

Benigne cyster i ovariene

Jette Stær-Jensen	(AHUS)	jett@ahus.no
Erling Ekerhovd	(Sykehuset Telemark)	erleke@sthf.no
Ingrid Petrikke Olsen	(Hammerfest Sykehus)	Ingrid.Petrikke.Olsen@finnmarkssykehuset.no
Kristian Nordlie	(Smedstadgynekologene)	nordlie.s.p.as@gmail.com
Martha Gunn Eide	(Haukeland)	martha.gunn.eide@helse-bergen.no
Helene Peterson	(AHUS)	Helene.Fjeldvik.Peterson@ahus.no

Generelle kommentarer og anbefalinger

- Vaginal ultralyd er en undersøkelsesmetode med høy sensitivitet for vurdering av lesjoner i ovarier og anbefales derfor rutinemessig ved mistanke om bekkentumor (Ib).
- Rutinemessig CT eller MR for vurdering av ovarialtumorer anbefales ikke ettersom disse metodene ikke har økt sensitivitet eller spesifisitet sammenliknet med ultralyd.
- Vi anbefaler IOTA terminologi for beskrivelse av ovarialcyster sett ved ultralyd (Ib).
- Vi anbefaler modeller som hjelpemiddel i triagering av behandlingsnivå ut ifra funn: RMI; Dersom akkreditert anbefales IOTA (Ib).
- Hos postmenopausale kvinner med funn av lesjon på adnex, har forhøyet CA125 høy spesifisitet og positiv prediktiv verdi med henblikk på ovarialcancer. CA125 anbefales derfor som del av utredningen ved mistanke om malignitet i denne aldersgruppen (Ib).
- Markøren CA125 har lav spesifisitet hos premenopausale. Hos premenopausale foreslår vi at CA125 kun å tas ved funn som gir konkret malignitetsmistanke (Ib).
- CA125 anbefales ikke å brukes som screening for ovariepatologi (Ib)
- Pasientinformasjon er viktig når man har påvist en lesjon. Vi foreslår å bruke tid til å forklare slik at man ikke skaper unødvendig bekymring hos pasienten (III).
- Hos kvinner i reproduktiv alder innebærer fjerning av ovarial lesjon oftest reduksjon av ovarial reserve. Vi foreslår at man ved operasjon fokuserer på å fjerne så lite normalt ovarialvev som mulig (IIa).

Søkestrategi

Medline, PubMed, Embase, Centers for Disease Control and Prevention, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – Green Top Guidelines, Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women – RCOG/BSGE Joint Guideline, UpToDate, Cochrane Collaboration Databases, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Svensk Förening för Obstetrik och Gynecologi.

IOTA, International Ovarian Tumor Analysis 2020:

<http://homes.esat.kuleuven.be/~sistawww/biomed/iota/index.php/publications>
<http://www.slideshare.net/isuog/january-2013-iota-journal-club>
<https://www.iotagroup.org/iota-models-software/iota-simple-rules-and-srrisk-calculator-diagnose-ovarian-cancer>
<https://www.iotagroup.org/research/iota-models-software/adnex-risk-model>

Definisjon

Cyste, lesjon eller tumor lokalisert til et ovarium.

Benigne adnexlesjoner (1)

- Benigne ovariale
 - Funksjonell cyste (follikel, corpus luteum)
 - Endometriom
 - Serøse cystadenomer
 - Mucinøse cystadenomer
 - Mature teratomer / Dermoid

Forekomst

- Varierer med alder og etiologi.
- Premenopausalt: Prevalens på cirka 7 % (2)
- Postmenopausalt: 5 – 15 % (3)

Etiologi

- Oftest ukjent.

Risikofaktorer

- Unilokulære, anekoiske, glatte/jevne indre vegger: Gestagen prevensjon (mini-pille, p-sprøyte) (2), stimulering av ovarier.
- Endometriomer: Se kapittel om endometriose.

Diagnostikk

Målet med diagnostikk er å skille mellom benign og malign lesjon. Dette kapitlet er rettet mot benigne ovariallesjoner og vil derfor ikke gå i dybden med diagnostikk og behandling ved malignitet, men derimot å triagere funn. For malignitetsutredning henvises til **Veileder i gynekologisk onkologi kap 3-5**.

Anamnese: Viktig med fokus på naturlige funksjoner, hvor pasienten er i syklus, hormonell prevensjon, økende bukomefang, menstruasjonsstatus, smerter, tidligere operasjoner og å utelukke graviditet hos fertile kvinner.

- Gynekologisk undersøkelse med fokus på mobilitet og smerter.

- Ultralydundersøkelse: Beskrivelse av lesjon i hht kriterier beskrevet av IOTA – se under (4).
- Dopplerundersøkelse bør alltid gjøres ved vurdering av adnexlesjoner (5).
- Supplerende undersøkelser:
 - Laboratorieprøver: Markører skal kun tas på indikasjon, dvs ved malignitetsmistanke (6-8).
 - Henvise til erfaren lege i ultralyd dersom tvil.

