

Håndtering af ovariecyster

Forfattere:

Udarbejdet af Erik Søgaard Andersen, Suzanne Hahn-Pedersen, Jens Jørgen Kjer, Ulla Breth Knudsen, Ole Mogensen, Berit Mosgaard, Ann Tabor og Kim Toftager-Larsen.

Korrespondance:

[Ulla B Knudsen UBK@dadlnet.dk](mailto:Ulla.B.Knudsen@dadlnet.dk)

Status

Første udkast: 2003

Diskuteret på Hindsgavl dato: sept 2008

Korrigeret udkast dato: forår 2008

Endelig guideline dato

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse:

Indledning:	side 1
Resumé af kliniske rekommandationer	side 2
Litteratur søgningsmetode:	side 4
Undersøgelsesmetoder.	Side 5
Ultralyd,Ca-125	side 5
Kombination af undersøgelser, RMI,	side 6
Cytologisk undersøgelse af cystevæsken	side 6
Operationsmetoder	
Præ- og perimenopausale kvinder (< 1 år efter sidste menstruation)	side 6
Cystepunktur og cystruptur	side 7
Behandling med p-piller	side 8
Postmenopausale kvinder	side 8
Gravide kvinder	side 9
Referencer	side 10
Appendiks I RMI	side 14
Appendix II laparoskopi af gravide med cyster	side 15

Indledning:

Hypigheden (prævalensen) af ovariecyster er dårligt belyst, og prævalensen blandt præmenopausale kvinder er ikke kendt. Screeningsstudier har vist at ca. 10% af 45-50 årige, præmenopausale kvinder (34) og ca. 7% af postmenopausale kvinder (1) på et givet tidspunkt har en ovariecyste.

Livstidsrisikoen for ovariecancer er ca. 1,9%. For kvinder med én 1-grads slægtning med ovariecancer stiger risikoen til 5% og ved 2 eller flere 1-grads slægtninge er risikoen 7%. Det kliniske problem består i at vurdere om en cyste er benign eller malign. Benigne, asymptomatiske cyster bør næppe fjernes operativt, mens mistanke om malignitet kræver fremskyndet operation ved erfaren kirurg.

Der findes ingen undersøgelse eller kombination af undersøgelser, der har en 100% sensitivitet og en 100% specificitet. Klinikeren må derfor, ud fra kvindens baggrundsrisiko (vurderet ved alder og evt. familiær ovariecancer) og ovariecystens størrelse og morfologi, danne sig et kvalificeret skøn over den enkelte kvindes risiko for at have ovariecancer.

Definitioner:

Menopausestatus: Indtil 1 år efter sidste menstruation defineres kvinder som præmenopausale. Ved gennemgang af litteraturen er der anvendt en aldersgrænse på 50 år, når menopausestatus ikke er angivet.

Maligne ovarietumorer: Ovariecancer og borderline tumorer.

Afgrænsning af emnet:

Guidelinen omhandler håndtering af formodede benigne overcyster uden familiær disposition til ovariecancer.

Håndtering af kvinder med udtalt familiær disposition til ovariecancer (med eller uden mutationer i f.eks. BRCA-1 eller -2 generne) er en specialopgave og falder udenfor rammerne af disse retningslinjer.

Resumé af kliniske rekommandationer

	Styrke
<i>Det anbefales at foretage ultralydsundersøgelse af alle ved mistanke om ovariecyster.</i>	A
<i>Ovariecyster håndteres afhængig af anamnese, symptomer, ultralydsfund og evt. resultat af CA 125.</i>	A
Klinikere med erfaring i mønster genkendelse vil oftest kunne genkende : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Corpus luteum</i> • <i>Endometriomer</i> • <i>Dermoid</i> • <i>Fibromer</i> • <i>Hydrosalpinx.</i> og rubricere dem som ikke suspekter cyster- se nedenfor. Hvorvidt disse cyster skal opereres vil afhænge af de kliniske omstændigheder.	B
Klinikere uden erfaring i mønstergenkendelse må håndtere cyster efter ultralydsmæssig vurdering af om cysten er suspekt, ikke suspekt og/eller tilstedeværende ascitis. Dette må anvendes af alle i tvivlstilfælde, eller man kan evt. henvise til klinikere med erfaring i mønstergenkendelse til vurdering.	√
<i>Cysten rubriceres som suspekt eller ikke suspekt:</i> <i>Ikke suspekt cyste:</i> Unilokulær cyste uden solide partier eller exkrescenser. <i>Suspekt cyste:</i> ≥ 2 kamre, cystisk-solid eller solid, indeholdende exkrescenser, og ved samtidig cyste/tumor på modsidige ovarium.	B
<i>Ascites:</i> Der findes ikke nogen strikte definition på ascites. En væskelomme i fossa Douglasi på 2 x 2 cm anses for normal.	B
<i>RMI (Risk of Malignancy Index) beregnes, idet RMI værdien (over eller under 200) kan, (både hos præ- som postmenopausale kvinder), anvendes til vurdering af operations</i>	B

