

Titel

Håndtering af Ovarie Cyster, opdateret/supplerende guideline 2016 (original 2009)

Forfattere:

Abelone Sakse, Anne Rossel, Dorthe Hartwell, Ervin Kallfa, Hanine Al-Far, Jennifer Lindberg, Malene Meisner Hviid, Poul Bak Thorsen (tovholder), Sine Eeg Petersen & Zakia Yusufpour.

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Konsulenter:

Pernille Tine Jensen, Richard Farlie & Claus Kim Høgdall

COI for konsulenter: Se appendiks 1

Korrespondance:

Poul Bak Thorsen (e-mail Poul_Bak_Thorsen@dadlnet.dk)

Status

Første udkast: Juni 2016

Diskuteret af Hindsgavl dato: 17. september 2016

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato: 18.marts 2017

Guideline skal revideres seneste dato: 2020

Extern review:

Guideline gennemgået af Ulla Breht Knudsen & Kim Toftager-Larsen forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet 17.09.2016.

COI for reviewere: Se appendiks 1

Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommendationer:	side 2
Resume af ikke-reviderede rekommendationer fra guideline 2009:	side 3
Forkortelser:	side 5
Indledning:	side 5
Litteratursøgningsmetode:	side 6
Evidensgradering:	side 6
A. P-piller til behandling af præ- og perimenopausale med ovariecyster:	side 6
B. Ovariecyster hos postmenopausale kvinder:	side 8
C. Adnex modeller til præoperativ vurdering af ovariecyster:	side 9
D. HE4, CA-125, RMI og ROMA hos præ- og postmenopausale kvinder:	side 12
E. Ovariecyster i graviditeten:	side 14
Referencer:	side 19
Appendiks 1: COI for forfattere, konsulenter og reviewere	side 22-36
Appendix 2: Ikke reviderede afsnit af guideline fra 2009	side 37

Resume af kliniske rekommendationer:

A1. Har p-piller en plads i behandling og forebyggelse af funktionelle cyster hos præ- og perimenopausale kvinder?

Kliniske rekommendationer	Styrke
Det anbefales ikke at anvende lav-dosis p-piller til forebyggelse af dannelse af funktionelle ovarie cyster hos præ og perimenopausale kvinder.	C
Det anbefales ikke at anvende kombinerede orale kontraceptiver til behandling af funktionelle ovarie cyster.	A

B1. Hvor stor skal en simpel ovariecyste hos postmenopausale kvinder være før man vælger at operere fremfor konservativ behandling (kontrol med CA-125 og transvaginal-UL)?

B2. Med hvilket interval kan postmenopausale kvinder med simple ovariecyster (<5 cm og RMI <200) følges inden der tages beslutning om de skal opereres eller afsluttes?

Kliniske rekommendationer	Styrke
Simple unilaterale uniloculære ovarie cyster <5cm hos postmenopausale kvinder uden symptomer kan følges med RMI og kræver ikke intervention.	B
Konservativ follow-up hos postmenopausale kvinder omfatter transvaginal ultralyd og RMI beregning (måling af CA-125) hver 4. måned. Patienten kan afsluttes efter et år ved ingen progression eller spontan regression. Dette gælder for cyster op til 5cm og til en vis grad cyster på 5-10cm.	B
Simple ovarie cyster med symptomer eller cyster >10 cm hos postmenopausale kvinder anbefales fjernet laparoskopisk med bilateral salpingo-ooforektomi.	B
NB! Set i et onkologisk perspektiv opfordres på det kraftigste at anvende pose til fjernelse af cysterne for at undgå cystespild og ligeledes ikke at genanvende sug, som har været anvendt til tømning af cysterne.	

C1. Hvordan performer RMI modellen sammenlignet med andre adnex modeller ved præoperativ vurdering af præ- og post-menopausale kvinder?

Kliniske rekommendationer

Evidensen taler til fordel for IOTA modeller ved vurdering af ovarie cyster blandt præmenopausale, mens det er diskutabelt i forhold til postmenopausale kvinder. Det er vurderingen, at det på nuværende tidspunkt ikke er muligt at indføre avanceret UL diagnostik, såsom systematisk beskrivelse af ultralydsforandringerne samt brug af flow, ved den indledende vurdering af en ovarie cyste. Det er et område der bør arbejdes videre med i DSOG-regi således, at man på sigt kan optimere og udbrede kendskabet til IOTA modellerne og få dem i anvendelse.

RMI med cutoff på 200 er forsøgt den anbefalede metode; også set i lyset af den lave prævalens af ovarie cancer i primær sektor samt den høje positive likelihood ratio ved vurdering af modellen. Man kan overveje fremadrettet at bruge IOTA modellerne blandt de præmenopausale i gynækologisk onkologiske centre, da det til en start vil være en overskuelig opgave at starte anvendelsen af modellerne her.

D1. Kan HE4 og CA-125 bidrage til forbedret og differentieret præoperativ diagnostik af ovarie cyster hos præ- og postmenopausale kvinder?

Kliniske rekommendationer

CA-125 er stadig den eneste anbefalede tumormarkør til diagnostisk eller prognostisk indikator for EOC samt for overvågning af tilbagefald efter operation og adjuverende kemoterapi for EOC. Som for

IOTA modellerne (også beskrevet i denne guideline) bør den kliniske anvendelse af HE4 og CA-125 som tumor markører for EOC afprøves på et dansk materiale for at vurdere fordele og ulemper.

E1. Hvordan påvirker kirurgisk behandling overfor observation af ikke symptomgivende ovariecyste hos gravid kvinde risikoen for akut operation senere i graviditeten eller anden graviditets- eller fødselskomplikation?

Kliniske rekommendationer

Styrke

Asymptomatiske ovariecyster fundet ved rutinescanning i 1. trimester kan behandles konservativt og kontrolleres i 14.-16. graviditetsuge, da langt de fleste svinder spontant.	C
Ved komplekse persistente eller voksende processer i ovarier hos gravide må malignitet og dermed kirurgisk intervention overvejes.	C
Asymptomatisk ovariecyste uden malignitetsmisanke efter 16. graviditetsuge kan fortsat behandles konservativt, da risiko for torsion er lille. Rutinemæssig operation er derfor ikke indiceret.	C

E2. Skal tumormarkører bruges i vurdering af malignitetsrisiko hos gravide kvinder med ultrasonisk påvist ovariecyste?

Kliniske rekommendationer

Styrke

CA-125 bør kun bruges med forsigtighed i differentiering mellem benign og malign ovarietumor i graviditeten pga. fysiologisk stigning specielt i første trimester.	C
HE4 kan endnu ikke bruges som tumormarkør hos gravide med ovariecyster.	C

E3. Påvirker valg af operationsmåde, laparoskopi overfor laparotomi, risikoen for graviditets eller fødselskomplikationer hos gravide kvinder, der opereres for ovariecyste?

Kliniske rekommendationer

Styrke

Laparoskopi er førstevælg til kirurgisk behandling af ovarieprocesser hos gravide; også i 3. trimester med det forbehold at intra-abdominal adgang er forbundet med nogen risiko på dette tidspunkt*.	C
---	---

* Ved laparoskopi på gravide bør der anvendes ”åben adgang” ved Hassans teknik og således undgå anvendelse af Verres kanyle.

