

Management delle cisti ovariche in menopausa

S. BANDIERA, A. ALOISI, M.G. MATARAZZO, S.G. VITALE, G. GIUNTA, G. RACITI,
R. MORELLO, A. CIANCI

RIASSUNTO: Management delle cisti ovariche in menopausa.

S. BANDIERA, A. ALOISI, M.G. MATARAZZO, S.G. VITALE, G. GIUNTA,
G. RACITI, R. MORELLO, A. CIANCI

Il trattamento di una cisti ovarica dipende dalla sua natura, per cui un'accurata diagnosi differenziale tra patologia maligna e benigna è di cruciale importanza, specialmente dopo la menopausa poiché aumenta il rischio di cancro ovarico. La discriminazione preoperatoria di una cisti ovarica è una sfida avvincente.

Dalla review della letteratura da noi effettuata concernente la diagnosi ed il trattamento delle cisti ovariche dopo la menopausa, si può osservare come siano stati discussi diversi criteri discriminativi quali l'età, lo status post-menopausale, la morfologia ecografica, l'ecocoloreDoppler, l'indice di rischio di malignità (RMI).

In generale è raccomandabile un atteggiamento di attesa in donne con cisti non sospette, uniloculate, anecogene con livelli normali di CA-125. L'intervento chirurgico è invece raccomandato in cisti di diametro superiore ai 5 cm e/o con livelli elevati di CA-125. In donne sintomatiche, inoltre, l'indicazione alla chirurgia è assoluta.

L'utilizzo combinato di più metodiche incrementa la possibilità di fare una diagnosi corretta. Purtroppo, però, siamo ancora ben lontani dal raggiungere una metodica che ci permetta con una adeguata sensibilità e specificità di poter porre una diagnosi certa.

I primi risultati su studi di proteomica sul siero sembrano promettenti, e si spera che, in combinazione con altre metodiche diagnostiche, si possa giungere ad un approccio diagnostico multimodale nella diagnosi di carcinoma ovarico. Si auspica in tal maniera di migliorare la capacità di discriminare tra cisti benigne e maligne in modo tale da evitare un intervento chirurgico non necessario.

SUMMARY: Management of ovarian cysts in postmenopausal women.

S. BANDIERA, A. ALOISI, M.G. MATARAZZO, S.G. VITALE, G. GIUNTA,
G. RACITI, R. MORELLO, A. CIANCI

The treatment of ovarian cysts relies on its nature, therefore accurate preoperative discrimination of benign and malignant cysts is of crucial importance, especially in postmenopausal women, ages 50-79, have a higher risk of ovarian cancer. The preoperative discrimination between benign and malignant ovarian cysts is a challenge.

This study was undertaken to review the literature concerning preoperative diagnosis and treatment of ovarian cysts. Different methods for discriminating between benign and malignant ovarian cysts are discussed. Diagnosis and the treatment are assessed in relation to age, menopausal status, symptoms, ultrasound findings, Doppler blood flow and risk of malignancy index (RMI).

In general, expectant management is the choice in postmenopausal women with non-suspicious unilocular, anechoic cysts and normal levels of CA-125. Operation is recommended in women with cysts larger than 5 cm and/or elevated levels of CA-125. Women with symptoms should be operated regardless of age, menopausal status, or ultrasound findings.

Multimodal methods improve the results of single modalities, but we still need improved diagnostic tools. The initial reports on proteomic patterns in serum to identify ovarian cancers seem promising. Combination with other diagnostic tools give hope for a more multimodal way of diagnosing ovarian cancer. Hopefully, thereby, discrimination between benign and malignant cysts can be improved in order to avoid unnecessary surgery.

KEY WORDS: Cisti ovariche - CA-125 - Status post-menopausale - L'indice di rischio di malignità (RMI).
Ovarian cyst - CA-125 - Menopausal status - Risk of malignancy index (RMI).

Introduzione

Il trattamento delle cisti ovariche varia a seconda della loro natura; pertanto un'accurata diagnosi differenziale tra patologia maligna e benigna è di cruciale importanza.

Scopo di questo studio è riesaminare la letteratura concernente il *management* e, di conseguenza, il trattamento delle cisti ovariche in menopausa.