størrelse og morfologi: operation (undtagelse kan i være endometriomer, se ovenfor).	
Postmenopausale kvinder.	
Det anbefales at foretage ultralydsskanning hos alle henviste og måle CA-125 ved tilstedeværelse af cyster.	B-C
Suspekte cyster og solide tumorer fjernes kirurgisk. Ligeledes fjernes symptomgivende cyster. Hos patienter med øget operativ risiko, bør operationsindikationen vægtes i forhold til den operative risiko.	B-C
Ikke-suspekt cyste med normal CA 125 værdi (< 35 U/ml) og en diameter på: <ul style="list-style-type: none"> • 3 - 5 cm: UL + CA 125-måling efter 3 måneder. Såfremt cysten er vokset, og/eller stigning i CA 125: operation. Unilokulære cyster kan observeres i indtil 12 måneder. Såfremt uændret tilstede herefter: afslutning eller BSO afhængig af patientens ønske. • > 5 cm : sædvanligvis BSO (benign) eller operation i henhold til DGC (malign). 	B-C
Ikke-suspekt cyste og forhøjet CA 125 (> 35 U/ml): operation (BSO).	B
Gravide kvinder.	
Ultralydskriterier mht malignitet kan følges svarende til hos ikke-gravide. Simple cyster og dermoidecyster < 6 cm kan følges og opereres post partum. Cyster > 10 cm vurderes enkeltvis, men bør oftest opereres.	B-C
CA-125 er forhøjet hos gravide, navnlig i 1. trimester, hvorfor denne tumormarkør ikke anbefales anvendt.	B-C
Laparoskopisk kirurgi ved øvet team anbefales frem for laparotomi, og elektiv kirurgi bør tilstræbes. Den anbefalede operationsteknik er beskrevet i appendix 2. Tidspunkt for operation: fra 16. til 23. uge. Operation efter uge 16 bør foretrækkes, da en del af cysterne vil være forsvundet spontant på dette tidspunkt. Operation før 7. uge og efter 24. uge bør undgås.	B-C

Grad af evidens

Guidelines for alle tre grupper af kvinder er baseret på artikler af evidensgrad II-III. De få spørgsmål der er belyst i randomiserede undersøgelser er effekten af cystepunktur samt p-pillebehandling – evidensgrad Ib.

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: efterår 2007

Undersøgelsesmetoder.

Flere ultralydsscoringsystemer er udviklet for at bedre diskrimineringen af benigne og maligne tumorer, men mønstergenkendelse/morfologi har ved **trænede ultralydsskannører** vist sig at være bedre end scoringssystemerne. Visse diagnoser stilles med stor sikkerhed af trænede undersøgere (f.eks. endometriomer, corpus luteum cyster med blødning, dermoid, hydrosalpinx), mens andre diagnoser er sværere (f. eks borderline, cystadenofibroma) (66,70,71). Sensitiviteten og specificiteten ved ”mønstergenkendelse” angives til henholdsvis 88-100% og 62-96% for trænede undersøgere (66).

MR-skanning er bedre end CT-scanning til at visualisere tumorer i pelvis som f.eks. endometriose eller cancer.

Resultatet af en ultralydsundersøgelse og af en CA 125 måling er afhængig af den undersøgte populations sammensætning (kvindernes alder, fordelingen af forskellige diagnoser og graden af forandringer samt stadiefordelingen blandt de maligne ovarietumorer). Publicerede undersøgelsesresultater kan således kun med forsigtighed overføres til den daglige klinik.

Vaginal ultralydscanning

Følgende forhold måles/bemærkes: - største diameter af cysten/tumoren

- antal kamre
- tilstedeværelse af solide partier (inklusive papillifere ekskrescenser udgående fra cystens væg)
- fri væske i fossa Douglasi
- tilstedeværelse af cyste/tumor på modsidige ovarium.

Ekkogenicitet: En cystes flydende indhold kan indeholde forskellige elementer (blod, hår og talg). Ultralydbølgerne kan derfor reflekteres forskelligt og kan forårsage interne ekko'er.

Tilstedeværelsen af interne ekko'er kan ikke generelt relateres til risikoen for malignitet.

Ekskrescenser: >3mm tykke papillifere udposninger fra væggen.

Doppler ultralyd diskriminerer ikke bedre mellem benigne og maligne ovarietumorer end morfologiske kriterier bedømt ved gråskala ultralydskanning (28) og kan heller ikke diskriminere mellem funktionelle cyster og benigne tumorer (32). Øget karrighed i solid proces kan dog tyde på malignitet.

CA 125

Øvre grænse for normalværdier for CA 125 er < 35 U/ml. Stigende værdier højt i normalområdet (> 25 U/ml) kan være suspekter, og bør hos postmenopausale kvinder give anledning til en intensiveret kontrol. En forhøjet CA 125 værdi skal altid konfirmeres med en ny måling når ultralydskanning er normal.

En stigning i CA 125 koncentrationen defineres som 2 gange standarddeviationen på analysens samlede unøjagtighed. Unøjagtigheden på CA 125 målingerne afhænger af analysemetoden.

Abbotts IMx analyse er meget anvendt i Danmark. Ved anvendelse af denne analysemetode er en ændring i CA 125 værdien på 10% signifikant. Ved anvendelse af andre analysemetoder, må der konfereres med analyselaboratoriet.

Alle afdelinger / praktiserende speciallæger bør vide hvilket CA-125 assay, der anvendes, og kende dets normalområde.

Følgende tilstande kan give forhøjede CA 125 værdier uden at patienten har ovariecancer: infektion, inflammatoriske lidelser, graviditet, endometriose, menstruation, andre cancere, kronisk leversygdom, samt ascites uanset ætiologi.

