ovarian endometriosis (OE) without malignancy.

The reporting of this study conforms to the STROBE guidelines¹⁵

HE4 and CA125 analysis and ROMA risk calculation

Preoperative HE4 and CA125 levels were recorded for all patients, and both markers were measured using a chemiluminescent enzyme immunoassay (EIA) (Architect[®] Analyzer; Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) according to the manufacturer's instructions. For CA125, the upper limit of normal was 40 U/mL, and for HE4, the upper limit was 70 pmol/L for premenopausal women and 150 pmol/L for postmenopausal women, all according to cut-offs reported by the assay manufacturer. ROMA risk was calculated according to the manufacturer's calculator, with a cutoff value of $\geq 11.4\%$ in premenopausal women and $\geq 29.9\%$ in postmenopausal women.

Transvaginal ultrasonography

All transvaginal ultrasonography was performed in the same hospital by two trained ultrasonographers (MR, CR), using a microconvex endocavity probe (type

RIC5-9, Voluson-V730 Expert; GE, Munich, Germany). The examinations were interpreted in real-time. Adnexal masses were evaluated and interpreted according to the IOTA group directions and were classified according to the simple rules for ovarian masses described by this group.⁶

Level of risk assessed by transvaginal ultrasonography and tumor biomarker levels were compared between the three groups.

Statistical analyses

Statistical analysis was performed with the SPSS software package (version 19.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Values from quantitative parameters were expressed as mean and standard error (SE), or median and interquartile range (IQR); and values from qualitative parameters were expressed as number and frequency. Continuous variables were analyzed using Student's t-test or the Mann–Whitney test, as appropriate. Categorical variables were analyzed using Fisher's exact test and were expressed as odds ratios with 95% confidence intervals, using the Mantel–Haenszel test. Results were considered statistically significant with $p < .05$ (two-sided).

Ethical approval

The Ethics Committee of the Hospital Clínic de Barcelona approved the study (approval number: HCB/2019/1152), and written informed consent was obtained from all participants.

In accordance with the journal's guidelines, we will provide our data for the reproducibility of this study in other centers, if requested.

Results

A total of 208 patients were included in this study, with a mean age of 41.57 ± 12.30 years.

According to the pathological reports, 29 (14%) patients had OC, 16 had OC + E (8%), and 163 had OE (78%). A summary of the patients' demographic and clinical data is shown in Table 1. OC and OC + E patients were significantly older than the OE patients at surgery ($p < .001$). Accordingly, patients with OC were more frequently in menopause than patients with OE (82.8% vs. 4.9%, respectively; $p = .02$). No differences regarding smoking status or parity were found.

Pathological findings

Forty-five patients had malignancy in the final pathological report: 29 patients had endometrioid carcinoma (64.4%), and 16 patients had clear cell carcinoma (35.6%). Among the 45 patients, it is noteworthy that 16 patients (35.6%) had concomitant endometriosis findings; i.e., OC + E. In this subgroup of patients, 11 (68.8%) had endometrioid carcinoma, and 5 (31.2%) had clear cell carcinoma.

Ultrasonographic findings

For discriminating presurgically between benign and malignant adnexal masses, the patients were evaluated according to the IOTA simple rules for ovarian masses. Overall, 25 patients (86.2%) in the OC

group and 7 patients (43.8%) in the OC + E group were at high risk of malignancy vs. no patients in the OE group (Table 2). Thirteen patients were classified as "undetermined risk of malignancy"; thus, requiring further evaluation. Of these patients, 3 had OC, 7 had OC + E, and 3 had OE ($p < .01$).

Tumor biomarkers: CA125 and HE4, and ROMA risk.

To further elucidate the diagnosis, the levels of the tumor biomarkers for epithelial ovarian cancer were measured prior to surgery, and the ROMA risk was evaluated (Table 3). Among all of the patients, CA125 levels were elevated in 101 (48.5%) patients, and 52 patients (25%) showed elevated levels of HE4. The mean serum CA125 and HE4 levels in the OC and OC + E patients were significantly higher than those in the OE patients. Most of the patients in the OC (89.6%) and OC + E (93.7%) groups had a high risk of malignancy according to ROMA, whereas nearly 10% of the patients in the OE group had a high risk.

In the OE group, 10 patients (6.1%) had elevated levels of HE4 ($p < .05$), while 67 patients (41.1%) had elevated levels of CA125 ($p = .002$) (Table 4). Although both CA125 and HE4 levels were

Table 1. Characteristics of the women included in this study.

