



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Correlació entre l'ecografia i l'endoscòpia en el diagnòstic de l'endometriosi

Cristian de Guirior Martínez

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.

CORRELACIÓ ENTRE L'ECOGRAFIA I L'ENDOSCÒPIA EN EL DIAGNÒSTIC DE L'ENDOMETRIOSI

Memòria de tesi doctoral presentada per:

CRISTIAN DE GUIRIOR MARTÍNEZ

Per tal d'optar al grau de:

Doctor per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

CRISTINA ROS CERRO, especialista sènior de l'Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON) de l'Hospital Clínic de Barcelona i professora associada de la Universitat de Barcelona

Tutor i Codirector:

FRANCISCO CARMONA HERRERA, cap de servei de Ginecologia i consultor sènior de l'ICGON de l'Hospital Clínic de Barcelona i professor titular de la Universitat de Barcelona

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

Febrer 2023



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

La **Dra. Cristina Ros Cerro**, especialista sènior de l'Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON) de l'Hospital Clínic de Barcelona, i el **Dr. Francisco Carmona Herrera**, consultor sènior de l'Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON) de l'Hospital Clínic de Barcelona i cap de servei de Ginecologia de l'Hospital Clínic, ambdós professors associats de la Universitat de Barcelona,

CERTIFIQUEN:

Que la tesi titulada "**Correlació entre l'ecografia i l'endoscòpia en el diagnòstic de l'endometriosi**" ha estat elaborada, sota la seva direcció, per en Cristian de Guirior Martínez, per tal d'optar al grau de Doctor en Medicina per la Universitat de Barcelona. El contingut de l'estudi ha estat objecte de tres publicacions i d'acord amb la normativa vigent de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona.

Per tal que així consti, signen el present document.

Signatures,



Barcelona, a 20 de març de 2023

ÍNDEX:

Agraïments.....pàg. 6

Llistat d'abreviatures.....pàg. 7

Articles que conformen la tesi.....pàg. 8

Introducció:

1. Definició de la malaltia.....pàg. 10

2. Etiopatogènia.....pàg. 12

3. Factors de risc.....pàg. 14

4. Classificació.....pàg. 16

5. Diagnòstic.....pàg. 22

5.1. Anamnesi.....pàg. 22

5.2. Exploració física.....pàg. 24

5.3. Proves d'imatge.....pàg. 24

5.3.1. Ecografia transvaginal.....pàg. 24

5.3.2. Ressonància magnètica.....pàg. 37

5.3.3. Altres proves d'imatge.....pàg. 38

5.4. Proves endoscòpiques.....pàg. 39

5.4.1. Cistoscòpia.....pàg. 39

5.4.2. Histeroscòpia.....pàg. 40

5.4.3. Ecoendoscòpia transrectal.....pàg. 41

5.4.4. Colonoscòpia.....pàg. 41

5.4.5. Laparoscòpia diagnòstica.....	pàg. 42
6. Tractament	pàg. 43
6.1. Tractament mèdic.....	pàg. 43
6.2. Tractament quirúrgic.....	pàg. 44
Rellevància i justificació de la Tesi.....	pàg. 47
Hipòtesis.....	pàg. 50
Objectius.....	pàg. 51
Investigacions realitzades. Material i Mètodes. Resultats.	pàg. 52
Estudi 1.....	pàg. 52
Estudi 2.....	pàg. 61
Estudi 3.....	pàg. 69
Discussió.....	pàg. 78
Repercussions clíniques dels resultats de la present tesi doctoral.....	pàg. 86
Conclusions.....	pàg. 87
Bibliografia.....	pàg. 89

ÍNDIX FIGURES:

Figura 1. Localitzacions freqüents focus d'endometriosisi. (Font: Top Doctors).....	11
Figura 2. Teoria genètica/epigenètica de la patogènesi de l'endometriosisi. (Font: Koninckx. Fertil Steril. 2019)..	14
Figura 3. Factors de risc de l'endometriosisi. (Font: Shafrir AL. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018)..	15
Figura 4. Classificació ASRM revisada (Font: ASRM. Fertil Steril. 1996)	16
Figura 5. Classificació ENZIAN (Font: Keckstein J. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021)	18
Figura 6. Índex de Fertilitat en Endometriosisi (EFI) (Font: Adamson GD. Fertil Steril. 2010)	19
Figura 7. Classificació endometriosisi AAGL 2021 (Font: Abrao. J Minim Invasive Gynecol. 2021)	20
Figura 8. Síntomes més freqüents de l'endometriosisi (Font: Aliabadi T. The Women's Health Blog. 2021)..	23
Figura 9. 4 passos bàsics en l'exploració ecogràfica transvaginal en pacients amb sospita d'endometriosisi segons el grup IDEA (Font: Guerriero S, Ultrasound Obstet Gynecol, 2016)	25
Figura 10. Localitzacions dels nòduls d'endometriosisi profunda al compartiment anterior i posterior de la pelvis segons el grup IDEA. (Font: Guerriero S, Ultrasound Obstet Gynecol, 2016)	26
Figura 11. Criteris d'adenomiosi segons MUSA (Font: Van den Bosch T, Ultrasound Obstet Gynecol, 2015)..	27
Figura 12. Guia de classificació de les característiques ecogràfiques de l'adenomiosi (Font: Van den Bosch T, Ultrasound Obst Gynecol, 2019)	27
Figura 13. Representació esquemàtica dels criteris MUSA directes i indirectes (Font: Harmsen MJ, Ultrasound Obstet Gynecol, 2022).....	28
Figura 14. Criteris d'adenomiosi segons MUSA (Font: Harmsen MJ, Ultrasound Obstet Gynecol, 2022)	29
Figura 15. a) Endometrioma típic. b) Endometrioma atípic (Font: pròpia).....	30
Figura 16. "Soft markers" ecogràfics (Font: pròpia).....	31
Figura 17. Trompes amb endocontingut (Font: pròpia).....	32
Figura 18. Nòdul d'endometriosisi vesical (Font: pròpia).....	34
Figura 19. Nòduls d'endometriosisi al compartiment posterior (Font: pròpia).....	35
Figura 20. Nòdul d'endometriosisi al lligament uterosacre dret (Font: pròpia).....	36
Figura 21. Nòdul d'endometriosisi al rectosigma (Font: pròpia)	37
Figura 22. Nòdul d'endometriosisi profunda al torus uterí per ressonància magnètica (Font: JH Van Waesberghe, VU University Medical Center Amsterdam, 2011).....	38
Figura 23. Cistoscòpia que mostra nòduls d'endometriosisi vesical (Font pròpia).	40
Figura 24. Adenomiosi visualitzada per histeroscòpia. (Font: Attilio, BioMed Research International, 2017) .	41
Figura 25. Laparoscòpia: adenomiosi focal externa amb relació a nòdul d'endometriosisi profunda que infiltra el sigma. (Font: Chamié L, RadioGraphics, 2011).....	42

AGRAÏMENTS

Vull agrair a tots que heu fet possible que aquesta tesi sigui una realitat i als que m'heu acompanyat d'alguna manera en aquest llarg camí. Gràcies per ajudar-me a fer realitat aquest somni. De manera especial vull agrair a:

Cris, per la teva capacitat infinita de treball i per fer fàcil el difícil. Per ser un referent professional però també personal. Repetiria una i mil vegades aquest camí al teu costat. Gràcies.

Paco, per ser un referent professional al qui admiro, per la confiança i per respondre sempre.

Mariona, per ser sempre al meu costat. Per la nostra amistat i per exigir-me sempre el màxim. Ser al teu costat em fa ser millor.

Meri, per ser la millor companya, mestra i amiga que podria tenir. Gràcies per haver fet d'aquest camí un camí apassionant i divertit.

Nucli Dur, per ser un pilar fonamental a la meua vida. Tot i no ser-hi, sempre hi sou. Gràcies pel vostre suport i pel recolzament incondicional sempre.

Àlex i Edu, per la nostra complicitat i per l'admiració mútua. Perquè sempre puguem complir els nostres somnis plegats.

Pere, per ser un exemple i un referent personal. Pels teus valors i optimisme tan necessaris. Gràcies per fer-ho sempre fàcil.

Maria, per ser present en cada instant de les nostres vides. Gràcies per la confiança i la generositat infinita. Sempre amb nosaltres.

Padrí, per ser el pilar que sempre hi és i que tan admiro. Per la teva amistat i fidelitat.

Mare i Pare, per ser l'impuls que ha fet que arribi fins aquí. La vostra generositat i sacrifici m'han fet millor persona. Ho sou tot i us ho dec tot.

Laura, per ser la millor companya de viatge que podria imaginar. Per haver cregut sempre en mi, fins i tot quan jo no hi creia. Perquè res no tindria sentit si no féssim aquest viatge plegats.

LLISTAT D'ABREVIATURES

- ASRM: American Society for Reproductive Medicine
- EFI: Endometriosis Fertility Index
- AAGL: American Association of Gynecologic Laparoscopists
- IDEA: International Deep Endometriosis Analysis
- MUSA: Morphological Uterus Sonographic Assessment
- HE4: Human Epididymis 4
- ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology
- ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists
- GnRH: Gonadotropin-releasing hormone

ARTICLES QUE CONFORMEN LA TESI

Tesi en format compendi d'articles que consta de 3 articles publicats en revistes internacionals amb factor d'impacte:

Article 1:

Accuracy of Transvaginal Ultrasound Compared to Cystoscopy in the Diagnosis of Bladder Endometriosis Nodules.

Ros C, **de Guirior C**, Rius M, Escura S, Martínez-Zamora MÁ, Gracia M, Peri L, Franco A, Carmona F.

Journal of Ultrasound in Medicine. 2021 Aug;40(8):1571-1578.

Factor d'Impacte: 2,75. **2n quartil** Radiology, nuclear medicine & medical imaging

Article 2:

Transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis involving uterosacral ligaments, torus uterinus and posterior vaginal fornix: prospective study.

Ros C*, **de Guirior C***, Mension E, Rius M, Valdés-Bango M, Tortajada M, Matas I, Martínez-Zamora MA, Gracia M, Carmona F.

***These authors have contributed equally to this article.**

Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2021 Dec;58(6):926-932.

Factor d'impacte: 8,67. **1r quartil** Obstetrics & Gynecology

Article 3:

**Adenomyosis is an independent risk factor for complications in deep endometriosis
laparoscopic surgery.**

Gracia M, **de Guirior C**, Valdés-Bango M, Rius M, Ros C, Matas I, Tortajada M, Martínez-
Zamora MA, Quintas L, Carmona F.

Scientific Reports. 2022 Apr 30;12(1):7086.

Factor d'impacte: 4,38. **1r quartil:** Multidisciplinary sciences

INTRODUCCIÓ

1. Definició de la malaltia

L'endometriosis és una malaltia inflamatòria crònica produïda per la presència de glàndules i estroma endometrial en localitzacions ectòpiques, és a dir, fora de la cavitat uterina. Això produeix una reacció inflamatòria crònica, afectant típicament els ovaris, les trompes i el propi úter, però també d'altres òrgans no relacionats amb la funció reproductiva com la bufeta urinària, el rectesigma i, amb menor freqüència, òrgans més enllà de la pelvis (Figura 1). A diferència de l'endometri eutòpic, els implants endometriòsics sovint contenen teixit fibrós, hemàtic, i poden formar quists(1). El teixit endometriòsic, de la mateixa manera que el teixit endometrial eutòpic, respon als estímuls hormonals. És per aquest motiu que es considera una patologia crònica hormonodepenent que s'estima que afecta fins a un 10% de les dones en edat fèrtil (2,3). Aquest percentatge pot augmentar fins a un 40% en dones estèrils i a un 70% en dones amb dolor pelvià crònic (4). Històricament, s'ha classificat l'endometriosis en 3 formes diferenciades (5): la peritoneal/superficial, l'ovàrica i la profunda. L'endometriosis peritoneal és aquella que afecta la superfície del peritoneu sense penetrar més enllà de 5mm. L'endometriosis ovàrica o endometrioma ovàric afecta els ovaris, i es desenvolupa quan el teixit endometrial ectòpic forma quists amb contingut hemàtic generat pel teixit endometrial que recobreix la paret interna de la tumoració. Clàssicament l'endometriosis profunda es defineix com aquella forma de la malaltia en la que el teixit ectòpic forma nòduls que penetren >5mm en el gruix del peritoneu, tot i que l'endometriosis profunda també es defineix com aquella infiltració de teixit fibrós i muscular en òrgans i estructures anatòmiques afectades per l'endometriosis, inclòs el teixit endometrial, sense cap referència a l'extensió de la profunditat de la lesió sota el peritoneu (6). La localització més habitual de l'endometriosis és la pelvis, essent els ovaris la ubicació més

freqüent. Altres localitzacions, per ordre de freqüència, són els lligaments uterosacres, el rectosigma, la vagina i la bufeta (7).

D'altra banda, l'adenomiosi és la patologia produïda per la infiltració del miometri pel teixit endometrial format per glàndules i estroma (8). Malgrat que la Classificació Estadística Internacional de Malalties i Problemes Relacionats amb la Salut (llista de classificació mèdica elaborada per l'Organització Mundial de la Salut) considera l'adenomiosi com a "l'endometriosi de l'úter", molts autors la consideren una entitat diferenciada atès que els mecanismes etiopatogènics semblen ser diferents. Per tant, existeix controvèrsia respecte si l'adenomiosi és una altra forma d'endometriosi o una malaltia diferent (9,10).

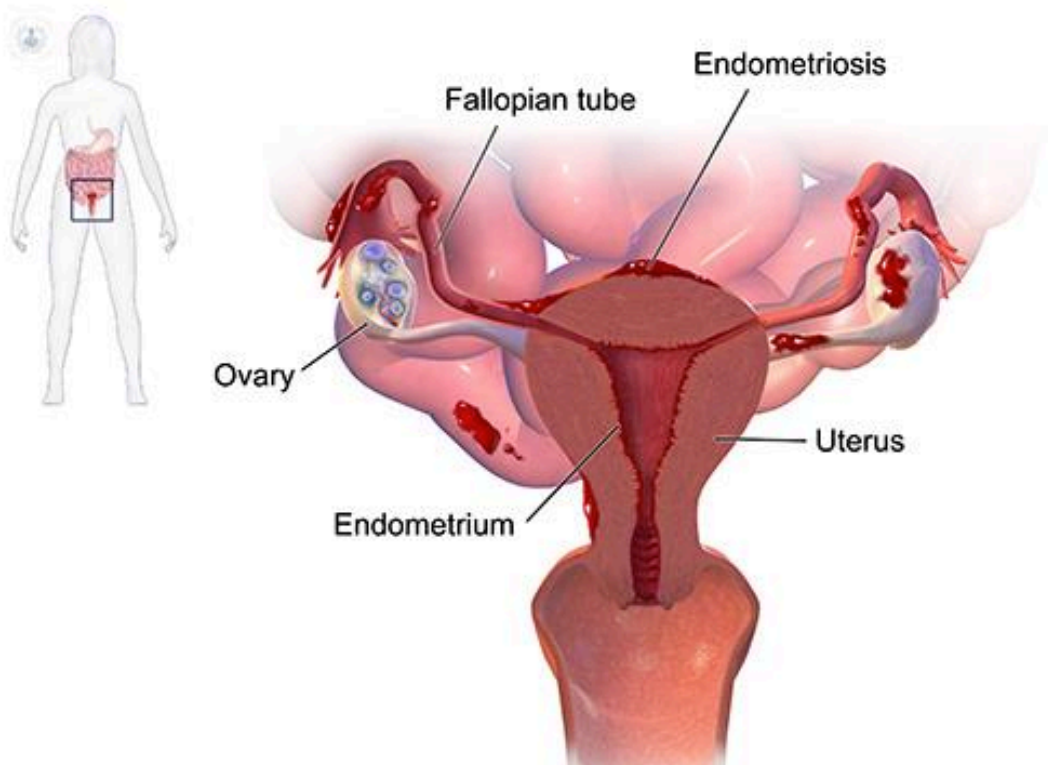


Figura 1. Localitzacions freqüents focus d'endometriosi. (Font: Top Doctors)

2. Etiopatogènia:

L'etiologia exacta de la malaltia roman encara incerta, malgrat s'accepta que hi ha diversos mecanismes genètics, ambientals, endocrinològics, autoimmunes i angiogènics que podrien estar-hi implicats. El factor hormonal és un element clau per al desenvolupament de la malaltia. L'estradiol és, doncs, essencial per a què el teixit endometrial s'adhereixi al peritoneu, per a que les lesions persisteixin, per a la producció de substàncies inflamatòries (metaloproteïnes, citocines, prostaglandines, factors de creixement), així com per a l'angiogènesi. El bloqueig de la producció d'estradiol de forma natural (menopausa) o farmacològica, provoca la inactivació de la malaltia i la remissió dels símptomes en la gran majoria de casos. D'altra banda, s'ha descrit una resistència a la progesterona produïda per una deficiència del receptor d'aquesta hormona a les cèl·lules estromals endometriòsiques. Aquesta característica també explicaria, en part, per què el teixit endometriòtic respon parcialment a la progesterona o als seus agonistes en alguns casos. Alternativament, els antiprogestàgens sintètics, com la mifepristona i l'acetat d'ulipristal, que s'uneixen amb més afinitat, reduirien el dolor de manera més eficaç (11).

Tot i la incertesa en l'etiopatogènia, hi ha consens en que l'endometriosi s'origina per l'aparició, persistència i proliferació del teixit endometrial ectòpic, encara que el procés que desencadena aquest fet no està clarament definit. Existeixen diverses teories, que intenten donar resposta a les diferents formes descrites de la malaltia. Entre les teories descrites, destaquen les següents:

- *Teoria de la menstruació retrògrada*: descrita per Sampson al 1927 (12): promulga que la malaltia està produïda pel pas de teixit endometrial de manera retrògrada, a través de les trompes de Fal·lopi, cap a la cavitat abdominal durant la regla, degut a les contraccions uterines. Aquesta teoria, però, no permet explicar tots els casos d'endometriosi coneguts.

-*Teoria de la invasió de vasos limfàtics i de la via hematògena*: aquesta teoria postula que les cèl·lules endometrials es disseminen de la mateixa manera que ho farien en un procés neoplàsic, a través dels vasos sanguinis i limfàtics. Gaudeix d'un suport més limitat que la prèvia, atès que la afectació extrapelviana és molt infreqüent (13,14).

-*Teoria de la metaplàsia celòmica* (15): aquesta teoria promulga que té lloc una metaplàsia de les cèl·lules mesotelials del peritoneu o de la pleura que, davant de certs estímuls, es convertiren en teixit endometrial.

-*Teoria genètica/epigenètica* (16): aquesta teoria defensa que l'estrès oxidatiu a l'úter durant la menstruació i a la cavitat peritoneal després de la menstruació retrògrada, és un factor causal potencial per a induir canvis genètics o epigenètics. Segons aquesta teoria, doncs, les lesions microscòpiques progressen a lesions de major mida només si addicionalment succeeixen "incidents". D'altra banda, les múltiples anomalies moleculars descrites en l'endometri de les dones amb endometriosis s'explicarien com una expressió genètica i epigenètica dels canvis transmesos al néixer. La teoria postula que la cèl·lula endometriòsica original pot ser una cèl·lula endometrial, una cèl·lula mare o una cèl·lula de medul·la òssia amb els seus defectes genètics i epigenètics inherents. Aquests defectes, juntament amb els defectes addicionals adquirits sense expressió, constitueixen la predisposició. Un cop produïda la implantació o metaplàsia, definida com a canvis estables i transmissibles, es produeixen les lesions microscòpiques. Es requereixen, doncs, canvis genètics o epigenètics addicionals per a que aquestes cèl·lules canviïn el seu comportament i progressin cap a una lesió endometriòsica peritoneal, quística o profunda (Figura 2).

De fet, les afirmacions d'aquesta teoria són compatibles amb totes les teories etiopatogèniques de la malaltia descrites.

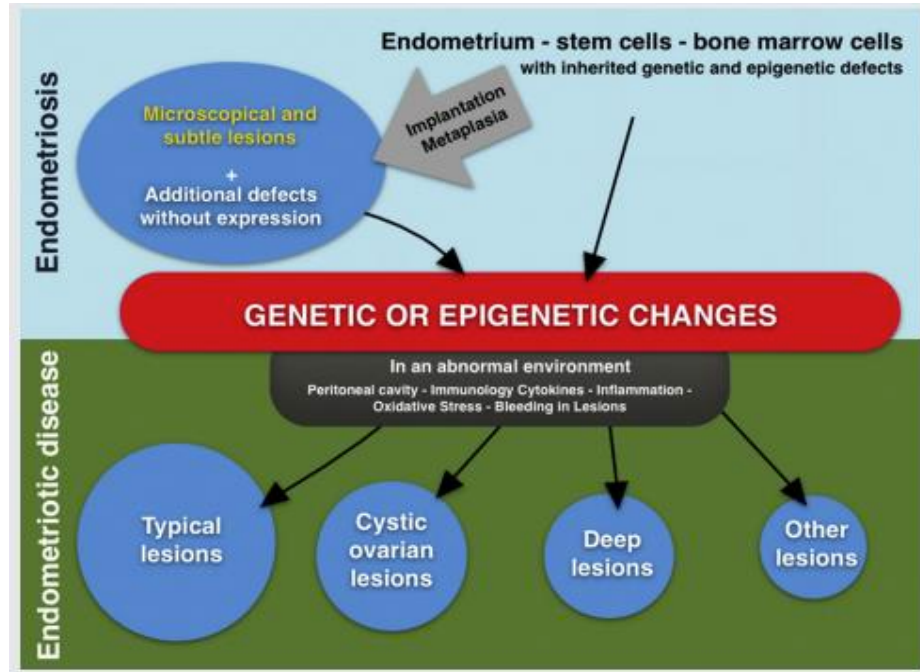


Figura 2: Teoria genètica/epigenètica de la patogènesi de l'endometriosi. (Font: Koninckx PR. *Fertil Steril.* 2019)

3. Factors de risc

Hi ha una sèrie de factors epidemiològics que s'han relacionat amb el risc de presentar la malaltia. Malgrat que la història natural és desconeguda, s'han descrit factors que poden tenir relació amb l'aparició, persistència i progressió de la malaltia. Entre els factors que incrementen el risc, s'ha descrit l'exposició a dietilestilbestrol intraúter (17), el baix pes al néixer (18,19), la menarquia precoç (20), una menor distància anogenital (21,22), la nul·liparitat (23), el baix índex de massa corporal (24), els cicles menstruals curts (25), i fins i tot, antecedents d'abusos sexuals a la infància (26). Per contra, la lactància materna perllongada s'ha identificat com a factor protector (27). Existeixen d'altres factors que no han demostrat de manera clara que incrementin el risc, com la ingesta de carn vermella, el consum d'alcohol, la cafeïna, l'activitat física, la raça i el sobrepès (28,29) (Figura 3).




	Potential Increased risk	Potential Decreased risk
	<u>In-Utero and early life</u>	
	↑ <u>Consistent</u> Lower birth weight	↓ <u>Consistent</u>
	↑ <u>Inconsistent</u> Prematurity	↓ <u>Inconsistent</u> Maternal/paternal smoking
	↑ <u>Understudied</u> Maternal diethylstilbestrol	↓ <u>Understudied</u>
	<u>Childhood and Adolescence</u>	
	↑ <u>Consistent</u> Earlier age at menarche Lower body mass index	↓ <u>Consistent</u>
	↑ <u>Inconsistent</u>	↓ <u>Inconsistent</u>
	↑ <u>Understudied</u> Intense physical activity Passive smoke exposure Skin sensitivity	↓ <u>Understudied</u>
	<u>Adulthood</u>	
	↑ <u>Consistent</u> Shorter menstrual cycle length Lower body mass index	↓ <u>Consistent</u> Greater parity
	↑ <u>Inconsistent</u> Greater height Alcohol use Caffeine intake PCB/dioxin exposure Red hair Freckling Moles Skin sensitivity	↓ <u>Inconsistent</u> Cigarette smoking Regular physical activity
	↑ <u>Understudied</u> Heavier menstrual volume Lower waist-to-hip ratio Night shift work Red meat/saturated fat Trans fat	↓ <u>Understudied</u> Lactation Fruits and vegetables Fish and omega-3 PUFA Soy/phtyo-estrogens Low-fat dairy

Figura 3. Factors de risc de l'endometriosi. (Font: Shafir AL. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018)

L'endometriosi també s'ha associat a un risc incrementat de patir malalties autoimmunes i a desenvolupar càncer d'ovari de cèl·lules clares i endometrioide (30,31).

Pel que fa a la predisposició familiar, s'ha demostrat cert patró hereditari sense un model d'herència mendeliana, suggerint un patró de transmissió poligènica/multifactorial que actualment és desconegut. L'evidència actual mostra un risc incrementat per 5 de presentar la malaltia en cas de tenir una germana afectada i de 1.5 en cas de cosines. S'estima una heretabilitat del 50% segons estudis realitzats en bessones monozigòtiques (2,32).

4. Classificació

Els darrers anys s'han proposat múltiples classificacions amb l'objectiu d'estratificar el grau de severitat de la malaltia (33). El sistema de classificació de l'endometriosis més àmpliament utilitzat durant els darrers 40 anys ha estat el de l'*American Fertility Society* de l'any 1979 (34), revisat posteriorment per l'*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) al 1985 i al 1996 (35,36) (Figura 4).

Stage I (Minimal) - 1-5	Laparoscopy _____	Laparotomy _____	Photography _____
Stage II (Mild) - 6-15	Recommended Treatment _____		
Stage III (Moderate) - 16-40	Prognosis _____		
Stage IV (Severe) - >40			
Total _____			

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
	Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial 4	Complete 40	
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
TUBE	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flamelike, vesicular blobs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R____%, W____% and B____%. Total should equal 100%.

Figura 4. Classificació ASRM revisada (Font: ASRM. Fertil Steril. 1996)

Aquesta classificació es basa en les troballes de la laparoscòpia diagnòstica i descriu l'afectació del peritoneu, les trompes i els ovaris, i el grau d'adherències pelvianes. Està pensada, principalment, per a les pacients amb endometriosis que consulten per esterilitat, però no reflecteix de manera exacta la severitat de l'endometriosis profunda. Per exemple, les lesions grans que infiltrin completament el recte, l'íleon, l'urèter, la vagina o la bufeta reben puntuacions comparables a una lesió superficial de 3 cm. de diàmetre al peritoneu anterior. A més, tampoc no aborda ni la complexitat quirúrgica ni l'habilitat necessària per a l'extirpació de la malaltia.

Al 2003 (37) i al 2005 (38) la SEF (*Stiftung Endometriose-Forschung*) va publicar per primera vegada la classificació Enzian amb la finalitat de completar la ASRM revisada. Està orientada, principalment, a descriure l'adenomiosi i l'endometriosis profunda als 3 compartiments de la pelvis, i diversos estudis han descrit una bona correlació entre aquesta classificació i l'extensió de la malaltia, la dificultat i durada de la cirurgia, així com en la gravetat de la simptomatologia (39–43).

Malgrat això, aquesta primera classificació de la Enzian no descrivia l'endometriosis ovàrica, la peritoneal, ni les adherències pelvianes. Per aquest motiu, recentment, s'ha proposat un nou sistema de classificació universal de la Enzian que és aplicable tant en l'estadificació quirúrgica, com en el procés diagnòstic, doncs inclou el diagnòstic per la imatge amb ecografia transvaginal i/o ressonància magnètica (44) (Figura 5).

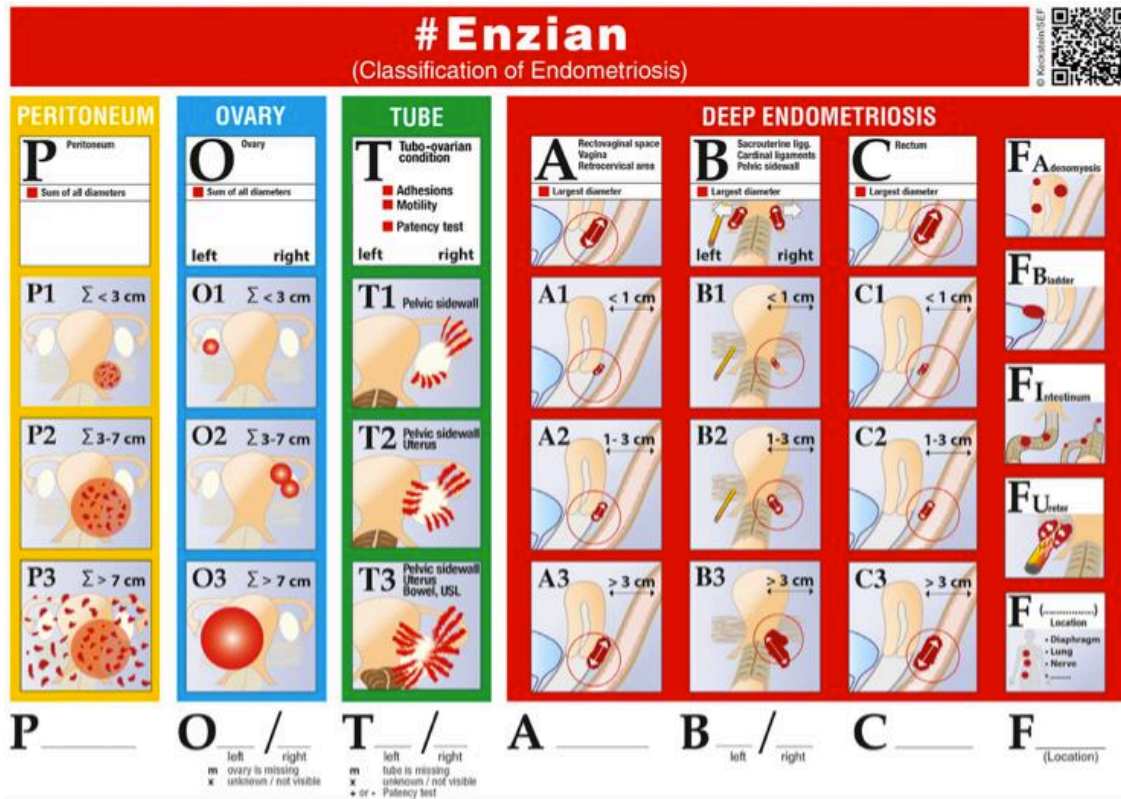


Figura 5 Classificació ENZIAN. (Font: Keckstein J. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021)

D'altra banda, al 2010, es va desenvolupar l'Índex de Fertilitat en Endometriosis (EFI) (45), dissenyat per a predir les taxes de gestació un cop realitzada l'estadificació quirúrgica. (Figura 6)

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	= Normal	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	= Mild Dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	= Moderate Dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1	= Severe Dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
0	= Absent or Nonfunctional	<input type="text"/>	<input type="text"/>

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input type="text"/>
	Left		Right		LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors				
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points		
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3		
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2		
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0		
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1		
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0		
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1		
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0		
Total Historical Factors			Total Surgical Factors				
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input type="text"/>
			Historical		Surgical		EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

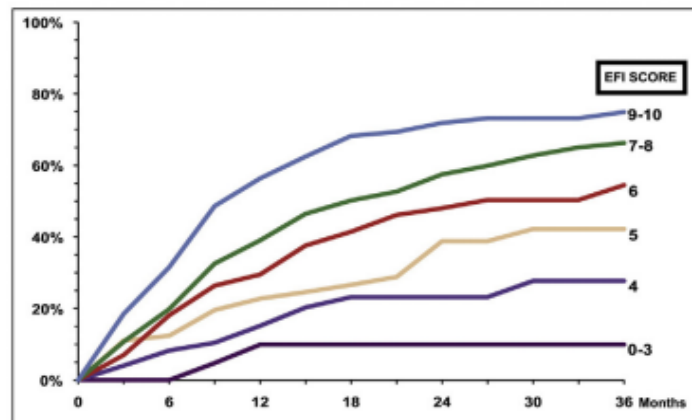


Figura 6. Índex de Fertilitat en Endometriosis (EFI) (Font: Adamson GD. Fertil Steril. 2010)

Paral·lelament, el Grup d'Interès Especial en Endometriosis de l'Associació Nord-Americana de Ginecòlegs Laparoscopistes (AAGL) va reconèixer les limitacions dels sistemes de classificació existents i va desenvolupar una nova classificació amb els següents objectius:

-Desenvolupar un nou sistema de puntuació basat en la distribució anatòmica de la malaltia, fàcil de fer servir i que es correlacionés amb la complexitat quirúrgica.