Kombination af undersøgelser

Litteraturen vedrørende anvendelsen af en ultralydsscanning og CA 125 som et kombineret diagnostisk redskab er sparsom, og resultaterne er ikke entydige. En enkelt undersøgelse (7) tyder således på, at CA 125 ikke giver yderligere diagnostisk information til resultatet af en scanning, medens et andet arbejde omfattende postmenopausale kvinder fandt en sensitivitet på 95 %, og en specificitet på 91 % ved at kombinere CA 125 (> 35 U/ml) med ultralydsscanning (17).

Risk of Malignancy Indeks (RMI) baseres på menopausestatus, ultrasonisk morfologi og CA 125 (13). Anvendelse af et sådan diagnostisk indeks har resulteret i en sensitivitet på 70-89% og en specificitet på 87-97% (1,3,13). En prospektiv undersøgelse fandt en sensitivitet på 80 %, specificitet på 92 % og en positiv prædiktiv værdi på 83 % (> 30 år) for at adskille benigne fra maligne bækkenudfyldninger (27). Samme forfattere har siden i en større prospektiv serie vurderet metoden blandt 365 kvinder og fandt en lidt lavere sensitivitet (71%) men samme specificitet (92%). De maligne tumorer, som RMI ikke påviste var i stadium IA (35). Den positive prædiktive værdi var 69% og den negative prædiktive værdi 92%. I en serie fra Nordjyllands amt omfattende 357 kvinder var sensitiviteten 70%, specificiteten 88%, PPV 67% og NPV 89% (36).

RMI i den aktuelle sammenhæng er identisk med 'RMI-2' som anført i det norske arbejde (27).

Cytologisk undersøgelse af cystevæsken

Cytologisk undersøgelse af cystevæsken har en ringe sensitivitet (25-80%), hvorfor den kun bør anvendes diagnostisk når operation er kontraindiceret (4,21).

Cystevæske skal ikke undersøges for CA-125, da den er uden diagnostisk værdi.

Operationsmetoder

Hvorvidt patienter med ovariecyster bedst opereres ved laparoskopi eller laparotomi er uafklaret, og formentlig i høj grad afhængig af operatørens ekspertise.

Alle benigne ovariecyster/-tumorer, herunder også dermoidcyster, kan opereres laparoskopisk. "Stripping" af cystekapsel med efterladt af så meget cortexvæv som muligt giver bedre resultat end fenestrering.

Maligne cyster eller tumorer bør opereres ved laparotomi. Cysteruptur under operationen bør undgås, da dette signifikant reducerer den sygdomsfrie overlevelse (65). Ydermere vil en lokaliseret ovariecancer ved kapselruptur ændre stadium ifølge FIGO's klassifikation fra IA til IC, medførende at kvinden i dag henvises til kemoterapi.

Præ- og perimenopausale kvinder (< 1 år efter sidste menstruation)

Vurderinger.

Ultralyd.

Den diagnostiske sikkerhed af en ultralydsscanning hos præmenopausale kvinder varierer meget i den publicerede litteratur. Sensitiviteten angives til 11-73% og specificiteten til 86-96% (7,18).

Flere forfattere (6,25,28) har udviklet **scoringssystemer** (baseret på ovarievolumen og -morfologi), der er forsøgt anvendt til at skelne mellem benigne og maligne tumorer. Sensitiviteten har været 82-100% på bekostning af en falsk positiv rate på 8 til 20%. De vigtigste prædiktive faktorer er cystens størrelse og excrescenser i cystevæggen (6), samt solide partier (28, 66). En stor multicenterundersøgelse (67) har fundet at af 50 forskellige faktorer for risiko ved persisterende tumor er de vigtigste følgende: tidl. ovarie-cancer, hormonbehandling, alder, max. diameter af

tumor, smerter, ascites, flow i ekskrescenser, solid tumor, maximum diameter af solid tumor, irregulære interne cystevægge, slagskygge, colorscore af tumorflow.

Uni- og bilokulære, glatvæggede cyster: disse cyster er kun meget sjældent maligne ($\leq 1\%$) (23,40). I en retrospektiv undersøgelse af 177 kvinder (næsten alle præmenopausale) med énkamrede ovariecyster < 6 cm i diameter og normal CA-125, der alle blev fulgt i 75 måneder var der ingen maligne (38).

Multilokulære cyster, cyster med solide elementer og solide tumorer: disse cyster og tumorer er maligne i henholdsvis 3%, 13-17%, og 11% af tilfældene (2,23).

Cystediameter: Risikoen for malignitet stiger med stigende cystediameter. Cyster med en diameter mellem 4-7 cm er maligne i 2% af tilfældene mens 5% af cyster, der er større end 7 cm, er maligne (23). Antallet af cancere i serien er lille.

Ekskrescenser: Papillary projections er solide områder udgående fra kanten af cysten med en størrelse over 3 mm. Findes lidt hyppigere ved borderlinetumorer end i stadie II – IV ovariecancer (69)

Ascites: Ca. 16% af kvinder med en ovarietumor og ascites har en malign tumor. Benigne ovarietumorer forårsager ascites i 9-12% af tilfældene og 42% af kvinder med maligne tumorer har øget væske intraperitonealt (23). Tilstedeværelsen af ascites tyder således på malignitet, men mange kvinder med benigne tumorer har ascites, og tilstedeværelse af ascites kan således ikke anvendes alene til at skelne mellem en benign og malign ovarietumor.

Bilateralitet: I en undersøgelse af 166 bilaterale ovarietumorer fandtes 60% at være maligne (19).