	OC (n = 29)	OC + E (n = 16)	OE (n = 163)	p value
Age, years* (mean \pm SE)	62.90 \pm 2.16	52.38 \pm 2.66	36.71 \pm 0.51	<.001
No. of menopausal women, n (%)	24 (82.8%)	8 (50%)	8 (4.9%)	.02
Nulliparity, n (%)	7 (24.1%)	7 (43.7%)	65 (39.8%)	ns
Smoking, n (%)	6 (20.7%)	7 (43.7%)	60 (36.8%)	ns
Patients with previous surgery for endometriosis, n (%)	1 (3.4%)	4 (25%)	54 (33.1%)	.005
Patients receiving hormonal treatment*, n (%)	2 (6.9%)	1 (6.3%)	96 (58.9%)	.002

*When the surgery was performed.

OC, ovarian carcinoma; OC + E, ovarian carcinoma with endometriosis; OE, ovarian endometriosis; ns, non-significant; SE, standard error.

Table 2. Risk of malignancy according to the IOTA simple rules in the three groups.

	OC (n = 29)	OC + E (n = 16)	OE (n = 163)	p value
Low risk of malignancy, n (%)	1 (3.4%)	2 (12.4%)	160 (98.2%)	<.0001
Undetermined risk of malignancy, n (%)	3 (10.4%)	7 (43.8%)	3 (1.8%)	<.01
High risk of malignancy, n (%)	25 (86.2%)	7 (43.8%)	0 (0.0%)	<.0001

IOTA, International Ovarian Tumor Analysis; OC, ovarian carcinoma; OC + E, ovarian carcinoma with endometriosis; OE, ovarian endometriosis.

Table 3. Serum CA125 and HE4 levels and high-risk ROMA status in patients with OE, OC, or both.

		OC (n = 29)	OC + E (n = 16)	OE (n = 163)	p value
CA125 levels (U/mL)	Median (IQR)	112 (6–3014)	64 (10–866)	30 (3–1633)	<.001
HE4 levels (pmol/L)	Median (IQR)	1313 (48–9729)	700.5 (62–9541)	39.7 (21–110)	<.001
ROMA (high risk)	n (%)	26 (89.6)	15 (93.7)	16 (9.8)	<.001

ROMA, risk of ovarian malignancy algorithm; IQR, interquartile range; OC, ovarian carcinoma; OC + E, ovarian carcinoma with endometriosis; OE, ovarian endometriosis; CA125, carbohydrate antigen 125; HE4, human epididymal protein 4.

Table 4. Patients with elevated levels of tumor biomarkers (CA125 and HE4) in the three study groups.

	Total (n = 208)	OC (n = 29)	OC + E (n = 16)	OE (n = 163)	p value
CA125 >40 U/mL, n (%)	101 (48.5%)	23 (79.3%)	11 (68.8%) [†]	67 (41.1%)	.002
HE4 >70 pmol/L or >150 pmol/L [‡] , n (%)	52 (25%)	27 (93.1%)	15 (93.8%) [‡]	10 (6.1%)	<.05

[†]versus the endometriosis group, p-value non-significant.

[‡]versus the endometriosis group, p < .05.

[‡]>70 pmol/L for premenopausal women and >150 pmol/L for postmenopausal women.

OC, ovarian carcinoma; OC + E, ovarian carcinoma with endometriosis; OE, ovarian endometriosis; CA125, carbohydrate antigen 125; HE4, human epididymis protein 4.

significantly different between the three groups ($p < .05$); HE4 levels were higher in the OC + E group compared with the OE group ($p < .05$) (Table 4).

Finally, we compared the levels of the tumor biomarkers and ROMA risk in patients with undetermined risk of malignancy according to the IOTA simple rules. Significant differences in HE4 levels ($p < .05$), but not in CA125 levels nor ROMA risk were found between the groups (Table 5). All OC patients showed elevated levels of both biomarkers, whereas 57% and 85.7% of the OC + E patients showed elevated CA125 and HE4 levels, respectively. No increased levels of HE4 were found in the OE patients.

Among women with undetermined risk of malignancy by ultrasonography, OC and OC + E patients were significantly older than OE patients; however, differences in HE4 levels were not related to older age (Table 5). Women with suspected malignancy showing undetermined risk of malignancy with ultrasonography and who had OC + E were 52 years old, on average, and the average age in women with OC was 70 years. Although women with endometriosis with undetermined risk of malignancy with ultrasonography were older than the endometriosis patients (40 years), patients with undetermined risk were significantly younger than patients with OC age ($p = .009$).

Table 5. Distribution of women with undetermined risk of malignancy according to the IOTA simple rules, pathological results, laboratory findings, and high-risk ROMA classification.