-Determinar la correlació del nou sistema amb el dolor preoperatori i la infertilitat.

-Comparar el rendiment de la nova classificació amb el sistema de classificació ASRM revisat del 1996.

Aquest sistema de classificació resultant estableix diferents categories que descriuen, de manera fiable, el nivell de complexitat de la cirurgia i es correlacionen amb el dolor preoperatori (46) (Figura 7).

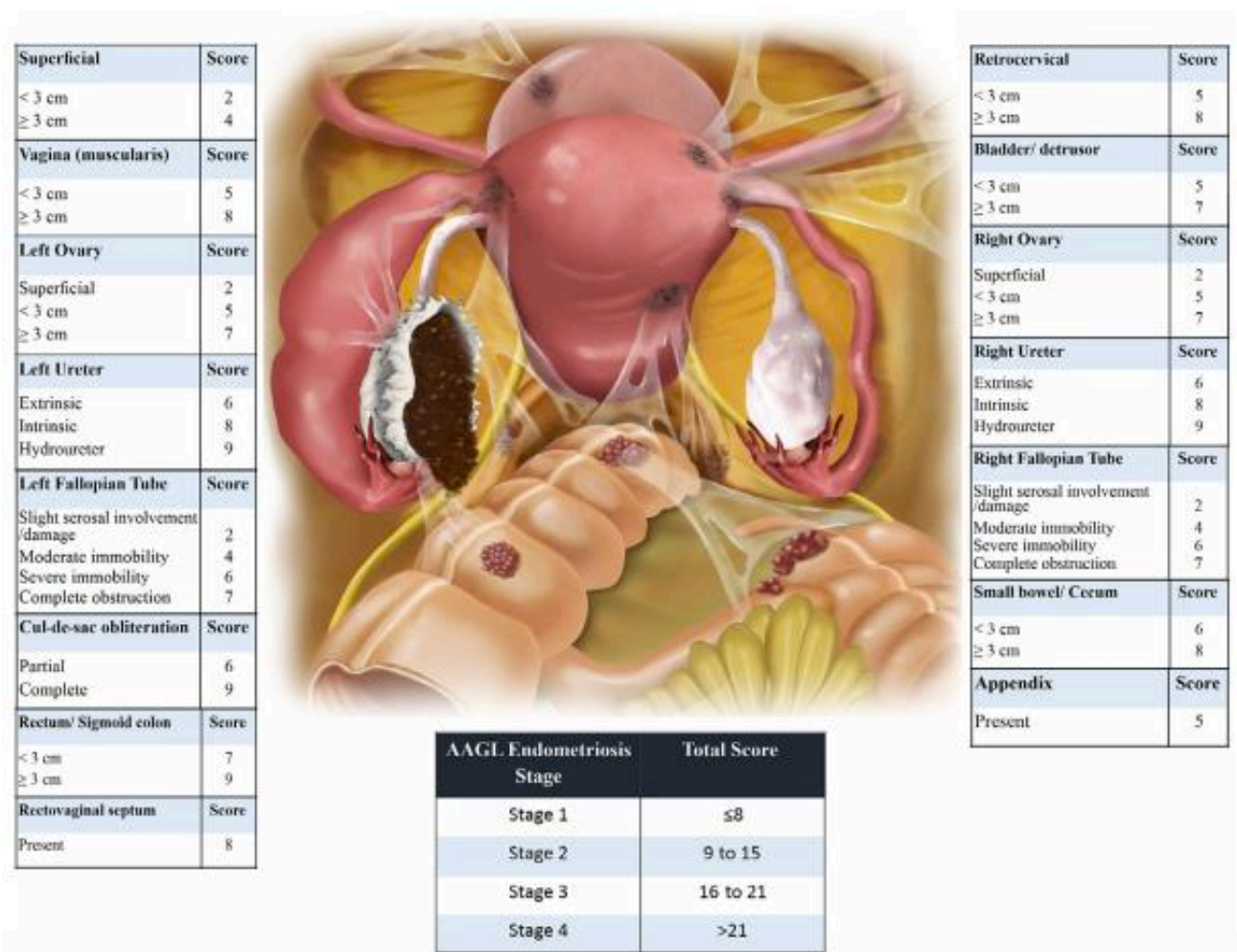


Figura 7. Classificació endometriosis AAGL 2021 (Font: Abrao MS. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021)

No obstant, aquest no resulta un sistema de classificació aplicable en dones sense indicació quirúrgica ni per a obtenir informació abans d'una eventual cirurgia. En aquest context, el mateix grup ha publicat, recentment, un estudi on avalua la precisió de l'ecografia per a predir l'estadi de la malaltia preoperatòriament segons aquesta classificació (47). Caldria, en el futur, estudis de validació externa que confirmin la seva utilitat real.

Cap de les classificacions anteriors esmentades inclou la severitat ni els criteris diagnòstics de l'adenomiosi. Tot i que hi ha controvèrsia sobre la seva etiopatogènia i la seva relació amb l'endometriosi, no hi ha dubte sobre l'associació entre ambdues patologies (10,48). Estudis recents suggereixen que l'associació entre ambdues patologies implicaria una major severitat dels nòduls d'endometriosi profunda i de la simptomatologia (49,50). Aquest fet, obre la porta a plantejar que la coexistència d'ambdues entitats podria incrementar la dificultat quirúrgica, i consegüentment, les complicacions associades.

Les proves d'imatge, doncs, esdevenen clau per a poder predir les troballes intraquirúrgiques i poder classificar la malaltia prequirúrgicament. No obstant, encara existeixen localitzacions on les proves d'imatge no assoleixen una precisió diagnòstica prou alta ni permeten saber quina correlació tenen les troballes ecogràfiques en eventuais complicacions quirúrgiques posteriors.

L'objectiu de la present tesi doctoral és valorar la correlació entre l'endoscòpia i l'ecografia transvaginal en el diagnòstic de l'endometriosi anterior i posterior, així com avaluar el risc quirúrgic que suposa la presència d'adenomiosi diagnosticada per ecografia.

5. Diagnòstic

El diagnòstic de la malaltia és difícil malgrat la seva alta prevalença, doncs es pot presentar de manera diversa, amb símptomes sovint poc específics, i amb formes clíniques variables que alhora poden conviure en la mateixa pacient. Actualment, encara resulta un repte establir un diagnòstic precoç que permeti diagnosticar la malaltia sense demora un cop la pacient consulta per primera vegada amb simptomatologia compatible (51).

Durant anys, s'ha considerat la laparoscòpia diagnòstica com el mètode de referència per a diagnosticar l'endometriosi. Tot i això, es tracta d'un procediment invasiu amb algunes limitacions: no permet valorar el grau d'infiltració dels nòduls d'endometriosi profunda (52), certs nòduls d'endometriosi profunda poden passar desapercibuts al no ser visibles (52), existeix un risc inherent de complicacions associades al propi acte quirúrgic (2,4 per cada 1000 pacients) (53,54), el procediment té un alt cost econòmic i un 21% de les laparoscòpies són "blanques"(54).

Per tant, és necessari un mètode no invasiu, fiable, cost-eficaç, amb alta sensibilitat i especificitat que substitueixi al diagnòstic endoscòpic (55): **les proves d'imatge**.

Quin és, per tant, el procés diagnòstic sistemàtic recomanat davant de qualsevol pacient en edat reproductiva que refereixi símptomes compatibles?

5.1. Anamnesi:

És el primer pas del procés diagnòstic i d'importància cabdal, doncs permet establir el diagnòstic de sospita en les pacient (56).

Malgrat que s'estima que un 5% de les pacients amb endometriosi no presenta cap simptomatologia (57), la majoria de les dones refereixen dolor pelvià que es manifesta principalment en forma de dismenorrea. Altres símptomes habituals són la dispareunia, el dolor

perioovulatori, el dolor pelvià crònic, la disquèzia, la disúria i la hemorràgia uterina anòmala (Figura 8). D'altra banda, la malaltia s'associa a esterilitat en un 30-50% de les pacients (58). Aquesta relació entre l'endometriosi i l'esterilitat ha estat àmpliament establerta (59). Entre els mecanismes que podrien provocar-la, es troben la presència d'adherències pelvianes, la disminució de la reserva ovàrica provocada per la presència de cirurgies o endometriomes, la inflamació causada per la pròpia malaltia (que alhora afectaria la qualitat dels òvuls i espermatozous), així com canvis en l'endometri que podrien dificultar la implantació (58,60). L'estímul dolorós persistent pot generar una sensibilització central que es tradueixi en dolor pelvià crònic, i que pot afectar fins al 30% de les dones amb endometriosi, dificultant d'aquesta manera el maneig i el control de la simptomatologia (61,62).

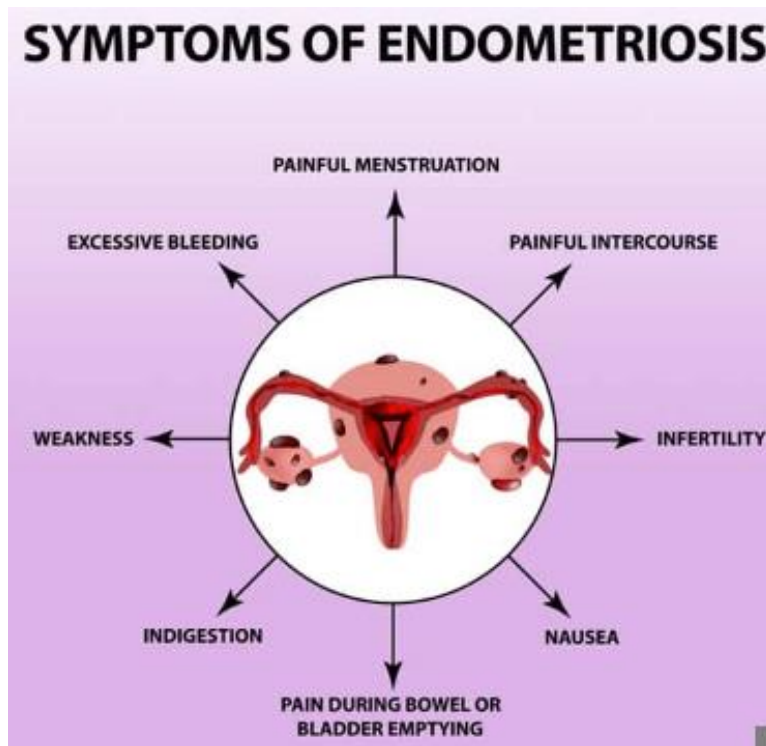


Figura 8. Síntomes més freqüents de l'endometriosi (Font: Aliabadi T. The Women's Health Blog. 2021)

És d'utilitat quantificar la intensitat de cada símptoma usant una escala de puntuació numèrica (1-10), tot i que la simptomatologia no és una eina fiable per tal d'establir el diagnòstic amb precisió (63).

5.2. Exploració física:

Generalment, s'inicia amb una exploració visual mitjançant especuloscòpia, doncs pot identificar nòduls d'endometriosis que infiltrin la vagina, els lligaments uterosacres o el fons de sac de Douglas. El tacte vaginal resulta important atès que es poden palpar nòduls d'endometriosis profunda a la vagina, el tabic rectovaginal, els lligaments uterosacres i el torus uterí (64). El dolor selectiu a la palpació pot fer sospitar la presència de nòduls en aquella localització. A més, amb el tacte vaginal es poden identificar hipertònies del múscul elevador de l'anús, que sovint esdevenen secundàries a la pròpia malaltia i poden ser per si mateixes causes de dolor, especialment de disparèunia. D'altra banda, el tacte bimanual permet revelar la presència d'una tumoració ovàrica de mida considerable. Malgrat tot, el tacte vaginal identifica de manera menys precisa que les proves d'imatge la ubicació exacte, l'extensió i la mida dels nòduls, i la sensibilitat i especificitat és molt variable en funció de l'explorador (65).

5.3. Proves d'imatge:

5.3.1. Ecografia transvaginal:

L'ecografia transvaginal és una eina diagnòstica fonamental en el diagnòstic de l'endometriosis i objecte central de la present tesi doctoral (52,66,67). La sensibilitat i especificitat de l'ecografia transvaginal varia en funció de la localització on es trobi la malaltia. Mentre que al rectosigma la sensibilitat i especificitat arriba al 85% i 96%, respectivament, als lligaments uterosacres és només del 67% i 86%, respectivament (68).

Aquesta precisió diagnòstica és molt semblant a l'obtinguda amb la ressonància magnètica (68,69). Per això, degut a l'alta disponibilitat de l'ecografia, associada a un menor cost i un temps d'exploració acceptable, es considera la prova d'imatge d'elecció davant una dona amb sospita d'endometriosis.

Així doncs, els darrers anys s'han fet intents per tal de sistematitzar la tècnica ecogràfica pel diagnòstic i mapatge de l'endometriosis.

El grup IDEA (*International Deep Endometriosis Analysis*) va proposar una sistemàtica d'exploració en el diagnòstic ecogràfic de la malaltia que consta de 4 passos (Figura 9), tant per a millorar la precisió diagnòstica, com per a consensuar una nomenclatura per definir la localització i extensió de la malaltia (3) (Figura 10).

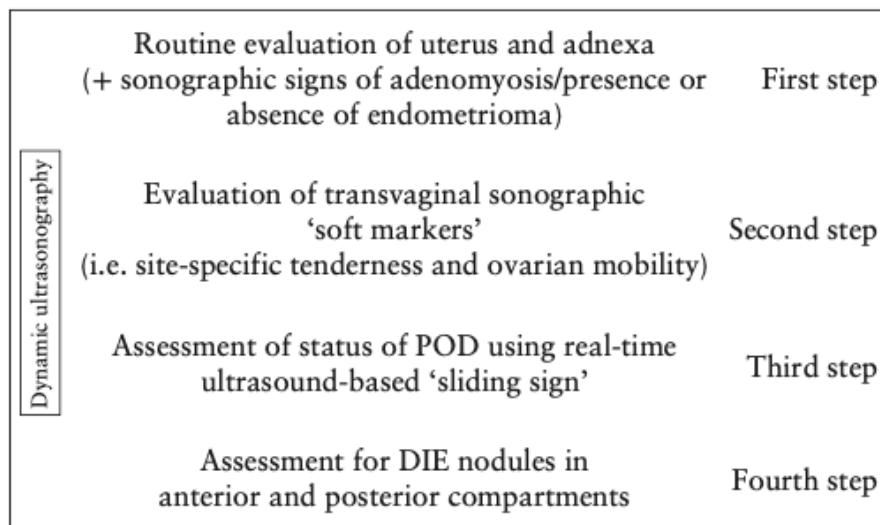


Figura 9. 4 passos bàsics en l'exploració ecogràfica transvaginal en pacients amb sospita d'endometriosis segons el grup IDEA (Font: Guerriero S, *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2016)

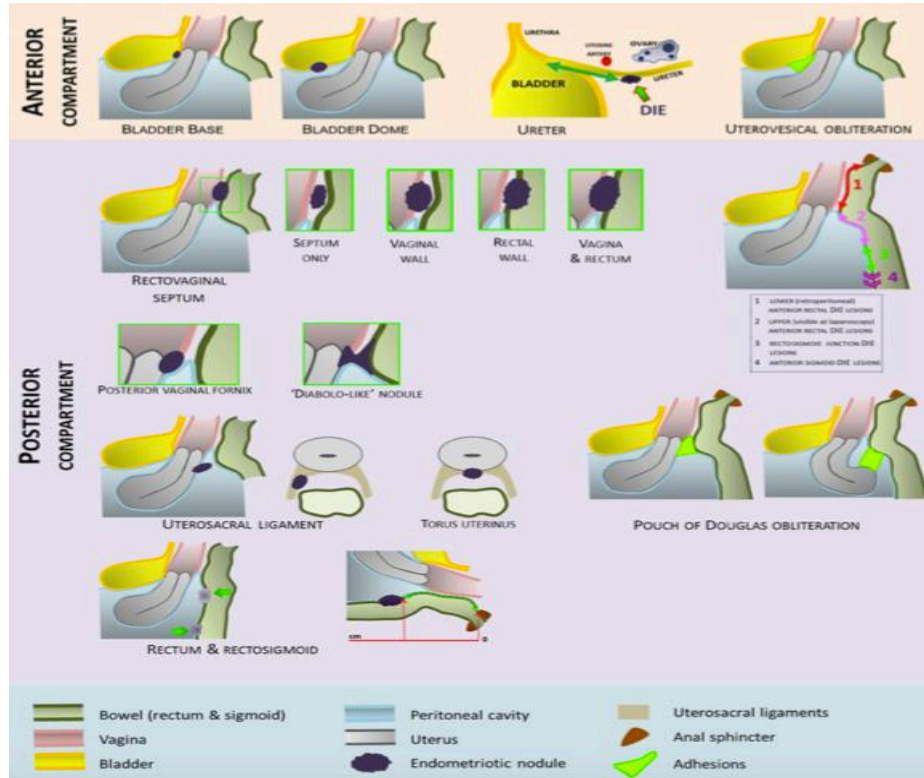


Figura 10. Localitzacions dels nòduls d'endometriosi profunda al compartiment anterior i posterior de la pelvis segons el grup IDEA. (Font: Guerriero S, *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2016)

El **primer pas** que proposa el grup IDEA és la valoració de l'úter i els annexes. Cal explorar la morfologia uterina, així com identificar criteris d'adenomiosi.

Actualment el diagnòstic ecogràfic de l'**adenomiosi** s'estableix d'acord als criteris MUSA (*Morphological Uterus Sonographic Assessment group*) (70). Aquests criteris són: l'asimetria de parets miometrials, els quists intramiometrials, les illes hiperecogèniques, l'ombrejat en ventall, les línies hiperecogèniques subendometrials, el patró de vascularització translesional i la zona de transició endometri-miometri irregular i/o interrompuda (Figura 11).

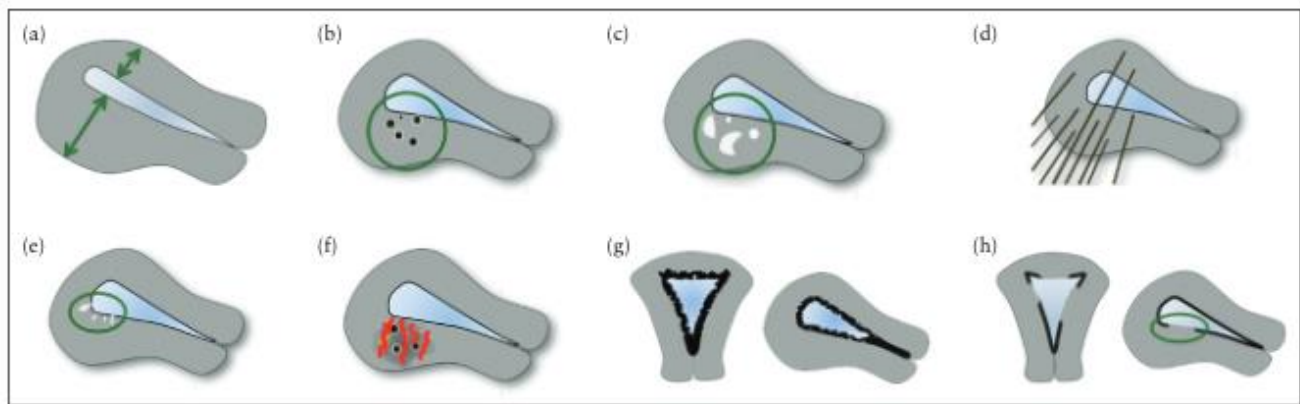


Figura 11. Criteris d'adenomiosi segons el consens MUSA: a) asimetria de parets miometrials, b) quists intramiometrials, c) illes hiperecogèniques, d) ombrejat en ventall, e) línies hiperecogèniques subendometrials, f) vascularització translesional g) zona de transició endometri-miometri irregular h) zona de transició endometri-miometri interrompuda (Font: Van den Bosch T, *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2015)

Recentment, amb la finalitat d'homogeneïtzar la informació i poder comparar dades en els diferents estudis, s'ha proposat descriure també: la localització (anterior, posterior, lateral o fúndica), la diferenciació (focal, difusa, mixta o adenomioma), el tipus (quística o no quística), la capa miometrial afectada (zona de transició, miometri mig o miometri extern) i l'extensió de l'adenomiosi (lleu, moderada o severa) (71) (Figura 12).

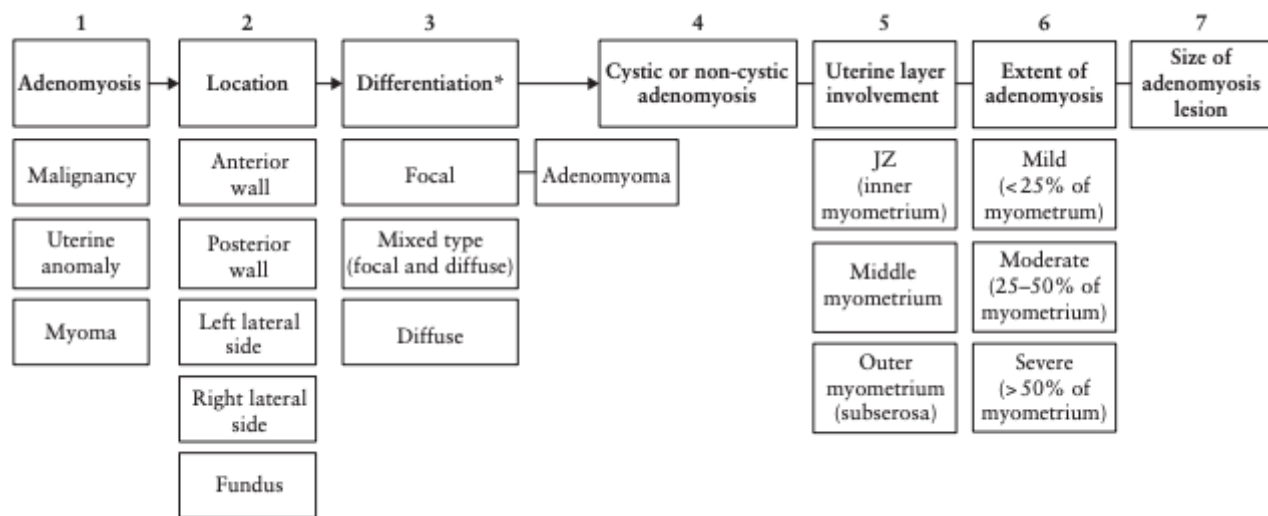


Figura 12. Guia de classificació de les característiques ecogràfiques de l'adenomiosi (Font: Van den Bosch T, *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2019)

Actualment, però, no hi ha un consens en el nombre de criteris necessaris per tal d'establir el diagnòstic. S'ha proposat la distinció entre criteris "directes", és a dir, aquells que reflecteixen invasió glandular (illes hiperecogèniques, línies hiperecogèniques subendometrials o quists intramiometrials) i criteris "indirectes", derivats tant de la invasió miometrial com de la hipertròfia-hiperplàsia miometrial associada (aspecte globulós de l'úter, ombrejat en ventall, el patró de vascularització translesional, asimetria de parets miometrials o la zona de transició endometri-miometri irregular i/o interrompuda). Aquesta distinció és rellevant perquè reflecteix la fisiopatologia de l'adenomiosi i el diagnòstic potencial dels criteris. Atès que els criteris directes representen glàndules endometrials ectòpiques i estroma més enllà de la capa subendometrial, la presència de criteris indirectes en absència de criteris directes, implicaria un diagnòstic més incert (72) (Figura 13).

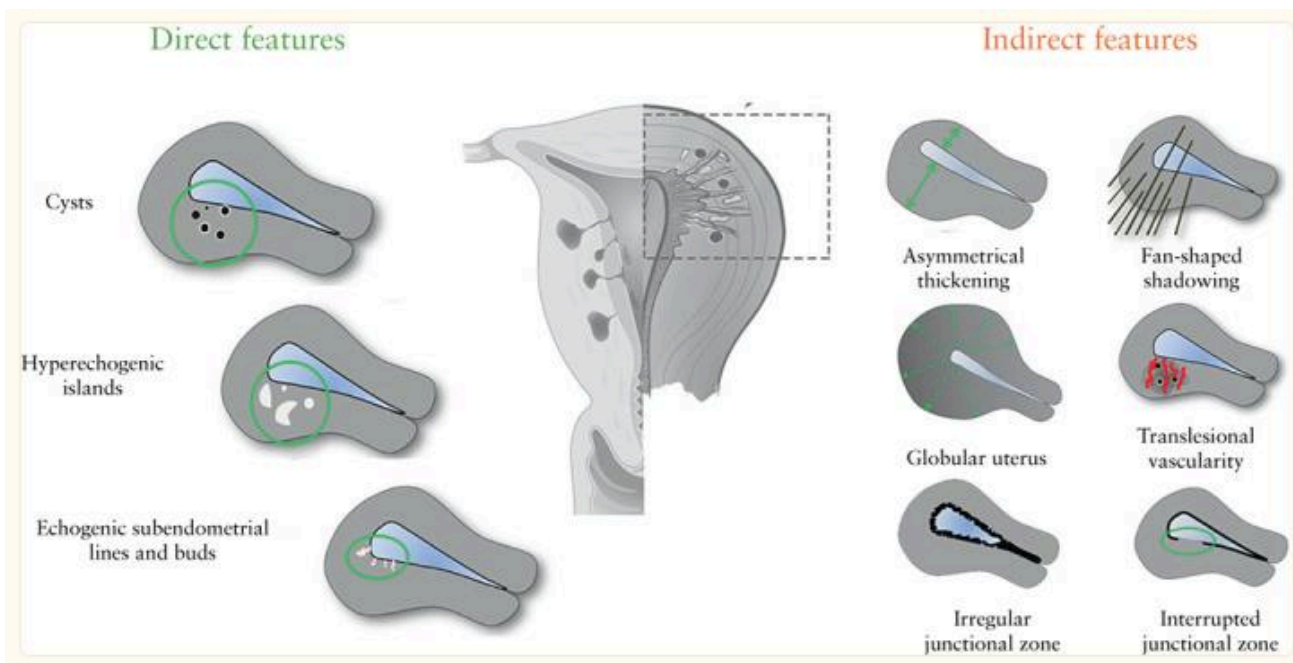


Figura 13. Representació esquemàtica dels criteris MUSA directes i indirectes (Font: Harmsen MJ, *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2022)

Des del punt de vista de la reproductibilitat dels criteris esmentats, hi ha diversos estudis que utilitzen tant la ecografia 2D com la 3D, assolint un bon nivell de concordança entre experts i no experts en 2D (Figura 14).

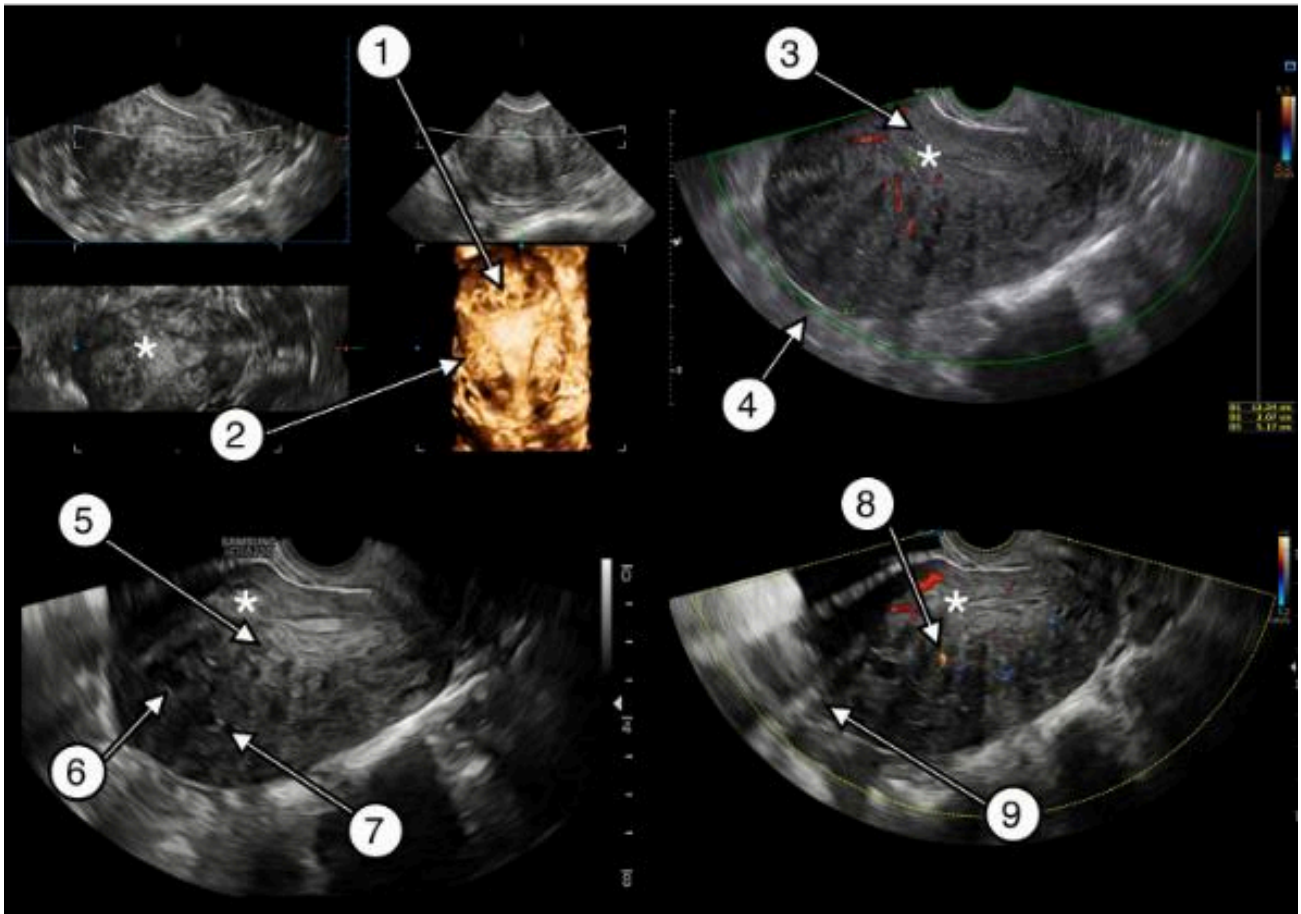


Figura 14. Criteris d'adenomiosi segons el consens MUSA: 1) zona de transició endometri-miometri interrompuda, 2) zona de transició endometri-miometri irregular, 3) asimetria de parets miometrials, 4) úter globulós, 5) línies hiperecogèniques subendometrials, 6) quists intramiometrials, 7) illes hiperecogèniques, 8) vascularització translesional, 9) ombrejat en ventall (Font: Harmsen MJ, *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2022)

No obstant, per a la valoració de la *junctional zone* en 3D, els resultats són lleugerament més discordants i depenen en part del grau d'expertesa de l'explorador que adquireix el volum ecogràfic (73,74).