CA 125.

Der er sikker dokumentation for, at måling af CA 125 ikke bør anvendes som eneste diagnostiske redskab (foruden en GU) ved udredningen af præmenopausale kvinder med ovarietumorer.

Anvendes 35 U/ml som øvre grænse for normale værdier er sensitiviteten og specificiteten af en CA 125 måling som eneste diagnostiske redskab henholdsvis 50-83% og 64-86% (7,8,18,20,24,29).

Falsk negative markørværdier er specielt hyppige blandt kvinder med stadium I ovariecancer (sensitivitet: 50%). Falsk positive CA 125 værdier ses ofte hos kvinder med endometriose (antallet af falsk positive afhænger af forandringernes udbredning). Ved at anvende en grænse på 50 U/ml som øvre grænse for normale værdier tyder resultaterne af flere artikler på, at sensitiviteten kun falder ganske lidt, mens specificiteten øges (3,18). Flere undersøgelser (31) tyder desuden på at CA 125 målinger over tid (som anbefalet i instruksen) nedsætter antallet af falsk positive resultater (øget specificitet).

Konklusion.

Mønstergenkendelse af *corpus luteum*, *endometriomer*, *dermoid*, *fibromer* og *hydrosalpinx* må trænes således at unødige operationer kan undgås. Indtil videre er ultralydsscanning og måling af CA125 stadig de bedste redskaber til at diskriminere mellem benigne og maligne cyster.

Cystepunktur og cysteruptur

Cystepunktur havde i den eneste randomiserede kontrollerede undersøgelse af 288 kvinder med ekkofrie cyster på 4-7 cm ikke større effekt (46%) end observation (45%) (30). Denne undersøgelse af kvinder mellem 14 og 81 år viste således også at spontan resorption af cyster over 3 måneder skete hos knap 50% af kvinderne.

Betydningen af kapselruptur under operation af en malign tumor betyder, at tumorens stadium ændres fra FIGO stadium IA til IC, medførende at kvinden i dag henvises til kemoterapi.

Cystruptur under operation har vist sig signifikant at nedsætte den sygdomsfrie overlevelse: i en multicenter undersøgelse af 1545 kvinder, reduceredes 5-års overlevelsen fra 87% til 77% (65).

Behandling med p-piller

Har været anvendt for at supprimere ovariecyster. Et Cochrane-review (72) konkluderer: Although widely used for treating functional ovarian cysts combined oral contraceptives appear to be of **no benefit**. Watchful waiting over several cycles is appropriate. Should cysts persist, surgical management is often indicated.

Postmenopausale kvinder (> 1 år efter sidste menstruation)

Vurderinger:

Alder

Med undtagelse af de énkamrede cyster, øges sandsynligheden for, at en observeret cyste er malign med stigende alder (9,22). Osmers (22) finder at sandsynligheden specielt øges for kvinder over 60 år.

Menopausestatus

De fleste finder en relation til menopausestatus (12,13), men op til 17 % af asymptomatiske postmenopausale kvinderne har cyster, hvoraf omkring halvdelen svinder spontant (16). Ved hysterektomi sættes grænsen ved 50 år.

Hormonbehandlings (HRT) indflydelse

For få undersøgelser til en konklusion.

Ultralyd

Funktionelle cyster: Mange af de postmenopausale cyster er funktionelle, idet 53 % af cyster fundet hos asymptomatiske kvinder svandt i løbet af 3 til 23 måneder, uafhængig af HRT eller tid fra menopause til cystedebut (16). Ligeledes svandt 49 % af unilokulære cyster spontant indenfor 60 dage. Spontan resorption er dog mest sandsynlig før 60-årsalderen (1).

Multilokulære cyster, cyster med solide elementer og solide tumorer: Solide partier/kompleksitet er det ultralydskriterium, som er bedst korreleret til malignitet (1,19,22, 66). Ved cystisk-solide partier

er 2/3 af cysterne maligne, og ved solide tumorer er 74 % maligne (22).

Papillære formationer/ekskrescenser er tæt korreleret til malignitet (9,10, 69). Findes hos 65% af epitheliale tumorer der er borderline og ovarie cancer st.1 (epitheliale tumorer) (ca.65%), men kun ved 41% af ovarie cancer st. II – IV (69) Risiko for malignitet er 3-6 gange øget ved solide partier eller ekskrescenser sammenlignet med ekkotomme, unilokulære cyster (40).

Det var ikke muligt ultralydsmæssigt at adskille benigne, borderline eller maligne cyster, når solide partier eller ekskrescenser var tilstede (40).

Ekkogenicitet af cystevæsken er ikke relateret til risiko for malignitet (22). Hverken tykkelsen af cystevæggen eller tykkelsen af septa ser ud til at være korreleret til malignitet (9)

Cystediameter: Cystediameteren er positivt relateret til risiko for malignitet (10,19,22). En stor screeningsundersøgelse af asymptomatiske kvinder, samt en preoperativ evaluering af cyster finder, at det er meget sjældent unilokulære cyster under 5 cm i diameter er maligne (1,40). Osmers et al (1998) finder dog at selv simple cyster over 3 cm i diameter er associeret med en cancerrisiko på

9,6 %. I denne artikel er cystediameteren angivet i relation til malignitetsrisiko: hvis man har en cyste med en diameter på mellem 3 og 4 cm er risikoen for malignitet 4,6 % (3 ud af 65 cyster), og fra 4 - 5 cm er risikoen 12,5 % (2 ud af 16 cyster), så hvis grænsen sættes til 5 cm ville man i følge denne artikel overse 5 maligne cyster ud af 81 (6 %) unilokulære cyster.