Det finnes flere modeller som kan hjelpe å triagere lesjonen ut ifra funn (9-14)

Ultralyd - beskrivelse av ultralydfunn (4):

Systematisk beskrivelse av ultralydfunnene i henhold til IOTA klassifikasjonene er en fordel med henblikk på standardisering (4). Bruk av modeller krever akkreditering.

For detaljert informasjon om beskrivelse av funn, se link:

- [Materials – IOTA](#)
- https://www.iotagroup.org/sites/default/files/Timmerman_et_al_UOG_2000.pdf

Et viktig utdrag herfra:

- Primær inndeling i fem kategorier:

Unilokulær cyste: Enkamret glattvegget cyste

Unilokulær solid cyste: Enkamret cyste med en eller flere papillære (solide) partier/ekskreseser

Multilokulær cyste: Flerkamret glattvegget cyste med to eller flere cystiske partier/lokulament

Multilokulær solid cyste: Flerkamret cyste med to eller flere cystiske partier/lokulament og en eller flere papillære (solide) partier/ekskreseser

Solid cyste: Cyste der den klart største delen (" $> 80\%$ ") består av solide partier hvor disse ikke har cystiske komponenter

Deretter se på:

- Indre cystevegg (fig 1): glatt eller uregelmessig

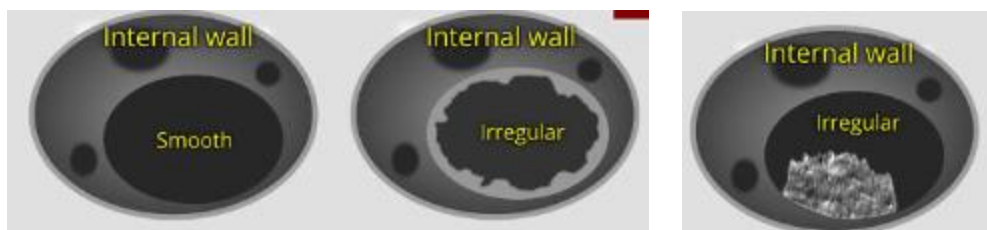


Fig 1 (IOTA)

- Beskrivelse av cysteinnhold (fig 2):

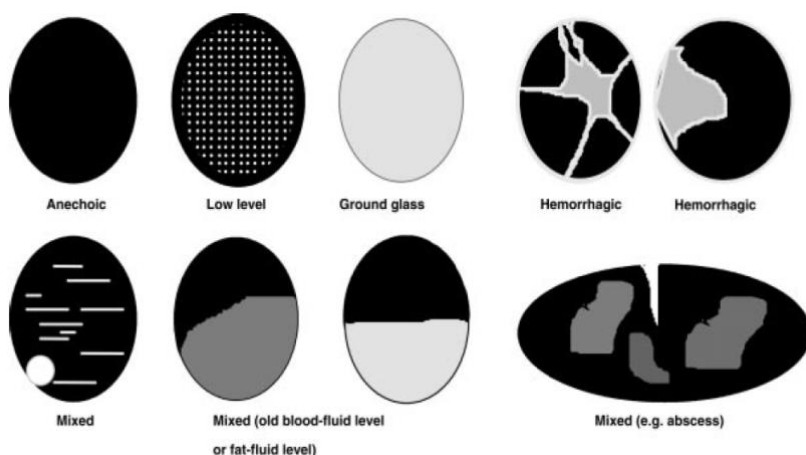


Fig 2 (IOTA)

- Papillære ekskresenser (fig 3):

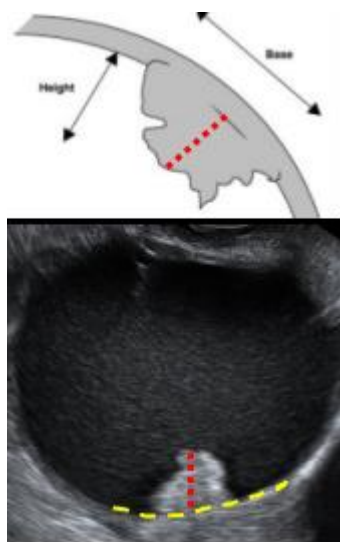


Fig 3 (IOTA): Solide papillære projeksjoner defineres som alle solide projeksjoner inn i cystehulen fra cysteveggen som er ≥ 3 mm i høyde. Den største papillære projeksjonen måles i tre retninger: høyde, base og base.

- Doppler

Doppler skal alltid brukes ved vurdering av ovarielesjoner. Doppler brukes til å skille mellom vaskulariserte strukturer (solide) og ikke-vaskulariserte strukturer (f.eks koagler, dermoid og endometriom). Ved bruk av Doppler anbefales PRF innstilling til 0,3-0,6 Hz.