El diagnòstic per imatge de l'adenomiosi, actualment, encara suposa una línia de recerca, doncs cal esbrinar com influeixen alguns factors, com l'edat de la pacient, la fase de cicle

menstrual, la paritat o la cirurgia prèvia sobre la imatge. Malgrat això, l'ecografia transvaginal ha demostrat, en termes globals, una sensibilitat del 75-91% i una especificitat del 64-90% en el diagnòstic de l'adenomiosi en els diferents estudis realitzats, pel que es considera la tècnica d'imatge d'elecció en aquesta patologia (67,68,75–79). Caldrà valorar quina aplicació clínica té el diagnòstic ecogràfic de l'adenomiosi amb el paràmetres actuals.

Identificar quin paper té l'adenomiosi en el tractament quirúrgic de l'endometriosi profunda és un dels objectius de la present tesi doctoral.

Pel que fa als **annexes**, cal identificar la presència d'endometriomes. Són formacions quístiques de contingut hipoecogènic, conegut com patró en “vidre esmolat”, típicament sense vascularització a l'estudi Doppler. No obstant, amb freqüència trobem endometriomes atípics, amb dipòsits de fibrina que simulen àrees sòlides (80) (Figura 15).

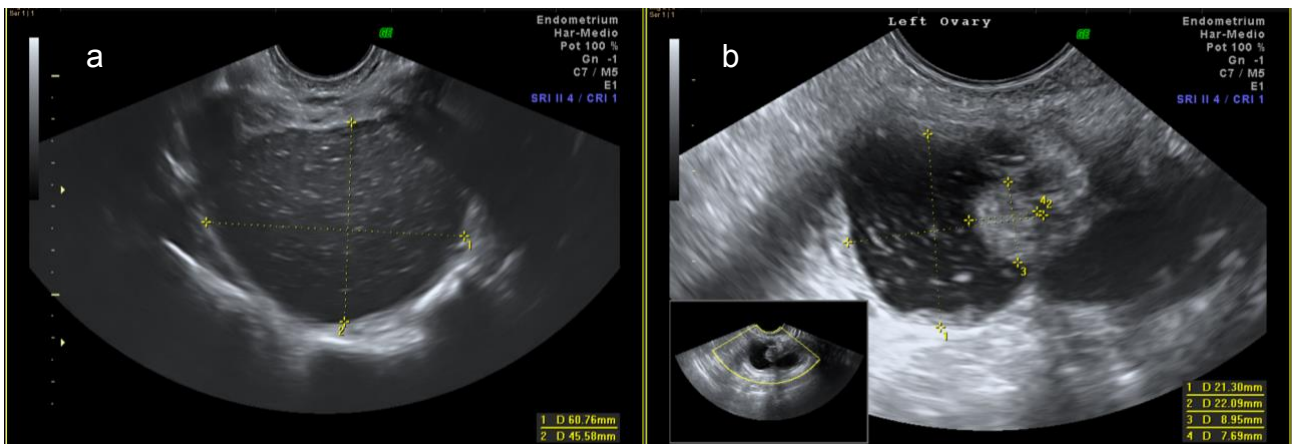


Figura 15. a) Endometrioma típic. b) Endometrioma atípic (Font: pròpia)

Si les àrees sòlides hiperecogèniques capten vascularització en l'estudi Doppler, cal descartar malignitat sol·licitant marcadors tumorals com l'HE4 (81) i complementant l'ecografia amb altres proves d'imatge, com una ressonància magnètica. Els endometriomes s'associen a la

presència d'altres focus d'endometriosisi en un 50-70%. Per tant, són marcadors d'endometriosisi profunda i ens obliguen a descartar la seva presència (82).

El **segon pas** és identificar *soft markers* o "marcadors indirectes" ecogràfics, que corresponen a signes de sospita de la malaltia. Els *softs markers* descrits són: la sensibilitat específica, els ovaris fixes, les síndromes adherencials periannexials i el líquid lliure septat a Douglas (Figura 16).

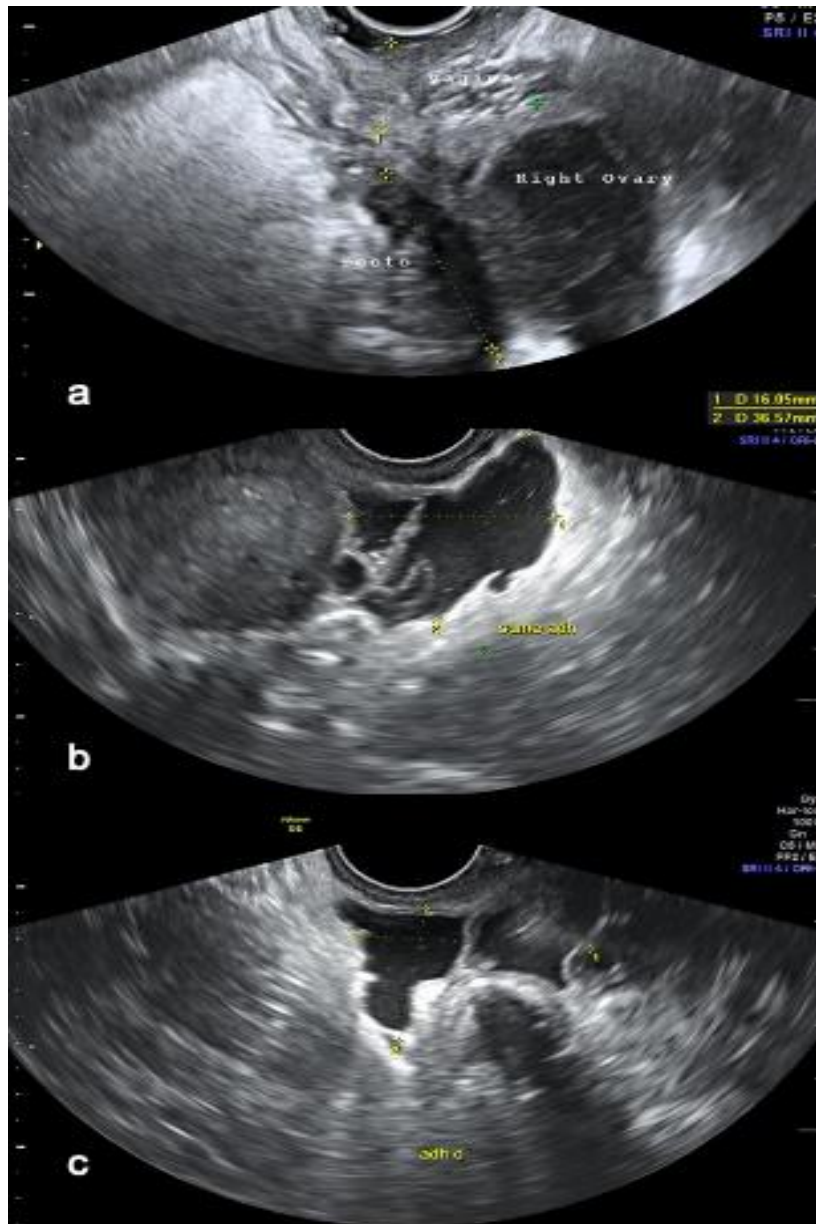


Figura 16. “Soft markers” ecogràfics: a) ovaris fixes, b) síndrome adherencial periannexial, c) líquid lliure septat a Douglas (Font: pròpia)

S'entén per sensibilitat selectiva quan la pacient refereix dolor en pressionar amb la sonda ecogràfica alguna localització concreta, que permet sospitar la presència d'un focus d'endometriosi a aquest nivell.

Aplicant pressió entre l'úter i l'ovari, es pot avaluar si l'ovari està adherit a l'úter de manera medial, a la paret pelviana lateralment, o als lligaments uterosacres. Davant la presència d'endometriomes o endometriosi peritoneal o profunda pelviana, les trompes de Fal·lopi poden estar implicades, distorsionant el seu trajecte normal fins a produir-se l'oclusió de les mateixes. Si s'omplen de contingut serós o hemàtic (hidrosàlpinx o hematosàlpinx), (Figura 17) seran visualitzades a l'ecografia com a imatges tubulars amb endocontingut anecoic o hipoeicoic, respectivament, de parets gruixudes amb septes incomplets. Poden trobar-se adherides als ovaris i/o al propi úter.

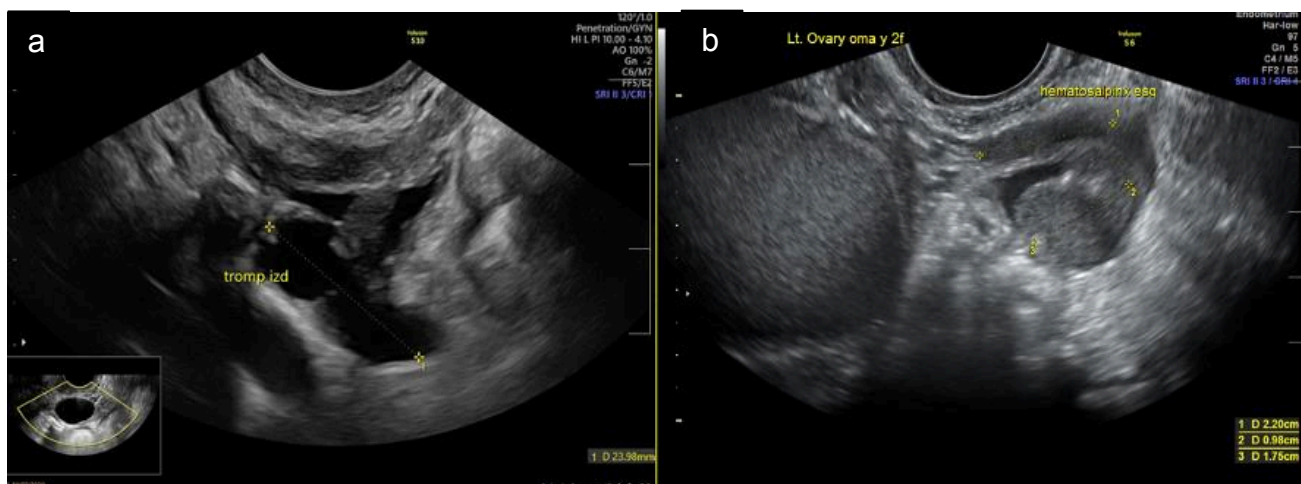


Figura 17. Trompes amb endocontingut: a) Hidrosàlpinx. b) Hematosàlpinx (Font: pròpia)

Sovint, un hidrosàlpinx es pot confondre amb una síndrome adherencial periannexial, creada per adherències a aquest nivell, que es presentarà com una imatge quística anecoica, de parets fines, que s'adapten a estructures adjacents. Les adherències laxes poden ser visibles a l'espai de Douglas, creant col·leccions septades.

La presència d'aquests marcadors incrementa la probabilitat de presentar focus d'endometriosis superficial, adherències, endometriomes, focus d'endometriosis profunda, dificultant la cirurgia (83,84).

El **tercer pas** consisteix en la valoració de l'*sliding sign* o "signe del lliscament", un marcador que ocupa un esglaió degut a la seva precisió diagnòstica. Avaluja la presència d'adherències entre la cara anterior de l'úter i la posterior de la bufeta (anterior o vesicouterí), entre la cara posterior de l'úter i la cara anterior del recte (posterior retrouterí), i entre la cara posterior del cèrvix i els lligaments uterosacres o la cara anterior del recte (posterior retrocervical). Aquest moviment es realitza pressionant amb el transductor al cèrvix anterior, i observant si la cara anterior de l'úter llisca respecte la cara posterior de la bufeta; o pressionant al cèrvix posterior i valorant la mobilitat de l'úter. Si existeix lliscament, el signe es considera positiu; si no, el lliscament es considera negatiu, suggerint que l'espai vesicouterí, retrouterí i/o el fons de sac de Douglas es troben obliterats. Les obliteracions dels espais s'han relacionat amb la presència de malaltia a nivell anterior o posterior (85).

El **quart** i darrer **pas** consisteix en la identificació i descripció del nòduls d'endometriosis profunda en el compartiment anterior i/o posterior de la pelvis. Els nòduls d'endometriosis s'identifiquen com a nòduls hipoeoics sense vascularització o amb vascularització escassa a l'estudi Doppler.

Al compartiment anterior, cal explorar la bufeta i els urèters (meats ureterals i urèter distal). L'endometriosis vesical afecta un 1-2% de les dones amb endometriosis (86,87). Per a considerar un nòdul vesical, cal que l'endometriosis afecti el detrusor, amb infiltració parcial o total fins a la mucosa vesical (6). Per ecografia, cal descriure la mida, grau d'infiltració del detrusor

(parcial/total) i la localització (5 possibles localitzacions). La localització més freqüent és la cúpula i la base vesical (Figura 18).

Malgrat la sensibilitat i especificat de l'ecografia transvaginal descrita en el diagnòstic de l'endometriosi vesical és del 62% i 99%, respectivament (88), no hi ha una evidència sòlida sobre quin és el millor abordatge diagnòstic. Quan s'identifica un nòdul d'endometriosi mitjançant ecografia, se sol indicar una cistoscòpia per a avaluar el grau d'infiltració, l'afectació del meat ureteral i determinar l'etiologia en cas de sospita de malignitat (89).

Un dels objectius de la present tesi doctoral és avaluar la precisió de l'ecografia en la predicció de la infiltració del nòduls d'endometriosi a la bufeta i l'afectació del meat ureteral en pacients amb nòduls d'endometriosi vesical per tal de seleccionar quins procediments cistoscòpics es podrien evitar en el procés diagnòstic.

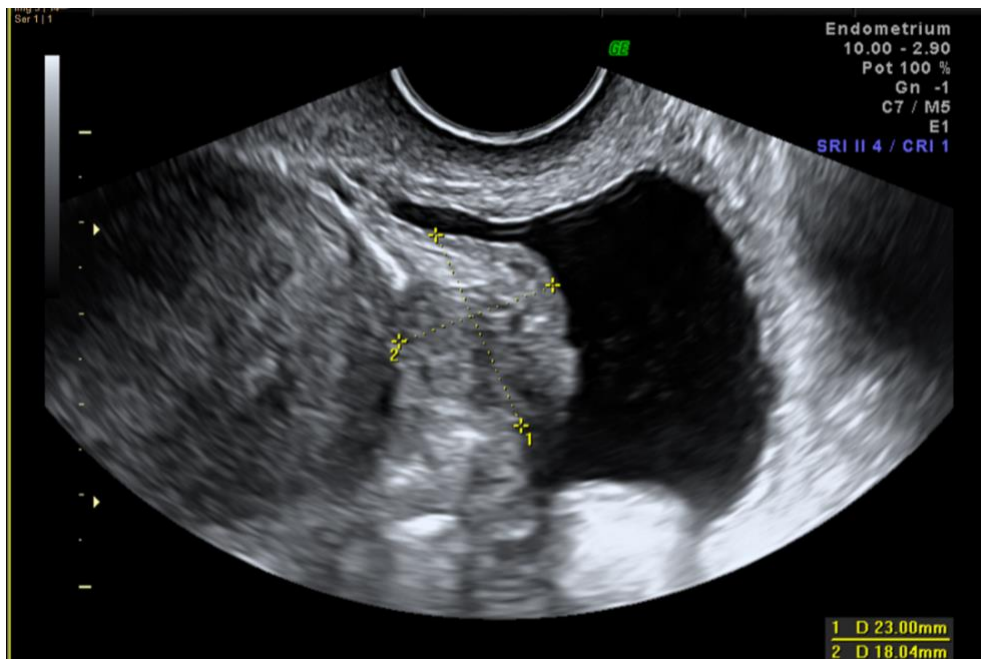


Figura 18. Nòdul d'endometriosi vesical (Font: pròpia)

Al compartiment posterior, cal examinar el torus uterí, els lligaments uterosacres, les parets vaginals, el septe rectovaginal i el rectosigma (Figura 19).

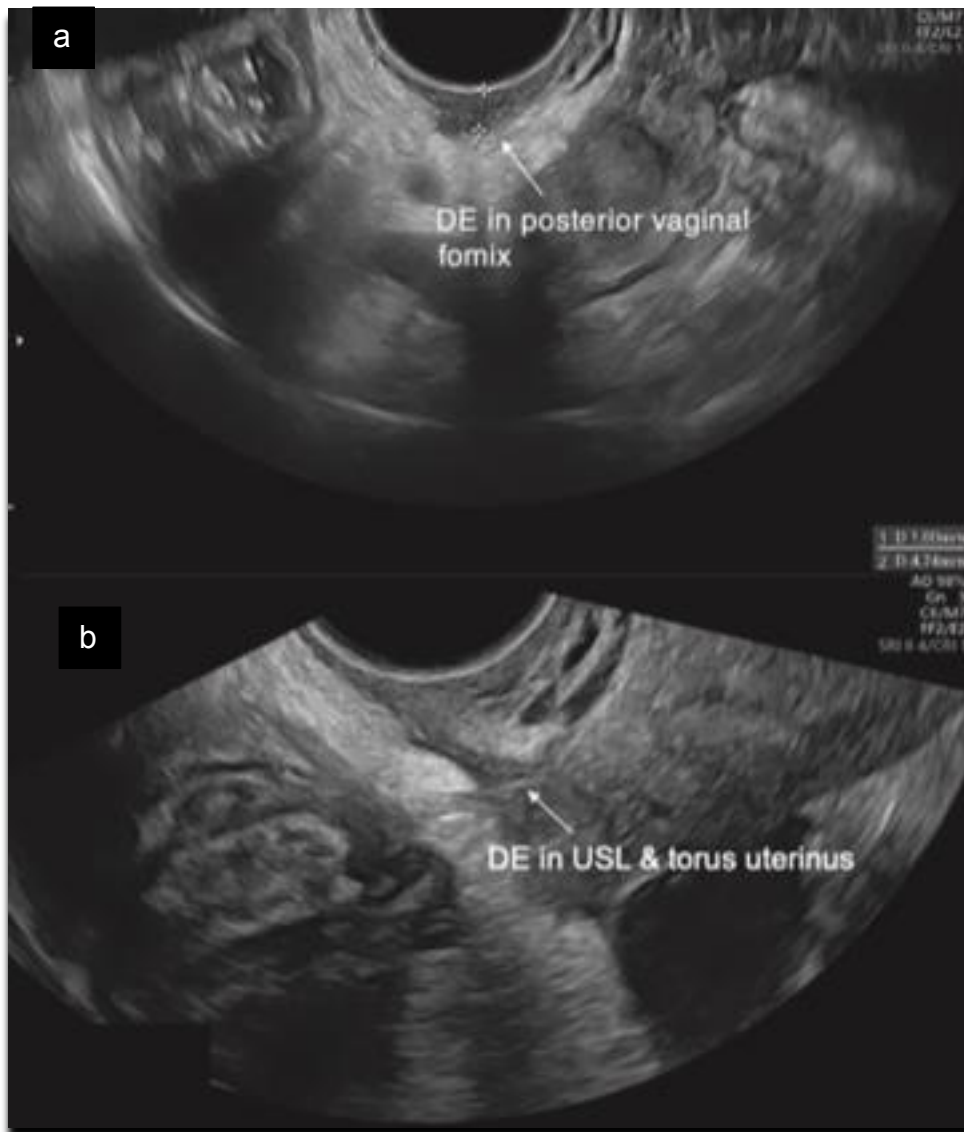


Figura 19. Nòduls d'endometriosis al compartiment posterior. a) Fòrnix vaginal posterior engruixit degut a la presència del nòdul d'endometriosis profunda. b) Nòdul d'endometriosis profunda als lligaments uterosacres i al torus uterí (Font: pròpia)

La localització més freqüent dels nòduls d'endometriosis profunda és als lligaments uterosacres (fins al 70% dels casos) (7) que, casualment, és una de les localitzacions on l'ecografia transvaginal ha demostrat una pitjor precisió diagnòstica amb sensibilitats que oscil·len del 53-

65% i especificitats del 86-93% (68,88) (Figura 20). En d'altres localitzacions, com el fòrnix vaginal, la sensibilitat reportada també és limitada (56%) (88).

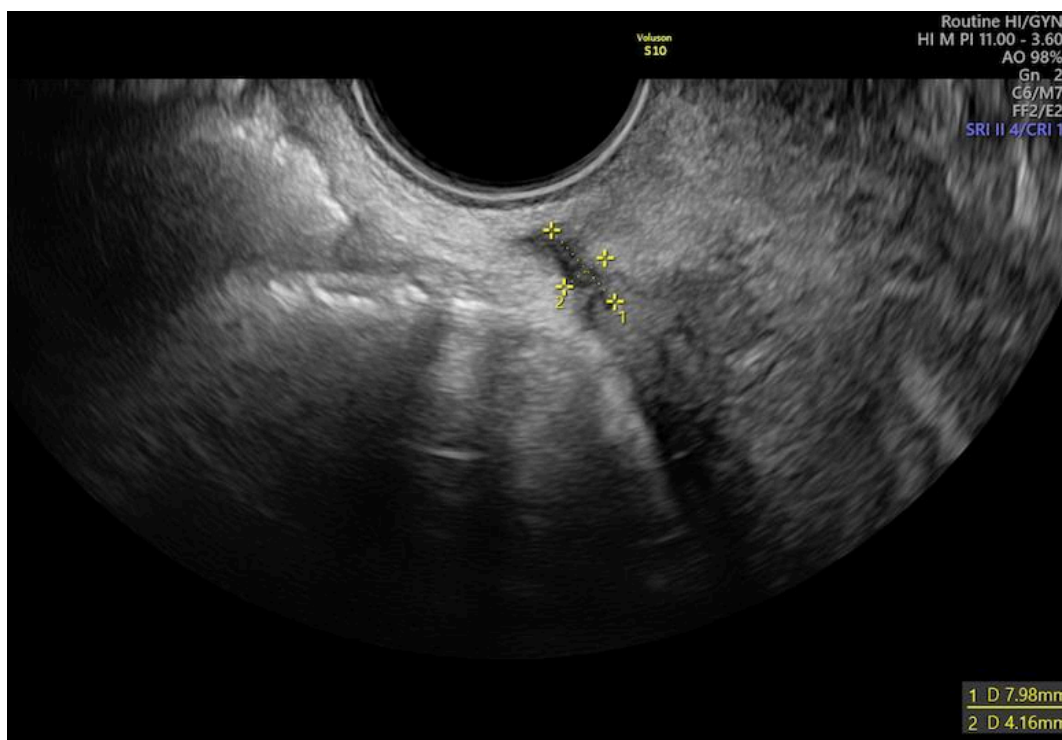


Figura 20. Nòdul d'endometriosi al lligament uterosacre dret (*Font: pròpia*)

Optimitzar la precisió diagnòstica de l'ecografia transvaginal en la detecció de nòduls d'endometriosis profunda als lligaments uterosacres i fòrnix vaginal, amb confirmació laparoscòpica, és un dels objectius de la present tesi doctoral.

Lateralment als uterosacres, poden existir nòduls parametrials, no contemplats al consens del grup IDEA del 2016 per manca de dades, però descrits en literatura recent (90).

Per a considerar un nòdul de rectosigma, cal que l'endometriosi infiltri la muscular pròpia rectal (6). És important descriure la ubicació exacta, mesurar els nòduls en els tres eixos de l'espai i descriure el grau d'infiltració de la paret rectal. Es recomana també descriure la distància al

marge anal i el tant per cent de circumferència intestinal afectada, doncs són mesures amb implicacions en un eventual tractament quirúrgic (Figura 21).

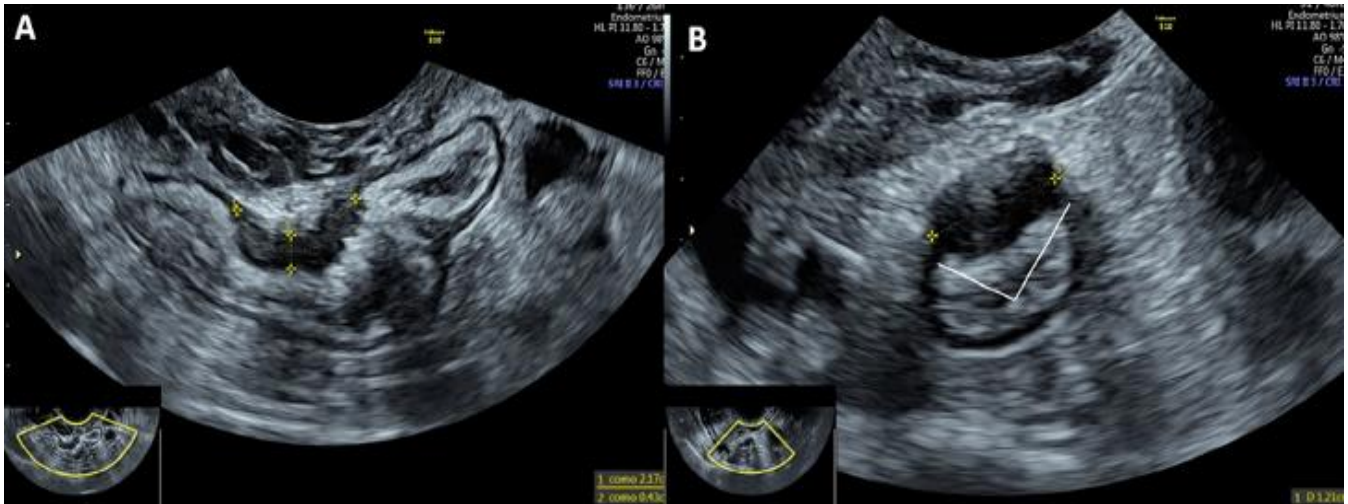


Figura 21. Nòdul d'endometriosi al rectosigma: A) Mesures en l'eix longitudinal i anteroposterior (pla sagital), B) Mesures en l'eix transversal i percentatge de la circumferència afectada 25% (pla transvers) (Font: pròpia)

Finalment, és recomanable realitzar una ecografia abdominal per tal de visualitzar els ronyons i descartar eventuais signes de dilatació pielocaliciliar. Aquesta hidronefrosi podria ser un senyal indirecte d'una compressió ureteral provocada per un nòdul d'endometriosi profunda (normalment amb afectació de parametris), per un gran endometrioma o fins i tot per un úter molt augmentat de mida.

5.3.2. Ressonància magnètica:

La ressonància magnètica és l'altra tècnica d'imatge no invasiva utilitzada en el diagnòstic de l'endometriosi. Presenta una sensibilitat i especificitat d'entorn el 85% i el 95% respectivament, similar a l'ecografia transvaginal (69,91). Pot ser útil en el diagnòstic diferencial d'endometriomes atípics dubtosos per ecografia, en dones amb gran distorsió anatòmica per miomes o grans endometriomes, en l'adenomiosi, en la detecció de nòduls de sigma proximals,

vàlvula ileocecal o intestí prim i en dones amb dolor durant l'ecografia transvaginal o amb himen conservat (68) (Figura 22).

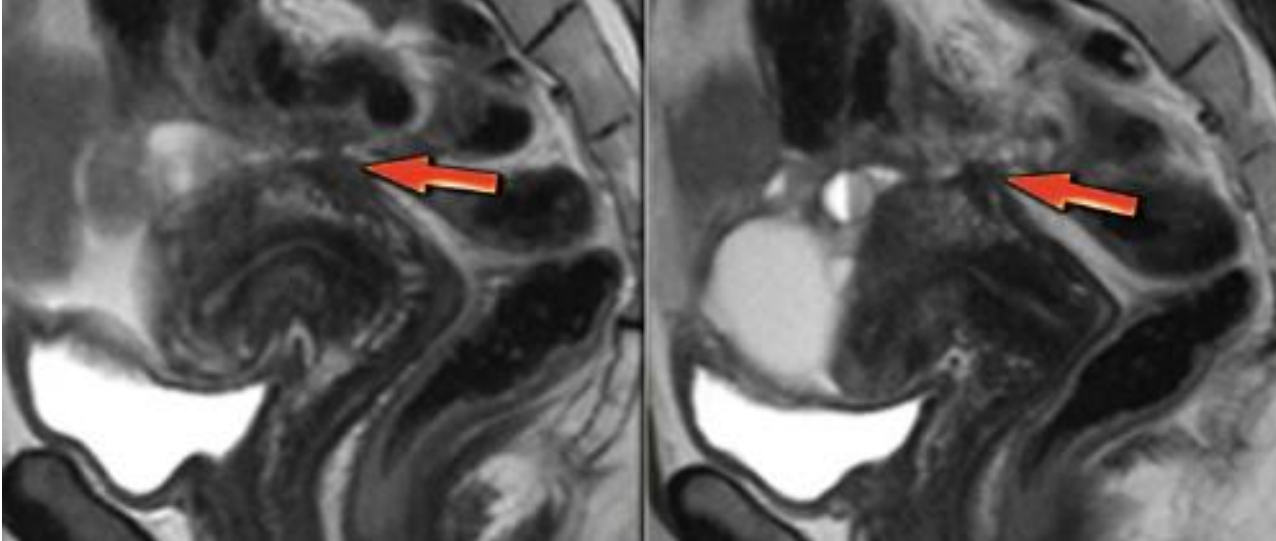


Figura 22. Nòdul d'endometriosi profunda al torus uterí per ressonància magnètica (Font: JH Van Waesberghe, VU University Medical Center Amsterdam, 2011)

5.3.3. Altres proves d'imatge

La **TAC** no és una prova d'imatge d'elecció en el diagnòstic i seguiment de l'endometriosi ja que es tracta d'una prova amb una sensibilitat i especificitat baixa en comparació amb l'ecografia i la ressonància magnètica, a més d'emetre radiació ionitzant (92).

La **colono-TAC** tampoc és una prova d'elecció atès que precisa d'una preparació intestinal prèvia i l'administració de contrast oral i CO2 rectal el dia del procediment, permetent només, a més, valorar el rectosigma (93).

El **renograma** permet avaluar la funció renal. Sol sol·licitar-se quan s'objectiva una hidronefrosi per prova d'imatge que fa sospitar una pèrdua de funció renal secundària a un atrapament o compressió ureteral. Es considera que una funció renal inferior al 20% implica un dany renal irreversible (94).

5.4. Proves endoscòpiques:

5.4.1. Cistoscòpia:

La cistoscòpia s'utilitza per a avaluar el grau d'infiltració i eventual afectació del meat ureteral, en aquells casos on se sospita la presència d'un nòdul vesical. També està indicada per a determinar l'etiologia d'un nòdul en cas de sospita de malignitat (89) (Figura 23). No obstant, degut a l'origen intraperitoneal de les lesions endometriòsiques, les troballes cistoscòpiques poden ser normals quan els nòduls afecten només la serosa de la bufeta o parcialment la capa muscular. Per la seva invasivitat i menor accessibilitat, es reserva per a casos de sospita per ecografia transvaginal (95). Però, quina correlació existeix entre l'ecografia transvaginal i la cistoscòpia? Cal sol·licitar-la davant d'un nòdul que infiltra parcialment la bufeta per ecografia?

No existeix a la literatura cap estudi que compari l'ecografia transvaginal i la cistoscòpia en dones amb endometriosis vesical, objectiu de la present tesi doctoral.