Antal kamre: Multilokulære cyster er oftere maligne end unilokulære (1,9,22,40, 68,69). Oftest skelnes kun mellem uni- og multilokulære cyster, hvorfor det er svært at diskriminere mellem benign/malignitetsrate for bilokulære.

Ascites: Ved tilstedeværelse af ascites bør laparoskopi stærkt overvejes, idet 40 % af maligne cyster havde ascites, men benigne cyster kan være ledsaget af ascites (22).

Bilateralitet: Ved bilateralitet stiger risikoen for malignitet med en faktor 2,8 (19).

CA 125

Øvre grænse for normalværdier for CA 125 er < 35 U/ml. Stigende værdier højt i normalområdet (>25 U/ml) kan være suspekte og bør give anledning til en intensiveret kontrol. En *forhøjet CA 125 værdi skal altid konfirmeres ved en ny måling*, dog ved CA 125 > 65 U/ml og tilstedeværende cyste, er denne meget suspekt for at være malign.

Sensitivitet og specificitet af CA 125

CA 125 (> 35 U/ml) alene har en prædiktiv værdi (PPV) for malignitet på 77 - 94 % (7,17,20,26). Ligeledes fandtes sensitiviteten alene for CA 125 hos postmenopausale kvinder at være 78 - 84 % og specificiteten 80 - 92 %. Kun ca. 50 % af stadium I cancere har forhøjet CA 125 (17), mens ved de mere avancerede stadier er sensitiviteten 77 % og specificiteten 80 % (26).

Konklusion

Hos postmenopausale kvinder bør alle ovarietumorer bortset fra de énkamrede ekkofrie cyster med en diameter under 5 cm fjernes. Til monitorering af énkamrede cyster kan anvendes vaginal ultralydskanning og CA-125. Cystepunktur bør kun anvendes, når operation er kontraindiceret.

Gravide kvinder

Incidensen af ovarietumor i graviditeten beskrives meget forskelligt, fra ca 1 pr 230 til 1 pr 2500 graviditeter, afhængig af anvendelse af obstetrisk rutine ultralydsundersøgelse. I Danmark bliver langt de fleste gravide i dag rutinescannet i 2. trimester, hvorfor man må forvente en relativ høj hyppighed af tilfældigt påviste ovariecyster blandt normale gravide.

Incidensen aftager med gestationsalderen; fra ca.8% frem til 16 uger, hvorefter corpus luteum cyster og andre funktionelle cyster gradvis forsvinder, således at der ses et incidensfald til ca 2% efter 34 uger (41). Det angives, at mellem 1,2 og 28% af cysterne torkverer under graviditeten (41,42).

Ovarietumoren er oftest asymptomatisk, men pga symptomer eller malignitetssuspicio opereres omkring 1:1300 i graviditeten (43,44).

Benigne tumorer udgør langt hovedparten, og ca. halvdelen er dermoidtumorer. Omkring 1-6% viser sig at have en malign tumor (43-47).

Vurderinger.

Ultralyd.

Ca. 70-75% er simple cyster og < 5 cm, og de fleste svinder spontant. Større funktionelle cyster synes at vokse frem til 7. gestationsuge, hvorefter de regredierer (48). De øvrige 25% af tumorerne er sammensatte eller simple >5 cm. Af disse vil 3/4 forsvinde (45,49,50). Caspi et al fulgte 49 kvinder med dermoide tumorer < 6 cm, og fandt, at tumorstørrelsen var stationær under graviditeten (51).

Bromley et al fandt ultrasonisk 11% med malignitetssuspicio, hvor af én patient havde en ovariecancer og konkluderer, at ultralyd under graviditeten har samme prædiktive værdier som hos ikke gravide (45).

CA 125.

Adskillige arbejder beskriver forhøjede CA-125 værdier hos gravide med normale ovarier. Serumværdien er især høj i 1. trimester og aftager herefter med gestationsalderen, hvilket indikerer en højere cut off værdi end hos ikke-gravide (52-54).

Behandling

Når indikation for operation contra ekspekterende holdning diskuteres, ligger på den ene side risikoen for at skade graviditeten (spontan abort, føtal død, misdannelser, vandafgang, præmatur fødsel, dystoci) og på den anden side risikoen for maternel komplikation (malignitet, torsion, cysteruptur).

Føtale komplikationer: Risikoen for abort i forbindelse med kirurgi er op mod 100% før 7. uge og er generelt øget i første trimester (55,56).

Akut kirurgi synes at øge risikoen for spontan abort og præmatur fødsel (43,47,56), ligesom laparotomi efter 23. uge synes at øge risikoen for abort og præmatur fødsel (44,46).

Maternelle komplikationer: Risikoen ved akut kirurgi synes at være størst i 1. trimester, at være relateret til tumorstørrelse og at indebære hyppigere exstirpation end ved elektiv kirurgi (47,56). Tumorer < 5-6 cm synes ikke at indebære risiko for akut kirurgi (51,56).

Talrige opgørelser beskriver få eller ingen maternelle eller føtale komplikationer ved laparoskopisk cystefjernelse hos gravide i 9.-17. gestationsuge (57-60).