E4. Skal der rutinemæssigt gives peroperativ tokolyse til gravide kvinder, der opereres for ovariecyste efter 20. graviditetsuge?

Kliniske rekommendationer

Styrke

Der anbefales ikke rutinemæssigt profylaktisk tokolyse, men en individuel vurdering ved operation under graviditet.	E
---	---

Resume af ikke-reviderede rekommendationer fra guideline 2009

<i>Det anbefales at foretage ultralydsundersøgelse af alle ved mistanke om ovariecyster.</i>	A
<i>Ovariecyster håndteres afhængig af anamnese, symptomer, ultralydfund 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 suspekte cyste- se nedenfor. Hvorvidt disse cyste skal opereres vil afhænge af de kliniske omstændigheder.	B
Klinikere uden erfaring i mønstergenkendelse må håndtere cyste efter ultralydsmæssig vurdering af om cysten er suspekt, ikke suspekt og/eller	✓

tilstede værende ascitis. Dette må anvendes af alle i tvivlstilfælde, eller man kan evt. henvise til klinikere med erfaring i mønsterenkendelse til vurdering.	
<i>Cysten rubriceres som suspekt eller ikke suspekt:</i> <i>Ikke suspekt cyste:</i> Uniloculær cyste uden solide partier eller exkrescenser.	B
<i>Suspekt cyste:</i> ≥ 2 kamre, cystisk-solid eller solid, indeholdende exkrescenser, og ved samtidig cyste/tumor på modsidige ovarium.	
<i>Ascites:</i> Der findes ikke nogen strikte definition på ascites. En væskelomme i fossa Douglassi 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 omfang, samt hvor operationen skal foregå (centralt / decentralt).</i>	B
<i>RMI (Risk of Malignancy Index):</i> beregnes ved at gange menopausestatus (værdi 1-3), ultralydsscore (værdi 1-3) og CA-125 værdi (se også appendix 1).	B
RMI: I. Menopausal status Score: Menopause: JA (3) , NEJ (1) Hvis tidligere hysterektomi: aktuel alder > 50 år (3) aktuel alder < 50 år (1) Samlet score I: 1 eller 3	
II. Ultralydundersøgelse Point: Uniloculær(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 Samlet score II: 1 el 3	
III. Se-CA125* Se-CA125: værdi * 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.	
Præmenopausale kvinder.	
Det anbefales at foretage ultralydkontrol hos alle og måle CA-125 hos kvinder med suspekte cyste, solide tumorer og ikke-suspekte cyste > 4 cm. (CA-125 måles dog ikke ved typisk endometriom-ultralydsmønster bedømt af erfaren kliniker)	B-C
Suspekte cyste og solide tumorer fjernes kirurgisk. Disse tumorer må, indtil der foreligger en histologisk diagnose, betragtes som maligne, og peroperativ cysteruptur bør undgås.	A
Ikke suspekt cyste med en diameter: <ul style="list-style-type: none"> • < 4 cm: afsluttes. • 4-7 cm: måling af CA 125 efterfulgt af en fornyet UL 3 måneder senere. 90% af cysterne vil da være regredieret. Cysten fjernes, såfremt den ikke regredierer. Patienten kan følges i op til ét år før operation tilbydes. > 7 cm: laparoskopisk/tomi forudgået af CA 125 måling.	B
CA 125: CA 125 er ofte forhøjet hos kvinder med endometriose. Ved let forhøjet CA 125 og ultralydsmønster som erfaren kliniker indenfor mønsterenkendelse finder foreneligt med endometriosecyste, samt anamnese der svarer dertil, kan man overveje at følge kvinden med tæt kontrol (blodprøve og ultralydsundersøgelse ved erfaren kliniker). Ved mindste tvivl, eller stigende/ forhøjet CA 125 må kvinden opereres på relevant hospital afhængig af RMI-tallet.	B-C

CA-125-værdi på	
<ul style="list-style-type: none"> • 35-50 U/ml: ny måling 3 måneder senere. Såfremt CA 125 normaliseres (< 35 U/ml), er yderligere kontrol ikke nødvendig, hvis scanningen er normal. <p>Ved uændrede eller stigende CA 125 værdier og tilstede værelse af cyste, må operation overvejes.</p> <p>>50 U/ml ved to på hinanden følgende målinger: ved tilstede værelse af cyste uanset størrelse og morfologi: operation (undtagelse kan i være endometriomer, se ovenfor).</p>	

Forkortelser:

BRCA-1	"Breast cancer type 1 susceptibility protein"
CA-125	CancerAntigen 125
DGCG	Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe
EOC	Epithelial kræft i æggestokkene
HE4	Human Epididymis protein 4
IOTA	"International Tumor Ovarian Analysis"
LR+	Positiv "likelihood ratio"
LR1	"Logistic Regression" model 1
OC	"Oral contraceptives"
RCOG	"Royal College of Obstetricians and Gynaecologists"
RCT	"Randomized Controlled Trial"
RMI	"Risk of Malignancy Index"
ROMA	"Risk of Ovarian Malignancy Algorithm"
SAGES	"Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons"

Indledning:

Baggrund:

Forekomsten af ovarie-cyster er behæftet med en vis usikkerhed. Der findes enkelte prospektive cohorte studier, som har søgt at klarlægge prævalens og incidens af simple ovariecyster hos post-menopausale kvinder; f.eks. Greenlee et al. 2010 (asymptomatiske kvinder 55-74 år i perioden 1993-2001), som i en population af 15.735 fandt en prævalens på 14,1% og en incidens på 64,9/1.000 personår (omregnet fra artiklens data §) [1] for simple ovariecyster, mens incidens for solide ovarielle udfyldninger og komplekse cyster var henholdsvis 4,3/1.000 personår (§) og 7,7/1.000 personår (§). Fireoghalvtreds procent (54%) af de simple cyster havde forsatt cyster det efterfølgende år, 32% svandt spontant og 8% havde udviklet 2 eller 3 cyster. I studiet fandt man, at 6% af de simple cyster udviklede sig til solide udfyldninger eller komplekse cyster over det følgende år. Lignende prævelens er fundet i et norsk post-mortem studie af Dørum et al. 2005 [2].

Tilsvarende studier på præmenopausale kvinder er på selekterede populationer og ikke så velegnede til forekomst-estimater. Mindre skandinaviske studier, deriblandt Borgfeldt et al. 1999 [3] og Christensen et al. 2002 [4], beskriver prævalens på 6,6-6,8% på relativ små populationer (335 kvinder i aldersgruppen 25-40 år og 428 i aldersgruppen 14-45 år). Ved 3 mdr. "follow-up" kunne henholdsvis 82% og 65% af cysterne ikke genfindes.

Allerede ved gennemgangen af disse relative simple studier til vurdering af forekomsten af benigne ovarie cyster, så er udfordringerne åbenbare; a) definitioner på de abnorme fund, b) variationer i studie-designs c) selektionsproblemer ved sammenligning med ikke-skandinaviske studier med andre typer sundhedssystemer d) m.fl. Helt afgørende for undersøgelse for benigne ovariecyster er, hvornår kvinderne skal følges op, hvem der skal opereres og hvem der skal henvises til onkologisk udredning.

Denne guideline relaterer sig hovedsagelig til følgende overskrifter i forhold til benigne ovariecyster (ikke endometriomer); anvendelse af p-pillere i behandlingen, opfølgning på postmenopausale kvinder, vurdering af alternativer til RMI-modellen, CA-125 i forhold til supplerende HE4 måling (ROMA) og graviditet.