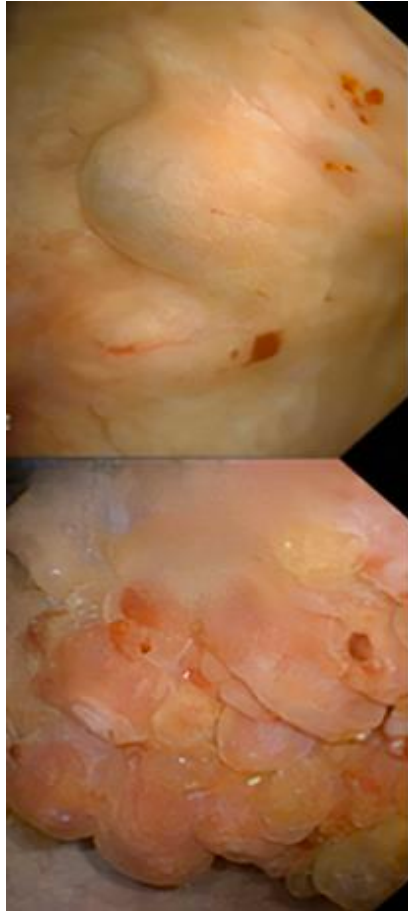


Figura 23. Cistoscòpia que mostra nòduls d'endometriosi vesical. La imatge superior sense infiltració de la mucosa i la inferior amb infiltració de la mateixa. (Font pròpia).

5.4.2. Histeroscòpia:

La histeroscòpia té un paper en el diagnòstic de l'adenomiosi en aquells casos on hi ha una afectació de la capa més interna del miometri, és a dir, quan la malaltia infiltra la zona d'unió endometri-miometri (*junctional zone*) i arriba a la cavitat endometrial. Aquests focus d'endometriosi uterins poden ser visibles per histeroscòpia mostrant unes lesions característiques: endometri irregular amb petites obertures a la superfície endometrial, hipervascularització pronunciada, patró endometrial "en maduixa", aspecte quíctic fibrós, i lesions quíctiques hemorràgiques de color blau fosc o marró xocolata (96) (Figura 24). Malgrat tot, es tracta d'un procediment invasiu que no permet diagnosticar aquelles formes

d'adenomiosi més externa i, per tant, no és una tècnica que s'utilitzi de manera habitual en el diagnòstic de la malaltia.

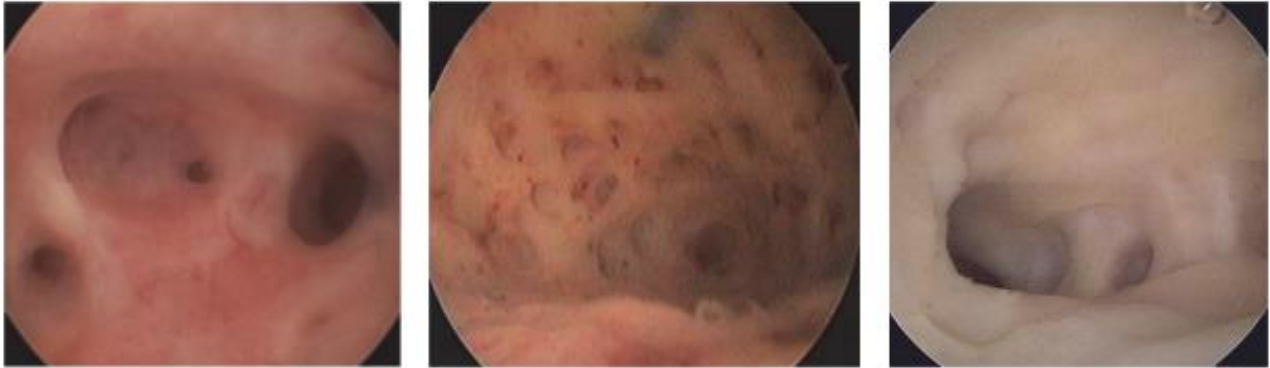


Figura 24. Adenomiosi visualitzada per histeroscòpia. (Font: Attilio S, *BioMed Research International*, 2017)

5.4.3. Ecoendoscòpia transrectal:

Tot i que és una prova que ha mostrat una sensibilitat i especificitat similars a l'ecografia transvaginal pel que fa al diagnòstic dels nòduls d'endometriosis intestinal (excepte en la precisió de la mesura del nòdul), és una prova invasiva que requereix sedació (93). Per aquest motiu, ha quedat substituïda per l'ecografia transvaginal que, a més, permet estudiar la resta de compartiments de la pelvis amb major precisió i de manera menys invasiva i més accessible.

5.4.4. Colonoscòpia:

La indicació de la colonoscòpia en l'endometriosis és limitada, doncs únicament permet valorar la llum intestinal, és a dir, els nòduls que infiltrin la mucosa intestinal o protrueixin cap la llum. A tractar-se d'una malaltia on l'afectació intestinal és extrínseca, (de la serosa cap a la mucosa), l'afectació de la mucosa és extremadament infreqüent, essent el rendiment de la prova molt limitat.

5.4.5. Laparoscòpia diagnòstica:

La laparoscòpia diagnòstica amb confirmació histològica ha estat considerada històricament el mètode d'elecció pel diagnòstic definitiu de l'endometriosi. Actualment, algunes societats científiques com la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) i la *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), recomanen la seva realització quan persisteix la sospita clínica i les proves d'imatge són negatives (4,97). La laparoscòpia permet diagnosticar la presència d'endometriosi peritoneal, on les proves d'imatge tenen baixa precisió diagnòstica. No obstant, certs nòduls d'endometriosi profunda no són visibles sense una prèvia dissecció quirúrgica pel que poden no ser advertits o ser-ho parcialment. D'altra banda, es considera que la sensibilitat diagnòstica que actualment aporten les proves d'imatge (ecografia transvaginal i ressonància magnètica) són equiparables i permeten, a més, el mapatge de la malaltia pel que el seu ús com a prova diagnòstica no semblaria justificat atès el seu inherent risc quirúrgic (52,66) (Figura 25).

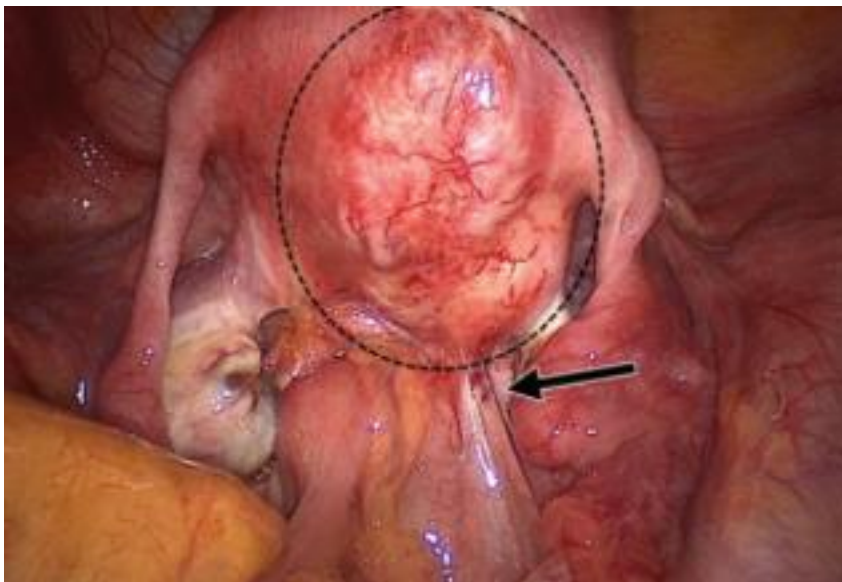


Figura 25. Laparoscòpia: adenomiosi focal externa amb relació a nòdul d'endometriosi profunda que infiltra el sigma. (Font: Chamie L, RadioGraphics, 2011)

6. Tractament

L'abordatge terapèutic de la pacient amb endometriosis pot variar en funció de la simptomatologia, la localització de les lesions, el desig genèsic i les preferències individuals. Es tracta d'una malaltia crònica que requereix seguiment i un eventual tractament fins que la pacient arribi a la menopausa. Degut a la seva associació amb l'esterilitat, cal remarcar que un percentatge de pacients podran requerir paral·lelament una tècnica de reproducció assistida per tal d'assolir el seu desig genèsic.

6.1. Tractament mèdic:

És aquell tractament per a l'endometriosis que no implica dur a terme un abordatge quirúrgic i que es duu a terme mitjançant l'ús de fàrmacs.

El **tractament mèdic hormonal** cerca mantenir uns nivells hormonals estables que indueixin l'anovulació i un estat amenorreic, i així evitar un sagnat menstrual recurrent. El tractament mèdic hormonal té com a objectiu principal controlar la simptomatologia i, en segon terme, evitar la progressió de la malaltia. En cap cas, però, és un tractament curatiu atès que no elimina les lesions endometriòsiques. Malgrat tot, la seva efectivitat és alta ja que controla la simptomatologia en fins el 80% de les pacients (98,99).

Altres fàrmacs com els agonistes de la GnRH, actuen inhibint completament l'eix gonadal, generant un estat semblant a la menopausa durant la seva administració. Són fàrmacs altament efectius en el control de la simptomatologia i progressió de la malaltia, però que poden associar efectes secundaris rellevants. Per aquest motiu, caldrà considerar la necessitat d'associar un tractament *add-back* de substitució hormonal per tal de minimitzar-los. Darrerament, una nova generació de fàrmacs formats per antagonistes de la GnRH que incorporen l'*add-back* i que

s'administren per via oral, podrien controlar eficaçment la simptomatologia però encara no es disposa d'evidència suficient (100).

El **tractament mèdic no hormonal** abasta un grup de fàrmacs heterogenis amb l'objectiu de millorar la simptomatologia mitjançant diferents mecanismes d'acció. Els fàrmacs que han demostrat una major eficàcia en aquest grup són els antiinflamatoris no esteroïdals (AINES), doncs tenen efecte antiinflamatori, analgèsic i disminueixen la quantitat menstrual (101). En el tractament de l'endometriosi, els AINES se solen utilitzar com a tractament únic o coadjuvant al tractament hormonal de manera pautaada.

D'altres fàrmacs, com l'àcid tranexàmic, s'han mostrat efectius en disminuir la quantitat de sagnat en aquelles pacients que presenten sagnat uterí abundant (102).

Existeixen altres opcions terapèutiques que, malgrat no han demostrat canviar el curs de la malaltia o frenar la seva progressió, poden millorar la simptomatologia. Se solen administrar manera combinada o complementària al tractament farmacològic i/o quirúrgic i inclouen les dietes antiinflamatòries, el *mindfulness*, l'activitat física regular, el ioga o l'acupuntura (103–107). Cal tenir en compte, però, que actualment l'evidència sobre l'efectivitat d'aquestes teràpies és limitada degut a l'escassetat d'assajos clínics randomitzats i la publicació selectiva de resultats positius en estudis de qualitat variable (106).

6.2. Tractament quirúrgic:

El tractament quirúrgic presenta unes taxes elevades d'efectivitat, tant pel que fa al control de la simptomatologia, com a la milloria del pronòstic reproductiu en determinades situacions (108). El consens actual és indicar-lo en aquells casos on el tractament mèdic no ha estat efectiu, principalment en el control dels símptomes, però també quan existeix compromís d'algun òrgan vital, o bé amb finalitat reproductiva. Idealment, s'hauria de realitzar una única

cirurgia durant la vida de la pacient, amb la intenció d'extirpar tots els focus d'endometriosis, amb o sense preservació de la fertilitat segons el desig genèsic de la pacient. Al tractar-se d'una malaltia crònica, existeix una taxa de recidiva després del tractament quirúrgic no menyspreable, que pot arribar fins al 40-50% (109). No obstant, és possible que aquest elevat percentatge es degui, en part, a cirurgies incompletes per la manca d'extirpació de tots els focus de malaltia (110). L'abordatge quirúrgic inclou diferents tècniques que poden implicar diversos òrgans pelvians, requerint la intervenció de diversos especialistes coordinats en un equip multidisciplinari.

Les cirurgies per tractar l'endometriosis, especialment la profunda, solen ser cirurgies tècnicament complexes que presenten taxes de complicacions rellevants no menyspreables que se situen entorn del 3% (111,112). Hi ha descrits factors que incrementen el risc de presentar complicacions quirúrgiques tals com la severitat de l'endometriosis (113,114), la mobilitat ovàrica i la presència d'endometriosis intestinal (115,116), però es desconeix quin paper podria jugar l'adenomiosi en el risc de presentar complicacions postquirúrgiques en aquest tipus de cirurgies.

Un dels objectius de la present tesi doctoral és avaluar si l'adenomiosi diagnosticada per ecografia augmenta el risc de complicacions quirúrgiques en les dones intervingudes per endometriosis profunda.

En aquest punt, el diagnòstic preoperatori adquireix una gran importància, amb l'objectiu de planificar correctament la cirurgia, disminuint la probabilitat d'eventuals complicacions, i incrementar la probabilitat d'extirpació completa de tots els focus d'endometriosis. Alhora, permet informar acuradament a la pacient sobre els eventuals riscos quirúrgics del procediment. Un

bon diagnòstic, per tant, maximitza l'efectivitat del tractament quirúrgic, disminueix la taxa de recidives, millora el pronòstic reproductiu i disminueix les eventuais complicacions quirúrgiques.

Poder identificar amb la màxima exactitud les localitzacions dels diferents focus d'endometriosi als diferents compartiments de la pelvis i aconseguir un mapatge prequirúrgic precís de malaltia, forma part dels objectius de la present tesi doctoral.

RELLEVÀNCIA I JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

L'endometriosis és una malaltia amb una alta prevalença que pot arribar a afectar fins al 10% de la població femenina en edat fèrtil (2), és a dir, unes 180 milions de dones al món i unes 175.000 dones a Catalunya. A l'alta prevalença, cal afegir un retard en el diagnòstic que se situa entre els 5 i 10 anys des de la primera consulta, que varia en funció del país i respon a causes multifactorials (117,118). Aquest retard implica una cronificació de la simptomatologia, que pot anar associada a la manca de prescripció d'un tractament òptim. També es pot veure afectat el pronòstic reproductiu de la pacient, així com la progressió de la pròpia malaltia. A més, la cronificació del dolor pot acabar generant una sensibilització central que pot tenir conseqüències pel que fa a la resposta futura a un tractament (62).

L'esfera emocional, laboral i l'afectació de la qualitat de vida en general també es pot veure afectada per l'impacte que genera la malaltia i el propi retard diagnòstic (119–122).

Pel que fa a la vessant econòmica, l'endometriosis té una repercussió important. En un estudi en què es van analitzar dades de 900 dones de 10 països europeus, es va objectivar una despesa anual mitjana de 9500€ a l'any pels costos directes i indirectes de la malaltia. Els costos associats a la pèrdua de productivitat es van estimar en 6300€ per pacient i any, el doble que els 3100€ estimats de cost sanitari directe per pacient i any. Les despeses inclouen els costos de la cirurgia (29%), de les proves diagnòstiques de seguiment (19%), de l'hospitalització (18%) i de les visites mèdiques (16%) (123).

És evident, doncs, l'impacte que té la malaltia a la societat. És fonamental, per tant, realitzar un diagnòstic precís com a punt de partida. Per tal de fer-ho possible, cal identificar-la de manera precisa, descrivint tots els focus d'endometriosis i la seva ubicació exacta. Avui dia assolir-ho és possible mitjançant l'ecografia transvaginal, una eina diagnòstica àmpliament estesa i a l'abast de la gran majoria dels ginecòlegs arreu del món. Es tracta d'una prova que presenta una

precisió diagnòstica alta, similar a la ressonància magnètica, i que alhora no és invasiva i és generalment ben tolerada per les pacients, ràpida i amb un cost molt inferior a la resta de tècniques d'imatge. L'ecografia transvaginal, doncs, permet diagnosticar l'endometriosi a la pelvis de manera precisa, segura, ràpida, i barata.

Malgrat això, la precisió diagnòstica de l'ecografia transvaginal és variable en funció de la localització de les lesions entre d'altres factors (68,88,124). Així doncs, en localitzacions com els ovaris està descrita una alta sensibilitat diagnòstica propera al 100% (6), mentre que en els lligaments uterosacres, malgrat l'alta incidència de malaltia en aquesta ubicació pot arribar al 70%, la sensibilitat diagnòstica és molt més limitada, d'un 60%, sobretot si es presenten de manera aïllada (7,88,125). Aquest infradiagnòstic s'agreuja en aquelles àrees anatòmiques on la localització de la malaltia és infreqüent, com és el cas de la bufeta (1-2% dels casos) (86,87,126) amb sensibilitats reportades del 60% (88); o bé, quan el diagnòstic s'estableix mitjançant criteris diagnòstics ecogràfics (70), com en l'adenomiosi, on la sensibilitat diagnòstica no sobrepassa el 80% (127).

Per tant, encara hi ha ubicacions on la precisió diagnòstica de l'ecografia transvaginal és clarament millorable o bé, encara podria justificar dur a terme proves diagnòstiques addicionals basades en l'endoscòpia per tal de completar o confirmar el diagnòstic (89).

Determinar la correlació existent entre l'ecografia transvaginal i els procediments endoscòpics al compartiment anterior i posterior de la pelvis, permetria conèixer la capacitat diagnòstica de l'ecografia. Si es confirma la seva precisió, mitjançant una correcta descripció de la tècnica, l'ecografia esdevindrà l'eina diagnòstica més precisa, ràpida i eficient en el diagnòstic de l'endometriosi en aquelles ubicacions on encara no presenta un rendiment diagnòstic òptim.

La present tesi doctoral neix amb la intenció d'avaluar la correlació existent entre l'ecografia transvaginal i l'endoscòpia en pacients amb sospita d'endometriosis i adenomiosi.

Específicament, al compartiment anterior de la pelvis, la intenció és determinar quina és la precisió diagnòstica de l'ecografia transvaginal en el diagnòstic de l'endometriosis vesical en comparació a la cistoscòpia (**Estudi 1**).

Al compartiment posterior de la pelvis, l'objectiu és avaluar la precisió diagnòstica de l'ecografia transvaginal en el diagnòstic de l'endometriosis profunda en localitzacions freqüents però habitualment infradiagnosticades, com els lligaments uterosacres, el torus uterí i el fòrnix vaginal posterior, comparant-la amb les troballes de la cirurgia laparoscòpica en dones amb endometriosis (**Estudi 2**).

Finalment, al compartiment mig de la pelvis (úter), la finalitat és establir quina correlació existeix entre el diagnòstic ecogràfic d'adenomiosi i les complicacions quirúrgiques en aquelles pacients que s'operen d'endometriosis profunda per laparoscòpia (**Estudi 3**).

HIPÒTESIS

Hipòtesi principal:

-L'ecografia transvaginal té una capacitat diagnòstica equiparable a l'endoscòpia en el diagnòstic de l'endometriosi a la pelvis.

Hipòtesis secundàries:

- L'ecografia transvaginal permet identificar els nòduls d'endometriosi profunda al compartiment anterior de la pelvis i definir el grau d'infiltració de la paret vesical, així com mesurar la distància del nòduls als meats ureterals, preveient el resultat de la cistoscòpia (**Estudi 1**).

- L'ecografia transvaginal, mitjançant dos moviment senzills del transductor al fons de sac vaginal posterior, permet predir de manera precisa la presència de nòduls d'endometriosi profunda als lligaments uterosacres, al torus uterí i al fòrnix vaginal posterior (**Estudi 2**).

- La presència d'adenomiosi diagnosticada per ecografia transvaginal incrementa el risc de presentar complicacions quirúrgiques en aquelles pacients que se sotmetin a una cirurgia laparoscòpica per endometriosi profunda (**Estudi 3**).

OBJECTIUS

L'**objectiu general** de la present Tesi Doctoral és avaluar la correlació entre l'ecografia transvaginal i l'endoscòpia en el diagnòstic de l'endometriosi, així com avaluar la correlació entre el diagnòstic de l'adenomiosi i el risc quirúrgic en les cirurgies d'endometriosi. A partir d'aquest objectiu general sorgeixen diversos **objectius específics**:

1. Avaluar la precisió de l'ecografia transvaginal en la predicció de la infiltració del nòdul d'endometriosi a la bufeta i l'afectació del meat ureteral en pacients amb nòduls d'endometriosi vesical per tal de seleccionar quins procediments cistoscòpics es poden evitar en el procés diagnòstic. **Estudi 1.**
2. Descriure l'associació dels nòduls d'endometriosi vesical amb d'altres formes d'endometriosi i adenomiosi, així com la seva simptomatologia i la presència d'hidronefrosi. **Estudi 1.**
3. Avaluar la precisió diagnòstica de l'ecografia transvaginal en el diagnòstic prequirúrgic dels nòduls d'endometriosi profunda als lligaments uterosacres, al torus uterí i al fòrnix vaginal posterior en dones amb sospita d'endometriosi mitjançant la realització d'una maniobra ecogràfica protocol·litzada. **Estudi 2.**
4. Descriure l'associació dels nòduls d'endometriosi als lligaments uterosacres, al torus uterí i al fòrnix vaginal posterior amb la presència d'endometriosi a d'altres localitzacions, així com amb la seva simptomatologia. **Estudi 2.**
5. Avaluar si la presència d'adenomiosi, diagnosticada per ecografia transvaginal, incrementa el risc de complicacions quirúrgiques en pacients operades d'endometriosi profunda per laparoscòpia. **Estudi 3.**

INVESTIGACIONS REALITZADES. MATERIAL I MÈTODES. RESULTATS.

El disseny de l'estudi, la població de l'estudi així com la metodologia utilitzada es detallen en els apartats de 'Material i Mètodes' de cadascun dels articles que constitueixen el cos doctrinal de la present Tesi Doctoral.

Aquests articles s'inclouen a continuació tal com han estat acceptats i publicats en la literatura científica.

Estudi 1:


Accuracy of Transvaginal Ultrasound Compared to Cystoscopy in the Diagnosis of Bladder Endometriosis Nodules.

Ros C, **de Guirior C**, Rius M, Escura S, Martínez-Zamora MÁ, Gracia M, Peri L, Franco A, Carmona F.

Journal of Ultrasound in Medicine. 2021 Aug;40(8):1571-1578.

Factor d'Impacte: 2,75. **2n quartil** Radiology, nuclear medicine & medical imaging

Accuracy of Transvaginal Ultrasound Compared to Cystoscopy in the Diagnosis of Bladder Endometriosis Nodules

Cristina Ros, MD, PhD , Cristian de Guirior, MD, Mariona Rius, MD, Silvia Escura, MD, María Ángeles Martínez-Zamora, MD, PhD, Meritxell Gracia, MD, PhD, Lluís Peri, MD, PhD, Agustín Franco, MD, PhD, Francisco Carmona, MD, PhD

Received July 29, 2020, from the Endometriosis Unit, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia, i Neonatologia (C.R., C.d.G., M.R., S.E., M.Á.M.-Z., M.G., F.C.), and Urologic Diagnosis Unit, Institut Clínic de Nefrologia i Urologia (L.P., A.F.), Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, Spain. Manuscript accepted for publication September 22, 2020.

We thank Lluís Aragonès PhD, for contributions to the statistical analysis. All of the authors of this article have reported no disclosures.

Address correspondence to Cristina Ros, MD, PhD, Endometriosis Unit, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia, i Neonatologia, Hospital Clinic of Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain.

E-mail: cros@clinic.cat

Abbreviations

BE, bladder endometriosis; DIE, deep infiltrating pelvic endometriosis; TVUS, transvaginal ultrasound; US, ultrasound

doi:10.1002/jum.15537

Objectives—To evaluate the accuracy of transvaginal ultrasound (TVUS) in predicting detrusor infiltration and ureteral meatus involvement in patients with bladder endometriosis (BE) to select which cystoscopic procedures could be avoided and, secondarily, to assess the relationship between symptoms and the characteristics of nodules and the association of BE with other forms of endometriosis.

Methods—Patients with BE diagnosed by TVUS were classified according to detrusor infiltration: BE with partial involvement of the muscular layer (group 1) and total muscular layer involvement with bladder protrusion (group 2). We analyzed the accuracy of TVUS compared with subsequently performed cystoscopy, the correlation with symptoms, and the association with other forms of endometriosis.

Results—Among the 22 patients included, TVUS showed 9 patients with BE nodules partially affecting the detrusor (group 1) with normal cystoscopic findings (TVUS negative predictive value, 100%). Transvaginal ultrasound detected 13 nodules with total involvement, all visible by cystoscopy (TVUS positive predictive value, 100%). Transvaginal ultrasound also identified ureteral orifices that were free of involvement at greater than 10 mm from the BE nodule in 21 of 22 women (TVUS sensitivity, 95%). Ultrasound criteria for adenomyosis and endometriosis in other locations were present in 20 of 22 patients.

Conclusions—Transvaginal ultrasound can identify the infiltration of BE nodules in the bladder wall and predict cystoscopic findings with great accuracy. Nodules that partially affect the muscular layer have normal cystoscopic findings, thereby obviating the need for this procedure. Bladder endometriosis nodules are commonly associated with other forms of endometriosis and do not usually affect the ureteral meatus.

Key Words—bladder; cystoscopy; endometriosis; transvaginal; ultrasound

Bladder endometriosis (BE) is a rare clinical type of deep infiltrating pelvic endometriosis (DIE) in the urinary tract affecting 1% to 2% of women with endometriosis.^{1–3} It is the most frequent form of urinary tract endometriosis (90%)⁴ and is defined as the presence of endometrial tissue in the bladder muscular layer. Lesions progress from the serosa layer of the bladder toward the mucosa,^{5,6} infiltrating muscular layer thickness

either partially or fully, rarely involving the mucosal layer.²

Bladder involvement is frequently associated with other forms of DIE or adenomyosis.⁷ It is thought that BE could be linked with adenomyosis in the outer myometrium, as a ventral invasion of adenomyosis.⁸ Bladder pain, high voiding frequency, dysuria, and, less frequently, urinary incontinence and hematuria are the typical clinical manifestations of BE, although up to 30% of patients are asymptomatic.^{4,9–12} Transvaginal ultrasound (TVUS) can visualize isoechoic and hypoechoic nodule thickening of the bladder wall, with occasional protrusion into the lumen.¹³ Although the specificity and accuracy of TVUS for BE reported in the literature are high among experienced operators,^{14,15} there is no strong evidence about the best diagnostic approach. When an endometriotic nodule is diagnosed by TVUS, cystoscopy is usually performed to assess the grade of infiltration and ureteral meatus involvement and to determine the etiology of the nodule in case of suspicion of malignancy.¹⁶ Due to the intraperitoneal origin of BE lesions, cystoscopic findings may be normal when nodules affect only the bladder adventitia or partially affect the muscular layer.¹²

Within this context and intending to improve the diagnosis of BE, our hypothesis was that TVUS could describe the degree of BE infiltration and thereby predict cystoscopic results. Therefore, the aim of the study was to evaluate the accuracy of TVUS in predicting the muscular layer infiltration and ureteral meatus involvement in patients with BE to select which cystoscopic procedures could be avoided. Moreover, the relationship between symptoms and the size and infiltration of nodules was assessed, and the association of BE with other forms of endometriosis and adenomyosis was described.

Materials and Methods

A retrospective study was designed including patients with BE diagnosed by TVUS who attended the endometriosis unit of a university referral center (Hospital Clinic of Barcelona) from January 2017 to December 2018. Patients with ultrasound (US) involvement of only the peritoneal surface were excluded. The Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona

approved the study (HCB/2019/1152), and written informed consent was obtained from all of the participants. Demographic data and the epidemiologic characteristics, previous surgeries, parity, infertility, rectorrhagia, hematuria, and prevalence and severity of symptoms (dysuria, dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and dyschezia) assessed by the visual analog pain scale from 0 to 10 (0, absent; 10, unbearable) were obtained.

Two expert sonographers (C.R. and M.R.) performed all of the TVUS examinations using an endovaginal transducer (RIC5-9, Voluson V730 Expert; GE Healthcare, Chicago, IL). A BE nodule was considered when a linear or spherical isoechoic or hypoechoic lesion involved the muscular layer of the bladder either partially or totally toward the mucosa, with or without protrusion into the bladder lumen. The size of the nodule was measured in 3 orthogonal planes, and its location was described: trigone, base, dome, or extraperitoneal.¹³ Ureteral orifices and the intramural part of the ureters were assessed in all cases, considering orifices not involved by a BE nodule with a distance greater than 10 mm from the nodule as “free meatus.”¹³ The examination was performed with a moderate amount of urine in the bladder, creating an anechoic acoustic window to facilitate detection.^{12,13,17}

The rest of the pelvis was also examined, describing signs of adenomyosis¹⁸ and its location, the presence of endometriomas, the sliding sign in the uterovesical region and pouch of Douglas, and other foci of DIE in the posterior compartment. Finally, both kidneys were abdominally evaluated with a convex transducer (AB2-5, Voluson V730 Expert), looking for signs of hydronephrosis. According to the degree of the BE infiltration by TVUS, patients were classified into 2 groups: BE with partial involvement of the muscular layer without bladder protrusion (group 1) and patients with total infiltration of the muscular layer with protrusion to the bladder lumen (group 2).

According to our hospital protocol, cystoscopy is recommended for all women with US suspicion of BE affecting the bladder muscular layer. Therefore, after the TVUS, office flexible cystoscopy was performed by 2 urologists with a special interest in endometriosis (CYF-IV flexible urethrocystoscope; Olympus Corporation, Tokyo, Japan). During

cystoscopy, BE appears as an edematous and nodular red or bluish submucosal lesion, usually located on the bladder dome or base.¹⁶ Routinely, a urine sample was collected for the cytologic study (with a negative result for carcinoma).

Consequently, patients classified as group 1 by TVUS should have normal cystoscopic findings, whereas BE lesions in patients in group 2 should be visualized by cystoscopy. The accuracy of TVUS compared to cystoscopy was analyzed according to 2 different variables: (1) prediction of the result of the cystoscopy by TVUS as normal or abnormal; and (2) prediction of a free ureteral meatus by TVUS, defined as ureteral orifices not involved by a BE nodule with a distance of greater than 10 mm from the BE nodule. In addition, the size, location, and correlation with symptoms of BE lesions were also compared between groups 1 and 2, as well as their association with other forms of endometriosis and adenomyosis.

The statistical analysis was conducted with SPSS version 19.1 software (IBM Corporation, Armonk, NY). Quantitative variables were compared by the

Mann–Whitney *U* test, whereas qualitative variables were compared by the Fisher exact test.

Results

A total of 22 patients with BE diagnosed by TVUS were included in the study. Among 1104 patients from the endometriosis unit evaluated with US during the 2-year study period, the prevalence of BE was about 2%. The mean age of the patients \pm SD was 39.8 ± 4 years. Nine (40.9%) were infertile, and 11 (50%) had undergone previous surgeries, none of them due to cesarean delivery, myomectomy, or endometriosis in the anterior compartment (Table 1). No statistically significant differences were found between groups 1 and 2 considering demographic variables and clinical histories. More than 80% of patients were under hormonal treatment (Table 1). Fourteen patients (63.6%) underwent surgery with partial resection of the bladder, with histologic confirmation of endometriosis. In addition, during the study period, all

Table 1. Demographic Variables, Clinical History, and Symptoms of the Patients With BE Included in the Study

Variable	Group 1 (n = 9)	Group 2 (n = 13)	Total (n = 22)	P
Demographic and clinical history				
Age, y	40.9 \pm 3.6	39.1 \pm 4.2	39.8 \pm 4	.311
Nulliparity	7 (77.8)	12 (92.3)	19 (86.4)	.329
Infertility	5 (55.6)	4 (30.8)	9 (86.4)	.245
Hormonal treatment	8 (88.9)	11 (84.6)	19 (86.4)	.774
Previous surgery	4 (44.4)	7 (53.8)	11 (50)	.655
Symptoms and signs ^a				
Dysmenorrhea	6 (66.7)	11 (84.6)	17 (77.3)	.132
Dyspareunia	5 (55.6)	3 (23.1)	8 (36.6)	.11
Dysuria	2 (22.2)	7 (53.8)	9 (40.9)	.13
Noncyclic pelvic pain	4 (44.4)	2 (15.4)	6 (27.3)	.13
Dyschezia	4 (44.4)	5 (38.5)	9 (40.9)	.77
Rectorrhagia	1 (11.1)	1 (7.7)	2 (9.1)	.804
Hematuria	2 (22.2)	3 (23.1)	5 (22.7)	.965
VAS symptoms, 0–10				
Dysmenorrhea	7.75 \pm 3.06	7.5 \pm 2.02	7.6 \pm 2.41	.843
Dyspareunia	5 \pm 4.41	3.18 \pm 3.36	3.95 \pm 3.88	.350
Dysuria	1.11 \pm 2.67	5.69 \pm 3.52	3.82 \pm 3.89	.002 ^b
Noncyclic pelvic pain	3 \pm 3.39	1.45 \pm 2.94	2.15 \pm 3.17	.298
Dyschezia	4 \pm 4.38	2.42 \pm 3.26	3.05 \pm 3.72	.399

Data are presented as mean \pm SD and number (percent) where applicable. VAS indicates visual analog pain scale.