	OC (n=3)	OC + E (n=7)	OE (n=3)	p value
CA125 >40 U/mL, n (%)	3 (100%)	4 (57%)	3 (100%)	ns
HE4 >70 pmol/L or >150 pmol/L [‡] , n (%)	3 (100%)	6 (85.7%)	0 (0%)	<.05
Age, years (mean ± SE)	69.67 ± 3.76	52.0 ± 3.72	40.33 ± 5.24	.009
CA125 levels (mean ± SE)	696.33 ± 657.84	90.29 ± 47.66	92.67 ± 11.61	ns
HE4 levels (mean ± SE)	1352 ± 838.34	672.86 ± 140.84	42.97 ± 8.86	.047
ROMA, n (%)	3 (100)	6 (85.7)	1 (33.3)	ns

[‡]>70 pmol/L for premenopausal women and >150 pmol/L for postmenopausal women.

IOTA, International Ovarian Tumor Analysis; ROMA, risk of ovarian malignancy algorithm; ns, non-significant; OC, ovarian carcinoma; OC + E, ovarian carcinoma with endometriosis; OE, ovarian endometriosis; CA125, carbohydrate antigen 125; HE4, human epididymal protein 4; SE, standard error.

Discussion

This study shows that HE4 is a key tumor biomarker in patients with OE and suspected malignancy showing undetermined risk of malignancy with ultrasonography, according to the IOTA simple rules. In this group of patients, low HE4 levels suggest a low risk of malignancy, and, therefore, a more conservative approach can be considered. Discriminating a benign adnexal mass from a malignant one is of utmost importance, not only to choose the best treatment, but also regarding prognosis and to reduce anxiety levels in women with non-malignant conditions.

The IOTA group has published simple and clinically useful rules for discriminating between benign and malignant adnexal masses, which allow classifying adnexal masses as low, high, or undetermined risk of malignancy, with high sensitivity and specificity.⁶ In our study, seven patients in the OC + E group, three patients in the OC group, and three patients in the OE group were classified as undetermined risk of malignancy, indicating that further evaluations were required. Most of these patients had elevated levels of CA125, independent of the final pathological report. In contrast,

HE4 levels were elevated in the OC and OC + E groups, but levels were normal among OE patients, with a statistically significant difference. ROMA risk did not help classify these patients because only one patient in the OE group had a high risk of malignancy.

CA125 can be elevated in benign conditions, such as endometriosis, and it has even been traditionally proposed as a diagnostic tool for endometriosis patients.^{16,17} In fact, it is still common among general gynecologists to refer patients with OE and high CA125 levels to oncology units. ROMA is an algorithm that includes HE4 and CA125 levels, and menopausal status. Even though the algorithm and its mathematical equations give higher importance to HE4 than CA125 levels ($2.38 \times \text{LN} [\text{HE4}]$ vs $0.0626 \times \text{LN} [\text{CA125}]$),¹⁸ CA125 levels in patients with endometriosis can be elevated and, consequently, these patients have a high risk for malignancy according to ROMA. Considering the results of our preliminary study, the use of CA125 levels and ROMA in patients with OE should be abandoned and replaced with HE4 assessment when malignancy is suspected because HE4 is more specific than CA125 in this group of patients.

Patients with endometriosis have a slightly higher risk of OC,^{2,4} and 0.5% to 1% of these patients will develop OC (clear cell and endometrioid carcinoma are most frequent);¹⁹ therefore, it is important to discriminate benign and malignant findings. In our study, 35.6% of the patients with malignancy in the final pathological report had endometriosis-associated OC (OC + E). These patients were younger, more frequently premenopausal, and had lower elevated CA125 and HE4 levels compared with patients with OC without endometriosis. These findings are similar to those described by Bas-Esteve et al.²⁰ The authors compared patients with OC and borderline tumors, and found that OC + E patients were younger, had lower parity, were more frequently premenopausal and, although not significant, had lower CA125 and CA19.9 levels. The authors did not analyze HE4 levels, probably because of the long inclusion period in the study (from 1995 to 2015).

HE4 is a tumor biomarker that is more reliable than CA125, with a specificity of 94%. Its levels are not affected by endometriosis cysts, and it is robust regarding menstrual cycle variations.²¹ Kim et al., in a study including 70 patients with OC, also showed that HE4 has a higher sensitivity compared with CA125.²² Moreover, HE4 is less frequently increased in benign diseases, especially among premenopausal women,²³ and it is more specific than CA125 in premenopausal patients.²⁴ Consistently, in our study, none of the women with endometriosis and undetermined risk of malignancy showed increased levels of HE4, with a mean age of approximately 40 years.

The incidence of ovarian cancer increases proportionately with age, and invasive epithelial types occur mostly in patients >50 years of age.²⁵ In our study, the mean age of women with suspected

malignancy and undetermined risk of malignancy with ultrasonography and who had OC + E was 52 years compared with the average age in women with OC of 70 years. Women with undetermined risk of malignancy with ultrasonography with endometriosis were older than the endometriosis patients (40 years), but significantly younger than the OC patients.