Materiali e metodi

Abbiamo effettuato una ricerca MEDLINE, visionando la letteratura a partire dal 1987, utilizzando come parole chiave: ovarian cysts, *postmenopausal women*, CA-125, RMI.

La letteratura attuale consiste fondamentalmente di studi osservazionali, alcuni studi caso-controllo, studi prospettici, *reviews*. Gli studi che abbiamo preso in considerazione sono quelli col più alto grado di evidenza (Ia: metanalisi, *review* sistematiche, IIa: studi controllati non randomizzati e studi prospettici; III: studi caso controllo, così come classificati internazionalmente).

Discussione

Ci sono pochi studi in letteratura che attenzionano la prevalenza di cisti ovariche in donne asintomatiche in postmenopausa. Tuttavia il consenso generale, pone tale valore tra il 5 e il 17% (1). Il problema clinico nel diagnosticare una cisti ovarica è proprio quello di escludere una patologia maligna. Infatti un intervento di tipo chirurgico può essere evitato in caso di benignità, soprattutto per cisti di modiche dimensioni. Laddove, invece, si ponga il sospetto di malignità, la paziente deve essere immediatamente sottoposta alla valutazione di un ginecologo oncologo.

Lo scopo di questa *review* è quello di descrivere le conoscenze attuali sulla diagnosi e sulla gestione delle cisti ovariche in donne in menopausa senza alcuna predisposizione familiare al cancro ovarico.

Il *management* delle cisti ovariche dipende dalla combinazione di diversi fattori quali l'età della paziente, i sintomi eventualmente associati, l'immagine ecografica, le dimensioni della cisti, l'uni o la bilateralità, il livello dei marker sierologici.

Età Le cisti ovariche in epoca premenopausale, includendo le cisti funzionali e degli endometriomi, sono molto comuni e solitamente benigne. Il rischio di malignità aumenta con l'età e la maggior parte dei tumori sono diagnosticati proprio in postmenopausa. Infatti l'incidenza di carcinoma ovarico aumenta da 15,7/100.000 all'età di 40 anni a 54/100.000 all'età di 75 anni (2).

Sintomi In uno studio prospettico effettuato su donne in postmenopausa, circa il 90% delle donne con carcinoma ovarico presentava sintomi quali algie pelviche e sacrali inusuali o spossatezza, contro il 57% delle donne affette invece da patologia benigna (3). Ovviamente in presenza di tale sintomatologia è preferibile fare un ricorso immediato alla chirurgia.

Esame vaginale La visita pelvica bimanuale può in-

dividuare la sola presenza di cisti ovariche di grosse dimensioni, a causa della localizzazione anatomica profonda delle ovaie.

Terapia ormonale sostitutiva (HRT) Pochi articoli in letteratura fanno riferimento al ruolo dell'HRT nel *management* delle cisti ovariche e i risultati sono conflittuali.

Secondo uno studio effettuato su 564 donne dopo la menopausa, asintomatiche, non c'è alcuna differenza di prevalenza nell'insorgenza di cisti ovariche tra pazienti in HRT e non, con l'eccezione di un sottogruppo di pazienti in climaterio (tra i 40-55 anni) in cui l'HRT sembra ridurre significativamente la prevalenza di cisti ovariche (4).

Invece, secondo uno studio effettuato su 15.106 donne con età superiore ai 50 anni, si è riscontrata un'incidenza superiore di cisti ovariche statisticamente significativa in pazienti in trattamento con HRT (5).

Ecografia Le cisti ovariche vengono prevalentemente diagnosticate all'ecografia pelvica transvaginale. Talvolta può essere utile, per una più completa visione d'insieme, anche l'esecuzione di un'ecografia trans-addominale, la cui specificità varia tra 42-95% e la sensibilità tra 60-93% (6-11).

In ogni caso l'ecografia transvaginale fornisce una migliore risoluzione dell'immagine permettendo di visualizzare più facilmente le ovaie rispetto all'ecografia trans-addominale.

Difatti diversi studi attribuiscono a tale metodica una sensibilità (48-100%) e una specificità (65-98%) (12-17).