^aSymptoms were considered in patients when the VAS was greater than 2.

^bStatistically significant.

of the BE nodules identified by cystoscopy or during endometriosis surgery had been previously diagnosed by TVUS.

Among the 22 patients studied, TVUS identified 9 (40.9%) with BE nodules partially affecting the muscular layer without bladder protrusion (group 1;

Figure 1. Images of BE nodules obtained by TVUS (**A**, **C**, and **E**) and images of the same patients obtained by cystoscopy (**B**, **D**, and **F**). **A** and **B** show a BE nodule partially affecting the muscular layer, visible by TVUS (**A**) but with normal cystoscopic findings (**B**); **C** and **D** show a BE nodule totally affecting the muscular layer with protrusion into the bladder, visible by TVUS (**C**) and cystoscopy (**D**) without mucosal involvement; **E** and **F** show an infiltrative nodule affecting the bladder mucosa, visible by TVUS (**E**) and cystoscopy (**F**).

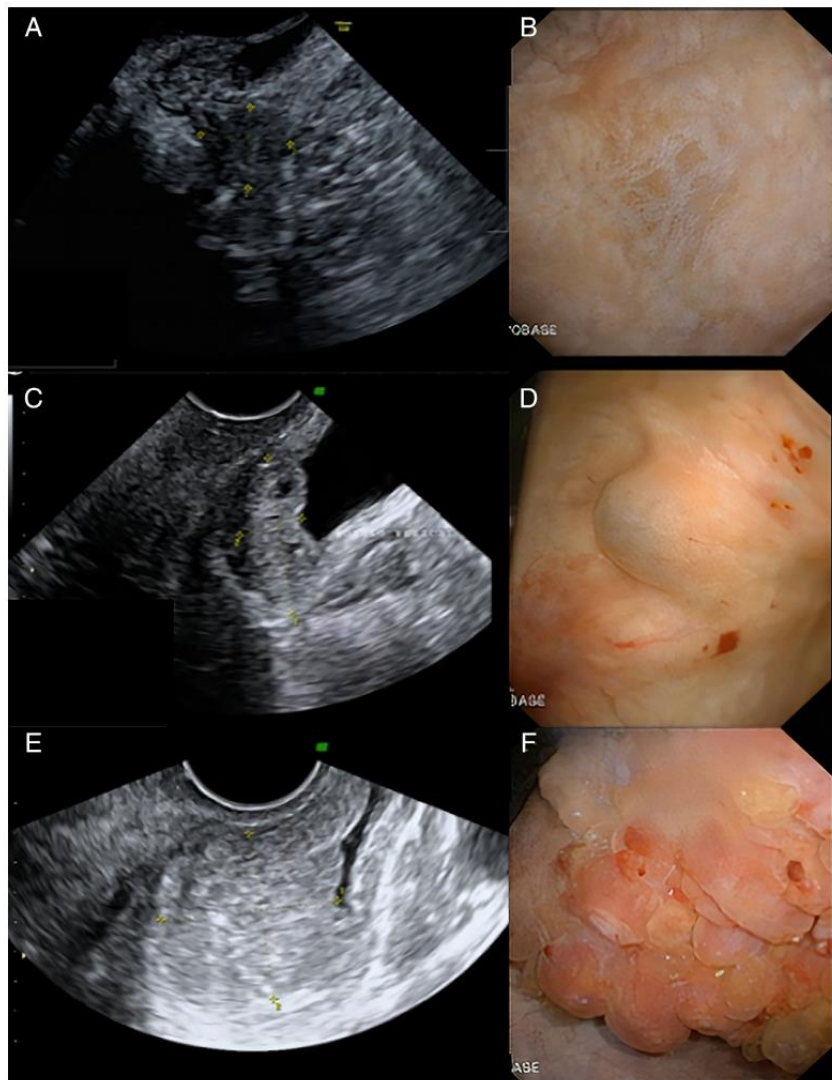


Figure 1). In these 9 women, cystoscopic findings were normal (TVUS negative predictive value, 100%). Moreover, TVUS detected 13 (59.1%) nodules with total involvement of the muscular layer and protrusion, all of which were visualized by cystoscopy afterward (TVUS positive predictive value, 100%; Table 2). Considering mucosal involvement, TVUS predicted that 8 patients had mucosal involvement, and 5 did not (only the muscular layer). However, 1 nodule described as mucosal involvement by TVUS was not confirmed by cystoscopy. Therefore, the overall accuracy of TVUS in predicting mucosal involvement was 95%. Transvaginal ultrasound also identified ureteral orifices that were free of involvement at greater than 10 mm from the BE nodule in 21 of 22 women (Figure 2). All of the meatuses were identified and free in all 22 women on cystoscopy. Consequently, in this

study, the sensitivity of TVUS in the evaluation of ureteral orifices was 95% (Table 2).

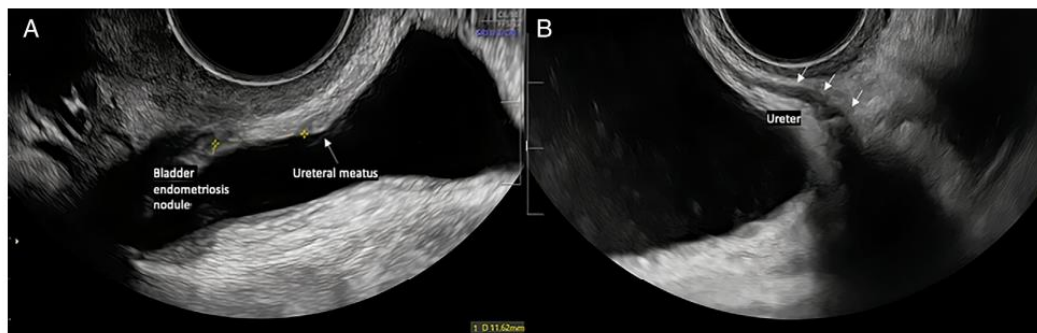
The comparison of the dimension of the BE nodules between groups, as well as the location, symptoms, and association with other forms of endometriosis is shown in Table 3. Up to 19 of 22 patients had US criteria for adenomyosis, and 12 had anterior adenomyosis in the outer myometrium related to the bladder nodule, especially the infiltrating BE included in group 2. Considering the remaining endometriotic locations visualized by TVUS, 10 of 22 had endometriomas; 12 of 22 had rectosigmoid DIE; 13 of 22 had retrocervical and uterosacral nodules; 8 had vaginal involvement; 17 had ovarian fixation; and 11 had a negative sliding sign in the anterior compartment. No patient showed an isolated BE nodule without any other form of DIE or adenomyosis. There were no differences between groups 1 and 2 in relation to the location of the other types of endometriosis or adenomyosis.

Considering symptoms, 14 patients reported dysuria (63%) with mean severity rates of 1 ± 2.7 in group 1 and 5.7 ± 3.5 in group 2 ($P = .0004$; Table 1). No statistically significant differences were found between the groups for the rest of the symptoms (dysmenorrhea, dyschezia, noncyclic pelvic pain, and dyspareunia). Only 5 patients reported hematuria, 3 of whom had totally infiltrative nodules (group 2). Hematuria reported by patients was not confirmed by urinalysis. A positive, albeit non-statistically significant, correlation was observed between the nodule size and the severity of dysuria. Finally,

Table 2. Results of the Comparison Between TVUS and Cystoscopy in the Diagnosis of BE Nodules According to Infiltration of the Muscular Layer and the Status of the Ureteral Meatus

TVUS	Cystoscopy	
	Normal	Abnormal
Infiltration of the detrusor		
Group 1	13	0
Group 2	0	9
	Free Meatus Identified	Free Meatus Not Identified
Ureteral meatus		
Free meatus identified	22	0
Free meatus not identified	1	0

Figure 2. A shows the ureteral meatus and measurement of the distance between the meatus and the BE nodule. **B** shows the distal portion of the ureter localized by TVUS.



4 (18.2%) women had signs of hydronephrosis by abdominal US, all due to uterosacral nodules affecting the ureters. Bladder endometriosis did not cause hydronephrosis in any of our patients.

Discussion

The main findings of this study were as follows: (1) TVUS can predict which cystoscopic findings will be normal in patients with BE with partial muscular layer involvement, showing high accuracy in the evaluation of mucosal involvement and the ureteral meatus status; (2) BE was associated with other forms of endometriosis and adenomyosis in all patients in our sample; and (3) women with BE nodules totally infiltrating the muscular layer reported more dysuria than women with partially infiltrative BE nodules.

In the literature, the specificity and positive and negative predictive values of TVUS in the diagnosis of BE were high in specialized settings,^{6,12,15} despite being studies with small sample populations. However, the sensitivity of the technique was lower (<50%) and depended on the size of the nodule and on some technical aspects (empty bladder).¹⁵ In this study, TVUS was very accurate in predicting which

cystoscopic findings would or would not be normal. Therefore, in patients with suspicion of partial involvement of the muscular layer by TVUS, cystoscopy could be avoided. For infiltrative BE nodules, cystoscopy is able to detect the distance from the BE nodule to the ureteral meatus and the trigone.¹² The ureteral meatus was identified by TVUS in up to 21 of 22 of the patients in our sample, and all of the cases were disease free, with sensitivity of 95% compared to cystoscopy. Considering that the accuracy of the measurement of the exact distance from the nodule to the meatus by TVUS remains to be determined, we dichotomized this variable into greater than 10 or less than 10 mm to plan the most adequate surgical approach. It is important to note that none of the 4 cases with hydronephrosis in our sample were caused by BE nodules, similar to reports in the literature,^{10,19,20} in which ureteric involvement was usually caused by DIE in the posterior compartment, especially by nodules of 3 cm or greater in uterosacral ligaments.¹⁰

As previously reported in the literature, most of the BE nodules in this study were located in the bladder dome.^{7,16} In addition to evaluating detrusor infiltration, TVUS is the most accurate modality for defining the lesion size and contiguity with

Table 3. Characteristics of BE Evaluated by TVUS and Association With Other Forms of Endometriosis

Variable	Group 1	Group 2	Total	P
Size, mm	19.9 ± 8.3	24.5 ± 4.8	22.6 ± 6.7	.11
Echogenicity				
Hyperechoic	0 (0)	3 (23.1)	3 (13.6)	.12
Isoechoic	3 (33.3)	0 (0)	3 (1.6)	.25
Hypoechoic	6 (66.7)	10 (76.9)	16 (72.7)	.59
Location				
Trigone	1 (11.1)	0 (0)	1 (4.5)	.21
Base	2 (22.2)	0 (0)	2 (9.1)	.07
Dome	6 (66.7)	13 (100)	19 (86.4)	.025 ^a
Ureteral meatus involvement	1 (11.1)	1 (7.7)	2 (9.1)	.78
Hydronephrosis	1 (11.1)	3 (23.1)	4 (18.1)	.65
Other endometriosis forms	7 (77.8)	13 (100)	20 (90.9)	.75
OMA	5 (55.6)	5 (38.5)	10 (45.5)	.42
Posterior DIE	5 (55.6)	8 (61.5)	13 (59.1)	.77
Adenomyosis	6 (66.7)	13 (100)	19 (86.4)	.025 ^a
Diffuse	3 (50)	3 (23.1)	6 (31.6)	.24
aAOM	2 (33.3)	10 (76.9)	12 (63.3)	.067
pAOM	1 (16.7)	0 (0)	1 (5.3)	.13

Data are presented as mean ± SD and number (percent) where applicable. aAOM indicates anterior adenomyosis in the outer myometrium; OMA, ovarian endometriosis; and pAOM, posterior adenomyosis in the outer myometrium.

^aStatistically significant.

extravesical lesions. Bladder endometriosis is rarely the only manifestation of DIE, and it is frequently associated with other forms of endometriosis.^{7,12,13} In our sample, no BE nodule was found to be an isolated finding, with almost all of the patients also showing endometriomas, rectosigmoid DIE, and retrocervical and uterosacral nodules. More than three-fourths of the patients in this study presented had BE-associated adenomyosis, especially in those with more infiltrative nodules. Moreover, adenomyosis in the outer myometrium was observed in 12 (63%) patients, with this percentage being similar to the 48% previously reported.⁸ It has been suggested that adenomyosis in the outer myometrium produces BE nodules via a process of metaplasia.²¹

Lower urinary tract symptoms are more frequent in the presence of BE nodules.²² In this study, more than 40% of patients reported dysuria, similar to the literature, in which around one-third of patients with BE nodules were asymptomatic.⁷ In contrast, hematuria is a much less frequent sign and was reported by only 5 of our patients. Again, these data are in concordance with the 20% described in the literature,^{7,16} in association with the few patients with more infiltrative nodules with lumen protrusion. Two patients in group 1 reported hematuria. However, this sign was not confirmed by urinalysis. On the other hand, symptoms have been related to the size of bladder nodules.⁹ We observed that patients with more infiltrative nodules (group 2) reported a higher score of dysuria than those with less infiltrative nodules (group 1). Finally, no differences were observed between groups in dysmenorrhea, dyschezia, dyspareunia, or pelvic pain. Indeed, these symptoms are more frequently observed in patients with endometriosis in other locations.

To the best of our knowledge, there is very little literature comparing cystoscopy and TVUS in the diagnosis of BE nodules.^{23,24} Although the sample size was small because of the low prevalence of BE and, therefore, had limited statistical power, the results of this study are of interest. Although retrospective in design, the study was supported by an unalterable methodological protocol of TVUS and cystoscopy for all patients with BE. Another limitation was the lack of histologic confirmation in non-surgical cases with normal cystoscopic findings, although the high accuracy of TVUS reported in the

literature precludes the need for histologic confirmation in all cases.^{6,12} Considering symptoms or signs of the lower urinary tract, only dysuria and hematuria were collected in this study. However, other studies did not report differences in the rate of urinary urgency or frequency, bladder pain, or voiding symptoms when comparing patients with BE and posterior endometriosis.^{16,25}

In conclusion, TVUS can identify infiltration of endometriotic nodules in the bladder wall and predict cystoscopic findings with great accuracy. Therefore, nodules partially affecting the muscular layer and not protruding into the bladder cavity have normal cystoscopic findings, obviating the need for this procedure. Bladder endometriosis nodules are not usually found alone but are commonly associated with other forms of endometriosis and adenomyosis and do not usually affect the ureteral meatus, causing hydronephrosis. Women with more infiltrative nodules had more dysuria than women with nodules that did not protrude into the bladder cavity. More research on BE manifestations is needed to better diagnose and treat this form of endometriosis. Close collaboration between gynecologists and urologists is mandatory to achieve a rapid and adequate diagnosis and establish adequate treatment.

References

- Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345:266–275.
- Schneider A, Touloupidis S, Papatsoris AG, Triantafyllidis A, Kollias A, Schweppe KW. Endometriosis of the urinary tract in women of reproductive age. *Int J Urol* 2006; 13:902–904.
- Ferrero S, Bogliolo S, Valenzano Menada M, et al. Diagnosis and management of bladder endometriosis. *J Endometr* 2009; 1: 113–121.
- Gabriel B, Nassif J, Trompoukis P, Barata S, Wattiez A. Prevalence and management of urinary tract endometriosis: a clinical case series. *Urology* 2011; 78:1269–1274.
- Vercellini P, Frontino G, Pisacreta A, De Giorgi O, Cattaneo M, Crosignani PG. The pathogenesis of bladder detrusor endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:538–542.
- Abrao MS, Dias JA, Bellelis P, Podgaec S, Bautzer CR, Gromatsky C. Endometriosis of the ureter and bladder are not associated diseases. *Fertil Steril* 2009; 91:1662–1667.
- Ceccaroni M, Clarizia R, Ceccarello M, et al. Total laparoscopic bladder resection in the management of deep endometriosis: “take

- it or leave it." Radicality versus persistence. *Int Urogynecol J* 2020; 31:1683–1690.
8. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, et al. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53:576–582.
 9. Villa G, Mabrouk M, Guerrini M, et al. Relationship between site and size of bladder endometriotic nodules and severity of dysuria. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14:628–632.
 10. Knabben L, Imboden S, Fellmann B, Nirgianakis K, Kuhn A, Mueller MD. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. *Fertil Steril* 2015; 103: 147–152.
 11. Donnez J, Spada F, Squifflet J, Nisolle M. Bladder endometriosis must be considered as bladder adenomyosis. *Fertil Steril* 2000; 74: 1175–1181.
 12. MacCagnano C, Pellucchi F, Rocchini L, et al. Diagnosis and treatment of bladder endometriosis: state of the art. *Urol Int* 2012; 89:249–258.
 13. 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.
 14. Guerriero S, Ajossa S, Minguez JA, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46:534–545.
 15. Deslandes A, Parange N, Childs JT, Osborne B, Bezak E. Current status of transvaginal ultrasound accuracy in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis before surgery [published online ahead of print February 21, 2020]. *J Ultrasound Med* 2020; 39:1477–1490. <https://doi.org/10.1002/jum.15246>.
 16. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Bladder endometriosis: a systematic review of pathogenesis, diagnosis, treatment, impact on fertility, and risk of malignant transformation. *Eur Urol* 2017; 71:790–807.
 17. Savelli L, Manuzzi L, Pollastri P, Mabrouk M, Seracchioli R, Venturoli S. Diagnostic accuracy and potential limitations of transvaginal sonography for bladder endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:595–600.
 18. Van Den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46:284–298.
 19. Carmignani L, Vercellini P, Spinelli M, Fontana E, Frontino G, Fedele L. Pelvic endometriosis and hydroureteronephrosis. *Fertil Steril* 2010; 93:1741–1744.
 20. Carfagna P, De Cicco Nardone C, De Cicco Nardone A, et al. Role of transvaginal ultrasound in evaluation of ureteral involvement in deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51:550–555.
 21. Viganò P, Somigliana E, Gentilini D, Benaglia L, Vercellini P. Back to the original question in endometriosis: implantation or metaplasia? *J Endometr* 2009; 1:1–8.
 22. 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.
 23. Thonnon C, Philip CA, Fassi-Fehri H, et al. Three-dimensional ultrasound in the management of bladder endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2015; 22:403–409.
 24. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A. Pre-operative assessment of bladder endometriosis. *Hum Reprod* 1997; 12:2519–2522.
 25. Panel P, Huchon C, Estrade-Huchon S, Le Tohic A, Fritel X, Fauconnier A. Bladder symptoms and urodynamic observations of patients with endometriosis confirmed by laparoscopy. *Int Urogynecol J* 2016; 27:445–451.

Estudi 2:

Transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis involving uterosacral ligaments, torus uterinus and posterior vaginal fornix: prospective study.

Ros C*, **de Guirior C***, Mension E, Rius M, Valdés-Bango M, Tortajada M, Matas I, Martínez-Zamora MA, Gracia M, Carmona F.

***These authors have contributed equally to this article.**

Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2021 Dec;58(6):926-932.

Factor d'impacte: 8,67. **1r quartil** Obstetrics & Gynecology



Transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis involving uterosacral ligaments, torus uterinus and posterior vaginal fornix: prospective study

C. ROS[#], C. DE GUIRIOR[#], E. MENSION, M. RIUS, M. VALDÉS-BANGO, M. TORTAJADA, I. MATAS, M. Á. MARTÍNEZ-ZAMORA, M. GRACIA and F. CARMONA

Endometriosis Unit, ICGON, Hospital Clinic Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, Spain

KEYWORDS: endometriosis; fornix; technique; torus uterinus; transvaginal; ultrasound; uterosacral; vaginal

CONTRIBUTION

What are the novel findings of this work?

This work demonstrates the accuracy of transvaginal ultrasound (TVS) for diagnosing deep endometriosis (DE) involving the uterosacral ligaments, torus uterinus or posterior vaginal fornix, as compared with laparoscopic findings, and describes in detail the TVS technique performed.

What are the clinical implications of this work?

TVS has high accuracy in the evaluation of DE involving the uterosacral ligaments, torus uterinus and posterior vaginal fornix during preoperative assessment of women with suspected endometriosis.

ABSTRACT

Objective To evaluate the accuracy of transvaginal ultrasound (TVS) in diagnosing deep endometriosis (DE) involving the uterosacral ligaments (USLs), torus uterinus (TU) or posterior vaginal fornix (PVF) in women with suspected endometriosis scheduled for laparoscopic surgery.

Methods In this prospective study, consecutive women with clinically suspected pelvic endometriosis who were scheduled for laparoscopic surgery were invited to participate. TVS was performed before surgery. TVS findings were compared with those obtained at laparoscopy and confirmed histologically. The accuracy of TVS for diagnosing DE involving the USLs, TU or PVF was assessed. Additionally, the association of DE involving the USLs, TU or PVF on TVS with symptoms and with DE affecting other pelvic locations was assessed.

Results In total, 172 patients were included. The global sensitivity and specificity of TVS in diagnosing DE affecting the USLs, TU and/or PVF were 92% and 87%, respectively. For DE involving the USLs, the accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio and negative likelihood ratio of TVS were 89.5%, 96.6%, 82.1%, 85.0%, 95.8%, 5.41 and 0.04, respectively; the respective values for DE involving the TU were 86.6%, 83.9%, 89.4%, 89.0%, 84.4%, 7.92 and 0.18, and the respective values for DE involving the PVF were 93.6%, 87.0%, 94.6%, 71.4%, 97.9%, 16.20 and 0.14. Logistic regression analysis showed a significant association between DE affecting the USLs, TU and/or PVF and DE affecting the rectosigmoid (odds ratio, 5.43; $P < 0.001$). Dyschezia was associated strongly with DE involving the USLs, TU and PVF, while dysmenorrhea was associated significantly with DE involving the TU.

Conclusion TVS has high accuracy, sensitivity, specificity, PPV and NPV for the detection of DE involving the USLs, TU and PVF in women with suspected endometriosis scheduled for laparoscopic surgery. © 2021 International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.

INTRODUCTION

Endometriosis is a common disease affecting up to 10% of women^{1–3}. Despite its high prevalence and the increasing knowledge about the disease, there is still significant misdiagnosis and delay in diagnosis. According to the main European guidelines, laparoscopy and histological confirmation is the gold standard for diagnosing women with suspected endometriosis³. Notwithstanding, minimally invasive diagnostic imaging techniques can

Correspondence to: Dr C. Ros, Endometriosis Unit, ICGON, Hospital Clinic Barcelona, Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spain (e-mail: cros@clinic.cat)

[#]C.R. and C.d.G. contributed equally to this study.

Accepted: 21 May 2021

provide detailed visualization of the pelvic area with high accuracy by mapping the disease before surgery⁴⁻⁷.

Among the different techniques for diagnosing endometriosis, transvaginal ultrasound (TVS) is a non-invasive, accessible, well-tolerated and cost-effective technique⁶, with global estimated mean sensitivity and specificity of 79% and 96%, respectively⁸. However, the sensitivity and specificity vary depending on the anatomical region assessed. While the sensitivity of TVS for deep endometriosis (DE) in the rectosigmoid is as high as 85%, it decreases to 71% and 66% when assessing the uterosacral ligaments (USLs) and posterior vaginal fornix (PVF), respectively⁹⁻¹¹. These differences are particularly relevant for the USLs, which have been reported as being the most common site of DE within the pelvis^{12,13}.

A consensus opinion on the terms, definitions and measurements of the sonographic features of the different phenotypes of endometriosis was presented by the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group, including recommendations on how to perform the ultrasound examination². These recommendations are currently accepted and used by most clinical and research groups. The USLs are considered to be affected by DE when a hypoechoic thickening is seen within the peritoneal fat surrounding the USLs, by placing the transvaginal probe in the PVF in the midline, in the sagittal plane, and then sweeping the probe inferolaterally to the cervix². Leonardi *et al.*^{13,14} have described recently the technique in detail; however, external validation has not yet been performed.

The aim of the present study was to evaluate the accuracy of TVS in the diagnosis of DE involving the USLs, torus uterinus (TU) or PVF, as compared with laparoscopic findings, in women with suspected endometriosis scheduled for laparoscopic surgery.

METHODS

Study design and participants

A prospective single-center diagnostic accuracy study was undertaken from January 2018 to December 2019 in the Hospital Clinic of Barcelona (a university referral center), Barcelona, Spain, following the STARD guideline for reporting diagnostic accuracy studies¹⁵. The ethics committee of the Hospital Clinic of Barcelona approved the study (reg: HCB/2019/1152).

Consecutive women with clinically suspected pelvic endometriosis scheduled for laparoscopic surgery were eligible and were invited to participate in the study. The exclusion criteria were suspected malignancy, age <18 years, postmenopausal, pregnancy and previous surgery for endometriosis in the posterior compartment. Written informed consent to participate in the study was obtained from all patients.

Study protocol

We collected demographic data and information on infertility, previous surgery for endometriosis, hormonal

treatment and the prevalence and severity of symptoms (dysmenorrhea, dyspareunia, dyschezia, pelvic pain and dysuria) assessed using the numeric rating scale (NRS) from 0 (absent) to 10 (unbearable). All participants also underwent clinical examination.

TVS was performed by two expert sonographers (C.R. and M.R.) using an endovaginal probe (RIC5-9, Voluson 730 Expert; GE Healthcare, Zipf, Austria) no more than 4 weeks prior to surgery. The sonographers did not have access to previous clinical examinations, information on the reported severity of symptoms or previous surgical reports. Before TVS was performed, all patients received bowel preparation consisting of a 3-day low-residue diet and two rectal enemas of 250 mL sodium diphosphate in order to examine the rectosigmoid¹⁶.

TVS was performed according to the IDEA group recommendations and nomenclature for describing the location and extent of endometriosis within the pelvis². The IDEA TVS examination protocol consists of four steps: (1) evaluation of the uterus and adnexa; (2) evaluation of TVS soft markers; (3) assessment of the status of the pouch of Douglas using the real-time ultrasound-based sliding sign; and (4) assessment of DE nodules in the anterior and posterior compartments.

As part of our protocol, the following TVS technique was performed in all patients in order to specifically assess the USLs, TU and PVF: (1) the TVS probe was inserted in the posterior vaginal right fornix behind the cervix and uterus. Then, the penetration depth was adjusted by setting the focal point close to the probe; (2) a hypoechoic semicircumference is seen close to the probe corresponding to the vagina and a hyperechoic semicircumference is seen corresponding to the peritoneum in the pouch of Douglas (Figure 1a and Videoclip S1); (3) a sweeping movement was made from the right to the left vaginal fornix following the hyperechoic line. DE can be seen in the PVF as a thickening of the hypoechoic semicircumference (Figure 1b). If a hypoechoic lesion was seen at that point, it was measured in three orthogonal planes; (4) the USLs and TU were assessed by simultaneously sweeping and slightly rotating the probe clockwise (right USL) and counterclockwise (left USL). The TU is located in the retrocervical area between the USLs. DE can be seen as a hypoechoic interruption of the hyperechoic semicircumference (Figure 1c and Videoclip S2). If a hypoechoic lesion was seen at that point, it was measured in three orthogonal planes; (5) in a retroverted uterus, the hypoechoic of the uterine corpus contrasts with the hyperechogenicity of the peritoneum of the pouch of Douglas. In these cases, DE is easier to identify due to the interruption of contrast in the hyperechoic semicircumference (Figure 2 and Videoclip S3). In addition, both kidneys were evaluated transabdominally using a convex probe (AB2-5, Voluson 730 Expert; GE Healthcare) to assess for signs of hydronephrosis.

Laparoscopy was performed in all patients by one of three experienced surgeons (M.R., F.C. and M.G.) with the intention of completely resecting the endometriosis¹⁷. The presence of DE was determined laparoscopically by

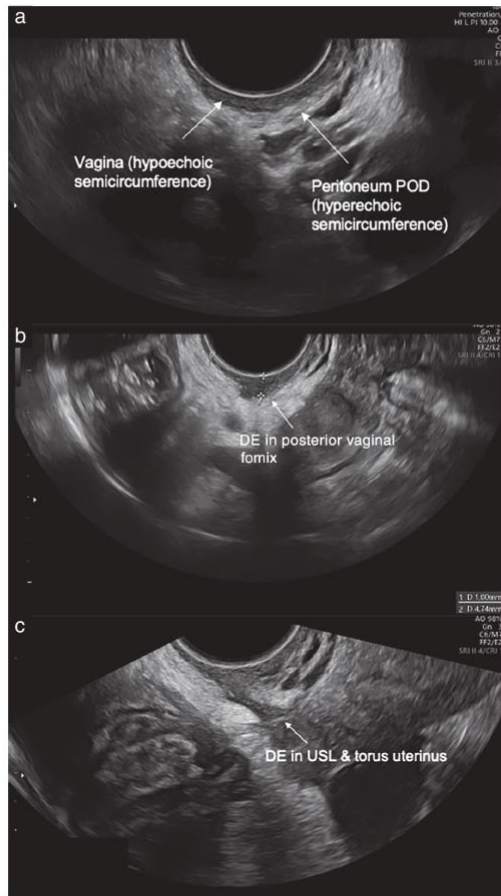


Figure 1 Ultrasound images showing hypoechoic semicircumference close to the probe, corresponding to the vagina, in contact with the hyperechoic semicircumference corresponding to the peritoneum, in the pouch of Douglas (POD) (a), thickened posterior vaginal fornix (hypoechoic semicircumference) due to the presence of deep endometriosis (DE) (b) and DE in the uterosacral ligaments (USL) involving the torus uterinus, seen as a hypoechoic interruption of the hyperechoic semicircumference (c).

visualization according to the subjective judgment of the surgeon and confirmed histologically when endometriotic infiltration was greater than 5 mm.

The main study variable was the presence of endometriosis involving the USLs, TU and/or PVF on TVS. The presence of endometriosis was also evaluated individually in each of the three locations on TVS and on laparoscopy, reporting each location as involved or not involved after histological confirmation.

Statistical analysis

The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio

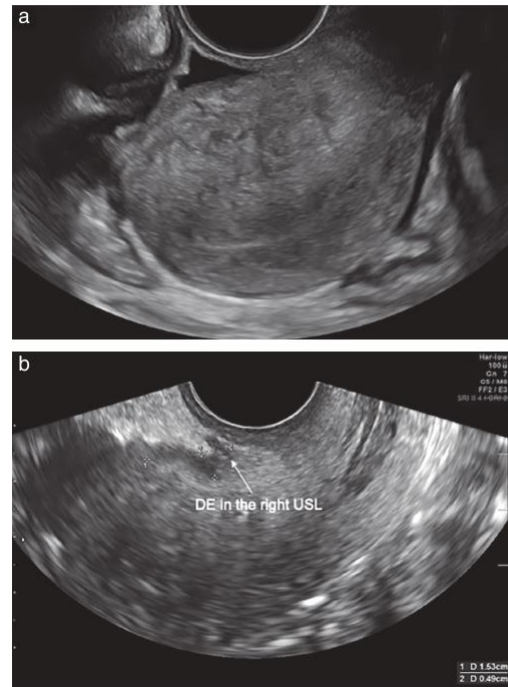


Figure 2 Ultrasound images in women with a retroverted uterus, showing the right uterosacral ligament (USL) with no deep endometriosis (DE) (a) and DE involving the right USL, seen as a hypoechoic interruption of the hyperechoic semicircumference (b).