Finnåls aspiration er ligeledes beskrevet at være stort set komplikationsfrit, men med en recidivfrekvens på 30-50 % (61-63).

Akira et al beskriver peroperative fordele ved CO₂-fri laparoskopisk operation med extracorporal cystectomy sammenlignet med laparotomi (64).

Referencer:

1. Bailey CL, Ueland FR, Land GL, DePriest PD, Gallion HH, Kryscio RJ, van Nagell JR. The malignant potential of small cystic ovarian tumors in women over 50 years of age. *Gyn Oncol* 1998; 69: 3 - 7.
2. Brown DL, Doubilet PM, Miller FH, Frates MC, Laing FC, DiSalvo DN, et al. Benign and malignant ovarian masses: Selection of the most discriminating gray-scale and Doppler sonographic features. *Radiology* 1998;208:103-10.
3. Davies AP, Jacobs I, Woolas R, Fish A, Oram D. The adnexal mass: benign or malignant ? Evaluation of a risk of malignancy index. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:927-31.
4. De Crespigny LC, Robinson H, Davoren RAM, Fortune D. The 'simple ovarian cyst: aspirate or operate ? *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1035-9.
5. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjørstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990;75:263-9.
6. DePriest PD, Varner E, Powell J, Puls L, Higgins R, Shenson D, et al. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: A multi-institutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994;55:174-8.
7. Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, Wojciechowski C, Knapp RC. Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol* 1988;72:659-64.
8. Franchi M, Beretta P, Ghezzi F, Zanaboni F, Goddi A, Salvatore S. Diagnosis of pelvic masses with transabdominal color Doppler, CA 125 and ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:734-9.
9. Granberg S, Wikland M, Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: Criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gyn Oncol* 1989; 35: 139 -44.

10. Granberg S, Norström A, Wikland M. Tumors in the lower pelvis as imaged by vaginal sonography. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 224 - 9.
11. Hagen B, Tingulstad S, Onsrud M, Moen M, Kiserud T, Eik-Nes S, et al. Preoperativ identifisering av malign tilstand blant kvinner med oppfylning i bekkenet. *Tidsskr Nor Lægefor* 1995;115:820-5.
12. Hata K, Akiba S, Hata T, Miyazaki K. A multivariate logistic regression analysis in predicting malignancy for patients with ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 256 - 62.
13. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 922-29.
14. Kroon E, Andolf E. Diagnosis and follow-up of simple ovarian cysts detected by ultrasound in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1995;85:211-4.
15. Lanes SF, Birmann B, Walker AM, Singer S. Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:956-61.
16. Levine D, Gosink BB, Wolf SI, Feldesman MR, Pretorius DH. Simple adnexal cysts: The natural history in postmenopausal women. *Radiology* 1992; 184: 653 - 9.
17. Maggino T, Gadducci A, D'Addario V, Pecorelli S, Lissoni A, Stella M, Romagnolo C, Federghini M, Zucca S, Trio D, Trovó S. Prospective multicenter study on CA 125 in postmenopausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 117 - 23.
18. Malkasian GD, Knapp RC, Lavin PT, Zurawski Jr VR, Podratz KC, Stanhope CR, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: Discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:341-6.
19. Minaretzis D, Tsionou C, Tziotziotis D, Michalas S, Aravantinos D. Ovarian tumors: Prediction of the probability of malignancy by using patient's age and tumor morphologic features with a logistic model. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:140-4.
20. Mogensen O, Mogensen B, Jakobsen A. Tumor-associated trypsin inhibitor and cancer antigen 125 in pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1990;38:170-4.
21. Moran O, Menczer J, Ben-Baruch G, Lipitz S, Goor E. Cytologic examination of ovarian cyst fluid for the distinction between benign and malignant tumors. *Obstet Gynecol* 1993;82:444-6.
22. Osmers RGW, Osmers M, von Maydell B, Kuhn W. Evaluation of ovarian tumors in the postmenopause by transvaginasonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod* 1998; 77: 81 - 8.
23. Osmers RGW, Osmers M, von Maydell B, Wagner B, Kuhn W. Preoperative evaluation of ovarian tumors in the premenopause by transvaginasonography. *Am J Obstet Gyn* 1996;175:428-34.
24. Patsner B, Mann WJ. The value of preoperative serum CA 125 levels in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:873-6.
25. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: Evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70-6.
26. Schutter EMJ, Kenemans P, Sohn C, Kristen P, Crombach G, Westermann R, Möbus V, Kaufmann M, Caffier H, Schmidt-Rhode P, Kreienberg R, Verstraeten RA, Cornillie F. Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound, and serum CA 125 in postmenopausal women with a pelvic mass. *Cancer* 1994; 74: 1398 - 406.
27. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, Nustad K. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA 125, ultrasound findings and the menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br j Obstet Gynecol* 1996; 103: 826 - 31.
28. Valentin L, Sladkevicius P, Marsal K. Limited contribution of Doppler velocimetry to the differential diagnosis of extrauterine pelvic tumors. *Obstet Gynecol* 1994;83:425-33.
29. Vasilev SA, Schlaerth JB, Campeau J, Morrow CP. Serum CA 125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988;71:751-6.
30. Zanetta G, Lissoni A, Torri V, Valle CV, Trio D, Rangoni G, et al. Role of puncture and aspiration in expectant management of simple ovarian cysts: a randomised study. *Br Med J* 1996;313:1110-3.
31. Zurawski VR, Sjøvall K, Schoenfeld DA, Broderick SF, Hall P, Bast Jr. RC, et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels in a normal population, phase I: The specificities of single and serial determinations in testing for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;36:299-305.