Devono essere prese in considerazione diverse caratteristiche ecografiche: la maggior parte degli studi riporta che il rischio di malignità di una cisti uniloculata, anecogena, di diametro inferiore ai 5 cm, è tra lo 0,1% e il 10% nelle donne dopo la menopausa (18). Solo il 6% delle cisti con un diametro tra i 3-5 cm, secondo uno studio di coorte effettuato su donne dopo la menopausa, è risultato maligno.

Di contro, cisti multiloculate risultano essere più frequentemente maligne rispetto alle uniloculate.

Immagini ecografiche che depongono per la presenza di parti solide o semisolidi sono spesso correlate alla malignità. Infatti ben il 66,2% delle cisti con componenti solide risultano maligne (19).

Anche la presenza di formazioni papillari è correlata con un rischio di malignità maggiore, che passa dall'1,6% al 10% se una cisti uniloculata contiene tale tipo di neoformazioni, sebbene la sola presenza di tale caratteristica ecografica non possa essere utilizzata per porre diagnosi di malignità (20).

Analogamente l'ecogenicità della cisti, lo spessore delle sue pareti o la presenza di setti non possono permettere, presi singolarmente, una diagnosi differenziale. Il diametro, invece, è positivamente correlato col ri-

schio di malignità così come la bilateralità (21).

In ogni caso il valore predittivo diagnostico di tale metodica è strettamente operatore-dipendente ed inoltre è correlato con le diverse caratteristiche ecografiche che vengono prese in considerazione per definire i criteri di malignità (22).

Comunque l'ecografia pelvica transvaginale da sola non è sufficiente per un *management* soddisfacente delle cisti ovariche e dovrebbe sempre essere associata per lo meno alla valutazione dei parametri sierici di CA-125 (23-27).

CA-125 usando 35 U/ml come limite superiore della norma, la sensibilità e la percentuale di falsi positivi sono, rispettivamente, 50-83% e 14-36% (28-33).

Falsi negativi sono comuni in donne con carcinoma ovarico allo stadio I (sensibilità 50%). Falsi positivi di CA-125 si possono anche verificare in condizioni di alterazione di permeabilità delle normali barriere tissutali come nel caso di endometriosi, infezioni o infiammazioni, ma anche in caso di patologie di competenza non ginecologica come pancreatite acuta, cirrosi epatica o pericardite. In ogni caso i livelli di CA125 sono risultati elevati nel 50% delle pazienti con carcinoma ovarico allo stadio I e nel 90% di quelle allo stadio III (34).

Usando come limite superiore alla norma 50 U/ml, la sensibilità diminuisce leggermente (dal 76% al 70%), mentre la percentuale dei falsi positivi si riduce considerevolmente (dal 44% al 33%) (35).

Ascite La presenza di falda fluida nel Douglas è stata riscontrata nel 40% dei casi di malignità e solo nel 5% dei casi di benignità.

La presenza di versamento nel Douglas, infatti, aumenta di otto volte il rischio di malignità e pone l'indicazione all'immediato intervento chirurgico (36).

Eco-color-Doppler È in grado di mostrare eventuali cambiamenti nel pattern di vascolarizzazione dell'ovaio, offrendo elementi aggiuntivi per la valutazione della benignità di una cisti di neoformazione.

È infatti possibile differenziare tra il letto vascolare di normali arteriole (a bassa viscosità e a relativamente alta impedenza) ed il letto vascolare tumorale caratterizzato da shunt artero-venosi (a bassa impedenza e alta velocità di flusso).

Tale valutazione può essere effettuata attraverso l'indice di pulsatilità (PI).

$PI = (\text{picco sistolico} - \text{picco diastolico}) / \text{media}$, secondo cui un valore basso è indice di malignità (37).

Diversi Autori ritengono, infatti, che un valore inferiore a 1 sia indicativo di malignità (38).

RMN E TC La maggior parte degli studi che utilizzano la risonanza o la TC come mezzi diagnostici sono basati su campioni molto piccoli, e solo pochi di questi valutano gli elementi radiologici suggestivi per una diagnosi differenziale di malignità o benignità (39-41).

La RMN non sembra fornire ulteriori ragguagli sulla natura di un'eventuale neoformazione cistica rispetto all'ecografia, anche se risulta essere superiore all'eco Doppler e alla TC nella diagnosi di malignità in caso di sospetto di carcinoma ovarico (42, 43), fornendo una sensibilità e specificità rispettivamente del 92% e dell'86% (44).