Guidelinien skal ses som et supplement til tidligere guideline fra 2009, www.dsog.dk

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.

Ikke benigne ovarietumorer: Ovariecancer og borderline tumorer.

Afgrænsning af emnet:

Guidelinien omhandler håndtering af formodede benigne ovariecyster uden familiær disposition til ovarie- eller mamma-cancer. Denne guideline omfatter ikke endometriose-cyster (endometriomer). 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.

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 31. juli 2016

Databaser der er søgt i: Pubmed, Medline, Embase, Cochrane og nationale guidelines.

Søgetermer: Ovarian cyst, ovarian cysts, ovarian mass, ovary cyst, ovary cysts, ovary mass, adnexal cyst, adnexal cysts, adnexal mass, pelvic cyst, pelvic cysts, pelvic mass in combination with human, female, and English language.

Tidsperiode: - januar 2016, opdateret april 2016 og igen juli 2016.

Sprgområde: Engelsk eller hvor engelsk version er tilgængelig.

Evidensgradering:

Der er anvendt AGREE-II for eksisterende guidelines, AMSTAR for systematiske reviews samt OXFORD for evidensgraderingen og samme for summering af de kliniske rekommandationer.

A. P-pillers plads i behandling og forebyggelse af funktionelle cyster hos præ- og perimenopausale kvinder.

Problemstilling:

Har p-pillere en plads i behandling og forebyggelse af funktionelle cyster hos præ- og perimenopausale kvinder?

- P præ- og perimenopausale kvinder
- I behandling med p-pillere
- C sammenlignet med ingen hormonbehandling hos samme population
- O er der større grad af regression af ovariecysterne ved interventionen?

Evidens:

Traditionelt set har orale kontraceptiver (OC) spillet en rolle i forebyggelsen af funktionelle ovariecyster hos præ- og perimenopausale kvinder. Hvor man ved de tidligere højdosis p-piller så en tendens til nedsat risiko for at udvikle funktionelle cyster er denne sammenhæng med de nyere lavdosis p-piller noget mere usikker [5, 6]. Flere studier har undersøgt sammenhængen mellem lav-dosis orale kontraceptiva og incidensen af funktionelle ovariecyster. Hvor flere studier finder nedsat risiko for dannelsen af funktionelle cyster [4, 7-9] genfinder andre studier ikke denne sammenhæng [10-13]. Ved gennemgang af litteraturen om dette emne skal det nævnes, at kvaliteten af studierne ikke er optimal, at referencer ikke bruges hensigtsmæssigt, og at studierne ofte ikke er sammenlignelige grundet forskelle i ethinylestradiol-dosis samt gestagenpræparater.

I forhold til behandling af funktionelle ovariecyster synes p-piller ikke at have en plads. Et Cochrane Review fra 2014 har sammenlignet otte randomiserede kontrollerede studier fra fire lande. Studierne inkluderede i alt 686 kvinder. Behandling med kombinerede OC viste ikke hurtigere regression af ovariecysterne [14].

Man anbefaler ”watchfull waiting” da langt de fleste cyster regredierer spontant over 2-3 cykli. Ved persistenter eller symptomgivende cyster bør kirurgisk behandling overvejes [14].

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er divergerende fund i litteraturen vedrørende brug af lav-dosis p-piller som forebyggelse af funktionelle ovariecyster hos præ- og perimenopausale kvinder.	2c
Behandling med kombinerede orale kontraceptiver øger ikke regression af funktionelle ovarie cyster.	1a

Kliniske rekommendationer

Styrke

Det anbefales ikke at anvende lav-dosis p-piller til forebyggelse af dannelsen af funktionelle ovarie cyster hos præ og perimenopausale kvinder.	C
Det anbefales ikke at anvende kombinerede orale kontraceptiver til behandling af funktionelle ovarie cyster.	A

Implementering:

Anbefales formidlet til relevant fagpersonale ved direkte henvendelse.

Monitorering:

Prospektiv monitorering af implementering og forløb af disse rekommendationer ville være at foretrække. Evt. kunne overvejes at anvende et retrospektivt spørgeskema til praktiserende læger og praktiserende gynækologer 2 år efter implementering mhp. deres anvendelse af rekommendationerne.

Kodning:

Ikke relevant.

B. Ovarie cyster hos postmenopausale kvinder.

Problemstillinger:

Hvor stor skal en simpel ovariecyste hos postmenopausale kvinder være før man vælger at operere fremfor konservativ behandling (kontrol med CA-125 og transvaginal-UL)?

P postmenopausale kvinder med simpel ovariecyste.

I kirurgi

- C kontrolforløb
- O risiko for cancer, risiko for torkvering

Med hvilket interval kan postmenopausale kvinder med simple ovariecyster (<5 cm og RMI <200) følges inden der tages beslutning om de skal opereres eller afsluttes?

- P postmenopausale kvinder med simpel ovariecyste (< 5 cm og RMI <200).
- I kontrol efter 6 måneder, afsluttes herefter
- C kontrol hver 3 måned, afsluttes efter 1 år
- O risiko for cancer

Evidens:

Litteraturen på området består overvejende af reviews baseret på prospektive cohorte studier.

Studierne fremlægger en bred enighed om at simple unilokulære, unilaterale cyste hos postmenopausale kvinder under 5 cm er godartede uden øget forekomst af cancer [15-22]. På baggrund af dette fastsættes grænsen for benigne cyste op til 5 cm i et plan ved transvaginal ultralyd. Risiko for udvikling af ovariecancer hos postmenopausale kvinder med simple cyste ligger omkring 0,4 %, hvilket svarer til risikoen blandt baggrundsbefolkningen [1]. Selv cyste op mod 10 cm må for størstedelens vedkommende betragtes som godartede så længe der er fravær af symptomer og RMI under 200 [16]. Det anbefales, at cystene bliver fulgt med 4 måneders mellemrum gennem ét år og herefter afsluttes, forudsat der er fravær af symptomer, ingen progression og RMI under 200 [20, 22]. Progression skal opfattes som stigning i CA-125 og dermed RMI og ligeledes voksende cyste ved på hinanden følgende kontroller og bør selvfølgelig give anledning til nærmere overvejelser om cysten bør fjernes selv ved fravær af symptomer. Det skal dog også pointeres at variationskoefficienten på CA-125 målinger er 6% [23], så enhver CA-125 stigning på mindre end 6% i forhold til tidligere bør tages med forbehold. CA-125 målingen kan med fordel gentages i tvivlstilfælde og indenfor 1 måned og under ovennævnte forudsætninger med RMI under 200 og fravær af symptomer.

Operativ fjernelse omfatter bilateral salpingo-ooforektomi og dette tilbydes til kvinder med symptomer uanset størrelsen af cysten (nedre grænse må anses for at være 1cm jf. seneste RCOG guideline [22]) samt cyste ≥ 10 cm [16, 20, 22]. Ved simple cyste mellem ≥ 5 og < 10 cm kan klinikeren, i samråd med patienten, tage stilling til interventionen, herunder konservativ follow-up eller operation [16, 24].