One of the main strengths of this study is that we compared tumor biomarkers levels in patients with OE, with or without different types, with those with OC + E and those with OC, only, focusing on patients with endometriosis and suspected malignancy and not mixing different benign gynecological diseases. It should be noted that patients with OC included in the study were only the subtypes that most likely coexist with endometriosis; i.e., endometrioid and clear cell cancers. We also took into account ultrasonographic findings, and we analyzed the role of tumor biomarkers in the group with undetermined malignancy risk, where the role of HE4 has been demonstrated as especially relevant.

We are aware of some limitations in our study, and the results must be interpreted accordingly. Although the data were recorded prospectively, the study was retrospective in nature, and results should be interpreted in this context. This study had a limited sample size because only 45 patients with ovarian malignancy were included. These were the patients with endometrioid or clear cell carcinomas who underwent surgery in our center from 2015 to 2019. We decided not to include patients who underwent surgery before 2015 because the ultrasonographic characteristics would have differed. This is because the standardized protocol for the study of ovarian masses in our center was updated at the end of 2014 in accordance with IOTA simple rules after a metanalysis by Nunes et al. was published.⁶ Moreover, only

13 patients were classified as undetermined risk after ultrasonography. However, this low number was expected because the IOTA rules were designed to differentiate benign from malignant adnexal masses, and most of the patients included in this study had benign conditions (78%). The scientific community has appropriately accepted that only systematic reviews and meta-analyses combining high-quality evidence from many trials yield robust answers. Individual trials are best viewed as providing important information that contributes to a larger body of evidence. Thus, the number of patients included was small from a biometric point of view, making the study exploratory in nature, only. However, this study is intended to stimulate future multicentric studies to confirm our preliminary results.

In conclusion, in patients with ovarian endometriosis and suspected malignant adnexal masses, HE4 is a more useful tumoral biomarker to diagnose OC when ultrasonography results are inconclusive.


Declaration of conflicting interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

ORCID iD

Francisco Carmona  <https://orcid.org/0000-0002-0172-1761>

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394–424. Doi: 10.3322/caac.21492.
2. Wilbur MA, Shih IM, Segars JH, et al. Cancer Implications for patients with endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2017; 35: 110–116. Doi: 10.1055/s-0036-1597120.
3. Jimbo H, Hitomi Y, Yoshikawa H, et al. Evidence for monoclonal expansion of epithelial cells in ovarian endometrial cysts. *Am J Pathol.* 1997; 150: 1173–1178.
4. Wei J-J, William J and Bulun S. Endometriosis and ovarian cancer: a review of clinical, pathologic, and molecular aspects. *Int J Gynecol Pathol.* 2011; 30: 553–568. Doi: 10.1097/PGP.0b013e31821f4b85.
5. Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer.* 2007; 17: 37–43.
6. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 681–690. Doi: 10.1002/uog.5365.
7. Nunes N, Ambler G, Foo X, et al. Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44: 503–514. Doi: 10.1002/uog.13437.
8. Molina R, Ojeda B, Filella X, et al. A prospective study of tumor markers CA 125 and CA 19.9 in patients with epithelial ovarian carcinomas. *Tumour Biol* 1992; 13: 278–286. Doi: 10.1159/000217776.
9. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC₂) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2003; 63: 3695–3700.
10. Zapardiel I, Gorostidi M, Ravaggi A, et al. Utility of human epididymis protein 4 serum marker for the detection of adnexal malignancy: a multicentric prospective study. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26: 346–350. Doi: 10.1097/CEJ.0000000000000259.
11. Ferraro S, Braga F, Lanzoni M, et al. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Pathol.* 2013; 66: 273–281. Doi: 10.1136/jclinpath-2012-201031.
12. Macedo AC, da Rosa MI, Lumertz S, et al. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a

- systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24: 1222–1231. Doi: 10.1097/IGC.0000000000000192.
13. Urban N, Thorpe J, Karlan BY, et al. Interpretation of single and serial measures of HE4 and CA125 in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21: 2087–2094. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0616.
 14. Dikmen ZG, Colak A, Dogan P, et al. Diagnostic performances of CA125, HE4, and ROMA index in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015; 36: 457–462.
 15. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 573–577.
 16. Maiorana A, Cicerone C, Niceta M, et al. Evaluation of serum CA 125 levels in patients with pelvic pain related to endometriosis. *Int J Biol Markers*. 2007; 22: 200–202. Doi: 10.5301/jbm.2008.5555.
 17. Koninckx PR, Riittinen L, Seppala M, et al. CA-125 and placental protein 14 concentrations in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating pelvic endometriosis. *Fertil Steril*. 1992; 57: 523–30.
 18. Kim B, Park Y, Kim B, et al. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of ovarian malignancy algorithm for ovarian cancer. *J Clin Lab Anal*. 2019; 33: e22624.
 19. Brinton LA, Sakoda LC, Sherman ME et al. Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14: 2929–2935.
 20. Bas-Esteve E, Pérez-Arguedas M, Guardia-Muratori GA, et al. Endometriosis and ovarian cancer: their association and relationship. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019; 3: 100053. Doi: 10.1016/j.eurox.2019.100053.
 21. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*. 2019; 12: 28. Doi: 10.1186/s13048-019-0503-7.
 22. Kim B, Park Y, Kim B, et al. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of ovarian malignancy algorithm for ovarian cancer. *J Clin Lab Anal*. 2019; 33: e22624. Doi: 10.1002/jcla.22624.
 23. Mckinnon B, Mueller MD, Nirgianakis K, et al. Comparison of ovarian cancer markers in endometriosis favours HE4 over CA125. *Mol Med Rep*. 2015; 12: 5179–5184. Doi: 10.3892/mmr.2015.4062.
 24. Terlikowska KM, Dobrzycka B, Witkowska AM, et al. Preoperative HE4, CA125 and ROMA in the differential diagnosis of benign and malignant adnexal masses. *J Ovarian Res*. 2016; 9: 43. Doi: 10.1186/s13048-016-0254-7.
 25. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet*. 2018; 143(Suppl 2): 59–78. Doi: 10.1002/ijgo.12614.

DISCUSSIÓ

Tenint en compte l'alta prevalença de l'endometriosi (fins al 10% de les dones en edat fèrtil) així com el retard en el diagnòstic des que s'inicien els símptomes (poden arribar a passar fins a 7-10 anys), els estudis de la present Tesi Doctoral han estat dirigits a optimitzar una de les eines diagnòstiques més importants i accessibles: l'ecografia transvaginal.

S'han avaluat dos procediments per augmentar la rendibilitat diagnòstica:

- Analitzar si una preparació intestinal prèvia a l'ecografia transvaginal augmenta la detecció i descripció dels nòduls d'endometriosi sobre la paret de recto-sigma.
- Identificar quin biomarcador és millor per diferenciar benignitat de malignitat quan les troballes ecogràfiques són indeterminades en pacients amb endometriosi.

La preparació intestinal prèvia a l'ecografia transvaginal millora la detecció dels nòduls d'endometriosi a recto-sigma.

El tractament de l'endometriosi es contempla com un tractament a llarg termini; essent el tractament mèdic, el d'elecció. Ara bé, en un grup de pacients estarà indicat el tractament quirúrgic, ja sigui per la no resposta al tractament mèdic, l'afectació d'òrgans vitals, o bé per millorar la fertilitat. Per tal de poder planificar de manera correcta la cirurgia, el mapeig detallat de la pelvis és de vital importància per assegurar l'exèresi de totes les lesions d'endometriosi. En el cas concret dels nòduls d'endometriosi sobre paret de recto-sigma, la valoració prequirúrgica permet planificar quin tipus de tècnica es realitzarà (*shaving*, resecció discoide o resecció segmentària). Així doncs, tenir el nòdul sobre recto-sigma correctament definit, permetrà planificar

millor l'abordatge quirúrgic i explicar a la pacient la tècnica i eventuais complicacions derivades del procediment.

En el primer estudi es demostra l'alta sensibilitat i especificitat que té l'ecografia amb preparació intestinal, superior a la de l'ecografia sense preparació, pel diagnòstic i descripció dels nòduls d'endometriosis sobre recto-sigma. A més, en aquest estudi, vam incloure dones amb indicació quirúrgica, per poder contrastar les troballes ecogràfiques amb la cirurgia i l'estudi anatomopatològic. Només un nòdul descrit per ecografia no es va confirmar durant la cirurgia en el nostre estudi, demostrant una clara correlació entre l'ecografia amb preparació intestinal i les troballes durant la cirurgia (amb confirmació anatomopatològica), validant internament el nostre mètode. En canvi, les troballes ecogràfiques sense preparació intestinal tenen una correlació més baixa, descrivint com adherències nòduls reals amb les potencials implicacions que hauria tingut durant la cirurgia (canvi de tècnica, procediment quirúrgic més llarg, informació a la pacient...). Altres tècniques s'han descrit en la literatura per identificar i millorar la detecció dels nòduls d'endometriosis intestinal, com podria ser la colonoTC o l'ecoendoscòpia transrectal. La primera requereix d'una preparació intestinal de 3 dies, juntament amb l'administració endovenosa durant el procediment d'un antiespasmolític i contrast, a més de la radiació. La segona requereix d'anestèsia, és difícilment reproduïble i poc accessible. Així doncs, malgrat ambdues proves tenen una alta sensibilitat i especificitat detectant aquests nòduls d'endometriosis intestinals, no són la prova d'elecció, essent l'ecografia transvaginal la prova d'imatge de primera línia per al diagnosi de l'endometriosis intestinal.