Citologia: La puntura e il prelievo del liquido cistico per analisi citologica non può essere usato per fini diagnostici, proprio per il rischio di un'eventuale *spillage* di cellule neoplastiche.

Risk of malignancy index (RMI) Tale indice di rischio è un semplice sistema a punteggio basato sulla valutazione di diversi fattori quali lo status menopausale (M. premenopausa score=1, postmenopausa=4), le caratteristiche ecografiche (U) ed i livelli di CA-125.

Cisti unilaterali uni o biloculari con nessuna parte solida, assenza di neoformazioni extraovariche o di ascite, danno un punteggio pari a 1.

Invece viene attribuito un punto ad ogni scansione ecografica che documenta la presenza di cisti multiloculari, componenti solide, metastasi, ascite o lesioni bilaterali.

I valori sierici di CA-125 sono applicati direttamente secondo l'equazione: $RMI = \frac{1}{4} M \cdot U \cdot CA-125$ usando come cut-off livelli di 200 per discriminare tra patologie maligne e benigne.

L'RMI ha una sensibilità approssimativamente dell'80-84%, e una specificità del 77-92%; la percentuale dei valori predittivi positivi e negativi è rispettivamente, del 76-83% e dell'85-91% (45, 46).

Trattamento

Donne in menopausa possono sviluppare cisti di tipo funzionale, e circa il 50% di queste sparisce nell'arco di 3-23 mesi, specialmente in donne di età inferiore ai 60 anni (47, 48).

In linea di principio, comunque, le attuali linee guida (49) suggeriscono che in donne in postmenopausa da più di un anno, tutte le cisti sospette o con componenti solide debbano essere rimosse chirurgicamente.

Le cisti non sospette, non sintomatiche e con livelli di CA-125 e un diametro < 5 cm richiedono semplicemente una rivalutazione ecografica e una nuova misurazione del CA-125 a 4 mesi. Infatti uno studio retrospettivo effettuato su 226 donne in menopausa presentanti cisti ovarica uniloculare mostra che a 5 anni di follow-up non si sono avute alterazioni del diametro o dei livelli di CA-125 in 176 di queste (76,1%). Ciò suggerisce che la maggior parte di tal tipo di cisti siano benigne e tendano a rimanere invariate nel tempo (50, 51).

Cisti non sospette, non sintomatiche e con norma-

li livelli di CA-125 ma con un diametro > 5cm richiedono in ogni caso almeno l'intervento chirurgico di salpingo-oftorectomia bilaterale.

Inoltre in presenza di un normale quadro ecografico, ma con CA-125 elevato, o in presenza di sintomi, l'indicazione all'intervento è immediata (52).

In ogni caso vi possono essere diverse opzioni terapeutiche:

Puntura della cisti: Come precedentemente affermato, tale metodica dovrebbe essere evitata per il rischio di un eventuale *spillage* di cellule neoplastiche in addome che, a sua volta può condurre ad un aumento di stadio di un eventuale carcinoma ovarico.

Chirurgia È essenziale discriminare preoperatoriamente tra lesioni maligne e benigne per scegliere con accuratezza il tipo di intervento anche se un'accurata diagnosi preoperatoria rimane difficile, nonostante i recenti sviluppi della diagnostica per immagini. In ogni caso una predizione preoperatoria sulla natura della cisti è di cruciale importanza.

Donne con cisti maligne dovrebbero, infatti, essere operate per via laparotomica da un ginecologo oncologo, in quanto la rottura della cisti durante l'intervento ridurrebbe significativamente il periodo libero da malattia ed aumenterebbe lo stadio del tumore (da IA a IC) (53).

In caso di patologia benigna è invece prospettabile un atteggiamento più conservativo.

L'RMI rimane in letteratura il miglior discriminante per la diagnosi di malignità, anche se tale metodo non è ancora stato sottoposto a verifica da studi randomizzati.

Un grosso limite di tale metodica è quello di avere una bassa sensibilità nell'individuare carcinomi non epiteliali dell'ovaio, tumori *borderline* e carcinomi in fase precoce.