(LR+), negative likelihood ratio (LR-) and accuracy of TVS in the detection of DE involving the USLs, TU or PVF were determined. The global accuracy of TVS was calculated considering DE involving any of the three locations (USLs, TU and/or PVF). Accuracy was also calculated separately for DE in the USLs, TU and PVF.

Secondarily, univariable logistic regression analysis was used to calculate the odds ratios (OR) for the association of DE involving the USLs, TU and/or PVF on TVS with other forms of endometriosis within the pelvis (ovarian endometrioma (OMA), rectosigmoid nodules and DE affecting the anterior compartment). The association of DE involving the USLs, TU or PVF on TVS with symptoms was also assessed, considering the symptom to be present when the NRS score was ≥ 7 .

The sample size required¹⁸ for the detection of posterior endometriosis by TVS, as compared with the gold standard (laparoscopy), using an anticipated sensitivity of 53%¹⁰, desired CI of 5%, accuracy of 10% and prevalence of 69%¹², was 138 patients. Assuming a drop-out rate of 10%, it was determined that the sample size should be 152 patients.

Statistical analysis was performed using the Software for Statistics and Data Science release 15.1 (StataCorp. LLC, College Station, TX, USA). Continuous variables are presented as mean \pm SD and were compared using

the independent or paired-samples *t*-test or ANOVA, as appropriate. Categorical variables are presented as *n* (%) and were compared using the χ^2 test. *P* < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 172 patients scheduled for laparoscopic surgery for endometriosis were included in the study. Demographic variables, clinical history and symptoms are shown in Table 1. Almost half of the patients had undergone a previous surgery for endometriosis in other centers. More than 75% of women were on hormonal treatment prior to surgery. Dysmenorrhea and dyspareunia were the most common symptoms reported. Other symptoms and signs, such as dysuria, dyschezia,

non-cyclic pelvic pain and abnormal bleeding, were reported less frequently (Table 1).

On TVS performed prior to surgery, 35 (20.3%) patients had endometriosis affecting a single location, whilst the remaining 137 (79.7%) had endometriosis affecting two or more locations. Eighty-eight (51.2%) patients had sonographic criteria for adenomyosis^{19,20}, 86 (50.0%) patients had at least one OMA, 84 (48.8%) had rectosigmoid involvement and 10 (5.8%) had DE affecting the anterior compartment. DE was observed in the USLs, TU and/or PVF on TVS in 108 (62.8%) patients. Specifically, TVS revealed DE in the USLs in 100 (58.1%) women, in the TU in 82 (47.7%) women and in the PVF in 28 (16.3%) women. The mean \pm SD maximum size of the endometriotic nodules in the USLs, TU and PVF was 12.09 \pm 4.36 mm, 14.05 \pm 6.03 mm and 11.74 \pm 5.49 mm, respectively. Furthermore, nine

Table 1 Demographic variables, clinical history and symptoms of 172 women with suspected endometriosis

Variable	Value
Age (years)	38.3 \pm 6.2
Nulliparous	124 (72.1)
Infertile	69 (40.1)
Hormonal treatment	135 (78.5)
Previous endometriosis surgery	85 (49.4)
Symptoms* and signs	
Dysmenorrhea	109 (63.4)
Dyspareunia	58 (33.7)
Dysuria	13 (7.6)
Non-cyclic pelvic pain	50 (29.1)
Dyschezia	51 (29.7)
Rectorrhagia	17 (9.9)
Hematuria	2 (1.2)
NRS symptom score†	
Dysmenorrhea	7.33 \pm 2.57
Dyspareunia	6.67 \pm 2.72
Dysuria	5.88 \pm 2.76
Non-cyclic pelvic pain	5.77 \pm 2.63
Dyschezia	6.64 \pm 2.41

Data are given as mean \pm SD or *n* (%). *Symptoms were considered to be present when the numeric rating scale (NRS) symptom score was \geq 7. †Scored on a scale from 0 (absent) to 10 (unbearable).

Table 2 Cross-tabulation table showing the correlation between transvaginal sonography (TVS) and laparoscopic findings in 172 women with suspected endometriosis

TVS finding	Laparoscopic finding		
	DE (n)	No DE (n)	Total (n)
USLs			
DE	85	15	100
No DE	3	69	72
Total	88	84	172
TU			
DE	73	9	82
No DE	14	76	90
Total	87	85	172
PVF			
DE	20	8	28
No DE	3	141	144
Total	23	149	172
USLs/TU/PVF			
DE	100	8	108
No DE	9	55	64
Total	109	63	172

DE, deep endometriosis; PVF, posterior vaginal fornix; TU, torus uterinus; USLs, uterosacral ligaments.

Table 3 Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for deep endometriosis involving the uterosacral ligaments (USLs), torus uterinus (TU) or posterior vaginal fornix (PVF) in 172 women with suspected endometriosis, as compared with laparoscopy

Variable	USLs			TU	PVF
	Overall	Right	Left		
Accuracy (%) (95% CI)	89.5 (84.1–93.3)	83.1 (76.8–88.0)	79.7 (73.0–85.0)	86.6 (80.5–90.8)	93.6 (88.9–96.4)
Sensitivity (<i>n/N</i>) (%; 95% CI)	85/88 (96.6; 90.5–98.8)	74/81 (91.4; 83.2–95.8)	68/79 (86.1; 76.8–92.0)	73/87 (83.9; 74.2–89.9)	20/23 (87.0; 67.9–95.5)
Specificity (<i>n/N</i>) (%; 95% CI)	69/84 (82.1; 72.6–88.9)	69/91 (75.8; 66.1–83.5)	69/93 (74.2; 64.5–82.0)	76/85 (89.4; 81.1–94.3)	141/149 (94.6; 89.8–97.3)
PPV (<i>n/N</i>) (%; 95% CI)	85/100 (85.0; 76.7–90.7)	74/96 (77.1; 67.7–84.4)	68/92 (73.9; 64.1–81.8)	73/82 (89.0; 80.0–94.0)	20/28 (71.4; 52.9–84.7)
NPV (<i>n/N</i>) (%; 95% CI)	69/72 (95.8; 88.5–98.6)	69/76 (90.8; 82.2–95.5)	69/80 (86.3; 77.0–92.1)	76/90 (84.4; 75.6–90.5)	141/144 (97.9; 94.1–99.3)
LR+ (95% CI)	5.41 (3.41–8.53)	3.78 (2.61–5.47)	3.34 (2.34–4.76)	7.92 (4.22–14.73)	16.20 (8.10–32.36)
LR- (95% CI)	0.04 (0.01–0.12)	0.11 (0.06–0.23)	0.19 (0.11–0.33)	0.18 (0.11–0.29)	0.14 (0.04–0.39)

LR-, negative likelihood ratio; LR+, positive likelihood ratio; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

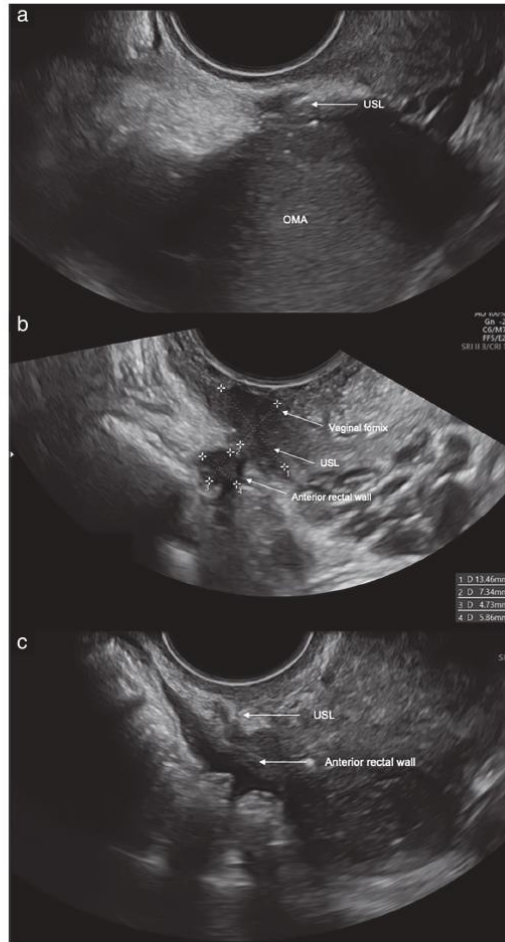


Figure 3 Ultrasound images showing deep endometriosis (DE) involving the uterosacral ligaments (USLs) attached to an ovarian endometrioma (OMA) (a), a Diablo-like nodule (DE involving the posterior vaginal fornix, USLs and anterior rectal wall) (b) and DE involving the USLs, seen as a hypochoic interruption of the hyperechoic semicircumference, associated with a DE nodule involving the rectosigmoid (c).

(5.2%) patients presented signs of hydronephrosis on transabdominal ultrasound.

At laparoscopy, endometriosis was completely resected and the location reported and confirmed histologically in 171 (99.4%) patients. Laparoscopically, 76 (44.2%) patients showed at least one OMA, 77 (44.8%) had an endometriotic rectosigmoid nodule and 12 (7.0%) had DE affecting the anterior compartment. Endometriosis involved a single location in 35 (20.3%) patients at laparoscopy, while two or more locations were involved in the remaining 137 (79.7%) cases. A total of 109 (63.4%) patients had DE involving any of the three locations (USLs, TU and/or PVF). Specifically, surgery

Table 4 Association between symptoms* and deep endometriosis (DE) involving the uterosacral ligaments (USLs), torus uterinus (TU) and posterior vaginal fornix (PVF) on transvaginal ultrasound in 172 women with suspected endometriosis

DE location/symptom	No DE	DE	P
USLs	72 (41.9)	100 (58.1)	
Dysmenorrhea	47 (65.3)	71 (71.0)	0.42
Dyspareunia	28 (38.9)	49 (49.0)	0.19
Dyschezia	20 (27.8)	43 (43.0)	0.04
Non-cyclic pelvic pain	24 (33.3)	39 (39.0)	0.45
Dysuria	10 (13.9)	18 (18.0)	0.47
TU	90 (52.3)	82 (47.7)	
Dysmenorrhea	55 (61.1)	63 (76.8)	0.02
Dyspareunia	36 (40.0)	40 (48.8)	0.19
Dyschezia	26 (28.9)	37 (45.1)	0.03
Non-cyclic pelvic pain	28 (31.1)	34 (41.5)	0.13
Dysuria	14 (15.6)	14 (17.1)	0.73
PVF	144 (83.7)	28 (16.3)	
Dysmenorrhea	96 (66.7)	22 (78.6)	0.22
Dyspareunia	63 (43.8)	14 (50.0)	0.55
Dyschezia	48 (33.3)	15 (53.6)	0.04
Non-cyclic pelvic pain	54 (37.5)	9 (32.1)	0.59
Dysuria	27 (18.8)	1 (3.6)	0.06

Data are given as *n* (%). *Symptoms were considered to be present when the numeric rating scale score was ≥ 7 .

demonstrated that 88 (51.2%) patients had DE involving the USLs, 87 (50.6%) had DE involving the TU and 23 (13.4%) had DE involving the PVF.

The correlation between TVS and laparoscopic findings is presented in Table 2. For diagnosing DE in the USLs, TU and/or PVF, TVS demonstrated global accuracy of 90.1%, sensitivity of 91.7%, specificity of 87.3%, PPV of 92.6%, NPV of 85.9%, LR+ of 7.22 and LR- of 0.09. The performance of TVS in the diagnosis of endometriotic nodules in each of the three locations is shown in Table 3.

Logistic regression analysis showed a significant association of DE involving the USL, TU and/or PVF on TVS with endometriotic nodules in the rectosigmoid (OR, 5.43; $P < 0.001$) (Figure 3), while there was no association with OMA or DE in the anterior compartment (OR, 1.41; $P = 0.27$ and OR, 1.19; $P = 0.86$, respectively).

Dyschezia was strongly associated with DE involving the USL, TU or PVF on TVS, and dysmenorrhea was associated significantly with DE involving the TU. No other symptoms were associated significantly with DE involving any of the three locations (Table 4).

DISCUSSION

The findings of this study demonstrate that TVS has high accuracy in the detection of DE involving the USLs, TU or PVF during preoperative assessment of women with suspected endometriosis. The sensitivity, specificity and accuracy of TVS for the detection of DE involving the USLs when implementing our endometriosis TVS protocol were 96.6%, 82.1% and 89.5%, respectively, with the sensitivity and specificity being substantially higher than the values reported previously in the literature^{2,9,10}. The sensitivity and specificity of TVS for detecting DE

involving the TU were 83.9% and 89.4%, respectively, in addition to high accuracy of 86.6%. Moreover, for DE involving the PVF, sensitivity, specificity and accuracy were 87.0%, 94.6% and 93.6%, respectively, with the sensitivity being much higher than the value of 58% reported in previous similar work¹⁰.

As reported previously, the USLs are the location affected most commonly by DE in the pelvis, with a rate of up to 70% in some series and appearing isolated in up to 80% of patients¹². Similarly, in this study, 51% of patients had DE involving the USLs. Taking these findings into account, improving the sonographic detection of DE in this location would be worthwhile. Although performing a new ultrasound technique requires training and the learning curve is variable²¹, we encourage other clinicians to implement the technique used in this study in order to increase the accuracy of TVS in detecting DE involving the USLs, TU or PVF.

In this study, DE involving the USLs, TU and/or PVF was strongly associated with DE involving the rectosigmoid (OR, 5.43; $P < 0.001$). Hudelist *et al.*²² demonstrated the association between a negative sliding sign on TVS and the presence of DE involving the rectosigmoid and proposed its use as a red-flag sign for non-expert sonographers. Similarly, when DE in the USLs, TU and/or PVF is suspected, a detailed examination of the rectosigmoid should be performed. Although all TVS examinations were performed with bowel preparation, it likely had no impact on the results, as the bowel does not lie between the probe and the structures assessed.

Dysmenorrhea and dyspareunia were the main symptoms reported, in addition to a high NRS score, similar to what has been described in other studies in patients scheduled for endometriosis surgery²³. In this study, dyschezia was associated with DE in the USLs, TU and PVF, suggesting that women who report dyschezia may benefit from accurate assessment of the USLs, as these are the most common location of DE. However, DE involving the USLs is frequently misdiagnosed, as it is isolated in many patients^{10,12–14}. On the other hand, dysmenorrhea was associated significantly with DE involving the TU in our series. However, these results should be interpreted with caution because most patients were on hormonal treatment prior to surgery.

The strengths of this study include the detailed description of the TVS technique used to examine the posterior compartment and assessment of the diagnostic accuracy of TVS for DE in the USLs, TU and/or PVF in patients scheduled for endometriosis surgery. Moreover, the study was performed in a large sample in which TVS was compared with laparoscopy, which is still considered the gold standard for the diagnosis of endometriosis, and all surgeries were performed by expert surgeons in a tertiary referral center for endometriosis.

This study also has some limitations and the results should be interpreted accordingly. With regard to the TVS technique, assessment of DE in the USLs, TU and/or PVF in patients with previous surgery in the posterior compartment could be challenging. Adhesions

or postoperative scarring in these locations could be misinterpreted as endometriotic lesions due to their hypoechoic appearance. For this reason, patients with previous surgery in the posterior compartment were excluded. Moreover, endometriotic lesions often cross anatomical boundaries. Adequate localization of the lesion during surgery depends of the subjective judgment of the surgeon and is often difficult, being one of the greatest challenges in endometriosis diagnostic accuracy studies, which could therefore be considered a limitation. Furthermore, we did not classify the USLs using the technique proposed recently by Leonardi *et al.*^{13,14} to visualize DE in the USLs because it was published after this study was designed. Thus, we did not classify the USL nodules according to the degree of infiltration in the TU or the parametrium but rather assessed only whether they were or were not affected. However, the techniques are quite similar and, therefore, the results obtained would likely have been similar if we had performed the technique proposed by Leonardi *et al.*^{13,14}. Another potential limitation of this study is that it was carried out in a tertiary referral center for endometriosis, in a population with a high prevalence of DE in the posterior compartment. Therefore, the findings cannot be fully extrapolated to the general population. Another bias to consider is that the surgeons were not blinded to preoperative TVS findings. Further studies are required to assess the intra- and interobserver reproducibility of the TVS technique when performed by sonographers with different levels of expertise.

In conclusion, TVS demonstrates high accuracy, sensitivity, specificity, PPV and NPV for the detection of DE involving the USLs, TU or PVF in women with suspected endometriosis scheduled for laparoscopic surgery.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Dr Laura Nogué for her contribution to the video editing.


REFERENCES

- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020; 382: 1244–1256.
- Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FPG, Van Schoubroeck D, Exacoustos C, Installé AJF, 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.
- 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. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29: 400–412.
- Indrielle-Kelly T, Frühauf F, Fanta M, Burgetova A, Lavu D, Dunder P, Cibula D, Fischerova D. Application of International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group consensus in preoperative ultrasound and magnetic resonance imaging of deep pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 115–116.
- Ros C, Guirior C, Rius M, Escura S, Martínez-Zamora MÁ, Gracia M, Peri L, Franco A, Carmona F. Accuracy of Transvaginal Ultrasound Compared to Cystoscopy in the Diagnosis of Bladder Endometriosis Nodules. *J Ultrasound Med* 2021; 40: 1571–1578.

6. Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millscher-Bellaiche 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.
7. Holland TK, Cutner A, Saridogan E, Mavrelou D, Pateman K, Jurkovic D. Ultrasound mapping of pelvic endometriosis: does the location and number of lesions affect the diagnostic accuracy? A multicentre diagnostic accuracy study. *BMC Womens Health* 2013; 13: 43.
8. 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.
9. Guerriero S, Ajossa S, Orozco R, Perniciano M, Jurado M, Melis GB, Alcazar JL. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in the rectosigmoid: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 281–289.
10. Guerriero S, Ajossa S, Minguez JA, Jurado M, Mais V, Melis GB, Alcazar JL. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 534–545.
11. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodríguez I, Mais V, Alcazar JL. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 586–595.
12. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, Vacher-Lavenu MC, Dubuisson JB. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: Surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003; 18: 157–161.
13. Leonardi M, Martins WP, Espada M, Arianayagam M, Condous G. Proposed technique to visualize and classify uterosacral ligament deep endometriosis with and without infiltration into parametrium or torus uterinus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55: 137–139.
14. Leonardi M, Condous G. A pictorial guide to the ultrasound identification and assessment of uterosacral ligaments in women with potential endometriosis. *Australas J Ultrasound Med* 2019; 22: 157–164.
15. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC, Kessel HY, Rifai N, Golub RM, Altman DG, Hoof L, Korevaar DA, Cohen JF, STARD Group. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ* 2015; 351: h5527.
16. Ros C, Rius M, Abrao MS, deGuirior C, Martínez-Zamora MÁ, Gracia M, Carmona F. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57: 335–341.
17. Carmona F, Martínez-Zamora A, González X, Ginés A, Buñesch 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.
18. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J* 2003; 20: 453–458.
19. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, Bourne T, Timmerman D, Huirne JAF. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 576–582.
20. Van Den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D, Landolfo C, Installé AJF, Guerriero S, Exacoustos C, Gordts S, Benacerraf B, D'Hooghe T, De Moor B, Brölmann H, Goldstein S, Epstein E, Bourne T, Timmerman D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 284–298.
21. Leonardi M, Ong J, Espada M, Stamatopoulos N, Georgousopoulou E, Hudelist G, Condous G. One-Size-Fits-All Approach Does Not Work for Gynecology Trainees Learning Endometriosis Ultrasound Skills. *J Ultrasound Med* 2020; 39: 2295–2303.
22. Hudelist G, Fritzer N, Staettner S, Tamma A, Tinelli A, Sparic R, Keckstein J. Uterine sliding sign: a simple sonographic predictor for presence of deep infiltrating endometriosis of the rectum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 692–695.
23. Comptour A, Lambert C, Chauvet P, Figuiet C, Gremeau AS, Canis M, Pereira B, Bourdel N. Long-Term Evolution of Quality of Life and Symptoms Following Surgical Treatment for Endometriosis: Different Trajectories for Which Patients? *J Clin Med* 2020; 9: 2461.

SUPPORTING INFORMATION ON THE INTERNET

The following supporting information may be found in the online version of this article:

 **Videoclip S1** Transvaginal ultrasound (TVS) technique for evaluation of the posterior compartment, in a woman with an anteverted uterus. POD, pouch of Douglas.

Videoclip S2 Transvaginal ultrasound (TVS) technique for evaluation of the posterior compartment, in a woman with an anteverted uterus, showing deep endometriosis (DE) involving the right uterosacral ligament (USL), the torus uterinus and the anterior rectal wall.

Videoclip S3 Transvaginal ultrasound (TVS) technique for evaluation of the posterior compartment, in a woman with a retroverted uterus, showing deep endometriosis (DE) involving both uterosacral ligaments (USLs) and the torus uterinus.

Estudi 3:

**Adenomyosis is an independent risk factor for complications in deep
endometriosis laparoscopic surgery.**

Gracia M, **de Guirior C**, Valdés-Bango M, Rius M, Ros C, Matas I, Tortajada M,
Martínez-Zamora MA, Quintas L, Carmona F.

Scientific Reports. 2022 Apr 30;12(1):7086.

Factor d'impacte: 4,38. **1r quartil:** Multidisciplinary sciences



OPEN

Adenomyosis is an independent risk factor for complications in deep endometriosis laparoscopic surgery

Meritxell Gracia, Cristian de Guirior, Marta Valdés-Bango, Mariona Rius, Cristina Ros, Isabel Matas, Marta Tortajada, María Ángeles Martínez-Zamora, Lara Quintas & Francisco Carmona

Deep endometriosis (DE) occurs in 15–30% of patients with endometriosis and is associated with concomitant adenomyosis in around 25–49% of cases. There are no data about the effect of the presence of adenomyosis in terms of surgical outcomes and complications. Thus, the aim of the present study was to evaluate the impact of adenomyosis on surgical complications in women with deep endometriosis undergoing laparoscopic surgery. A retrospective cohort study including women referred to the endometriosis unit of a referral teaching hospital. Two expert sonographers preoperatively diagnosed DE and adenomyosis. DE was defined according to the criteria of the International Deep Endometriosis Analysis group. Adenomyosis was considered when 3 or more ultrasound criteria of the Morphological Uterus Sonographic Assessment group were present. Demographical variables, current medical treatment, symptoms, DE location, surgical time, hospital stay and difference in pre and post hemoglobin levels were collected. The Clavien–Dindo classification was used to assess surgical complications, and multivariate analysis was performed to compare patients with and without adenomyosis. 157 DE patients were included into the study; 77 (49.05%) had adenomyosis according to transvaginal ultrasound (TVS) and were classified in the A group, and 80 (50.95%) had no adenomyosis and were classified in the noA group. Adenomyosis was associated with a higher rate of surgical complications: 33.76% (A group) vs. 12.50% (noA group) ($p < 0.001$). Multivariate analysis showed a 4.56-fold increased risk of presenting complications in women with adenomyosis (CI 1.90–11.30; $p = 0.001$) independently of undergoing hysterectomy. There was a statistically significant association between the number of criteria of adenomyosis present in each patient and the proportion of patients presenting surgical complications ($p < 0.001$). Adenomyosis is an independent preoperative risk factor for surgical complications in DE surgery after adjustment for known demographic, clinical and surgical risk factors.

Adenomyosis is a benign uterine condition defined as the presence of endometrial glands and stroma within the myometrium¹. Deep endometriosis (DE) was defined as endometriosis infiltrating the peritoneum by $> 5 \text{ mm}^2$. For years endometriosis and adenomyosis were related, but they are now mainly considered as separate entities^{3,4}. Deep endometriosis (DE) occurs in 15–30% of patients with endometriosis and is associated with concomitant adenomyosis in around 25–50% of cases^{5,6}.

Advances in pelvic ultrasound provide a high accuracy in the diagnosis of the different forms of endometriosis⁷ and adenomyosis^{1,8,9} and allow topographical planning prior to surgery^{10,11}.

Hormone therapy is the first line treatment for DE and adenomyosis in patients not seeking pregnancy^{12,13}. When severe pain persists following medical treatment, or in cases of intestinal or ureteral obstruction, conservative or radical surgical approaches may be necessary depending on the need for fertility preservation^{14,15}. Surgery has been widely demonstrated to improve endometriosis-related symptoms¹⁶. Some previous studies have shown that pelvic pain was significantly associated with concomitant adenomyosis in patients with DE¹⁷. Moreover, after surgical treatment of DE, pelvic pain and abnormal uterine bleeding (AUB) were significantly more likely to persist with the presence of adenomyosis¹⁸.

Resection of endometriotic lesions is often challenging. Most DE interventions are highly complex and are associated with a significant risk of complications that must be preoperatively taken into account¹⁹. Moreover, there is no a reliable preoperative marker to determine the severity of endometriosis for extrapolation to surgical

Endometriosis Unit, ICGON, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. email: fcarmona@clinic.cat

difficulty²⁰. To the best of our knowledge, there are no data about the effect of the presence of adenomyosis in terms of surgical outcomes and complications.

Thus, the aim of the present study was to assess the impact of adenomyosis on the presentation of surgical complications in patients with DE undergoing laparoscopic surgery.

Materials and methods

A retrospective cohort study including women referred to the Endometriosis Unit of the Hospital Clinic of Barcelona, who underwent DE surgery from July 2018 to December 2019 was designed.

The study was approved by the Ethical Committee of the Hospital Clinic (Reg: HCB/2019/1152), all research was performed in accordance with relevant guidelines and regulations and informed consent was obtained from all patients.

A preoperative diagnosis of DE and adenomyosis was made by two expert sonographers within 6 months prior to surgery. DE was described according to the fourth step method suggested by the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group⁷ with a 2-dimensional and 3-dimensional transvaginal sonography (TVS) using an endovaginal probe (type RIC5-9, Voluson V730 Expert; GE Healthcare, Milwaukee, WI) with previous bowel preparation²¹. The location and extent of DE was described within the pelvis: rectovaginal septum, torus uterinus, uterosacral ligaments, vaginal fornix, bladder, ureteral and bowel involvement and the mean maximum size for each DE nodule was evaluated²². Adenomyosis ultrasound features according to the criteria of the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group⁸, were: asymmetrical thickening, cysts, hyperechoic islands, fan-shaped shadowing, echogenic subendometrial lines and buds, translesional vascularity, irregular junctional zone and interrupted junctional zone. Adenomyosis was diagnosed when at least 3 of the above-mentioned ultrasound features were present according to our hospital protocol.

DE surgery was always performed by the same team of skilled endometriosis surgeons and a colorectal surgeon or urologist when needed. In order to standardize all the surgical procedures, they were classified into: adnexal (including salpingectomy, ovarian cystectomy or CO₂ laser vaporization and adnexectomy), pelvic (vagina, uterosacral ligaments, torus uterinus and rectovaginal septum), bowel (shaving, discoid or segmental resection), urinary (ureterolysis, bladder nodule excision, nephrectomy) and hysterectomy. Some patients underwent more than one of these procedures.

After preoperative assessment, surgery was performed as follows: first, in cases of hysterectomy, a uterine manipulator (Hohl, Karl Storz, Tuttlingen, Germany) was placed. Surgery was begun with the dissection of retroigmoid adhesions through the pelvic rim with the opening of the retroperitoneum bilaterally in order to control the entire pathway of the ureters. After that, we proceeded to open and dissect bilateral pararectal spaces to individualize DE nodules, avoiding hypogastric plexus injury; the medial pararectal space was dissected between the mesorectum space, the rectal pillars and the uterosacral ligaments and laterally to the mesoureter creating the lateral para rectal fossa. Dissection of the rectovaginal septum (up to recognizable healthy areolar tissue) allowed vaginal and rectal nodule excision. Then, bowel, ureteral, parametrial, uterine (torus, USL) or vaginal nodules were identified and subsequently removed according to the specific surgical technique. In patients undergoing hysterectomy we then performed the transection of the uterovarian or infundibulopelvic ligaments (depending on bilateral adnexectomy or not), the transection of round ligaments, which had previously been cut to better access to pararectal spaces; caudally, both ureteral tunnels were identified. The uterine vessels were dissected and cut at the cross-point of the ureter. The spaces between the rectum and the endometriotic lesions were previously identified and dissected, which allowed skeletonization and transection of the posterior parametrium. Finally, the cardinal ligaments were transected and colpotomy was made through the uterine manipulator.

If the ovaries were affected by ovarian endometriomas they were drained as a first surgical step (to better prepare space or visualization) and at the end of surgery, after removal of the DE nodules, OMAS were treated by stripping or ablation with CO₂ laser (in order to preserve ovarian reserve).

In addition, endometriosis was staged according to the revised-American Society of Reproductive Medicine (r-ASRM) classification score²³.

The following demographic data were collected: age, body mass index (BMI), previous endometriosis surgery, infertility, parity, preoperative hormonal treatment and surgical indication. The endometriosis-related symptoms considered were: dysmenorrhea, dyspareunia, dyschezia, dysuria and non-cyclic pelvic pain, using a numerical rating scale (NRS) in which 0 was no pain and 10 unbearable pain. Abnormal uterine bleeding (AUB) was also registered.

Patients were divided into two groups according to the preoperative TVS features: with adenomyosis (A) or without adenomyosis (noA). The main goal of the study was to compare postoperative complications in the two groups according to the Clavien-Dindo (CD) classification²⁴. Differences in demographic characteristics, medical treatment, symptoms, DE location, types of DE surgery, surgical time (minutes), hospital stay (days) and pre and post hemoglobin levels (gr/dl) were also assessed.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using SPSS v 21.0 software (IBM, Armonk, NY, USA). Patient characteristics were described using frequency tables for nominal variables and measures of central tendency and dispersion for continuous variables.

To compare outcomes between the two groups, the Chi-squared or Fisher exact tests was used for categorical data, and continuous variables were compared using independent t-tests or the Mann-Whitney test as appropriate. Bivariate logistic regression analysis was used to determine the factors related to the incidence of surgical complications. All bivariate statistical tests were performed at a significance level of $p < 0.05$ (two-sided). In order to identify a logistic predictive regression model, clinical and statistical judgment led to the assessment of

the following independent variables that were related to complications in the bivariate analysis with a $p < 0.15$: adenomyosis, surgical time, bowel resection and hysterectomy.

This model explained the probability of the presentation of surgical complications with respect to non-presentation of complications as a function of the variables included. For the multivariate analysis, up to $p < 0.10$ was illustrated.

Furthermore, we also conducted a subanalysis of the complications between groups considering patients without hysterectomy.

Results

A total of 157 patients undergoing DE surgery were included during the study period. According to TVS, 77 (49.05%) patients had 3 or more adenomyosis criteria and were classified in the A group and 80 (50.95%) patients had less than 3 adenomyosis criteria and were classified in the noA group.

No differences were observed between groups regarding age, BMI and parity (Table 1). A total of 52.86% of women had one or more previous endometriosis surgeries, with no significant differences between groups. Among the 157 patients studied, 130 (82.81%) received preoperative continuous hormonal medical treatment, mainly with oral combined contraceptives, with no significant differences between groups.