Resume af evidens

Evidensgrad

Risikoen for udvikling af ovarie cancer for simple unilaterale unilokulære cyste <5cm hos postmenopausale kvinder er ikke øget i forhold til baggrundsbefolkningen.	2a
Konservativ follow-up kan anbefales til postmenopausale kvinder med simple ovarie cyste <5cm, uden symptomer og RMI under 200.	2b
Cyste på 5-10cm kan i vid udstrækning følges i lignende regime, men med forbehold og bør fjernes ved mindste symptomer.	2a
Simple ovarie cyste med symptomer eller cyste ≥ 10 cm bør fjernes hos postmenopausale kvinder laparoskopisk med bilateral salpingo-ooforektomi.	2a

Kliniske rekommendationer

Styrke

Simple unilaterale unilokulære ovarie cyste <5cm hos postmenopausale kvinder uden symptomer kan følges med RMI og kræver ikke intervention.	B
Konservativ follow-up hos postmenopausale kvinder omfatter transvaginal ultralyd og RMI beregning (måling af CA 125) hver 4. måned. Patienten kan afsluttes efter et år ved ingen progression eller spontan regression. Dette gælder for cyste op til 5cm og til en vis grad cyste på 5-10cm.	B
Simple ovarie cyste med symptomer eller cyste ≥ 10 cm hos postmenopausale kvinder anbefales fjernet laparoskopisk med bilateral salpingo-ooforektomi.	B

NB! Set i et onkologisk perspektiv opfordres på det kraftigste at anvende pose til fjernelse af cysterne for at undgå cystespild og ligeledes ikke at genanvende sug, som har været anvendt til tømning af cysterne.

Implementering:

Anbefales formidlet til relevant fagpersonale ved direkte henvendelse.

Monitorering:

Prospektiv monitorering af implementering og forløb af disse rekommendationer ville være at foretrække. Evt. kunne overvejes at anvende et retrospektivt spørgeskema til praktiserende læger og praktiserende gynækologer 2 år efter implementering mhp. deres anvendelse af rekommendationerne.

Kodning:

Ikke relevant.

C. Performance af RMI modellen sammenlignet med andre adnex modeller ved præoperativ vurdering af ovariecyster.

Problemstilling:

Hvordan performer RMI modellen sammenlignet med andre adnex modeller ved præoperativ vurdering af ovariecyster hos præ- og post-menopausale kvinder?

- P præmenopausale med cyste
- I sammenligne RMI med ROMA og IOTA (trials LR1+LR2)
- R operation
 - Er der andre modeller der kan erstatte RMI?
 - Konsekvens af falsk positive
 - Konsekvens af falsk negative
 - Risiko for overdiagnostik
- O outcomes
 - Sensitivitet
 - Specificitet
 - PPV
 - NPV
 - Diagnostisk OR

Evidens:

Ligesom i Danmark anbefaler man RMI-beregning ved risikovurdering af ovarie cyster i flere andre lande eksempelvis, England (RCOG guideline 2011) [25]. Modellen blev publiceret første gang i 1990 og baserer sig på menopausestatus, CA-125 samt ultralydsfund, der scores ved fund af multicystisk proces, solide partier, ascites og/eller bilaterale forandringer. Siden RMI er der udviklet en lang række andre modeller, der på forskellig vis forholder sig til at skelne mellem maligne og benigne forandringer. I de seneste 15 år har International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group stået bag en række modeller, der forholder sig forskelligt til at kunne skelne mellem disse forandringer.

Der er nogen evidens for en anbefaling af IOTA modellerne LR1 eller LR2 fremfor RMI beregning ved vurdering af ovariecyster hos præmenopausale og matcher RMI for postmenopausale [26-29].

Disse 2 modeller vurderer henholdsvis disposition til ovarie cancer, brug af hormon terapi, alder, diameter af cysten, ascites, +/- flow i ekskresenser, +/- solid tumor, max. diameter af største solide komponent, irregulære cystevægge, +/- slagskygger, "color score" af flow forhold i cysten for LR1 og alder, +/- ascites, +/- flow i ekskresens, maximum diameter af største solide komponent, irregulære cyste vægge, +/- slagskygger for LR2.

Kajser et al. (2014) viser i en stor metaanalyse at henholdsvis sensitivitet og specificitet i ROMA studier ligger lavere end de pooled estimater for IOTA LR2 [27]. Den positive likelihood ratio (LR+) for RMI er høj; 12,7 sammenlignet med IOTA (LR1) 6,8 og disse tal taler for at RMI performer godt blandt patienter med sygdom sammenlignet med IOTA modellen. Samtidig er IOTA-modellen bedre end RMI-modellen blandt patienter uden sygdom [29]. NICE guideline fra 2011 fremhæver kvaliteten ved IOTA modellerne fremfor RMI ved vurdering af ovarie cyster blandt præmenopausale, idet man i disse modeller undlader at benytte CA-125 måling, der blandt de præmenopausale ofte er forhøjet af andre årsager.

Præmenopausale: IOTA LR1/LR2 modellerne er bedre end RMI modellen til risiko-vurdering af ovariecyster blandt præmenopausale. Dette er understreget i RCOG guideline 2011 [25] og vist i et større valideringsstudie [27].

Postmenopausale: Sammenlignes IOTA LR1/LR2 med RMI ses jævnbyrdig performance ved sammenligning af sensitivitet og specificitet, dog er RMI modellen noget bedre til at vurdere maligne cyster som sikkert maligne; det vil sige højere sensitivitet [27]. Nylig RCOG guideline 2016 støtter disse fund [22].

Eksempelvis med sammenligning af RMI med LR1 og LR2:

Model	Cutoff	Sensitivitet	Specificitet	LR+	LR-
RMI Jacobs	200	67	95	12,7	0,34
LR1	0,10	92	87	6,8	0,09
LR2	0,10	92	86	6,4	0,10

Van Holsbeke et al. (2012) [29].

Det skal understeges, at alle publikationerne sammenligner en risikovurdering ved hjælp af en given model med det umiddelbare resultat ved histologi efter operation. Dette er en svaghed ved alle studier, fordi vi som klinikere anvender modellen til dels at vurdere operationsindikationen og dels til at vurdere den langsigtede risiko ved at lade cysten være.

Sluttelig skal det pointeres, at mens anvendelse af RMI er meget enkel, så kræver anvendelse af IOTA modellerne kompetencer indenfor UL og doppler samt tilgængelighed til skannere med disse kapaciteter.

Resume af evidens

Evidensgrad

IOTA modellerne LR1 eller LR2 er at foretrække fremfor RMI beregning ved vurdering af ovariecyster blandt præmenopausale.

Ib

Kliniske rekommendationer

Evidensen taler til fordel for IOTA modeller ved vurdering af ovarie cyster blandt præmenopausale, mens det er diskutabelt i forhold til postmenopausale kvinder. Det er vurderingen, at det på nuværende tidspunkt ikke er muligt at indføre avanceret UL diagnostik, såsom systematisk beskrivelse af ultralydsforandringene samt brug af flow, ved den indledende vurdering af en ovarie cyste. Det er et

område, der bør arbejdes videre med i DSOG-regi således, at man på sigt kan optimere og udbrede kendskabet til IOTA modellerne og få dem i anvendelse [30].

RMI med cutoff på 200 er forsøgt den anbefalede metode; også set i lyset af den lave prævalens af ovarie cancer i primær sektor samt den høje positive likelihood ratio ved vurdering af modellen. Man kan overveje fremadrettet at bruge IOTA modellerne blandt de præmenopausale i gynækologisk onkologiske centre, da det til en start vil være en overskuelig opgave at starte anvendelsen af modellerne her.