IOTA foreslår å kvantifisere graden av flow i en lesjon med en color score. Dette er en subjektiv, semi-kvantitativ vurdering:

score 1; ingen synlig flow

score 2; minimal flow

score 3; moderat flow

score 4; høyvaskularisert

Maligne lesjoner har ofte økt dopplersignal, ikke bare i periferien av lesjonen (som kan ses ved benigne lesjoner), men også i sentrale deler av lesjonen (i septa og i solide partier).

- Skyggedannelse (akustisk skygge):

Tap av akustisk ekko (skyggedannelse) bak strukturen man undersøker.

Diagnostiske trekk av noen vanlige lesjoner basert på ultralyd

Dermoid: (Se figur 4)

Blandet ekkogenisitet, uten Dopplersignal, med akustisk skygge hos premenopausale kvinner. Patognomonisk er Rokitansky-knute, en hyperekkoisk veggknute som representerer hår i lavtetthetsvæske. Kan også ha hyperekkoiske områder og skarpe akustiske skygger assosiert med hår eller tenner (15,16).

Endometriom: (Se figur 4)

Unilokulær oppfyldning, "mattglass" ekkogenisitet uten dopplersignal hos premenopausale kvinner. Endometriomer kan ha hyperekkogene noduli ved endometriomets kant. Atypisk endometriom hos postmenopausale kvinner krever nøye undersøkelse pga. malignitetsrisiko. Endometriomer kan endre utseende under graviditet pga. decidualisering, som kan være vanskelig å skille fra malignitet (16,17).

Modeller for triagering etter funn – brukes til å estimere om funn er benigne (eller maligne).

Det finnes flere modeller for triagering av lesjoner på adnex, som beskrevet i innledningen. I Norge har man tradisjonelt brukt Risk of Malignancy Index (RMI) for vurdering av ovarialcysters malignitetsrisiko.

Nyere modeller viser bedre resultater, og evidensen taler til fordel for IOTA modeller (18-19). Disse krever akkreditering, men forventes å få økende innflytelse ettersom flere akkrediteres. Vi har derfor valgt å inkludere disse i veilederen.

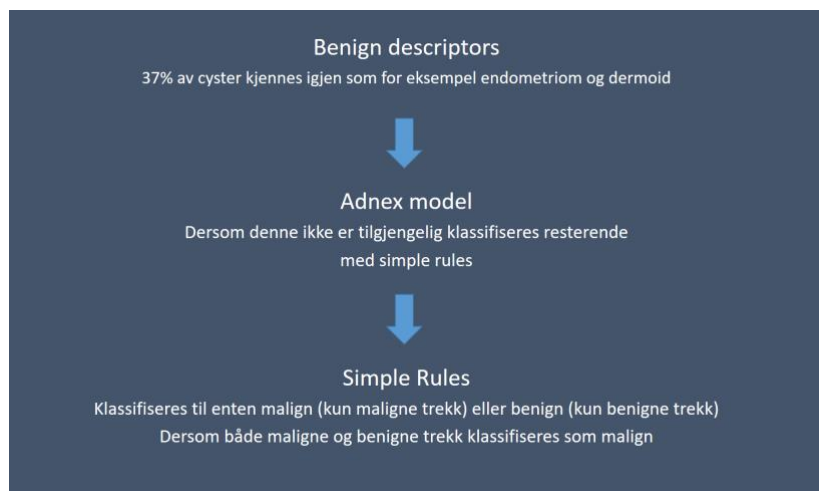
Øvrige modeller omtales ikke.

Kirurgisk intervensjonsrater hos asymptotiske postmenopausale kvinner med ultralyddiagnose av adnex-lesjon er betydelig lavere ved triagering med IOTAs modeller sammenlignet med standard RMI, dette uten en økning i forsinkede ondartede diagnoser (19).

Viktig å understreke at uavhengig av modell, kan man ha usikre funn. En modell kan heller ikke erstatte opplæring og erfaring innen ultralyd, og kan heller ikke kompensere for ultralydutstyr av dårlig kvalitet.

IOTA modellene:

- Benign descriptors – klassifiserer ca 37% av forandringer ved «gjenkjennelse» (14)
- Simple rules – LR modeller (9)
 - Differensierer mellom malign og benign
 - Klassifiserer 77% av ovarialelesjoner (1)
- ADNEX model – RR model (10-11)
 - Differensierer mellom malign og benign
 - Dersom malign – i hvilken grad



Benign descriptors (14)

Benign descriptors er et preoperativt klassifiseringssystem for ovarietumorer bestående av fire visuelle karakteristika som er typiske for godartede svulster. Ca 37% av alle cyster kan klassifiseres via denne modell.

2-step modell er bruk av Benign descriptors først; dersom klassifisering ikke er mulig brukes ADNEX modell.