Table 1 shows the endometriosis-related symptoms of both study groups. The mean of all NRS scores and the presence of AUB, although not significant, were higher (except for dyschezia) in the group of patients with adenomyosis (group A). The main indication for surgery was pain in both groups (96%) despite receiving medical treatment, with 46.75% (group A) and 35% (group no A) having associated infertility ($p = 0.495$). The main indications for patients undergoing hysterectomy without adenomyosis were: uterine fibroids (9), persistence of abnormal uterine bleeding despite hormonal treatment (6) and patient's preference not to preserve the uterus (3).

The different interventions performed in the two groups are shown in Table 2. All the procedures were performed by laparoscopy with 56 hysterectomies being registered: 38 in the A group and 18 in the noA group ($p = 0.002$). We found parametrial involvement in 5.09% (8/157) of patients (5 A 3 noA), with no differences between groups and almost 17% of patients were diagnosed with ureteral DE during surgery.

DE was confirmed histologically in all cases as well as the presence of adenomyosis when hysterectomy or uterus-sparing adenomyosis surgery was performed. In 2 out of 18 cases (11.11%) we found incidental small foci of adenomyosis in the histopathologic post-operative analysis of patients in the no A group.

The presence of adenomyosis showed significant differences in the CD complications rates: A group 33.76%, noA group 12.50% ($p = 0.001$), mean surgical time: A group 231 ± 101 min, noA group 181.08 ± 91.61 min ($p = 0.011$) and difference in pre-post hemoglobin levels: A group 2.17 ± 1.89 g/dl, and noA group 2.05 ± 1.22 g/dl ($p = 0.049$). There were no significant differences in length of hospital stay: A group 3.32 ± 3.70 days, noA group 2.75 ± 1.85 days ($p = 0.09$). Most of the complications were minor (88.8% CD I and II). Sixteen patients presented CD II complications including: anemia requiring blood transfusion (5), urinary infection (3), hematoma of the vaginal vault (4), wound trocar infection (2) and intestinal subocclusion (2) (Table 3). Four patients in the A group, presented major complications (CD III): one rectovaginal fistula, two anastomotic leakages and one bowel obstruction. All patients were recovered at 3–6 months of post-operative follow-up.

Multiple logistic regression showed the following factors to be independently related to the development of surgical complications: adenomyosis, surgical time, bowel resection and hysterectomy. The attributed risk of each factor is shown in Table 4. The risk of presenting complications increased 4.56 times in the A group (CI 1.90–11.30; $p = 0.001$). Moreover, there was a statistically significant association between the number of criteria of adenomyosis and the proportion of patients presenting a surgical complication ($p < 0.001$) (Fig. 1).

A higher CD complication rate was also observed in the A group when excluding patients with hysterectomy in both groups (Table 5).

Discussion

The possibility of identifying predictable preoperative features that could modify surgical results would be of great interest²⁵. Previous studies^{26,27} have already described a higher rate of complications depending on DE severity, although in our patients, the nodule size was not related. The results of our study suggest, for the first time, that the presence of adenomyosis may contribute to increasing the surgical complication rate in DE patients. Furthermore, this increased risk is related to the number of TVS adenomyosis criteria.

While the impact of adenomyosis on surgical results has been assessed in other benign conditions, to our knowledge no previous study has evaluated the impact of adenomyosis on surgical complications in women with DE undergoing laparoscopic surgery²⁸. Previous studies in benign pathology reported an increased rate of bladder and ureteral complications for vaginal hysterectomy in patients with only adenomyosis²⁹ but this was not observed with the laparoscopic approach³⁰. Accurate preoperative imaging assessment has been described in cases of bowel DE, and several previous studies have reported a high accuracy of up to 89.90% and 98.10% in correlating TVS findings with surgical difficulties^{11,20}. These studies are primarily based on ultrasound findings of ovarian mobility and the presence or not of bowel endometriosis but did not specifically included the presence of adenomyosis.

It has been shown that several 2D and 3D TVUS features are associated with adenomyosis; however the importance of each item, the minimum number of items or their combination in the diagnosis of adenomyosis has yet to be defined^{14,31}. Indeed, there is no current consensus on the criteria for the diagnosis of adenomyosis by TVUS. In order to improve accuracy, in our study we considered adenomyosis when 3 of the MUSA criteria were present. Some authors³² also evaluated the diagnostic accuracy of the question mark sign and TVUS uterine tenderness in the diagnosis of adenomyosis, concluding that they are also useful tools.

	Adenomyosis (A) N = 77	No adenomyosis (noA) N = 80	p value
Age, years (mean ± SD)	38.22 ± 6.63	37.64 ± 5.85	NS
BMI kg/m ² (mean ± SD)	24.45 ± 4.98	23.90 ± 5.41	NS
Parity (mean ± SD)	0.43 ± 0.81	0.41 ± 0.83	NS
Infertility**	36 (46.75)	28 (35)	NS
Hormonal treatment n (%)			
None	14 (18.18)	13 (16.25)	NS
Combined contraceptives	32 (41.55)	36 (45)	
Progestins	13 (16.88)	13 (16.25)	
LNG-IUD	5 (6.49)	3 (3.75)	
aGnRH	13 (16.88)	15 (18.75)	
DE location n (%)			
Torus uterinus	49 (63)	27 (33.75)	NS
Vaginal fornix	16 (20.77)	10 (12.50)	
Uterosacral ligaments	44 (57.14)	32 (40)	
Rectovaginal septum	5 (6.49)	6 (7.50)	
Ureteral + bladder	14 (18.18)	12 (15)	
Bowel	35 (45.45)	32 (40)	
Ovarian endometrioma n(%)	60 (77.9)	52 (65)	
Maximum size of DE nodules (mean ± SD)			
Torus uterinus	14.35 ± 6.09	13.77 ± 5.87	NS
Vaginal fornix	11.24 ± 5.68	12.05 ± 6.12	
Uterosacral ligaments	12.76 ± 4.77	11.55 ± 4.32	
Rectovaginal septum	21.14 ± 7.90	19.23 ± 6.78	
Ureteral + bladder	22.32 ± 6.41	23.12 ± 7.30	
Bowel	33.81 ± 9.72	34.92 ± 8.98	
Uterine corpus size (mean ± SD)			
Length	69.91 ± 8.42	69.54 ± 7.20	NS
Anteroposterior	35.11 ± 5.45	34.33 ± 6.12	
Transverse	46.20 ± 12.31	43.92 ± 9.82	
Previous endometriosis surgery n (%)			
None	33 (42.85)	41 (51.25)	NS
1 procedure	34 (44.15)	33 (41.25)	
≥ 2 procedures	10 (12.98)	6 (7.50)	
AUB n (%)			
No	48 (62.33)	51 (63.75)	NS
Yes	29 (37.66)	29 (36.25)	
Dysmenorrhea* (mean ± SD)	7.20 ± 3.13	6.85 ± 3.03	NS
Dyspareunia (mean ± SD)	4.72 ± 4.05	4.61 ± 3.84	NS
Dyschezia (mean ± SD)	3.60 ± 3.87	3.88 ± 3.88	NS
Non-cyclic pelvic pain (mean ± SD)	4.69 ± 3.50	4.09 ± 3.49	NS
Dysuria (mean ± SD)	1.22 ± 2.81	1.02 ± 2.41	NS

Table 1. Clinical characteristics and endometriosis-related symptoms. Data are given as n or %. Symptoms are expressed with Numeric Rating Scale (NRS). *LNG-IUD* Levonorgestrel Intra Uterine Device, *aGnRH* analog-Gonadotropin-releasing Hormone, *SD* standard deviation, *n* number, % percentage, *AUB* Abnormal Uterine Bleeding, *NS* non-significant, *BMI* body mass index. *Dysmenorrhea NRS was reported in patients with regular monthly periods: 14 patients in the A group (18.18%) and 13 in the noA Group (16.25%). **Infertility: was defined as the failure to achieve pregnancy after 12 months without investigations or treatment.

Due to the surgical complexity of DE procedures, even in expert hands, the rate of complications is still considerable especially when colorectal resection is involved, ranging from 3.40 to 25%^{25,33,34}. The use of endovenous ICG during surgery for rectosigmoid or ureteral endometriosis has recently been proposed to assess blood perfusion of the bowel during anastomosis and the ureter blood supply, in order to guide surgical decisions and avoid complications^{35,36}. In our study, clinically relevant complications (CD type III) were only recorded in 2.54% of cases. These complications were also related to bowel surgeries, similar to previously published data^{15,33,34,37}.

Hysterectomy is considered the surgical treatment of choice for most women with adenomyosis who do not wish to preserve fertility after medical treatment has failed³⁸. Concomitant hysterectomy in the A group was performed in 49.35% vs. 22.50% in the noA group ($p = 0.002$). An explanation for this high proportion of

	Adenomyosis (A) N=77	No adenomyosis (noA) N= 80	p value
Type of surgery n (%)			
Adnexal surgery*	72 (93.5)	67 (83.75)	NS
Pelvic DE*	55 (71.42)	45 (56.25)	NS
Bowel Surgery			
Shaving	22 (28.57)	19 (23.75)	NS
Segmental resection	13 (16.88)	13 (16.25)	NS
Urinary surgery			
Bladder nodule excision	5 (6.49)	6 (7.5)	NS
Ureterolysis/reimplantation	9 (11.68)	6 (7.5)	NS
Hysterectomy: 56/157 (35.66)	38 (49.35)	18 (22.5)	0.002
r-ASRM score n (%)			
I	3 (3.89)	1 (1.25)	NS
II	4 (5.19)	9 (11.25)	
III	12 (15.58)	19 (23.75)	
IV	58 (75.32)	51 (63.75)	

Table 2. Surgical procedures and r-ASRM classification. Significant values are in bold. *Adnexal surgery: unilateral or bilateral including ovarian endometriomas, salpingectomy, adnexectomy. *Pelvic DE: including vagina, uterosacral ligaments, torus uterinus. Data are given as n or %. *r-ASRM score* revised-American Society of Reproductive Medicine, *SD* standard deviation, *n* number, % percentage, *NS* non-significant.

	Adenomyosis (A) N=77	No adenomyosis (noA) N= 80	p value
Surgical time minutes (mean±SD)	231 ± 101	181.08 ± 91.61	0.011
Difference pre-post Hemoglobin levels g/dl (mean±SD)	2.17 ± 1.89	2.05 ± 1.22	0.049
Hospital stay days (mean±SD)	3.32 ± 3.70	2.75 ± 1.85	0.09
CD complications			
n (%)	26 (33.76)	10 (12.5)	0.001
I	12 (15.58)	4 (5)	
II	10 (12.98)	6 (7.5)	
III	4 (5.19)	0 (0)	
IV	0 (0)	0 (0)	

Table 3. Surgical data and complications. Significant values are in bold. Data are given as n or %. *SD* standard deviation, *CD* Clavien–Dindo, *n* number, % percentage.

	Odds ratio	95% CI	p value
Adenomyosis	4.558	1.845–11.26	0.001
Surgical time	1.010	1.004–1.016	0.002
Bowel resection	2.558	0.843–7.761	0.097
Hysterectomy	3.110	1.293–7.478	0.011

Table 4. Risk factors related to surgical complications: multivariate logistic regression analysis. *CI* confidential interval.

hysterectomy may be that our hospital is a referral center which receives complex patients, with a high percentage of previous pelvic surgeries (52.86%), and thus, a high number of women are elective for a definitive surgery undergo elective surgery. In the context of DE hysterectomy has been shown to be associated with a longer operative time³⁹ and per se may be an important confounder for the presence of postoperative complications. However, the application of a multivariate model demonstrated that hysterectomy was an independent factor with or without adenomyosis. This was also confirmed in the subanalysis of surgical outcomes between groups performed considering only patients without hysterectomy. Interestingly, the history of previous surgery was not related to a higher risk of complications likely due to our small sample size.

Arena et al.⁴⁰ reported that factors such as previous endometriosis surgery, the presence of adenomyosis and parametrial location may increase the risk of intraoperative or postoperative complications in cases of ureteral endometriosis surgery. In our study all the factors that could contribute to a higher risk of complications (bowel

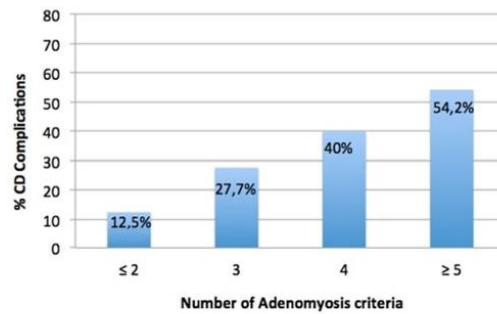


Figure 1. Association between adenomyosis criteria and surgical complications.

	Adenomyosis (A) N=39	No adenomyosis (noA) N=62	p value
Surgical time minutes (mean ± SD)	226.1 ± 105.7	185.52 ± 81.35	0.032
Difference pre-post Hemoglobin levels g/dl (mean ± SD)	2.22 ± 1.41	1.85 ± 1.11	0.175
Hospital stay days (mean ± SD)	3.85 ± 4.59	2.58 ± 1.76	0.02
CD complications			
n (%)	13 (33.33)	5 (8)	0.003
I	7 (17.94)	3 (4.83)	
II	5 (12.82)	2 (3.22)	
III	1 (2.56)	0 (0)	
IV	0 (0)	0 (0)	

Table 5. Surgical data considering patients without hysterectomy. Significant values are in bold. Data are given as n or %. SD standard deviation, CD Clavien–Dindo, n number, % percentage.

and urinary surgery, previous endometriosis surgeries and operative time) were adjusted in the multivariate analysis in order to prevent bias.

On the other hand, Van den Bosch et al.⁹ proposed a new classification system which includes different adenomyosis subtypes, including intrinsic/extrinsic adenomyosis, adenomyosis external and focal adenomyosis in the outer myometrium (FAOM)^{5,41}. Focal adenomyosis commonly affects the external part of the myometrium and may attach the uterus to other structures, hindering surgery and increasing the risk of presenting surgical complications and impairing other surgical outcomes and may be a possible explanation for our study results although a definite reason is unknown. Moreover, the chronic inflammation, proliferation and fibrosis that supports the pathogenesis of adenomyosis¹ may be another feasible explanation, creating an inflammatory environment more likely to present an increased risk of surgical complications. Further prospective studies are needed to support this correlation with the type of adenomyosis (since this classification was published after performing the present study) and to find a pathogenic mechanism explaining the clinical presentation of our surgical results.

This study has several strengths: it is the first to describe the impact of adenomyosis on surgical outcomes by conditioning the presentation of a surgical complication. Second, the TVS evaluation was performed by two expert sonographers who have previously demonstrated a high diagnostic TVS accuracy for determining the presence of DE (sensitivity 100%, specificity 96%)²¹. Moreover, all surgeries were performed by the same team of experienced surgeons in advanced laparoscopy surgery focused on endometriosis.

However, some limitations need to be acknowledged. This was a retrospective, single-center study. In the absence of previous studies, no formal power calculation was performed for sample size determination. The limitation of our small sample size can probably explain why previous surgeries and bowel surgery were not determinant factors in the rate of complications in our study. Secondly, a patient selection bias may be present. The patients were probably more complex since they were referred to the Endometriosis Unit of a tertiary university center and were, therefore, associated with a higher degree of surgical difficulty and may not be comparable with the general population. Another limitation of our study, is that patients were staged according to the r-ASRM classification score that correlates poorly with pain and surgical complexity. Recently, an anatomy-based and user-friendly scoring system that correlates with surgical complexity has been developed by the American Association of Gynecologic Laparoscopists⁴², and its use should be considered in future studies to predict surgical difficulty and avoid complications.

Conclusion

According to our findings, adenomyosis is an independent preoperative risk factor for surgical complications after adjustment for known demographic, clinical and surgical risk factors. Thus, patients with a preoperative diagnosis of DE and adenomyosis programmed to undergo surgery should be informed about the possible development of surgical complications and ideally attended in a referral center by an expert multidisciplinary endometriosis team. However, further well-designed prospective studies should be carried out in order to confirm these findings taking into account different adenomyosis phenotypes and DE severity, and including patients without hysterectomy.

Received: 10 September 2021; Accepted: 28 March 2022

Published online: 30 April 2022

References

- Chapron, C. *et al.* Diagnosing adenomyosis: An integrated clinical and imaging approach. *Hum. Reprod. Update.* **26**(3), 392–411 (2020).
- Koninckx, P. R., Ussia, A., Adamyan, L., Wattiez, A. & Donnez, J. Deep endometriosis: Definition, diagnosis, and treatment. *Fertil. Steril.* **98**(3), 564–571 (2012).
- Vannuccini, S. *et al.* Pathogenesis of adenomyosis: An update on molecular mechanisms. *Reprod. Biomed. Online.* **35**(5), 592–601 (2017).
- Maruyama, S., Imanaka, S., Nagayasu, M., Kimura, M. & Kobayashi, H. Relationship between adenomyosis and endometriosis; different phenotypes of a single disease?. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **253**, 191–197 (2020).
- Chapron, C. *et al.* Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum. Reprod.* **32**(7), 1393–1401 (2017).
- Lazzeri, L. *et al.* Preoperative and postoperative clinical and transvaginal ultrasound findings of adenomyosis in patients with deep infiltrating endometriosis. *Reprod. Sci.* **21**(8), 1027–1033 (2014).
- 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.* **48**(3), 318–332 (2016).
- Van Den Bosch, T. *et al.* Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: A consensus opinion from the morphological uterus sonographic assessment (MUSA) group. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* **46**(3), 284–298 (2015).
- Van den Bosch, T. *et al.* Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **53**(5), 576–582 (2019).
- Exacoustos, C. *et al.* Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. *Fertil. Steril.* **102**(1), 143–150.e2 (2014).
- Menakaya, U. *et al.* Performance of ultrasound-based endometriosis staging system (UBESS) for predicting level of complexity of laparoscopic surgery for endometriosis. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* **48**(6), 786–795 (2016).
- Taylor, H. S., Kotlyar, A. M. & Flores, V. A. Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations. *Lancet* **397**(10276), 839–852 (2021).
- Mabrouk, M. *et al.* Combined oral contraceptive therapy in women with posterior deep infiltrating endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **18**(4), 470–474 (2011).
- Kho, R. M. *et al.* Surgical treatment of different types of endometriosis: Comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **51**, 102–110 (2018).
- Singh, S. S., Gude, K., Perdeaux, E., Gattrell, W. T. & Becker, C. M. Surgical outcomes in patients with endometriosis: A systematic review. *Obstet. Gynaecol. Can.* **42**(7), 881–888 (2020).
- Chapron, C., Marcellin, L., Borghese, B. & Santulli, P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat. Rev. Endocrinol.* **15**(11), 666–682 (2019).
- Perelló, M. F. *et al.* Endometriotic pain is associated with adenomyosis but not with the compartments affected by deep infiltrating endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.* **82**(3), 240–246 (2017).
- Parker, J. D. *et al.* Persistence of dysmenorrhea and nonmenstrual pain after optimal endometriosis surgery may indicate adenomyosis. *Fertil. Steril.* **86**(3), 711–715 (2006).
- Keckstein, J. *et al.* Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: Deep endometriosis. *Hum. Reprod. Open.* **2020**(1), 1–25 (2020).
- Tompsett, J. *et al.* Ultrasound-based endometriosis staging system: Validation study to predict complexity of laparoscopic surgery. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **26**(3), 477–483 (2019).
- Ros, C. *et al.* Bowel preparation improves the accuracy of transvaginal ultrasound in the diagnosis of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis: A prospective study. *Minim. Invasive Gynecol.* **24**(7), 1145–1151. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.06.024> (2017).
- Di Giovanni, A. *et al.* Combined transvaginal/transabdominal pelvic ultrasonography accurately predicts the 3 dimensions of deep infiltrating bowel endometriosis measured after surgery: A prospective study in a specialized center. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **25**(7), 1231–1240. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.03.003> (2018).
- Nevalainen, A. Special contribution. *Water Supply.* **18**(1–2), 298–299 (2000).
- Dindo2004. Classification.pdf (2004).
- Abrião, M. S., Andres, M. P., Barbosa, R. N., Bassi, M. A. & Kho, R. M. Optimizing perioperative outcomes with selective bowel resection following an algorithm based on preoperative imaging for bowel endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **27**(4), 883–891 (2020).
- Vallee, A. *et al.* Surgery for deep endometriosis without involvement of digestive or urinary tracts: Do not worry the patients!. *Fertil. Steril.* **109**(6), 1079–1085.e1 (2018).
- Gornes, H. *et al.* Identification of a group with high risk of postoperative complications after deep bowel endometriosis surgery: A retrospective study on 164 patients. *Arch. Gynecol. Obstet.* **302**(2), 383–391. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05604-4> (2020).
- Struble, J., Reid, S. & Bedaiwy, M. A. Adenomyosis: A clinical review of a challenging gynecologic condition. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **23**(2), 164–185. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.09.018> (2016).
- Furuhashi, M., Miyabe, Y., Katsumata, Y., Oda, H. & Imai, N. Comparison of complications of vaginal hysterectomy in patients with leiomyomas and in patients with adenomyosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* **262**(1–2), 69–73 (1998).
- Nugent, E. W., Orleans M. 304–11.
- Harmsen, M. J. *et al.* Consensus on revised definitions of morphological uterus sonographic assessment (MUSA) features of adenomyosis: Results of a modified Delphi procedure. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* <https://doi.org/10.1002/uog.24786> (2021).
- Zannoni, L. *et al.* Question mark sign and transvaginal ultrasound uterine tenderness for the diagnosis of adenomyosis: A prospective validation. *J. Ultrasound. Med.* **39**(7), 1405–1412 (2020).

33. Kondo, W. *et al.* Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG An. Int. J. Obstet. Gynaecol.* **118**(3), 292–298 (2011).
34. Darai, E., Ackerman, G., Bazot, M., Rouzier, R. & Dubernard, G. Laparoscopic segmental colorectal resection for endometriosis: Limits and complications. *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.* **21**(9), 1572–1577 (2007).
35. Seracchioli, R., Raimondo, D., Arena, A., Zanello, M. & Mabrouk, M. Clinical use of endovenous indocyanine green during resectosigmoid segmental resection for endometriosis. *Fertil. Steril.* **109**(6), 1135 (2018).
36. Raimondo, D. *et al.* Use of indocyanine green for intraoperative perfusion assessment in women with ureteral endometriosis: A preliminary study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **28**(1), 42–49 (2021).
37. Nicolaus, K. *et al.* Extensive endometriosis surgery: rASRM and Enzian score independently relate to post-operative complication grade. *Arch. Gynecol. Obstet.* **301**(3), 699–706 (2020).
38. Ajao, M. O. *et al.* Persistence of symptoms after total vs supracervical hysterectomy in women with histopathological diagnosis of adenomyosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **26**(5), 891–896 (2019).
39. Uccella, S. *et al.* Impact of endometriosis on surgical outcomes and complications of total laparoscopic hysterectomy. *Arch. Gynecol. Obstet.* **294**(4), 771–778 (2016).
40. Arena, A. *et al.* Ureteral endometriosis, the hidden enemy: Multivariable fractional polynomial approach for evaluation of preoperative risk factors in the absence of ureteral dilation. *Fertil. Steril.* **116**(2), 470–477 (2021).
41. Guo, S. W. The pathogenesis of adenomyosis vis-à-vis endometriosis. *J. Clin. Med.* **9**(2), 485 (2020).
42. Abrao, M. S. *et al.* 2021 endometriosis classification: An anatomy-based surgical complexity score. *AAGL* **28**(11), 1941–1950.e1 (2021).

Author contributions

Author contributions statement: Conception and design of study: M.G., C.d.G. and F.C. Data collection: M.V.-B., I.M., M.T., M.A.M.-Z., L.Q. Data analysis and interpretation: M.G., C.d.G. and F.C. Responsible surgeon and imager: M.G., M.R., C.R. Statistical analysis: M.G., C.d.G. and F.C. Manuscript preparation: M.G., C.d.G., M.A.M.-Z. and F.C. Patient recruitment: M.V.-B., I.M. and M.T.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to F.C.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

DISCUSSIÓ

L'endometriosis és una malaltia d'alta prevalença, amb un retard diagnòstic poc acceptable, que precisa d'una eina de detecció no invasiva, i que requereix d'un mapatge anatòmic detallat abans d'un eventual tractament quirúrgic per a poder planificar la tècnica, preveure les complicacions i informar correctament a les pacients. L'ecografia transvaginal podria millorar totes les limitacions descrites, amb el valor afegit de ser un test accessible i cost-efectiu.

L'objectiu de la present tesi doctoral ha estat avaluar la precisió diagnòstica de l'ecografia transvaginal en el diagnòstic de l'endometriosis a la pelvis, comparant-la amb el *gold standard* actual: l'endoscòpia.

Al **compartiment anterior** de la pelvis (Estudi 1), demostrem una alta precisió diagnòstica de l'ecografia respecte la **cistoscòpia**, tant predient el grau d'infiltració del detrusor, com avaluant l'estat dels meats ureterals. Així, l'ecografia és capaç de diagnosticar nòduls d'endometriosis amb infiltració parcial del detrusor, no visibles per cistoscòpia, que per tant, pot ser evitada. També pot identificar els meats ureterals i la distància dels meats al nòduls, mesura amb repercussió quirúrgica. Finalment, l'ecografia, i no la cistoscòpia, permet realitzar un estudi anatòmic complet de la pelvis, tenint en compte que els nòduls vesical s'associen en pràcticament la totalitat dels casos a altres nòduls d'endometriosis profunda posteriors, adenomiosi i/o endometriomes.

Al **compartiment posterior** de la pelvis (Estudi 2), l'ecografia transvaginal demostra, confirmada per la laparoscòpia, una alta precisió diagnòstica en la

detecció dels nòduls més freqüents a la pelvis: els localitzats als lligaments uterosacres. Amb una maniobra protocol·litzada, és possible la detecció de nòduls al torus uterí, lligaments uterosacres i fòrnix vaginal posterior. Degut a l'alta associació dels nòduls d'aquestes localitzacions amb els nòduls rectals, la detecció dels primers hauria de ser una senyal d'alerta per a la recerca dels nòduls intestinals, amb un paper similar a l'*sliding sign*. Els nòduls intestinals, quan requereixen cirurgia, són un dels factors de risc més importants per a patir complicacions postquirúrgiques.

Al **compartiment mig** de la pelvis, a l'**úter** (Estudi 3), el diagnòstic de l'adenomiosi per ecografia transvaginal ha demostrat ser un factor de risc independent per a les complicacions de la **cirurgia laparoscòpica** de l'endometriosi. A més, sembla que la probabilitat de complicacions augmenta amb el número de criteris ecogràfics d'adenomiosi. De nou, l'ecografia és clau en el diagnòstic prequirúrgic de l'endometriosi, per a planificar la cirurgia i informar la pacient.

Els tres estudis mostren la capacitat diagnòstica de l'ecografia transvaginal en l'endometriosi, una malaltia que afecta diversos compartiments de la pelvis, molt sovint associats entre ells. Els nostres resultats mostren unes tasses d'associacions entre focus d'endometriosi i adenomiosi en el 51-86% de les pacients. No obstant, i en concordança amb la literatura publicada, la correlació que descrivim entre els símptomes i les troballes ecogràfiques o laparoscòpiques és pobre; la probabilitat de referir disúria és un 30% major si els nòduls vesicals infiltren completament el detrusor, la de presentar disquèzia és un 20% superior

si hi ha nòduls que afecten el compartiment posterior i la de manifestar dismenorrea és un 15% superior si hi ha nòduls al torus uterí. No s'han observat altres correlacions, probablement, tant per la eventual influència del tractament hormonal que prescrivim a les pacients (i prenen més de $\frac{3}{4}$ de pacients de les 3 poblacions d'estudi), com per la controvertida relació entre la localització i la mida de les lesions i els símptomes expressats per les pacients (128–130). En cap dels tres estudis hem considerat retirar el tractament hormonal farmacològic per motius ètics; i tampoc per no descartar la població sota tractament, doncs és un percentatge molt elevat que reflexa la realitat als centres.

És cert que aconseguir la precisió diagnòstica descrita en els articles requereix d'una corba d'aprenentatge de l'ecografista, descrita a la literatura que s'obté entre les 17-44 exploracions de forma global, i que pot variar segons la localització de la malaltia (131–133). Les ecografies dels tres estudis han estat realitzades per dues ecografistes amb més de 5 anys d'experiència i focalitzades en aquest aspecte.

Igualment, les poblacions d'estudi pertanyen a la Unitat d'Endometriosis de l'Hospital Clínic de Barcelona, centre de referència on rebem i tractem dones amb una endometriosis de major complexitat. Per aquest motiu, els percentatges d'afectació intestinal, el nombre i la mida descrita dels nòduls, la taxa de cirurgies, o els *scores* de dolor publicats poden no ser extrapolables a la població general. Igualment, els uròlegs que van realitzar les cistoscòpies i els ginecòlegs cirurgians que van realitzar les cirurgies de les 3 poblacions d'estudi, són experts i referents nacionals, fet que millora la qualitat dels estudis.

A continuació, procedirem a discutir en detall els 3 estudis que formen la present tesi doctoral.

En el **primer estudi** es va observar que l'ecografia transvaginal té la capacitat de diagnosticar amb precisió els nòduls d'endometriosis vesical. Permet predir que la cistoscòpia serà normal en aquelles pacients on l'ecografia transvaginal descriu una infiltració parcial del detrusor. Alhora, l'ecografia transvaginal pot avaluar la infiltració de la mucosa vesical i una eventual afectació del meat ureteral. L'ecografia transvaginal també va identificar els meats ureterals lliures d'afectació a més de 10 mm del nòdul d'endometriosis vesical en 21 de 22 les pacients, obtenint una sensibilitat del 95%. Aquest paràmetre permet prendre decisions en els casos amb indicació quirúrgica, doncs permet predir si serà necessària una reimplantació ureteral o no (134–136). Fins a l'actualitat, la visualització dels meats ureterals era un dels principals objectius de la cistoscòpia, que pot ser suplerta en la majoria de casos per l'exploració ecogràfica. Amb aquests resultats, podem concloure que la cistoscòpia no estaria indicada, d'entrada, en casos d'endometriosis vesical amb infiltració parcial del detrusor i meats ureterals visibles i lliures (a 10 mm del nòdul).

Cal destacar també que cap dels 4 casos d'hidronefrosi va ser causat per nòduls vesicals, doncs l'afectació ureteral sol ser causada per nòduls d'endometriosis profunda al compartiment lateral o posterior, concretament per nòduls de 3 cm o més als lligaments uterosacres (137–139).

Finalment, pel que fa a la simptomatologia, es va identificar una relació positiva entre la mida del nòdul i la severitat de la disúria malgrat no ésser estadísticament significativa. Això podria ser degut a la coneguda mala correlació entre la clínica i els nòduls, o bé a la baixa potència estadística degut a la mida mostral. La baixa prevalença de l'endometriosis vesical impedeix la realització

d'estudis amb grans mides mostrals, sobretot si són unicèntrics, i aquesta representa la major limitació de l'estudi, juntament amb la manca de confirmació histològica en aquells casos que no van esdevenir quirúrgics (36.4%).

En el **segon estudi**, l'ecografia transvaginal va demostrar una alta precisió en el diagnòstic de l'endometriosi profunda als lligaments uterosacres, al torus uterí i al fòrnix vaginal posterior. Es descriu amb detall la maniobra ecogràfica realitzada en l'avaluació del compartiment posterior, inclosa en el protocol d'estudi ecogràfic de les dones amb sospita d'endometriosi al nostre centre.

Com s'ha esmentat anteriorment, els lligament uterosacres són la localització més freqüentment afectada per nòduls d'endometriosi a la pelvis (fins al 70% en algunes sèries), apareixent de manera aïllada fins al 80% dels casos (7,125). Malgrat això, la sensibilitat diagnòstica per ecografia transvaginal ha estat clàssicament modesta en aquesta localització (88). Encoratgem als ecografistes a introduir aquesta maniobra en el seu protocol ecogràfic, igual que l'*sliding sign* anterior i posterior, per augmentar la detecció dels nòduls en aquesta localització. No obstant, amb aquesta maniobra és difícil valorar la lateralitat del lligament afectat, que precisa la obtenció de plans transversos amb certa dificultat d'interpretació.