På www.iotagroup.org findes adgang til en adnex model, der er gratis, og LR1 og LR2 der er forbundet med et gebyr at downloade (kan også fås som app). Det er således muligt at afprøve modellerne.

Implementering:

Anvendelse af IOTA modeller på højt specialiserede afdelinger med henblik at vurdere deres performance på en dansk population og sammenlignet med eksisterende udredning (RMI). Et prospektivt studie ville være en god løsning. Se også ovenfor.

Monitorering:

Ikke relevant.

Kodning:

Ikke relevant.

D. HE4, CA-125, RMI og ROMA hos præ- og postmenopausale kvinder.

Problemstilling:

Kan HE4 og CA-125 bidrage til forbedret og differentieret præoperativ diagnostik af ovarie cyster hos præ- og postmenopausale kvinder?

- P præ/post menopausale kvinder med ovarie cyster
- I måling af HE4 og CA-125 (ROMA)
- C maligne ovarie cyster
- O sensitivitet og specificitet

Evidens:

Humant epididymis protein 4 (HE4) er en relativ ny biomarkør for kræft i æggestokkene. Anvendelse af HE4 sammen med Cancer Antigen 125 (CA-125) i Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) kan måske forbedre vores diagnostiske metode til at vurdere risikoen for at have epithelial kræft i æggestokkene (EOC) hos kvinder med tumorer i det lille bækken sammenlignet med traditionel Risk of Malignancy Index (RMI). Se også ovenfor under overskriften ”C” i denne guideline.

CA-125 er stadig den mest anvendte tumormarkør som en diagnostisk indikator for ovarie cyster [31, 32]. Den største ulempe ved CA-125 er relativ lav specificitet, da markøren ofte er forhøjet (over 95%-percentilen) blandt kvinder med benigne cyster [33]. CA-125 ses også forhøjet blandt kvinder med f.eks. endometriose (se også DSOG guideline for Endometriose; Diagnostik af peritoneal og dyb infiltrerende endometriose 2013). CA-125 måles kan bl.a. måles med

Sandwich Elektrochemiluminescens-immunoassay og har en variations-koefficient (max.) på 6% [23].

De amerikanske, britiske og australske guidelines anbefaler ikke anvendelse af HE4 og ROMA i vurderingen af risikoen for kræft i æggestokkene [15, 20-22, 25]. Måling af HE4 alene er svær at tolke, og dens anvendelighed i det kliniske miljø er under revision. HE4 anvendes for øjeblikket i USA til overvågning af recidiv eller progression af EOC [33]. HE4 kan have falsk forhøjede værdier hos patienter med nedsat nyrefunktion, og kan derfor være forhøjet hos patienter med endometriekancer, primær levercancer og ikke-småcellet lungecancer [34]; hvilket dog også gør sig gældende for CA-125 [35].

I et nyligt gennemført review af litteraturen (41 artikler kunne inkluderes i den endelige vurdering), som sammenlignede CA-125, HE4 og ROMA fandtes median sensitiviteten for CA-125 bedre end for HE4 (77,3 vs. 75,9) i diagnosticeringen af EOC, mens median specificiteten for HE4 var bedre end for CA-125 (91,5 vs. 81,0). Samlet, var median sensitivitet og specificitet for ROMA ved diagnosticeringen af EOC 86,0 og 86,8, mens sensitivitet og specificitet hos præmenopausale kvinder var 79,9 og 87,1, og sensitivitet og specificitet hos postmenopausale kvinder var 88,3 og 87,3 [36]. Disse fund støttes også af andre, deriblandt Karlsen et al. 2012 m.fl. [33, 37-45].

Resume af evidens

Evidensgrad

HE4 er en lovende biomarkør for kræft i æggestokkene.	Ia
Anvendelse af HE4 sammen med CA-125 i ROMA kan forbedre vores diagnostiske metode til at vurdere risikoen for kræft i æggestokkene hos kvinder med tumorer i det lille bækken.	Ia

Kliniske rekommandationer

CA-125 er stadig den eneste anbefalede tumormarkør til diagnostisk eller prognostisk indikator for EOC samt for overvågning af tilbagefald efter operation og adjuverende kemoterapi for EOC. Som for IOTA modellerne (se også ovenfor under overskriften "C" i denne guideline) bør den kliniske anvendelse af HE4 og CA-125 som tumor markører for EOC afprøves på et dansk materiale for at vurdere fordele og ulemper.

Fra Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG): "Ovariecancerarbejdsgruppen under DGCG har 7. oktober 2011 gennemgået den eksisterende litteratur omkring HE4 og ROMA og ikke fundet, at denne algoritme er en overbevisende god metode til at skelne mellem benigne og maligne tumorer i det lille bækken. Efter en aktuel opdatering, mener ovariecancer-gruppen stadig, at ROMA ikke kan anbefales på nuværende tidspunkt ud fra de foreliggende undersøgelsesresultater. ROMA er således ikke bedre end RMI til dette formål, og at RMI bør derfor fortsat være den metode, patienterne vurderes på med henblik på visitering til relevant behandlingssted." [46]

Implementering:

Anvendelse af HE4 og CA-125 på højt specialiserede afdelinger med henblik at vurdere deres performance på en dansk population og sammenlignet med eksisterende udredning (RMI). Se ovenfor.

Monitorering:

Ikke relevant.

Kodning:

Ikke relevant.

E. Ovarie cyster i graviditeten

Indledning:

Ved introduktionen af rutinemæssig nakkefoldsscanning tidligt i graviditeten diagnostieres ovariecyster i graviditeten hyppigere end tidligere. Før stillede man oftest først diagnosen når kvinden havde symptomer som smerter eller palpable udfyldninger. Det var derfor ofte nødvendigt at behandle for at afhjælpe generne. Nu findes mange cyster tilfældigt i 1. trimester og giver ingen eller kun diskrete symptomer. Der er derfor vigtigt at have retningslinjer for at håndtere disse fund og kunne selektere mellem de kvinder, som har behov for aktiv behandling herunder kirurgi og dem, der kan behandles konservativt. Når kirurgi er indiceret rejser spørgsmålet sig om, hvornår og hvordan den optimale behandling skal foretages.

Problemstilling:

Hvordan påvirker kirurgisk behandling overfor observation af ikke symptomgivende ovariecyste hos gravid kvinde risikoen for akut operation senere i graviditeten eller anden graviditets- eller fødselskomplikation?

- P gravid kvinde med ikke symptomgivende og ultrasonisk påvist ovariecyste
- I operation
- C observation
- O risiko for senere symptomer, akut operation eller anden graviditets/fødselskomplikation

Evidens:

Der findes ingen randomiserede prospektive undersøgelser, der sammenligner kirurgisk intervention med ekspekterende behandling af ikke symptomgivende ovariecyster under graviditet. Der findes kun retrospektive opgørelser og enkelte prospektive serier. Adneks processer er rapporteret til at forekomme hos 0,05-2,4 % blandt gravide kvinder [47], men i et studie er processer >3 cm fundet hos 5,3% ved rutinemæssig ultralydsscanning i 1. trimester [48]. I fire prospektive studier med tilsammen 380 gravide, der primært omhandler konservativ behandling af ovarieprocesser (medmindre der var betydelig malignitetsmistrus, eller patienten var akut behandlingskrævende af anden grund f.eks. smerter) viste at 69,4 % svandt spontant, 11,4% blev opereret under graviditeten og resten blev behandlet efter fødslen [49]. Det vil sige, at op mod 90% kræver ikke intervention i graviditeten. Cyster efter 16. graviditetsuge er sjældent funktionelle [50]. Blandt disse er dermoidcyster og borderline tumorer de hyppigste.