Una de les principals crítiques que té la preparació intestinal abans de l'ecografia transvaginal és, precisament, la mala tolerància i baixa acceptació que pot presentar entre les pacients. No obstant, no hi ha cap estudi en la literatura que haguem trobat

on avaluï la tolerància a aquest procediment. Amb el segon estudi d'aquesta tesi doctoral s'ha demostrat que la preparació intestinal és un procediment ben tolerat entre les pacients i té una alta acceptació i aquests són, precisament els resultats obtinguts. Amb aquest segon estudi, hem augmentat la mida mostral respecte el primer incloent aquelles pacients que no requereixen de tractament quirúrgic, i on s'utilitza l'ecografia com a eina de diagnosi i seguiment. De fet, la tendència actual en el tractament de l'endometriosi és, precisament, el tractament mèdic/conservador, evitant en la mesura del possible les cirurgies repetides. Per tant, la gran majoria de les pacients amb endometriosi estaran dins d'aquest grup. En aquest segon estudi i, d'acord amb els resultats del primer, la preparació intestinal millora no només la detecció en els nòduls d'endometriosi sobre recto-sigma, sinó també la descripció dels mateixos. La presència de gas intestinal pot dificultar la valoració de la muscular pròpia de la paret del recto-sigma i descriure com a adherències, lesions que realment són nòduls ja que l'estan infiltrant. També pot dificultar la detecció de nòduls sobre nansa lliure d'intestí, és a dir, aquells nòduls que no s'adhereixen a altres nòduls d'endometriosi a nivell de la pelvis. De fet, en aquest segon estudi es van diagnosticar dos nòduls més amb la preparació intestinal i un 55% de les lesions que s'havien descrit com adherències sense preparació intestinal, van ser nòduls en l'ecografia amb preparació. El grup de Ferrero et al (59), no obstant, han descrit que la preparació intestinal no millora la detecció dels nòduls intestinals, però s'ha de tenir en compte que aquest grup no considera les adherències (és a dir, l'afectació de la serosa intestinal sense afectació de la muscular pròpia) com a afectació intestinal i, a més, presenten una sensibilitat i especificitat més baixes de la descrita per altres.

Per tant, la preparació intestinal millora la detecció i la descripció dels nòduls d'endometriosi profunda a recto-sigma respecte la prova sense preparació, permetent

un mapeig prequirúrgic més precís, un seguiment del tractament mèdic més acurat, amb una bona tolerància per les dones.

HE4 com a millor biomarcador per diferenciar l'endometriosi del càncer d'ovari en dones amb ecografia indeterminada.

L'ecografia transvaginal és, també, la prova d'imatge d'elecció en l'estudi de les tumoracions annexials, inclòs el càncer d'ovari. Sabem que les pacients amb endometriosi tenen un risc més elevat de tenir un càncer d'ovari, i entre un 0.5 i 1% d'elles el desenvoluparan. Per establir el diagnòstic de malignitat i benignitat a nivell ecogràfic, s'utilitzen les *Simple Rules* descrites pel grup IOTA (46). Malgrat l'alt valor predictiu que tenen, fins a un 25% de les lesions annexials es descriuen com a indeterminades. Els biomarcadors juguen també un paper en el diagnòstic i seguiment del càncer d'ovari. El CA125 és el marcador més utilitzat, però pot estar elevat en pacients amb endometriosi, per tant, cal utilitzar-ne d'altres, com per exemple el HE4, que ha demostrat ser més robust i no modificar-se per processos fisiològics o patologies benignes com l'endometriosi.

Amb el tercer estudi d'aquesta Tesi Doctoral s'ha intentat demostrar el paper dels biomarcadors en el diagnòstic del càncer d'ovari en pacients amb endometriosi quan l'ecografia és indeterminada. Donat que els subtipus més freqüents de càncer d'ovari són els carcinoma endometriode i el carcinoma de cèl·lules clares, es va decidir incloure aquelles pacients només amb aquests, així com les pacients amb EAOC i pacients amb endometriosi ovàrica com a controls. L'ecografia transvaginal és capaç de diferenciar malignitat de benignitat en la majoria dels casos, doncs només un 6% de les lesions es van classificar ecogràficament com a indeterminades. Quan es va analitzar el paper dels biomarcadors en aquest subgrup de pacients, es va demostrar

que el CA125 no era un bon biomarcador per diferenciar malignitat i benignitat. En canvi, el HE4 és més útil, doncs en totes les pacients que tenien una lesió indeterminada per ecografia amb un nivell d'HE4 dins la normalitat, la lesió era benigna en l'estudi anatomopatològic. Finalment, i d'acord amb el descrit en la literatura (60), les pacients que tenen endometriosis i desenvolupen un càncer d'ovari, són pacients més joves, premenopàusiques i tenen nivells més baixos de CA125 i HE4 comparades amb les pacients amb càncer d'ovari sense endometriosis.