- BD1** Unilocular tumor with ground glass echogenicity in premenopausal woman (suggestive of endometrioma)
- BD2** Unilocular tumor with mixed echogenicity and acoustic shadows in premenopausal woman (suggestive of benign cystic teratoma)
- BD3** Unilocular tumor with regular walls and maximal diameter < 10 cm (suggestive of simple cyst or cystadenoma)
- BD4** Remaining unilocular tumor with regular walls

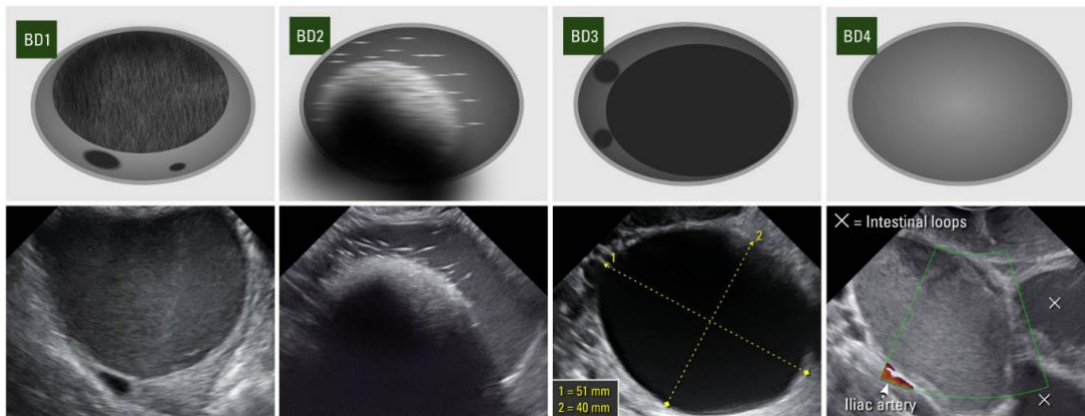


Fig 4: Benign Descriptors (14)

Simple Rules (9)

Ultralydsfunn kan inndeles i benigne og maligne funn. I oversikten under ses inndeling. Dersom det KUN er B-trekk er funn benigne, KUN M-trekk er funn maligne, BÅDE B- og M-trekk er klassifisering usikker og Adnex model kan brukes. Ca 75% av ovarie lesjoner kan klassifiseres ut ifra simple rules