Totalt er forekomsten af maligne cyster hos gravide 4-8/100.000. Blandt gravide med påviste komplekse cyster (definereret som multiloculær, med septae, cystisk/solide områder, papillifære projektioner eller dårligt afgrænset) er malignitet rapporteret i 6-9%, mens den er <1% hos gravide kvinder med simple cyster [47, 51].

Adneks torsion forekommer hos ca. 1% af gravide kvinder [52], men er rapporteret højere blandt gravide med symptomgivende adneks processer [51]. Risiko for torsion er i nogle studier fundet højest i 1. trimester, mens andre har fundet, at flest gravide kvinder, der opereres for torkveret ovarium opereres i andet trimester mellem 15.-17. graviditetsuge. Torsion i 3. trimester er sjældnere.

Risikofaktorer for torsion er hovedsagelig fertilitetsbehandling og cyster >6-8 cm [48, 51].

Kun enkelte har adresseret forskellen på henholdsvis akut og elektiv kirurgi. Risiko for abort ved akut operation er rapporteret lidt højere end ved elektiv kirurgi, men data er inkonklusive da tidspunktet for operation også synes at spille en rolle i forhold til risiko for spontan abort [47]. Der er ikke fundet sikre forskelle i forekomsten af præterm fødsel.

Resume af evidens	Evidensgrad
De fleste cyster der findes tilfældigt i 1. trimester er funktionelle og svinder spontant.	4
Ved komplekse cyster (efter gældende ultralydkriterier) efter 16. graviditetsuge er der risiko for malignitet hos 6-9%.	4
Der synes ikke at være større risiko forbundet med en akut operation under graviditet i forhold til elektiv operation.	4

Kliniske rekommandationer	Styrke
Asymptomatiske ovariecyster fundet ved rutinescanning i 1. trimester kan behandles konservativt og kontrolleres i 14.-16. graviditetsuge, da langt de fleste svinder spontant.	C
Ved komplekse persistende eller voksende processer i ovarier hos gravide må malignitet og dermed kirurgisk intervention overvejes.	C
Asymptomatisk ovariecyste uden malignitetsmistanke efter 16. graviditetsuge kan forsæt behandles konservativt, da risiko for torsion er lille. Rutinemæssig operation er derfor ikke indiceret.	C

Problemstilling:

Skal tumormarkører bruges i vurdering af malignitetsrisiko hos gravide kvinder med ultrasonisk påvist ovariecyste?

- P gravide kvinder med ultrasonisk påvist ovariecyste
- I CA-125 eller andre tumormarkører
- C ultralyd alene
- O risiko for malignitet

Evidens:

Der er ingen RCT i litteraturen, der har sammenlignet tumormarkørers evne til at prædiktere malignitet i forhold til ultralyd hos gravide kvinder. Derfor er dette baseret på observationelle studier og reviews. Der er i litteraturen enighed om, at CA-125 (se yderligere vedr. CA-125 under overskriften ”D” i denne guideline) har lav specifikitet i forhold til at differentiere mellem benign og malign tumor hos gravide med ovariecyster. CA-125 niveauet stiger under graviditeten, specielt i første trimester, og skal derfor bruges med omtanke [53]. CA-125 kan måske bruges som markør for malignitet efter 15. graviditetsuge, hvis den er kraftigt forhøjet i graviditeten (1.000-10.000). HE4 (se yderligere vedr. CA-125 under ”D” i denne guideline) kan måske bruges og mens anvendelsen af OVA-1 algoritmen (CA-125, transthyretin (præalbumin), apolipoprotein A1, beta2 microglobulin og transferrin i kombination) aldrig har været testet i graviditeten [54]. Leiserowitz et al. (2006) noterer, at man måske kan bruge CA-125 som udgangs-værdi, hvis den tages præoperativt ved mistanke om malignitet [55].

I et case-kontrol studie, som undersøger sammenhængen mellem graviditet og serumkoncentrationen af CA-125 og HE4 værdier, påvistes statistisk signifikant stigning i CA-125 i 1. og 2. trimester, mens HE4 koncentrations stigningen ikke var statistisk signifikant under graviditet [56]. Studiet er dog meget lille, så konklusionen er, at der kræves flere studier, før HE4 eventuelt kan bruges som tumormarkør hos gravide kvinder med ovariecyster.

Resume af evidens	Evidensgrad
CA-125 stiger under graviditeten, og skal derfor bruges med forsigtighed.	4
CA-125 kan måske bruges som præoperativ udgangsværdi ved mistanke om malignitet.	4

Der kræves yderligere studier af HE4 som tumormarkør hos gravide med ovariecyster.

4

Kliniske rekommandationer

Styrke

CA-125 bør kun bruges med forsigtighed i differentiering mellem benign og malign ovarietumor i graviditeten pga. fysiologisk stigning specielt i første trimester.	C
HE4 kan endnu ikke bruges som tumormarkør hos gravide med ovariecyster.	C

Problemstilling:

Påvirker valg af operationsmåde, laparoskopi overfor laparotomi, risikoen for graviditets eller fødselskomplikationer hos gravide kvinder, der opereres for ovariecyste?

- P gravide kvinder opereret for ovariecyster
- I laparoskopisk operation
- C laparotomi
- O graviditets og fødselsoutcome

Evidens:

Der findes ingen randomiserede prospektive undersøgelser der sammenligner laparoskopi med laparotomi i graviditeten [57]. De publicerede data baserer sig på retrospektive opgørelser og kun få har sammenlignet operationsmetode [47, 49]. Laparoskopisk operation er fundet sikker hos gravide i mange opgørelser og med de samme fordele som gælder for ikke gravide med hensyn til indlæggelsestid, blødning mm. selvom langtidsprognosen hos børnene ikke er sufficient undersøgt [58]. I en retrospektiv opgørelse af laparoskopisk kirurgi i henholdsvis 1. og 2.-3. trimester (optil 32. graviditetsuge) påvistes ingen forskel i operationskomplikationer og graviditets udfald i relation til operationstidspunkt i graviditeten [59]. I en nyere oversigtsartikel syntes laparotomi at være forbundet med større risiko for præterme veer, dog uden tilsyneladende statistisk signifikant forekomst af flere spontane aborter og præterme fødsler blandt kvinder, der blev laparotomeret [47].

Der har været bekymring for, at det intraabdominale tryk i forbindelse med laparoskopi kunne påvirke det uterine flow i negativ retning. Candiani et al. (2012) målte flow i arteria umbilicalis (pulsatility index), arteria uterina (resistance index) samt fosterhjerteaktion hos 9 gravide kvinder, der gennemgik laparoskopisk operation for ovariecyster/tumorer i 11.-15. graviditetsuge. Intraperitonealt tryk var op til 12 mmHg. Begge flowmålinger forholdt sig konstant under hele operationen og man konkluderede, at laparoskopi ved 12 mmHg ikke syntes at påvirke den uteroplacentale perfusion [60].