Per tant, l'HE4 és un biomarcador que supera el CA125 a l'hora de diferenciar l'endometriosis del càncer d'ovari en dones amb ecografia indeterminada, optimitzant, de nou, el diagnòstic.

CONCLUSIONS

Els nostres estudis ens permeten arribar a les següents conclusions i que corresponen als objectius proposats en el capítol corresponent en aquesta Tesi Doctoral (veure pàg.)

1.- L'ecografia transvaginal amb preparació intestinal permet identificar més nòduls intestinals i descriure'ls amb més precisió que l'ecografia sense preparació prèvia, comparant-les amb les troballes quirúrgiques.

2.- La preparació intestinal permet un mapeig més precís de les lesions intestinals, descrivint amb més detall que l'ecografia sense preparació prèvia, la mida del nòdul, la profunditat, la distància al marge anal i la circumferència rectal afectada. L'augment de precisió és útil tant per planificar la cirurgia com pel seguiment de les pacients sense indicació quirúrgica.

3.- La preparació intestinal és un procediment ben tolerat i acceptat entre les pacients amb endometriosis.

4.- El biomarcador HE4 és més sensible que el CA125 en les pacients amb endometriosis i sospita de malignitat amb ecografia indeterminada, convertint-se en el marcador d'elecció en aquest grup de pacients.

REPERCUSSIONS CLÍNiques DELS RESULTATS DE LA PRESENT TESI DOCTORAL

Els resultats dels estudis que configuren la present Tesi Doctoral han tingut les següents aplicacions clíniques a la Unitat d'Endometriosis del nostre centre:

- S'ha consolidat el circuit de preparació intestinal prèvia a l'ecografia en dones amb sospita d'endometriosis, realitzant-se en les següents situacions:
 - Primera ecografia en el nostre centre.
 - Abans de realitzar una cirurgia en una pacient amb sospita d'endometriosis, ja sigui per la mateixa endometriosis o qualsevol altra patologia ginecològica (mioma uterí, hidrosàlpinx en context d'esterilitat,..)
 - Sempre que la pacient expliqui canvis en els seus símptomes o apareguin nous símptomes suggestius d'afectació intestinal.
- Se sol·licita el marcador HE4 (i no el CA125) davant qualsevol lesió amb signes de malignitat en dones amb endometriosis i/o massa anexial sospitosa, quan aquesta prova no es concloent.

BIBLIOGRAFIA

1. Tariverdian N et al. Neuroendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: an interdisciplinary approach. *Semin Immunopatol.* 2007;29:193-210.
2. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585-96.
3. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod.* 2007 Jan;22(1):266-71.
4. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell.* 2021 May 27;184(11):2807-2824. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.041. PMID: 34048704.
5. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treatment in referral centres. *Hum Reprod.* 2012 May;27(5):1292-9.
6. Kennedy S et al. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005 Oct;20(10):2698-704.
7. As-Sanie S et al. Functional Connectivity is Associated With Altered Brain Chemistry in Women With Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain. *J Pain.* 2016 Jan;17(1):1-13.

8. Coloma JL et al. Prevalence of fibromyalgia among women with deep infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Aug;146(2):157-163.
9. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 May;10(5):261-75.
10. Pellegrini C et al. The expression of estrogen receptors as well as GREB1, c-MYC, and cyclin D1, estrogen-regulated genes implicated in proliferation, is increased in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 2012 Nov;98(5):1200-8.
11. Vercellini, P. et al. Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2004 May;11, 153–161.
12. Sampson, J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1927 Mar; 14, 422–469.
13. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012 Sep;98(3):511-9.
14. Batt RE, Yeh J. Müllerianosis: four developmental (embryonic) mullerian diseases. *Reprod Sci.* 2013 Sep;20(9):1030-7.
15. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001 Jan;75(1):1-10.
16. Othman Eel-D, Hornung D, Salem HT, Khalifa EA, El-Metwally TH, Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Apr;137(2):240-6.
17. Sayasneh A, Tsivos D, Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. *ISRN Obstet Gynecol.* 2011;2011:140310.

18. Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Ovarian cancer in endometriosis: molecular biology, pathology, and clinical management. *Int J Clin Oncol*. 2009 Oct;14(5):383-91.
19. Wang C, Liang Z, Liu X, Zhang Q, Li S. The Association between Endometriosis, Tubal Ligation, Hysterectomy and Epithelial Ovarian Cancer: Meta-Analyses. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Nov 14;13(11):1138.
20. Sampson JA Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925;10:1-72.
21. Grandi G, Toss A, Cortesi L, Botticelli L, Volpe A, Cagnacci A. The association between endometriomas and ovarian cancer: Preventive effect of inhibiting ovulation and menstruation during reproductive life. *Biomed Res Int*. 2015;2015:751571
22. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1244-1256.
23. Agarwal SK et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Apr;220(4):354.e1-354.e12.
24. Kvaskoff M et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015 Jul-Aug;21(4):500-16.
25. Shafrir AL et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Aug;51:1-15
26. Crestani A et al. Anogenital distance in adult women is a strong marker of endometriosis: results of a prospective study with laparoscopic and histological findings. *Hum Reprod Open*. 2020 Jun 6;2020(3):hoaa023.
27. Saha R et al. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril*. 2015 Oct;104(4):947-952.

28. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril*. 1999 Apr;71(4):701-10.
29. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2003 Mar;30(1):1-19.
30. Ghai V, Jan H, Shakir F, Haines P, Kent A. Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the United Kingdom, *J Obstet Gynaecol*. 2020 Jan;40(1):83-89.
31. Hudelist G et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod*. 2012 Dec;27(12):3412-6.
32. Nnoaham KE et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011;96:366-373.
33. Fuldeore M, Yang H, Du EX, Soliman AM, Wu EQ, Winkel C. Healthcare utilization and costs in women diagnosed with endometriosis before and after diagnosis: a longitudinal analysis of claims databases. *Fertil Steril*. 2015 Jan;103(1):163-71.
34. Carr A, Higginson I, Robinson PG. *Quality of Life*. BMJ: London, UK, 2003;p. vii. 133p.
35. Della Corte L et al. The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 29;17(13):4683.
36. Goncalves MO, Siufi Neto J, Andres MP, Siufi D, de Mattos LA, Abrao MS. Systematic evaluation of endometriosis by transvaginal ultrasound can

- accurately replace diagnostic laparoscopy, mainly for deep and ovarian endometriosis. *Hum Reprod.* 2021 May 17;36(6):1492-1500.
37. Hudelist G et al. Transvaginal sonography vs clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Apr;37(4):480-7.
38. Piketty M et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod.* 2009 Mar;24(3):602-7.
39. Guerriero S et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(3):318-32.
40. Van Holsbeke C et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jun;35(6):730-40.
41. Hudelist G et al. Uterine sliding sign: a simple sonographic predictor for presence of deep infiltrating endometriosis of the rectum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jun;41(6):692-5.
42. Medeiros LR et al. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Mar;291(3):611-21.
43. Ros C et al. Accuracy of Transvaginal Ultrasound Compared to Cystoscopy in the Diagnosis of Bladder Endometriosis Nodules. *J Ultrasound Med.* 2021 Aug;40(8):1571-1578.

44. Biscaldi E, Barra F, Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S. Other imaging techniques: Double-contrast barium enema, endoscopic ultrasonography, multidetector CT enema, and computed tomography colonoscopy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Mar;71:64-77.
45. Kumar S et al. Prognostic analysis of ovarian cancer associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jan;204(1):63.e1-7.
46. Timmerman D et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ.* 2010 Dec 14;341:c6839.
47. Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J Surg Oncol.* 2000 Dec;75(4):264-5.
48. Ferraro S, Braga F, Lanzoni M, Boracchi P, Biganzoli EM, Panteghini M. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Pathol.* 2013 Apr;66(4):273-81.
49. Urban N et al. Interpretation of single and serial measures of HE4 and CA125 in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Nov;21(11):2087-94.
50. Moore RG et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009 Jan;112(1):40-6.
51. Karlsen MA et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2012 Nov;127(2):379-83.

52. Lin J, Qin J, Sangvatanakul V. Human epididymis protein 4 for differential diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Mar;167(1):81-5.
53. Van Calster B et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ.* 2014 Oct 15;349:g5920.
54. Streuli, I. et al. An update on the pharmacological management of endometriosis. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2013 Feb;14(3):291–305.
55. Ferrero S, Barra F, Leone Roberti Maggiore U. Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis. *Drugs.* 2018 Jul;78(10):995-1012.
56. Donnez O, Roman H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection? *Fertil Steril.* 2017 Dec;108(6):931-942.
57. Ianieri MM, Mautone D, Ceccaroni M. Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018 Jul-Aug;25(5):786-793.
58. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadaccini G, Oggioni G, Busacca M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005 Nov-Dec;12(6):508-13.
59. Ferrero S, Barra F, Stabilini C, Vellone VG, Leone Roberti Maggiore U, Scala C. Does Bowel Preparation Improve the Performance of Rectal Water Contrast

Transvaginal Ultrasonography in Diagnosing Rectosigmoid Endometriosis? J
Ultrasound Med. 2019 Apr;38(4):1017-1025.

60. Bas-Esteve E, Pérez-Arguedas M, Guarda-Muratori GA, Acién M, Acién P.
Endometriosis and ovarian cancer: Their association and relationship. Eur J
Obstet Gynecol Reprod Biol X. 2019 May 22;3:100053.