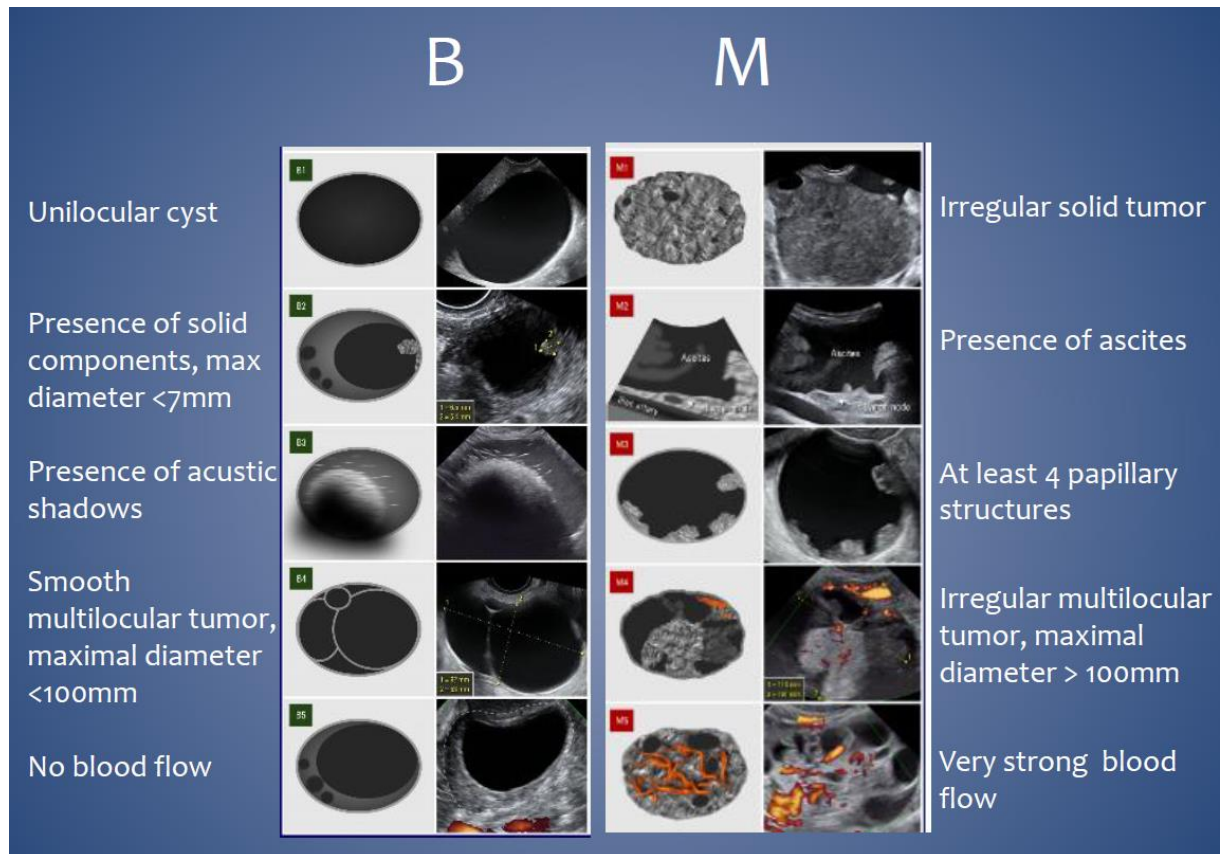


Fig 5: Simple Rules (9)

ADNEX-modell (10-11)

ADNEX-modell anslår sannsynligheten for at en ovarial cyste er godartet, borderline, stadium I kreft, stadium II-IV kreft, eller sekundær metastatisk kreft (dvs. metastase av annen kreft til eggstokken). Den brukes når cysten ikke kan beskrives med BD eller SR

ADNEX-modellen bruker ni predikatorer:

- 3 kliniske variabler: alder, CA-125 nivå, type senter
- 6 ultralyd variabler: maksimal diameter på lesjon, andel av fast vev, mer enn 10 lokulamenter, antall papillære projeksjoner, akustiske skygger, og ascites.

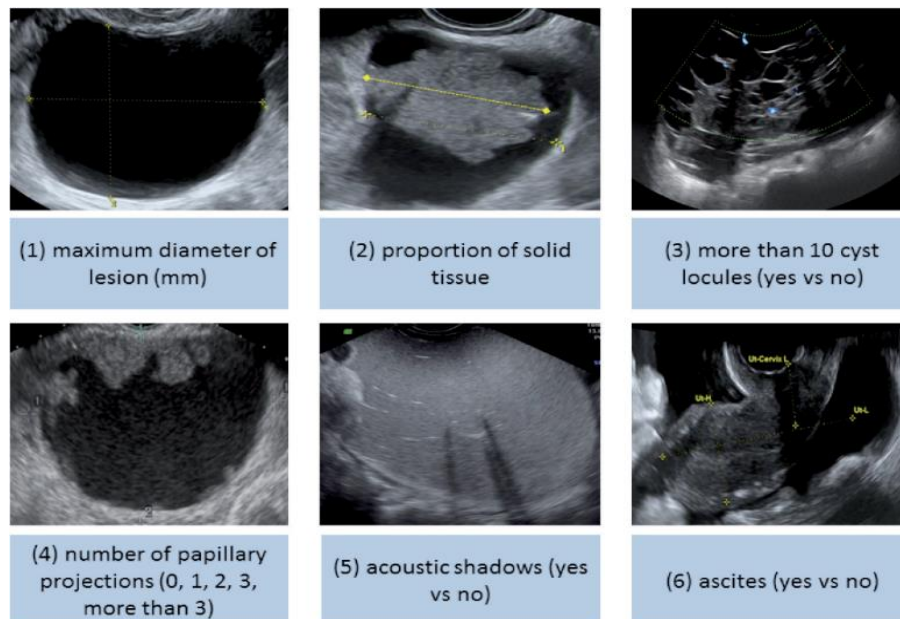


Fig 6 (10): Utdrag fra Adnex model

Link til nett applikasjon som er gratis:

<https://www.iotagroup.org/sites/default/files/adnexmodel/IOTA%20-%20ADNEX%20model.html>

ADNEX modellen er midlertidig ikke tilgjengelig online under revideringen av dette kapittelet, men finnes på mange ultralydsmaskiner med gynekologisk software. IOTA anbefaler at man bruker BD og SR dersom man ikke har tilgang til ADNEX ([ADNEX risk model | Iota Group](#)) - se flyt skjema over.

Link til IOTA sertifiserings kurs (1-dags online kurs):

[IOTA Online Course | Iota Group](#)

Risk of Malignancy Index (RMI) (13)

- RMI er en risikoindeks for malignitet basert på ultralydfunn (U), serum CA 125, menopausestatus (M).
- Metode for preoperativ identifisering av avansert ovarialcancer ved tumor pelvis.
- Ved mistanke om malignitet, skal pasienten henvises til spesialavdeling.
- Ved RMI > 200: Henvisning til spesialavdeling for gynekologisk onkologi.