Da der ikke er kontrollerede undersøgelser, og resultaterne af ovenstående case serier er begrænsede i forhold til fordele og ulemper, skal resultaterne tages med forbehold.

Resume af evidens

Evidensgrad

Laparoskopi er forholdsvis sikkert at anvende til gravide for øvede kirurger	4
Laparoskopi bør i de fleste tilfælde foretrækkes fremfor laparotomi	4
Laparoskopi kan foretages i alle trimestre, dog tydelig besværliggjort af uterus' størrelse i 2. og 3. trimestre.	4

Kliniske rekommandationer

Styrke

Laparoskopi er førstevalg til kirurgisk behandling af ovarieprocesser hos gravide; også i 3. trimester med det forbehold at intra-abdominal adgang er forbundet med nogen risiko på dette tidspunkt*.	C
---	---

* Ved laparoskopi på gravide bør der anvendes ”åben adgang” ved Hassans teknik og således undgå anvendelse af Verres kanyle.

Problemstilling:

Skal der rutinemæssigt gives peroperativ tokolyse til gravide kvinder, der opereres for ovariecyste efter 20. graviditetsuge?

P gravid kvinde > 20. uge opereret for ovariecyste

I tokolyse

C ingen tokolyse

O graviditets og fødselsoutcome

Evidens:

Der findes ingen RCT, der sammenligner brugen af tokolyse under operation i graviditet. I den foreliggende litteratur er konklusionen, at brugen af profylaktisk tokolyse ikke er undersøgt tilstrækkeligt [54, 59].

Guideline fra SAGES anbefaler ikke brugen af profylaktisk tokolyse, men en individuel vurdering af obstetriker i forhold til peroperativ tokolyse under graviditet [58].

Resume af evidens

Evidensgrad

Brugen af profylaktisk peroperativ tokolyse er ikke undersøgt tilstrækkeligt	4
Peroperativ tokolyse kræver en individuel vurdering af obstetriker	5

Kliniske rekommendationer

Styrke

Der anbefales ikke rutinemæssigt profylaktisk tokolyse, men en individuel vurdering ved operation under graviditet.	E
---	---

Implementering:

Anbefales formidlet til relevant fagpersonale ved direkte henvendelse.

Monitorering:

Kunne overveje at anvende spørgeskema til obstetriske afdelinger 2 år efter implementering mhp. deres anvendelse af denne rekommendation.

Kodning:

Ikke relevant.

Samlet referenceliste:

1. Greenlee, R.T., et al., *Prevalence, incidence, and natural history of simple ovarian cysts among women >55 years old in a large cancer screening trial*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **202**(4): p. 373 e1-9.
2. Dorum, A., et al., *Prevalence and histologic diagnosis of adnexal cysts in postmenopausal women: an autopsy study*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(1): p. 48-54.
3. Borgfeldt, C. and E. Andolf, *Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25-40 years old*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999. **13**(5): p. 345-50.
4. Christensen, J.T., J.L. Boldsen, and J.G. Westergaard, *Functional ovarian cysts in premenopausal and gynecologically healthy women*. Contraception, 2002. **66**(3): p. 153-7.
5. Eshre, C., Workshop, Group., *Ovarian and endometrial function during hormonal contraception*. Hum Reprod, 2001. **16**(7): p. 1527-35.
6. Vessey, M., et al., *Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives*. Br Med J (Clin Res Ed), 1987. **294**(6586): p. 1518-20.
7. Grimes, D.A., et al., *Ovulation and follicular development associated with three low-dose oral contraceptives: a randomized controlled trial*. Obstet Gynecol, 1994. **83**(1): p. 29-34.
8. Lanes, S.F., et al., *Oral contraceptive type and functional ovarian cysts*. Am J Obstet Gynecol, 1992. **166**(3): p. 956-61.
9. Taskin, O., et al., *Prevention and treatment of ovarian cysts with oral contraceptives: a prospective randomized study*. Journal of Gynecologic Surgery, 1996. **12**: p. 4.
10. Caserta, D., et al., *Combined oral contraceptives: health benefits beyond contraception*. Panminerva Med, 2014. **56**(3): p. 233-44.
11. Egarter, C., et al., *Ovarian function during low-dose oral contraceptive use*. Contraception, 1995. **51**(6): p. 329-33.
12. Holt, V.L., K.L. Cushing-Haugen, and J.R. Daling, *Oral contraceptives, tubal sterilization, and functional ovarian cyst risk*. Obstet Gynecol, 2003. **102**(2): p. 252-8.
13. Teichmann, A.T., et al., *The influence of the dose of ethinylestradiol in oral contraceptives on follicle growth*. Gynecol Endocrinol, 1995. **9**(4): p. 299-305.
14. Grimes, D.A., et al., *Oral contraceptives for functional ovarian cysts*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(4): p. CD006134.
15. American College of, O. and Gynecologists, *ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses*. Obstet Gynecol, 2007. **110**(1): p. 201-14.
16. Brun, J.L., et al., *Management of presumed benign ovarian tumors: updated French guidelines*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014. **183**: p. 52-8.
17. Knudsen, U.B., et al., *Management of ovarian cysts*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004. **83**(11): p. 1012-21.
18. Le, T., et al., *Initial evaluation and referral guidelines for management of pelvic/ovarian masses*. J Obstet Gynaecol Can, 2009. **31**(7): p. 668-80.

19. Liu, J.H. and K.M. Zanotti, *Management of the adnexal mass*. Obstet Gynecol, 2011. **117**(6): p. 1413-28.
20. Rufford, B.D. and I.J. Jacobs, *Guideline RCOG, Ovarian cysts in postmenopausal women*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2010. **34**: p. 8.
21. Yeoh, M., *Investigation and management of an ovarian mass*. Aust Fam Physician, 2015. **44**(1-2): p. 48-52.
22. Mehasseb, M.K., N.A. Siddiqui, and F. Bryden, *RCOG Guideline, The Management of Ovarian Cysts in Postmenopausal Women*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016. **34**: p. 31.
23. Klinisk biokemisk afdeling, R., Danmark., *P—Cancer Antigen 125 (kU/L), Lap*. Lapportal, 2016. **NPU01448**.
24. Guraslan, H. and K. Dogan, *Management of unilocular or multilocular cysts more than 5 centimeters in postmenopausal women*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016. **203**: p. 40-43.
25. Kaloo, P.D., et al., *Guideline RCOG, Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011. **62**: p. 14.
26. Kaijser, J., et al., *Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **41**(1): p. 9-20.
27. Kaijser, J., et al., *Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(3): p. 449-62.
28. Van Calster, B., et al., *Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study*. BMJ, 2014. **349**: p. g5920.
29. Van Holsbeke, C., et al., *External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses*. Clin Cancer Res, 2012. **18**(3): p. 815-25.
30. Timmerman, D., et al., *Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000. **16**(5): p. 500-5.
31. Aebi, S., M. Castiglione, and E.G.W. Group, *Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2009. **20 Suppl 4**: p. 21-3.
32. Bast, R.C., Jr., *Status of tumor markers in ovarian cancer screening*. J Clin Oncol, 2003. **21**(10 Suppl): p. 200s-205s.
33. Moore, R.G., et al., *Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(3): p. 228 e1-6.
34. Escudero, J.M., et al., *Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases*. Clin Chem, 2011. **57**(11): p. 1534-44.
35. Karlsen, N.S., et al., *HE4 tissue expression and serum HE4 levels in healthy individuals and patients with benign or malignant tumors: a systematic review*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. **23**(11): p. 2285-95.
36. Kalfa, E., *Kan CA-125 og HE4 forbedre den præoperative diagnose af æggestokkræft?* 2016.
37. Chang, X., et al., *Human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor biomarker in patients with ovarian carcinoma*. Int J Gynecol Cancer, 2011. **21**(5): p. 852-8.
38. Ferraro, S., et al., *Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review*. J Clin Pathol, 2013. **66**(4): p. 273-81.
39. Holcomb, K., et al., *Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **205**(4): p. 358 e1-6.
40. Karlsen, M.A., et al., *Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass*. Gynecol Oncol, 2012. **127**(2): p. 379-83.