32. Alcazar JL, Errasti T, Jurado M. Blood flow in functional cysts and benign ovarian neoplasms in premenopausal women. *J Ultrasound Med* 1997;16:819-24.
33. Holt VL, Daling JR, McKnight B, Moore D, Stergachis A, Weiss NS. Functional ovarian cysts in relation to the use of monophasic and triphasic oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1992;79:529-33.
34. Tabor A. Upublicerede data.
35. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999;
36. Andersen ES, Knudsen A, Rix P, Johansen B. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. *Gynecol Oncol.* 2003 Jul;90 (1):109-
37. Aslam N, Tailor A, Lawton F, Carr J, Savvas M, Jurkovic D. Prospective evaluation of three different models for the pre-operative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107:1347-53.
38. Sasaki H, Oda M, Ohmura M, et al. Follow up of women with simple ovarian cysts detected by transvaginal sonography in the Tokyo metropolitan area. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106:415-20.
39. Chiaffarino F, Parazzinini F, La Vecchia C, Ricci E, Crosignani PG. Oral contraceptive use and benign gynecologic conditions. *Contraception* 1998;57:11-8.
40. Ekerhovd E, Wienerroith H, Staudach A, Granberg S. Preoperative assessment of unilocular adnexal cysts by transvaginal ultrasonography: A comparison between ultrasonographic morphologic imaging and histopathologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:48-54.
41. Hill LM, Connors-Beatty DJ, Nowak A, Tush B. The role of ultrasonography in the detection and management of adnexal masses during the second and third trimesters of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:703-7.
42. Lee 1989
43. Hess LW, Peaceman A, O'Brien WF, Winkel CA, Cruikshank DP, Morrison JC. Adnexal mass occurring with intrauterine pregnancy: report of fifty-four patients requiring laparotomy for definitive management. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1029-34.
44. Whitecar MP, Turner S, Higby MK. Adnexal masses in pregnancy: a review of 130 cases undergoing surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:19-24.
45. Bromley B, Benacerraf B. Adnexal masses during pregnancy: accuracy of sonographic diagnosis and outcome. *J Ultrasound Med* 1997;16:447-52.
46. Usui R, Minakami H, Kosuge S, Iwasaki R, Ohwada M, Sato I. A retrospective survey of clinical, pathologic, and prognostic features of adnexal masses operated on during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2000;26:89-93.
47. Wang PH, Yuan CC, Chao HT, Yu KJ, Tseng JY, Hung JH, Yang ML, Chang SP, Ng HT, Chao KC. Ovarian surgery during pregnancy and puerperium: twelve-year experience at the Veterans General Hospital-Taipei. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998;61:324-31.
48. Kobayashi H, Yoshida A, Kobayashi M, Yamada T. Changes in size of the functional cyst on ultrasonography during early pregnancy. *Am J Perinatol* 1997;14:1-4.
49. Bernhard LM, Klebba PK, Gray DL, Mutch DG. Predictors of persistence of adnexal masses in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:585-9.
50. Thornton JG, Wells M. Ovarian cysts in pregnancy: does ultrasound make traditional management inappropriate? *Obstet Gynecol* 1987;69:717-21.
51. Caspi B, Levi R, Appelman Z, Rabinerson D, Goldman G, Hagay Z. Conservative management of ovarian cystic teratoma during pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:503-5.
52. Kobayashi F, Takashima E, Sagawa N, Mori T, Fujii S. Maternal serum CA125 levels in early intrauterine and tubal pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 1993;252:185-9.
53. Aslam N, Ong C, Woelfer B, Nicolaidis K, Jurkovic D. Serum CA125 at 11-14 weeks of gestation in women with morphologically normal ovaries. *BJOG* 2000;107:689-90.