Utregning av RMI: $RMI = U \times M \times CA\ 125$

(RMI kalkulator finnes her: <http://www.hutchon.net/rmicalc.htm>)

U: Ultralydkriterium		M: Menopausal status	
Multiokulær cyste	1	Premenopausal	M = 1
Solide områder	1	Postmenopausal	M = 3
Bilaterale lesjoner	1		
Ascites	1		
Intraabdominale metastaser	1		

Score 0-1: U=1 Score 2-5: U=3

Markører – tas ved triagering, dvs på malignitetsmistanke:

CA125:

- Forhøyet CA125 hos kvinner med ovarial patologi kan øke mistanken om ovarialkreft. Dette gjelder særlig for postmenopausale kvinner.
- Hos premenopausale kvinner bør forhøyet CA125, grunnet lav spesifisitet, tillegges liten vekt med mindre andre funn gir konkret malignitetsmistanke (6).
- Forhøyet ved mange benigne tilstander (bla. endometriose, infeksjon, menstruasjon, ovulasjon, graviditet, myomer) (7)
- Er ikke diagnostisk - Kan være normal ved maligne tilstander (fx mucinøse tumorer, St1 serøse, germinalcelletumorer)

- Skal ikke bruke som screening for ovariepatologi (9)

BENIGN CONDITIONS ASSOCIATED WITH RAISED SERUM CA-125 CONCENTRATION

paul buamah 2000.

Age (yrs)	CA-125 Levels	Clinical Details
30	1256	Endometriosis
47	111	Uterine fibroid
37	53	Endometriosis
21	907	Salpingitis
46	54	Uterine fibroid
48	85	Pelvic abscess
75	394	Ascites due to bowel obstruction and oedema
73	290	Ascites due to bowel obstruction
52	74	Appendicular abscess
41	114	Tuberculous peritonitis
77	386	Urinary tract infection
40	1182	Ascites due to cirrhosis
71	39	Pleural effusion
46	66	Pulmonary embolism
84	1464	Pleural effusion
74	104	Pulmonary embolism
79	124	Pneumonia
65	55	Dressler's syndrome
63	313	Pleural effusion
		Adenomyos
		Menstrual cycle
		Pregnancy

Tabell 1 – Fra Paul Buamah 2000 (6)

Humant epididymis protein 4 (HE4) (6-8)

- HE4 er sjeldnere forhøyet hos kvinner med godartet cyste/tumor pelvis sammenliknet med CA125 (større spesifisitet) - særlig hos premenopausale.
- HE4 kan derfor ha verdi som supplement ved forhøyet CA125 hos premenopausale kvinner med ovariepatologi.
- Kan være falsk forhøyet hos røykere og nyresyke, lavere ved graviditet.

Andre markører – henviser til Veileder i gynekologisk onkologi kap 3-5.

- CEA ved mistanke om mucinøse tumores eller metastatisk sykdom.
- Spesielt hos yngre kvinner bør man vurdere også s-AFP og sHCG. Forhøyet s-AFP kan være tegn på plommesektumor (endodermal sinus tumor), mens forhøyet s-HCG kan være tegn på HCG-produserende tumor med mindre kvinnen er gravid.
- Ved prematur menarche kan man mistenke man juvenil granulocellettumor grunnet østrogen produserende tumor, AMH og inhibin B bør tas. Ved plutselig innsettende hirsutisme kan man mistenke Sertoli-Leydigcellettumor (androblastom) og man kan se forhøyet s-testosteron.

Differensialdiagnoser

- Paraovariale cyster: Typisk unilokulær glattvegget anekkoisk cyste mellom uterus og ovariet.
- Myoma uteri/stilket myom: Myom med stilk kun til uterus. Doppler kan vise kar i stilk til uterus.
- Hydrosalpinx: Slynget forandring rundt eller medialt for ovariet, ses med pseudosepta. Kan forveksles med multilokulær forandring, men 3D ultralyd eller rotering av probe kan avdekke pseudosepta (septa som ikke strekker seg til motsatt vegg).
- Tubo-ovariell abcess: Uregelmessig cystisk forandring med mobilt innhold, godt vaskularisert i kanten og typisk probeømt. Klinikk må vurderes, da det kan immitere malignitet.

Andre differensialdiagnoser

- Peritoneal pseudocyste
- Appendiculær abcess
- Diverticulær abcess
- Bekken nyre
- Ekstragenitale tumorer
- Maligne ovarialtumorer

Behandling og oppfølging av ovarialcyster

Premenopausale cyster Unilokulære/bilokulære og glattveggede	Postmenopausale cyster Unilokulære/bilokulære og glattveggede
< 5 cm: ingen videre kontroll	< 2 cm: Ingen videre kontroll