Una altra troballa rellevant del segon estudi és la forta associació descrita entre els nòduls d'endometriosi de lligaments uterosacres, torus uterí i fòrnix vaginal posterior i els nòduls d'endometriosi al rectosigma (OR, 5,43; P <0,001). Anteriorment, Hudelist (85) ja va demostrar una associació entre l'*sliding sign* o "signe del lliscament" posterior negatiu i la presència d'endometriosi al rectosigma. De la mateixa manera, els resultats plantegen que la identificació de

nòduls a qualsevol de les tres localitzacions referides mitjançant l'aplicació de la maniobra descrita, serveixi de "bandera vermella" per tal de sospitar la presència de nòduls d'endometriosis al rectosigma.

En el **tercer estudi**, l'anàlisi multivariant va demostrar un risc 4,56 vegades major de presentar complicacions quirúrgiques en les pacients amb adenomiosi diagnosticada per ecografia transvaginal que es van sotmetre a una cirurgia laparoscòpica d'endometriosis profunda, independentment de si es va realitzar histerectomia o no. A més, hi va haver una associació estadísticament significativa entre el nombre de criteris ecogràfics d'adenomiosi descrits en cada pacient i la proporció de pacients que van presentar complicacions quirúrgiques. Amb els resultats obtinguts, cal considerar l'adenomiosi com un factor de risc preoperatori independent per a presentar complicacions quirúrgiques en les cirurgies laparoscòpiques d'endometriosis profunda. A aquest factor, juntament amb altres factors de risc coneguts, caldrà tenir-lo en consideració per a planejar la cirurgia, decidir l'equip quirúrgic i informar la pacient.

Les troballes del present estudi resulten d'especial interès atès que, malgrat que l'impacte de l'adenomiosi en els resultats quirúrgics havia estat avaluat anteriorment en d'altres patologies benignes (140), cap estudi havia avaluat l'impacte de l'adenomiosi en les complicacions quirúrgiques de pacients sotmeses a cirurgia laparoscòpica per endometriosis profunda. Recentment, s'ha descrit una correlació entre les troballes de l'ecografia transvaginal i les dificultats quirúrgiques (47), que altres autors ja havien descrit, centrant-se sobretot en la mobilitat ovàrica i la presència d'endometriosis intestinal (115,116).

El diagnòstic de l'adenomiosi, tant per proves d'imatge com per anatomia patològica, segueix sent controvertit a l'actualitat. Per ecografia transvaginal, s'estableix mitjançant la identificació de diferents criteris ecogràfics descrit en el consens MUSA de l'any 2015 (70). Malgrat això, encara no ha estat definit quin pes específic té cada criteri o el nombre mínim de criteris que són necessaris per tal d'establir el diagnòstic (72,141). Amb l'objectiu d'augmentar la precisió diagnòstica, tenint en compte que els criteris d'adenomiosi segons MUSA s'han observat fins en el 21-34% de les dones que consulten per qualsevol motiu a una clínica ginecològica (142–144), en aquest estudi es va considerar el diagnòstic d'adenomiosi quan s'observaven al menys 3 criteris (70). Posteriorment al disseny de l'estudi, Van der Bosch (71) va proposar una classificació que registrava altres factors, com la capa de miometri afectada, la localització i la extensió. Alguns d'aquests paràmetres podrien modificar el risc quirúrgic i fenotipar el subtipus d'adenomiosi, convertint-se en una línia de recerca actualment explorada.

Les complicacions clínicament rellevants (Clavien-Dindo tipus 3) només es van registrar en el 2,54% del casos, de manera similar a les dades publicades prèviament per altres autors (111,112,145,146). De fet, degut a la complexitat quirúrgica de les cirurgies d'endometriosis profunda, la taxa de complicacions no és petita, sobretot quan aquesta s'associa a resecció intestinal, oscil·lant entre el 3 i el 25% fins i tot en centres de referència amb cirurgians experts.

La histerectomia és considerada el tractament quirúrgic d'elecció en aquelles pacients amb adenomiosi en les quals no es realitza una cirurgia preservadora de fertilitat. A la nostra sèrie, el percentatge d'histerectomies va ser del 49,35% al grup amb adenomiosi i del 22,5% al grup sense adenomiosi. Aquesta

proporció tan elevada s'explica pel tipus de pacient que tractem en un centre de tercer nivell, sovint amb diagnòstics d'anys d'evolució, desigs genèsics complets o amb una alta prevalença de cirurgies prèvies (més del 50% en els 3 estudis). L'aplicació del model multivariat va mostrar que la histerectomia era un factor de risc independent per tal de presentar complicacions quirúrgiques, entre d'altres, pel major temps quirúrgic que implica. Per tant, es va realitzar una subanàlisi només amb pacients sense histerectomia que també va confirmar l'associació de l'adenomiosi amb una major incidència de complicacions quirúrgiques. Per tal d'evitar biaixos, també van ser ajustats a l'anàlisi multivariat altres factors coneguts que podien implicar un major risc de complicacions, com són la realització de cirurgia intestinal o urològica, un major temps quirúrgic o la presència de cirurgies prèvies.

Tot i que l'estudi, en sí mateix, no permet definir el motiu pel qual l'adenomiosi incrementa la taxa de complicacions quirúrgiques en pacients amb endometriosi profunda, s'han plantejat diverses hipòtesis que podrien explicar-ho. D'una banda, l'adenomiosi focal externa (FAOM) (71,147,148) pot adherir l'úter a d'altres estructures (a la bufeta en anterior, i al recte en posterior), dificultant així la cirurgia i augmentant el risc de presentar complicacions. D'altra banda, la inflamació crònica, la proliferació i la fibrosi que afavoreixen la patogènesi de l'adenomiosi (141) poden ser una altra explicació possible, ja que es tractaria d'un entorn inflamatori que podria incrementar aquest risc de complicacions quirúrgiques. Són necessaris, però, estudis prospectius per tal de donar suport a aquesta correlació i esbrinar quins mecanismes patogènics expliquen la presentació clínica dels nostres resultats.

Repercussions clíniques dels resultats de la present tesi doctoral

Els resultats dels estudis realitzats a la present Tesi Doctoral han provocat els següents canvis en la conducta clínica de la Unitat d'Endometriosis de l'Hospital Clínic de Barcelona:

- 1- En el protocol ecogràfic d'estudi de la pacient amb esterilitat i/o sospita d'endometriosis, es realitza una valoració acurada de les parets vesicals i els meats ureterals. Si s'identifica un nòdul al detrusor, es descriu en tots els casos la distància als meats ureterals així com el grau d'infiltració del nòdul a la paret de la bufeta. En cas de sospita ecogràfica de nòdul vesical amb infiltració parcial del detrusor i meats visibles, no se sol·licita una cistoscòpia diagnòstica (l'ecografia prediu que serà normal). La cistoscòpia es reserva per a pacients amb sospita de nòduls infiltrants d'endometriosis vesical.
- 2- En el protocol ecogràfic d'estudi de la pacient amb esterilitat i/o sospita d'endometriosis, es realitza la maniobra ecogràfica descrita al compartiment posterior per a detectar eventuais nòduls a torus uterí, lligaments uterosacres i/o fòrnix vaginal posterior.
- 3- S'informa sobre la possibilitat de presentar un risc quirúrgic augmentat a les pacients amb diagnòstic ecogràfic d'adenomiosi que se sotmetran a una cirurgia laparoscòpica per endometriosis profunda per tal que disposin de la màxima informació possible abans de la cirurgia.

CONCLUSIONS

Els tres estudis realitzats permeten arribar a les següents conclusions i que corresponen als objectius proposats a la secció corresponent de la present Tesi Doctoral (veure pàgina 52).

- 1- L'ecografia transvaginal permet identificar els nòduls d'endometriosis a la paret vesical i predir les troballes cistoscòpiques amb gran exactitud. Per tant, els nòduls que afecten parcialment la capa muscular de la bufeta i no protrueixen a la cavitat vesical presentaran cistoscòpies normals, obviant la necessitat de realitzar aquest procediment.
- 2- Els nòduls d'endometriosis vesical no solen trobar-se aïllats, sinó que s'associen amb freqüència a d'altres formes d'endometriosis i adenomiosi.
- 3- L'ecografia pot valorar l'estat dels meats ureterals, tot i que els nòduls d'endometriosis vesical no solen afectar-los i no solen ser causa d'hidronefrosi.
- 4- Les pacients amb nòduls d'endometriosis vesical més infiltrants presenten major disúria que les pacients amb nòduls vesicals que no protrueixen a la cavitat vesical.
- 5- L'ecografia transvaginal demostra una alta precisió diagnòstica, sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu en el diagnòstic dels nòduls d'endometriosis profunda localitzats als lligaments

uterosacres, el torus uterí i el fòrnix vaginal posterior en pacients amb sospita clínica d'endometriosis que se sotmeten a una cirurgia laparoscòpia.

6- Els nòduls d'endometriosis profunda visualitzats per ecografia transvaginal als lligaments uterosacres, el torus uterí i al fòrnix vaginal posterior s'associen fortament amb la presència de nòduls d'endometriosis profunda al rectosigma.

7- La presència d'adenomiosi diagnosticada mitjançant ecografia transvaginal és un factor de risc independent que incrementa el risc de complicacions quirúrgiques en pacients que se sotmeten a cirurgia laparoscòpica d'endometriosis profunda.

BIBLIOGRAFIA

1. Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol.* juliol 2007;14(4):241-60.
2. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 26 març 2020;382(13):1244-56.
3. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FPG, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* setembre 2016;48(3):318-32.
4. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 26 febrer 2022;2022(2):hoac009.
5. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* octubre 1997;68(4):585-96.
6. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 26 febrer 2016;2(2):CD009591.
7. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod Oxf Engl. gener 2003;18(1):157-61.*
8. Bourdon M, Santulli P, Marcellin L, Maignien C, Maitrot-Mantelet L, Bordonne C, et al. Adenomyosis: An update regarding its diagnosis and clinical features. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* desembre 2021;50(10):102228.
9. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med.* maig 2020;38(2-03):129-43.
10. Maruyama S, Imanaka S, Nagayasu M, Kimura M, Kobayashi H. Relationship between adenomyosis and endometriosis; Different phenotypes of a single disease? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* octubre 2020;253:191-7.
11. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev.* 1 agost 2019;40(4):1048-79.
12. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14:422-69.
13. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol.*

1927;3(2):93.

14. Aoki M. Endometriosis of the pelvic lymph nodes. *Pathol Int.* 1967;17(2):217-34.
15. Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the celomic walls. *Am J Obstet Gynecol.* 1942;44(3):470-4.
16. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* febrer 2019;111(2):327-40.
17. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril.* desembre 2004;82(6):1501-8.
18. Wolff EF, Sun L, Hediger ML, Sundaram R, Peterson CM, Chen Z, et al. In utero exposures and endometriosis: the Endometriosis, Natural History, Disease, Outcome (ENDO) Study. *Fertil Steril.* 1 març 2013;99(3):790-5.
19. Buck Louis GM, Hediger ML, Peña JB. Intrauterine exposures and risk of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* desembre 2007;22(12):3232-6.
20. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Malspeis S, Willett WC, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol.* novembre 2004;104(5 Pt 1):965-74.
21. Crestani A, Arfi A, Ploteau S, Breban M, Boudy AS, Bendifallah S, 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;2020(3):hoaa023.
22. Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Jiménez-Velázquez R, Cánovas-López L, Corbalán-Biyang S, Hernández-Peñalver AI, et al. Investigation of anogenital distance as a diagnostic tool in endometriosis. *Reprod Biomed Online.* abril 2017;34(4):375-82.
23. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am J Obstet Gynecol.* juny 2013;208(6):451.e1-11.
24. Farland LV, Missmer SA, Bijon A, Gusto G, Gelot A, Clavel-Chapelon F, et al. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 agost 2017;32(8):1732-42.
25. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA.* 11 abril 1986;255(14):1904-8.
26. Harris HR, Wieser F, Vitonis AF, Rich-Edwards J, Boynton-Jarrett R, Bertone-Johnson ER, et al. Early life abuse and risk of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1

setembre 2018;33(9):1657-68.

27. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* agost 2018;51:1-15.
28. Bravi F, Parazzini F, Cipriani S, Chiaffarino F, Ricci E, Chiantera V, et al. Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 22 desembre 2014;4(12):e006325.
29. Hemmert R, Schliep KC, Willis S, Peterson CM, Louis GB, Allen-Brady K, et al. Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* gener 2019;33(1):19-25.
30. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med.* 24 juny 2010;362(25):2389-98.
31. 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.* juliol 2019;3:100053.
32. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, et al. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril.* octubre 2015;104(4):947-52.
33. Keckstein J, Hudelist G. Classification of deep endometriosis (DE) including bowel endometriosis: From r-ASRM to #Enzian-classification. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* març 2021;71:27-37.
34. Classification of endometriosis. The American Fertility Society. *Fertil Steril.* desembre 1979;32(6):633-4.
35. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril.* març 1985;43(3):351-2.
36. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* maig 1997;67(5):817-21.
37. Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW. ENZIAN-Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose. *Zentralbl Gynäkol.* 2003;125:291.
38. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralbl Gynäkol.* octubre 2005;127(5):275-81.
39. Haas D, Chvatal R, Habelsberger A, Schimetta W, Wayand W, Shamiyeh A, et al. Preoperative planning of surgery for deeply infiltrating endometriosis using the ENZIAN classification. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* gener 2013;166(1):99-103.
40. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* gener 2013;92(1):3-7.

41. Haas D, Wurm P, Shamiyeh A, Shebl O, Chvatal R, Oppelt P. Efficacy of the revised Enzian classification: a retrospective analysis. Does the revised Enzian classification solve the problem of duplicate classification in rASRM and Enzian? *Arch Gynecol Obstet.* maig 2013;287(5):941-5.
42. Morgan-Ortiz F, López-de la Torre MA, López-Zepeda MA, Morgan-Ruiz FV, Ortiz-Bojórquez JC, Bolívar-Rodríguez MA. Clinical characteristics and location of lesions in patients with deep infiltrating endometriosis using the revised Enzian classification. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 28 agost 2019;20(3):133-7.
43. Montanari E, Dauser B, Keckstein J, Kirchner E, Nemeth Z, Hudelist G. Association between disease extent and pain symptoms in patients with deep infiltrating endometriosis. *Reprod Biomed Online.* novembre 2019;39(5):845-51.
44. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* juliol 2021;100(7):1165-75.
45. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* octubre 2010;94(5):1609-15.
46. Abrao MS, Andres MP, Miller CE, Gingold JA, Rius M, Neto JS, et al. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. *J Minim Invasive Gynecol.* novembre 2021;28(11):1941-1950.e1.
47. Abrao MS, Andres MP, Gingold JA, Rius M, Neto JS, Goncalves MO, et al. Preoperative Ultrasound Scoring of Endometriosis by AAGL 2021 Endometriosis Classification Is Concordant with Laparoscopic Surgical Findings and Distinguishes Early from Advanced Stages. *J Minim Invasive Gynecol.* 18 novembre 2022;S1553-4650(22)00996-7.
48. Habiba M, Benagiano G. Classifying Adenomyosis: Progress and Challenges. *Int J Environ Res Public Health.* 25 novembre 2021;18(23):12386.
49. Marcellin L, Santulli P, Bourdon M, Maignien C, Campin L, Lafay-Pillet MC, et al. Focal adenomyosis of the outer myometrium and deep infiltrating endometriosis severity. *Fertil Steril.* octubre 2020;114(4):818-27.
50. Alcalde AM, Martínez-Zamora MÁ, Gracia M, Ros C, Rius M, Castelo-Branco C, et al. Assessment of Quality of Life, Sexual Quality of Life, and Pain Symptoms in Deep Infiltrating Endometriosis Patients With or Without Associated Adenomyosis and the Influence of a Flexible Extended Combined Oral Contraceptive Regimen: Results of a Prospective, Observational Study. *J Sex Med.* febrer 2022;19(2):311-8.
51. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* agost 2011;96(2):366-373.e8.

52. 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 Oxf Engl*. 17 maig 2021;36(6):1492-500.
53. Byrne D, Curnow T, Smith P, Cutner A, Saridogan E, Clark TJ, et al. Laparoscopic excision of deep rectovaginal endometriosis in BSGE endometriosis centres: a multicentre prospective cohort study. *BMJ Open*. 9 abril 2018;8(4):e018924.
54. Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H, Pierre F, et al. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Hum Reprod Oxf Engl*. abril 1998;13(4):867-72.
55. Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril*. desembre 2017;108(6):886-94.
56. Chapron C, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bourdon M, Maignien C, Gaudet-Chardonnet A, et al. A new validated screening method for endometriosis diagnosis based on patient questionnaires. *EClinicalMedicine*. febrer 2022;44:101263.
57. 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 Oxf Engl*. gener 2007;22(1):266-71.
58. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. juny 2017;96(6):659-67.
59. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet Lond Engl*. 28 agost 2010;376(9742):730-8.
60. Da Broi MG, Ferriani RA, Navarro PA. Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. agost 2019;23(3):273.
61. As-Sanie S, Kim J, Schmidt-Wilcke T, Sundgren PC, Clauw DJ, Napadow V, et al. Functional Connectivity is Associated With Altered Brain Chemistry in Women With Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain. *J Pain*. gener 2016;17(1):1-13.
62. Quintas-Marquès L, Martínez-Zamora MÁ, Camacho M, Gràcia M, Rius M, Ros C, et al. Central sensitization in patients with deep endometriosis. *Pain Med Malden Mass*. 27 gener 2023;pnad002.
63. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, Jenkinson C, Zondervan KT, World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey Consortium. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil Steril*. setembre 2012;98(3):692-701.e5.

64. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. desembre 2009;92(6):1825-33.
65. Hudelist G, Ballard K, English J, Wright J, Banerjee S, Mastoroudes H, et al. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. abril 2011;37(4):480-7.
66. Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millischer-Bellaische AE, Roseau G, Leconte M, et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod Oxf Engl*. març 2009;24(3):602-7.
67. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. agost 2018;51:16-24.
68. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. maig 2018;51(5):586-95.
69. Indrielle-Kelly T, Frühauf F, Fanta M, Burgetova A, Lavu D, Dundr P, et al. Diagnostic Accuracy of Ultrasound and MRI in the Mapping of Deep Pelvic Endometriosis Using the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) Consensus. *BioMed Res Int*. gener 2020;2020:3583989.
70. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. setembre 2015;46(3):284-98.
71. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. maig 2019;53(5):576-82.
72. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. juliol 2022;60(1):118-31.

73. Puente JM, Alcazar JL, Martinez-Ten P, Bermejo C, Troncoso MT, García-Velasco JA. Interobserver agreement in the study of 2D and 3D sonographic criteria for adenomyosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2017;9(3):211-5.
74. Rasmussen CK, Hansen ES, Dueholm M. Inter-rater agreement in the diagnosis of adenomyosis by 2- and 3-dimensional transvaginal ultrasonography. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. març 2019;38(3):657-66.
75. Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. abril 2011;37(4):471-9.
76. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, Baracat EC, Abrão MS, Kho RM. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. febrer 2018;25(2):257-64.
77. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. novembre 2010;89(11):1374-84.
78. Meredith SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. juliol 2009;201(1):107.e1-6.
79. Levgur M. Diagnosis of adenomyosis: a review. *J Reprod Med*. març 2007;52(3):177-93.
80. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. juny 2010;35(6):730-40.
81. Rius M, Fusté P, Ros C, Martínez-Zamora Á, deGuirior C, Gracia M, et al. HE4 might be a more useful tumor biomarker to detect malignancy in patients with ovarian endometrioma when malignancy is suspected. *J Int Med Res*. setembre 2021;49(9):3000605211047701.
82. Somigliana E, Infantino M, Candiani M, Vignali M, Chiodini A, Busacca M, et al. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications. *Hum Reprod Oxf Engl*. gener 2004;19(1):168-71.
83. Guerriero S, Ajossa S, Lai MP, Mais V, Paoletti AM, Melis GB. Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of pelvic adhesions. *Hum Reprod Oxf Engl*. desembre 1997;12(12):2649-53.
84. Okaro E, Condous G, Khalid A, Timmerman D, Ameye L, Huffel SV, et al. The use of ultrasound-based «soft markers» for the prediction of pelvic pathology in women with chronic pelvic pain--can we reduce the need for laparoscopy? *BJOG Int J Obstet*

Gynaecol. març 2006;113(3):251-6.

85. Hudelist G, Fritzer N, Staettner S, Tammaa A, Tinelli A, Sparic R, et al. Uterine sliding sign: a simple sonographic predictor for presence of deep infiltrating endometriosis of the rectum. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* juny 2013;41(6):692-5.

86. Schneider A, Touloupidis S, Papatsoris AG, Triantafyllidis A, Kollias A, Schweppe KW. Endometriosis of the urinary tract in women of reproductive age. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* juliol 2006;13(7):902-4.

87. Ferrero S, Bogliolo S, Menada MV, Ragni N, Biscaldi E, Camerini G, et al. Diagnosis and management of bladder endometriosis. *J Endometr.* 2009;1(3-4):113-21.

88. Guerriero S, Ajossa S, Minguez JA, Jurado M, Mais V, Melis GB, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* novembre 2015;46(5):534-45.

89. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. *Eur Urol.* maig 2017;71(5):790-807.

90. Guerriero S, Martinez L, Gomez I, Pascual MA, Ajossa S, Pagliuca M, et al. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for detecting parametrial involvement in women with deep endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* novembre 2021;58(5):669-76.

91. Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR, Reis ME, Simon CS, Dondossola ER, et al. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* març 2015;291(3):611-21.

92. Belghiti J, Thomassin-Naggara I, Zacharopoulou C, Zilberman S, Jarbouï L, Bazot M, et al. Contribution of Computed Tomography Enema and Magnetic Resonance Imaging to Diagnose Multifocal and Multicentric Bowel Lesions in Patients With Colorectal Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* juliol-agost 2015;22(5):776-84.

93. 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.* març 2021;71:64-77.

94. Esteves FP, Taylor A, Manatunga A, Folks RD, Krishnan M, Garcia EV. ^{99m}Tc-MAG3 renography: normal values for MAG3 clearance and curve parameters, excretory parameters, and residual urine volume. *AJR Am J Roentgenol.* desembre

2006;187(6):W610-617.

95. Maccagnano C, Pellucchi F, Rocchini L, Ghezzi M, Scattoni V, Montorsi F, et al. Diagnosis and treatment of bladder endometriosis: state of the art. *Urol Int*. 2012;89(3):249-58.

96. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Santangelo F, Zizolfi B, Tanos V, Perino A, et al. The Role of Hysteroscopy in the Diagnosis and Treatment of Adenomyosis. *BioMed Res Int*. 2017;2017:2518396.

97. Armstrong C. ACOG updates guideline on diagnosis and treatment of endometriosis. *Am Fam Physician*. 2011;83(1):84.

98. Ferrero S, Barra F, Leone Roberti Maggiore U. Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis. *Drugs*. juliol 2018;78(10):995-1012.

99. Barra F, Scala C, Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. abril 2018;14(4):399-415.

100. Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. febrer 2021;115(2):397-405.

101. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(1).

102. Gleeson NC, Buggy F, Sheppard BL, Bonnar J. The effect of tranexamic acid on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand*. març 1994;73(3):274-7.

103. Lund I, Lundeberg T. Is acupuncture effective in the treatment of pain in endometriosis? *J Pain Res*. 24 març 2016;9:157-65.

104. Leong FC. Complementary and alternative medications for chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am*. setembre 2014;41(3):503-10.

105. la Cour P, Petersen M. Effects of mindfulness meditation on chronic pain: a randomized controlled trial. *Pain Med Malden Mass*. abril 2015;16(4):641-52.

106. Kong S, Zhang YH, Liu CF, Tsui I, Guo Y, Ai BB, et al. The complementary and alternative medicine for endometriosis: a review of utilization and mechanism. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2014;2014:146383.

107. Fisher C, Adams J, Hickman L, Sibbritt D. The use of complementary and alternative medicine by 7427 Australian women with cyclic perimenstrual pain and discomfort: a cross-sectional study. *BMC Complement Altern Med*. 18 maig 2016;16:129.

108. De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* febrer 2011;118(3):285-91.
109. 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.
110. 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 novembre-deseembre;12(6):508-13.
111. Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, et al. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* febrer 2011;118(3):292-8.
112. Singh SS, Gude K, Perdeaux E, Gattrell WT, Becker CM. Surgical Outcomes in Patients With Endometriosis: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* juliol 2020;42(7):881-888.e11.
113. Vallée A, Ploteau S, Abo C, Stochino-Loi E, Moatassim-Drissa S, Marty N, et al. Surgery for deep endometriosis without involvement of digestive or urinary tracts: do not worry the patients! *Fertil Steril.* juny 2018;109(6):1079-1085.e1.
114. Gornes H, Vaysse C, Leguevaque P, Gallini A, André B, Guerby P, et al. Identification of a group with high risk of postoperative complications after deep bowel endometriosis surgery: a retrospective study on 164 patients. *Arch Gynecol Obstet.* agost 2020;302(2):383-91.
115. Tompsett J, Leonardi M, Gerges B, Lu C, Reid S, Espada M, et al. Ultrasound-Based Endometriosis Staging System: Validation Study to Predict Complexity of Laparoscopic Surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* març-abril 2019;26(3):477-483.
116. Menakaya U, Reid S, Lu C, Gerges B, Infante F, Condous G. Performance of ultrasound-based endometriosis staging system (UBESS) for predicting level of complexity of laparoscopic surgery for endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* deseembre 2016;48(6):786-95.
117. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod Oxf Engl.* deseembre 2012;27(12):3412-6.
118. Ghai V, Jan H, Shakir F, Haines P, Kent A. Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the United Kingdom. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* gener 2020;40(1):83-9.
119. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, 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*. 29 juny 2020;17(13):4683.

120. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update*. novembre-desembre 2013;19(6):625-39.

121. Marinho MCP, Magalhaes TF, Fernandes LFC, Augusto KL, Brilhante AVM, Bezerra LRPS. Quality of Life in Women with Endometriosis: An Integrative Review. *J Womens Health* 2002. març 2018;27(3):399-408.

122. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. agost 2011;96(2):366-373.e8.

123. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod Oxf Engl*. maig 2012;27(5):1292-9.

124. Guerriero S, Ajossa S, Orozco R, Perniciano M, Jurado M, Melis GB, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in the rectosigmoid: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. març 2016;47(3):281-9.

125. Leonardi M, Martins WP, Espada M, Arianayagam M, Condous G. Proposed technique to visualize and classify uterosacral ligament deep endometriosis with and without infiltration into parametrium or torus uterinus. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. gener 2020;55(1):137-9.

126. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med*. 26 juliol 2001;345(4):266-75.

127. Liu L, Li W, Leonardi M, Condous G, Da Silva Costa F, Mol BW, et al. Diagnostic Accuracy of Transvaginal Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging for Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis and Review of Sonographic Diagnostic Criteria. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. novembre 2021;40(11):2289-306.

128. Marques ALS, Andres MP, Mattos LA, Gonçalves MO, Baracat EC, Abrão MS. Association of 2D and 3D transvaginal ultrasound findings with adenomyosis in symptomatic women of reproductive age: a prospective study. *Clin Sao Paulo Braz*. 16 Agost 2021;76:e2981

129. 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 Oxf Engl*. abril 2003;18(4):760-6.

130. Perelló MF, Martínez-Zamora MÁ, Torres X, Munrós J, Balasch Cortina J,

Carmona F. Endometriotic Pain Is Associated with Adenomyosis but Not with the Compartments Affected by Deep Infiltrating Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(3):240-6.

131. Guerriero S, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Zajicek M, Rolla M, et al. Learning curve for ultrasonographic diagnosis of deep infiltrating endometriosis using structured offline training program. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* agost 2019;54(2):262-9.

132. Young SW, Dahiya N, Patel MD, Abrao MS, Magrina JF, Temkit M, et al. Initial Accuracy of and Learning Curve for Transvaginal Ultrasound with Bowel Preparation for Deep Endometriosis in a US Tertiary Care Center. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(7):1170-6.

133. Leonardi M, Ong J, Espada M, Stamatopoulos N, Georgousopoulou E, Hudelist G, et al. One-Size-Fits-All Approach Does Not Work for Gynecology Trainees Learning Endometriosis Ultrasound Skills. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* desembre 2020;39(12):2295-303.

134. Leonardi M, Espada M, Kho RM, Magrina JF, Millischer AE, Savelli L, et al. Endometriosis and the Urinary Tract: From Diagnosis to Surgical Treatment. *Diagn Basel Switz.* 30 setembre 2020;10(10):771.

135. Ceccaroni M, Ceccarello M, Caleffi G, Clarizia R, Scarperi S, Pastorello M, et al. Total Laparoscopic Ureteroneocystostomy for Ureteral Endometriosis: A Single-Center Experience of 160 Consecutive Patients. *J Minim Invasive Gynecol.* gener 2019;26(1):78-86.

136. Pérez-Utrilla Pérez M, Aguilera Bazán A, Alonso Dorrego JM, Hernández A, de Francisco MG, Martín Hernández M, et al. Urinary tract endometriosis: clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. *Urology.* gener 2009;73(1):47-51.

137. Knabben L, Imboden S, Fellmann B, Nirgianakis K, Kuhn A, Mueller MD. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. *Fertil Steril.* gener 2015;103(1):147-52.

138. Carmignani L, Vercellini P, Spinelli M, Fontana E, Frontino G, Fedele L. Pelvic endometriosis and hydroureteronephrosis. *Fertil Steril.* abril 2010;93(6):1741-4.

139. Carfagna P, De Cicco Nardone C, De Cicco Nardone A, Testa AC, Scambia G, Marana R, et al. Role of transvaginal ultrasound in evaluation of ureteral involvement in deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* abril 2018;51(4):550-5.

140. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *J Minim Invasive Gynecol.* 1 febrer 2016;23(2):164-85.

141. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 15 abril 2020;26(3):392-411.
142. Tellum T, Munro MG. Classifications of adenomyosis and correlation of phenotypes in imaging and histopathology to clinical outcomes: a review. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2022;11(1):1-11.
143. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelou D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Hum Reprod Oxf Engl*. dezembro 2012;27(12):3432-9.
144. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C, Centini G, Orlandini C, Luisi S, et al. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18-30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. dezembro 2015;46(6):730-6.
145. Darai E, Ackerman G, Bazot M, Rouzier R, Dubernard G. Laparoscopic segmental colorectal resection for endometriosis: limits and complications. *Surg Endosc*. setembro 2007;21(9):1572-7.
146. Nicolaus K, Zschauer S, Bräuer D, Jimenez-Cruz J, Lehmann T, Rengsberger M, et al. Extensive endometriosis surgery: rASRM and Enzian score independently relate to post-operative complication grade. *Arch Gynecol Obstet*. março 2020;301(3):699-706.
147. Stratopoulou CA, Donnez J, Dolmans MM. Origin and Pathogenic Mechanisms of Uterine Adenomyosis: What Is Known So Far. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. agosto 2021;28(8):2087-97.
148. Exacoustos C, Morosetti G, Conway F, Camilli S, Martire FG, Lazzeri L, et al. New Sonographic Classification of Adenomyosis: Do Type and Degree of Adenomyosis Correlate to Severity of Symptoms? *J Minim Invasive Gynecol*. setembro-outubro 2020;27(6):1308-1315.