54. Bon GG, Kenemans P, Verstraeten AA, Go S, Philipi PA, van Kamp GJ, van Geijn HP, van Vugt JM. Maternal serum ca125 and ca15-3 antigen levels in normal and pathological pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:166-72.
55. Soriano D, Yefet Y, Seidman DS, Goldenberg M, Mashiach S, Oelsner G. Laparoscopy versus laparotomy in the management of adnexal masses during pregnancy. *Fertil Steril* 1999;71:955-60.
56. Wang PH, Chao HT, Yuan CC, Lee WL, Chao KC, Ng HT. Ovarian tumors complicating pregnancy. Emergency and elective surgery. *J Reprod Med* 1999;44:279-87.
57. Lachman E, Schienfeld A, Voss E, Gino G, Boldes R, Levine S, Borstien M, Stark M. Pregnancy and laparoscopic surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:347-51.
58. Moore RD, Smith WG. Laparoscopic management of adnexal masses in pregnant women. *J Reprod Med* 1999;44:97-100.
59. Parker WH, Childers JM, Canis M, Phillips DR, Topel H. Laparoscopic management of benign cystic teratomas during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1499-501.
60. Yuen PM, Chang AM. Laparoscopic management of adnexal mass during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:173.
61. Caspi B, Ben-Arie A, Appelman Z, Or Y, Hagay Z. Aspiration of simple pelvic cysts during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2000;49:102-5.
62. Guariglia L, Conte M, Are P, Rosati P. Ultrasound-guided fine needle aspiration of ovarian cysts during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;82:5-9.
63. Platek DN, Henderson CE, Goldberg GL. The management of a persistent adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1236-40.
64. Akira S, Yamanaka A, Ishihara T, Takeshita T, Araki T. Gasless laparoscopic ovarian cystectomy during pregnancy: Comparison with laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:554-7.
65. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176-82.
66. Valentin L. Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Feb;18(1):71-89.
67. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, Van Calster B, Collins WP, Vergote I, Van Huffel S, Valentin L; International Ovarian Tumor Analysis Group. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8794-801.
68. Dorum A, Blom GP, Ekerhovd E, Granberg S. Prevalence and histologic diagnosis of adnexal cysts in postmenopausal women: an autopsy study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(1): 48-54.
69. Valentin L, Ameye L, Testa A, Lécuru F, Bernard JP, Paladini D, Van Huffel S, Timmerman D. Ultrasound characteristics of different types of adnexal malignancies. *Gynecol Oncol*. 2006 Jul;102(1):41-8.
70. Yazbek J, Van Holsbeke C, Daemen A, Holland TK, Testa A, Valentin L, Timmerman D, Jurkovic D. How accurate is ultrasound pattern recognition at predicting the histological diagnosis of an ovarian mass? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Sep 21;30(4):429-430
71. Sladkevicius P, Sokalska A, Testa AC, Timmerman D, van Holsbeke C, Lecuru F, Metzger U, Leone F, Valentin L. Accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Sep 21;30(4):414

72. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;(4):CD006134

Appendiks 1:

RMI (Risk of Malignancy Index) beregning

I. Menopausal status Score:

Alder: ____ år

Menopause: ____ JA (3)

____ NEJ (1)

Hvis tidligere hysterektomi: aktuel alder > 50 år (3)

aktuel alder < 50 år (1)

Samlet score-I: ____1 ____3

II. Ultralydundersøgelse

Point

Unilokulær ____ (0)

> Bilokulær ____ (1)

Solide områder ____ (1)

Bilateral ____ (1)

Excrescenser ____ (1)

Ascites ____ (1)

+ Extra-ovariel sygdom ____ (1)

Samlet score-II

Antal point = 0 / 1 ____1

Antal point \geq 2 ____3

III. Se-CA125*

Se-CA125: værdi _____

RMI = Score-I x Score-II x CA-125 _____ >200 _____ <200

* For at kunne anvende CA-125 værdien i beregningen af RMI, er det nødvendigt at kende laboratoriets analysemetode. Anvendes Statens Serum Instituts analyse (Kryptors Trace teknologi) eller IMX (Abbott), kan værdien anvendes direkte. Ved andre analysemetoder, skal der i nogle tilfælde indsættes en omregningsfaktor.

Det skal understreges at CA-125 værdier under 35 (fra SSI) er normale.

Appendiks 2:

LAPAROSKOPI AF GRAVIDE MED OVARIECYSTE

INDIKATION:

- Mistanke om torsion af cystisk ovarium
- Mistanke om malignitet i cystisk ovarium

TIDSPUNKT I GRAVIDITETEN:

Det optimale tidspunkt for elektiv behandling af ovariecyste under graviditet er fra 16- 23 uger, hvor uterus endnu ikke er så stor.

LAPAROSKOPISK TEKNIK:

- Ingen afvaskning i vagina.
- Ingen klotang i portio.
- Stump adgang med Veress kanyle gennem umbilicus eller indstik under venstre kurvatur.
- Intraabdominalt tryk på 10-12 mm Hg.
- Kun let Trendelenburgs lejring (5%).
- Evt. sidedrejning for bedre at kunne få overblik i den side, hvor cysten ligger.
- Kun bipolar diatermi.
- Undgå manipulation af uterus.
- Som regel hjælpetrokar i flanken i den side, hvor cysten er placeret.

BEHANDLING AF TORSION AF OVARIUM MED CYSTE:

- *Organiske cyster:* Hvis malignitet er lidet sandsynlig, kan ovariet detorkveres og afhængig af det kliniske billede kan vælges
 - a) Operation under graviditeten
 - b) Operation, når graviditeten er afsluttet
- *Simple cyster:* Ovariet detorkveres, og cysten tømmes. Kontrol og evt. operation efter graviditet.
- *Cyster med malignitetsmistanke:* Bør opereres gennem laparotomi, - evt. forudgået af laparoskopi for at styrke den diagnostiske sikkerhed. Laparoskopien kan samtidig give mulighed for at vælge det optimale incisionssted.

BEHANDLING MED TOCOLYTICA:

Rutinemæssig tokolytisk behandling ikke nødvendig.

Hvis der fremkommer veaktivitet kan vælges infusion Bricanyl (5 mg i 500 ml Natriumklorid):

Initialt 60 ml/time, øges med 30 ml/time indtil veophør. Bricanylinfusionen skal trappes ned med 30 ml/time hver ½ time, når der er ønsket effekt. Atosiban er ikke undersøgt i relation til operation. Kan suppleres med supp. Diclon 100 mg dgl. i 2-3 døgn.

REFERENCER:

1. Oelsner G. et al. Long-term follow-up of the twisted ischaemic adnexa managed by detorsion. Fertil Steril. 1993, 60: 976-79.
2. Cohen SB et al. Laparoscopic detorsion allows sparing of the twisted ischaemic adnexa. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1999, 6: 139-143.