<p>5-10 cm uten symptomer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Når vurdert benign anbefales ny ultralyd etter 4 mnd (dvs 4 mnd etter første undersøkelse). • Dersom cysten vokser, gir symptomer anbefales operasjon. • Dersom cysten er uforandret etter 4 måneder, er det neppe en funksjonell cyste. Laparoskopisk kirurgi med cystectomi bør vurderes – individuell vurdering ifht unilateral ooforektomi utifra alder og anamnese tillates. • Dersom tvil om benign/malign, kan CA125 tas. Ved forhøyet CA125, anbefales HE4. Hvis denne er normal, trengs ingen ytterligere markørkontroller. Dersom ikke normal henvisning for vurdering av malignitet. • Dersom normale markører, men tvil om benign/malign, kontroll etter 3-4 mndr. 	<p>2-5 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CA125 har begrenset verdi men kan tas for videre vurdering av endring, og dersom tvil om benign. • Ved normal CA125 (< 35 U/ml) anbefales ny ultralyd 4 og 12 mnd (dvs 4 og 12 mnd etter første undersøkelse). • Dersom cysten vokser, endrer utseende eller gir symptomer anbefales kirurgi, laparoskopisk bilateral salpingooforektomi (BSOE). • Dersom cysten er uforandret etter 1 år, kan kontrollene avsluttes. • Dersom forhøyet CA125 må årsak til dette avklares
<p>>10 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laparoskopisk kirurgi med cystectomi – individuell vurdering ifht unilateral ooforektomi utifra alder og anamnese tillates. • Individuell vurdering 7-10 cm kan tillates. <p>(ref: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uo.12308)</p> <p>Smerter, fertilitet, torsjonsrisiko, cysterruptur og co-morbiditet må inngå i risikovurdering</p>	<p>5 -10 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individuell vurdering i fht ekspektans eller kirurgi tillates • Kan følges, inkl CA125, som cyster ≤ 5cm • Dersom cysten vokser, endrer utseende eller gir symptomer anbefales kirurgi, laparoskopisk bilateral salpingooforektomi. <p>(ref: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uo.12308)</p> <p>Smerter, torsjonsrisiko, cysterruptur og co-morbiditet må inngå i risikovurdering.</p>

<p>Hos symptomatiske kvinner med unilokulære cyster > 5cm og interkurrente sykdommer og/eller obliterert bekken gr flere tidligere operasjoner kan ultralydveiledet punksjon og aspirasjon av cysteinnehold (ev med etanolinstallasjon) være et alternativ.</p>	<p>>10 cm: BSOE</p> <p>Hos asymptomatiske kvinner med unilokulære cyster og interkurrente sykdommer eller høy alder kan man ekspektere. Ved symptom kan ultralydveiledet punksjon og aspirasjon av cysteinnehold (ev med etanolinstallasjon) være et alternativ, dersom betydelig comorbiditet eller stort begrunnet ønske fra pasient om å unngå operasjon.</p>
<p>Unilokulære solide, multilokulære, multilokulære solide og solide ovarialtumores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kirurgi (SOE) bør utføres. Henvisning til second opinion ved behov. • Ved malignitetsmistanke, henvisning til onkologisk avdeling. Henvisende lege bør samtidig bestille CT thorax og CT abdomen/bekken for å vinne tid og ta relevante markører 	<p>Unilokulære solide, multilokulære, multilokulære solide og solide ovarialtumores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kirurgi (BSOE) i de aller fleste tilfellene • Alternativt henvisning til second opinion • Ved malignitetsmistanke, henvisning til onkologisk avdeling. Henvisende lege bør bestille CT thorax og CT abdomen/bekken for å vinne tid og ta relevante markører.
<p>Dermoid/teratom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dersom < 5cm ikke behov for kontroll med mindre symptomer. I så fall kontroll etter 3 mndr og ved persisterende symptomer kan kirurgi vurderes. • Det foreligger ingen bestemt grense for når det anbefales ekstirpasjon av symptomfri dermoid. Flere studier foreslår at kirurgi bør vurderes når dermoid > 5-6 cm; men individuell vurdering er tilladt. 	

(1,20)

Endometriom

For behandling se eget kapittel om endometriose (som også inkluderer adenomyose).

Cyster og graviditet

- Som hos ikke-gravide er det klinikken og cystens utseende som avgjør om man velger å følge opp med kontroller eller kirurgi.
- Vær oppmerksom på decidualisering av endometriomer ved graviditet. Henvis til UL lege ved tvil.
- Obs: Ved operasjon på adnexae før 12. uke er supplement av progesteron obligatorisk (eks. Lutinus® eller Crinone®). Denne medisineringen bør være startet opp før operasjonen.
- CA125 er naturlig forhøyet i 1. trimester (6)

Adnextorsjon (21-23)

- Anamnese, symptomer og kliniske funn avgjør om man skal gjøre laparoskopi eller ikke
- Funnt av oppfylning på ovariet eller fri væske har lav diagnostisk verdi
- Ovarieødem, whirlpool sign og nedsatt eller ingen Doppler (blodstrøm) i ovariet har god spesifisitet, men moderat sensitivitet
- Hos unge kvinner hvor det er mistanke om adnextorsjon er det spesielt viktig å utføre akutt laparoskopi for derved å forhindre at eggstokken blir skadet (nedsatt ovarialreserve og organnekrose).
- Det anbefales detorkivering og cysteekstirpasjon. Dersom operasjon utføres innen 24t fra symptomdebut er risiko for nekrose tross klinisk misfarging liten (21).
- Salpingoophorectomi anbefales ikke med mindre sterk mistanke om malignitet, alvorlig infeksjon eller autoamputasjon (22)