41. Li, F., et al., *Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: a meta-analysis*. BMC Cancer, 2012. **12**: p. 258.
42. Rein, B.J., et al., *Potential markers for detection and monitoring of ovarian cancer*. J Oncol, 2011. **2011**: p. 475983.
43. Wang, J., et al., *Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis*. Tumour Biol, 2014. **35**(6): p. 6127-38.
44. Yu, S., et al., *Diagnostic value of HE4 for ovarian cancer: a meta-analysis*. Clin Chem Lab Med, 2012. **50**(8): p. 1439-46.
45. Zhen, S., et al., *Comparison of serum human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125 as markers in ovarian cancer: A meta-analysis*. Mol Clin Oncol, 2014. **2**(4): p. 559-566.
46. DGCG. *Ovariecancer retningslinier*. [<http://www.dgcg.dk/index.php/guidelines/ovariecancer-guidelines>] [cited 2016].
47. Webb, K.E., et al., *Adnexal mass during pregnancy: a review*. Am J Perinatol, 2015. **32**(11): p. 1010-6.
48. Goh, W., J. Bohrer, and I. Zalud, *Management of the adnexal mass in pregnancy*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2014. **26**(2): p. 49-53.
49. Aggarwal, P. and S. Kehoe, *Ovarian tumours in pregnancy: a literature review*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. **155**(2): p. 119-24.
50. de Haan, J., M. Verheecke, and F. Amant, *Management of ovarian cysts and cancer in pregnancy*. Facts Views Vis Obgyn, 2015. **7**(1): p. 25-31.
51. Mukhopadhyay, A., A. Shinde, and R. Naik, *Ovarian cysts and cancer in pregnancy*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2016. **33**: p. 58-72.
52. Bernhard, L.M., et al., *Predictors of persistence of adnexal masses in pregnancy*. Obstet Gynecol, 1999. **93**(4): p. 585-9.
53. Hoover, K. and T.R. Jenkins, *Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **205**(2): p. 97-102.
54. Horowitz, N.S., *Management of adnexal masses in pregnancy*. Clin Obstet Gynecol, 2011. **54**(4): p. 519-27.
55. Leiserowitz, G.S., *Managing ovarian masses during pregnancy*. Obstet Gynecol Surv, 2006. **61**(7): p. 463-70.
56. Gucer, F., et al., *Serum human epididymis protein 4 can be a useful tumor marker in the differential diagnosis of adnexal masses during pregnancy: a pilot study*. Eur J Gynaecol Oncol, 2015. **36**(4): p. 406-9.
57. Bunyavejchevin, S. and V. Phupong, *Laparoscopic surgery for presumed benign ovarian tumor during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(1): p. CD005459.
58. Pearl, J., et al., *Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy*. Surg Endosc, 2011. **25**(11): p. 3479-92.
59. Weiner, E., et al., *Laparoscopic surgery performed in advanced pregnancy compared to early pregnancy*. Arch Gynecol Obstet, 2015. **292**(5): p. 1063-8.
60. Candiani, M., et al., *Adnexal masses in pregnancy: fetomaternal blood flow indices during laparoscopic surgery*. J Minim Invasive Gynecol, 2012. **19**(4): p. 443-7.

Appendikser:

Appendiks 1: COI for forfattere, konsulenter og reviewere

Appendix 2: Ikke reviderede afsnit af guideline fra 2009

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.

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

Flere ultralydsscoringsystemer er udviklet for at bedre diskrimineringen af benigne og maligne tumorer, men mørstergenkendelse/morfologi har ved **trænede ultralydsskannerer** 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 specifiteten ved ”mørstergenkendelse” 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 Douglassi
- 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 ultralydkontrol (28) og kan heller ikke diskriminere mellem funktionelle cyster og benigne tumorer (32). Øget karrigdom 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 suspekte, og bør hos postmenopausale kvinder give anledning til en intensiveret kontrol. En forhøjet CA 125 værdi skal altid konfirmeres med en ny måling når ultralydkontrol er normal.

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

Abbotts IMx analyse er meget anvendt i Danmark. Ved anvendelse af denne analysemетод er en ændring i CA 125 værdien på 10% signifikant. Ved anvendelse af andre analysemетодer, 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 årsag.

Kombination af undersøgelser

Litteraturen vedrørende anvendelsen af en ultralydscanning 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 specifitet på 91 % ved at kombinere CA 125 ($> 35 \text{ U/ml}$) med ultralydscanning (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 specifitet på 87-97% (1,3,13). En prospektiv undersøgelse fandt en sensitivitet på 80 %, specifitet på 92 % og en positiv prædictiv værdi på 83 % ($> 30 \text{ år}$) 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 specifitet (92%). De maligne tumorer, som RMI ikke påviste var i stadium IA (35). Den positive prædictive værdi var 69% og den negative prædictive værdi 92%. I en serie fra Nordjyllands amt omfattende 357 kvinder var sensitiviteten 70%, specifiteten 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 laparoscopi eller laparotomi er uafklaret, og formentlig i høj grad afhængig af operatørens expertise.

Alle benigne ovariecyster/-tumorer, herunder også dermoidcyster, kan opereres laparoskopisk. "Stripping" af cystekapsel med efterladen 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 ultralydscanning hos præmenopausale kvinder varierer meget i den publicerede litteratur. Sensitiviteten angives til 11-73% og specifiteten 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 prædictive 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 persistenterende 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 specifiteten af en CA 125 måling som eneste diagnostiske redskab henholdsvis 50-83% og 64-86% (7,8,18,20,24,29).

Falsk negative markør værdier 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 forandringerne 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 specifiteten 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 specifitet).

Konklusion.

Mönstergenkendelse af *corpus luteum*, *endometriomer*, *dermoid*, *fibromer* og *hydrosalpinx* må trænes således at unødige operationer kan undgås. Indtil videre er ultralydscanning 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.

Cysteruptur 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).

Referencer til Guideline fra 2009

- 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, Kjorstad 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, Wiklund 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 transvaginosonography. *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 transvaginosonography. *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, Sladekevicius 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, Sjovall 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 abd 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. Upublished 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, Parazzinnini F, La Vecchia C, Ricci E, Crosignani PG. Oral contraceptive use and benign gynecologic conditions. *Contraception* 1998;57:11-8.
40. Ekerhovd E, Wienerroth 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, Nicolaides 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, Sevelda 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 I. 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

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

Uniloculær _____ (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 ≥ 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.