(a) Gray-scale imaging of a twisted ovarian ligament; carets indicate the twists in the sagittal plane. (b) Characteristic appearance of the whirlpool sign on gray-scale imaging, showing a twisted pedicle in a plane perpendicular to the axis of rotation. By turning the transducer 90° the whirlpool sign is imaged in cross-section. (c) The characteristic spiral whirlpool sign is emphasized using color Doppler imaging. See also Videoclips S1 and S2.

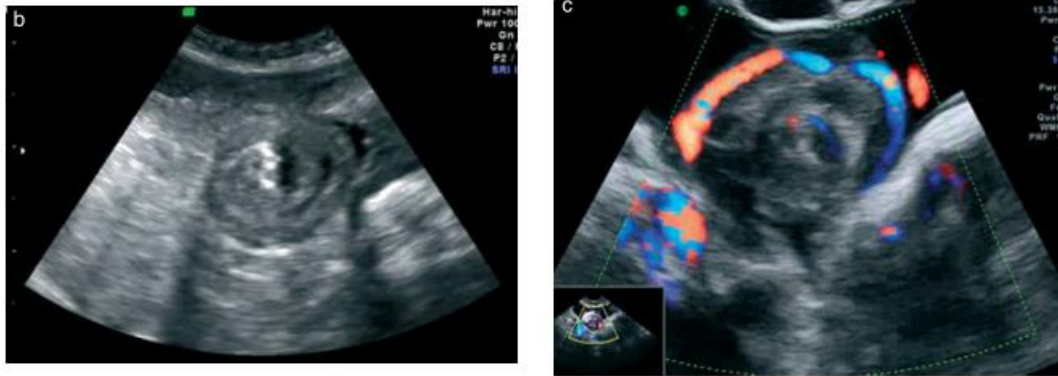


Fig 7 (23) Whirl pool sign

Bilateral salpingo-oophorektomi (BSOE) uten indikasjon

For dette se kapittel om menopause.

Referanser

1. RCOG guideline 62
2. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25-40 years old. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:345.
3. Dørum 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: 48-54
4. 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: 500-505.
5. Valentin L. Pattern recognition of pelvic masses by grey-scale ultrasound imaging: the contribution of Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Nov;14(5):338-47
6. Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J Surg Oncol* 2000; 75: 264-5
7. Moore RG, Miller MC, Eklund EE, Lu KH, Bast RC jr, Lambert-Messerlian G. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:349.e1-7
8. Fung Kee Fung M, Screening Postmenopausal Women for Ovarian Cancer: A systematic review. *J of Obstetrics and Gynaecology Canada*, vol 28;8:Aug 2004: 717-728.
9. Moore RG, Miller MC, Timmerman D, Van Calster B, Testa A, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on

- simple rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016;14: 424-43.
10. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, 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: g5920.
 11. Sayasneh A et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model: a multicenter external validation study. *BJC* 2016,115;542-548.
 12. Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E, Jurkovic D, Neven P, Van Huffel S, Valentin L. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1706-14.
 13. 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; 93: 448-52.
 14. Landolfo C et al; Benign descriptors and ADNEX in two-step strategy to estimate risk of malignancy in ovarian tumors: retrospective validation in IOTA5 multicenter cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2023 Feb;61(2):231-242.
 15. K Jermy, C Luise, T Bourne: The characterization of common ovarian cysts in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17; 140-144.
 16. Heremans R et al. Imaging in gynecological disease (24): clinical and ultrasound characteristics of ovarian mature cystic teratomas. *Ultrasound Obstet and Gynecol*. 2022 Oct; 60(4):549-558.
 17. C Van Holsbeke et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Jun;35(6):730-40.
 18. Testa A et al. Strategies to diagnose ovarian cancer: new evidence from phase 3 of the multicentre international IOTA study. *Br J cancer*. 2014 Aug 12;111(4):680-8.
 19. Vilendecix Z et al. Accuracy of IOTA simple rules. IOTA ADNEX model, RMI, and subjective assessment for Preoperative Adnexal mass evaluation: The experience of a tertiary care referral hospital.
 20. DSOG; Håndtering af ovariecyster 2016
 21. Novoa, M et al. Ovarian torsion: can we save the ovary? *Archives og Gynecology and Obstetricx* (2021) 304:191-195
 22. Chang-Patel E et al. Adnexal torsio:a review of diagnosis and management strategies. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 34(4):p 196-203, August 2022.
 23. Garde I et al. Diagnostic accuracy of ultrasound signs for detecting adnexal torsion: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023; 61:310-324.