In un recente studio l'RMI è stato paragonato al modello di regressione di Taylor (54) che tiene conto della morfologia ecografica e dell'uso del color Doppler. L'RMI è risultato più efficace del modello di Taylor e della valutazione dei semplici dati demografici (età, status menopausale), ecografia e parametri sierologici e si è dimostrato utile nell'indirizzare le pazienti alla chirurgia più o meno invasiva.

Infatti donne con un RMI al di sotto del livello di cut-off 200, che ha mostrato la migliore sensibilità e specificità nel predire la malignità o meno della lesione, possono essere indirizzate alla chirurgia laparoscopica, mentre in caso di malignità verranno indirizzate verso la chirurgia maggiore.

Conclusioni

La discriminazione della natura delle cisti ovariche, soprattutto in un'epoca della vita delicata come la postmenopausa, è una sfida avvincente. L'utilizzo combinato di più metodiche sicuramente incrementa la possibilità di fare una diagnosi corretta. Purtroppo, però, siamo ancora ben lontani dal raggiungere una metodica che ci permetta con un'adeguata sensibilità e specificità di poter porre una diagnosi certa e la ricerca di una metodica diagnostica ottimale continua.

I primi risultati su studi di proteomica sul siero sembrano promettenti (55) e si spera che, in combinazione con altre metodiche diagnostiche, si possa giungere ad un approccio diagnostico multimodale nella diagnosi di carcinoma ovarico. Si auspica in tal maniera di migliorare la capacità di discriminare tra cisti benigne e maligne, in modo tale da evitare un intervento chirurgico non necessario.

Bibliografia

1. ZALUD I, BUSSE R. Donald School Textbook of Transvaginal Sonography, 2005: 245-246.
2. YANCIK R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage, diagnosis, and mortality. Cancer 1993;71 (Suppl. 2): 517-23.
3. MAGGINO T, GADDUCCI A, D'ADDARIO V, PECORELLI S, LISSONI A, STELLA M et al. Prospective multicenter study on CA-125 in postmenopausal pelvic masses. Gynecol Oncol 1994; 54: 117-23.
4. BAR-HAVA I, ORVIETO R, VARDIMON D, MANOR Y, WEISSMAN A, NELINGER R et al. Ovarian cysts and cyclic hormone replacement therapy: is there an association? Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76: 563-6.
5. MODESITT SC, PAVLIK EJ, UELAND FR, DEPRIEST PD, KRYSICIO RJ, VAN NAGELL JR. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter. Obstet Gynecol 2003; 102: 594-9.
6. HERMAN UJ, LOCHER GW, GOLDIRSH A. Sonographic patterns of ovarian tumours: prediction of malignancy. Obstet Gynecol 1987; 69: 777-81.
7. FINKLER NJ, BENACERRAF B, LAVIN PT, WOJCIECHOWSKI C, KNAPP RC. Comparison of Ca125, clinical impression and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. Obstet Gynecol 1988; 72: 659-64.
8. BENACERRAF BR, FINKLER NJ, WOJCIECHOWSKI C, KNAPP RC. Sonographic accuracy in the diagnosis of ovarian masses. J Reprod Med 1990; 35: 491-5.
9. 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 Gynaecol 1990; 97: 922-9.
10. BUY JN, GHOSAIN MA, SCIOT C, BAZOT M, GUINET C, PREVOT S, HUGOL D, LAROMIGUIERE M,

- TRUC JB, POITOUT P. *Epithelial tumors of the ovary: CT findings and correlation with US*. Radiology 1991; 178: 811–8.
11. LUXMAN O, BERGMAN A, SAGI J, DAVID BP. *The postmenopausal adnexal mass: correlation between ultrasonic and pathologic findings*. Obstet Gynecol 1991; 77:726–8.
 12. GRANBERG S, NORSTRÖM A, WIKLAND M. *Comparison of endovaginal ultrasound and cytological evaluation of cystic ovarian tumors*. J Ultrasound Med 1991; 10: 9–14.
 13. SASSONE AM, TIMOR-TRITISCH 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.
 14. KURJAK A, SCHÜLMAN H, SOSIC A, ZALUD I, SHALAN H. *Transvaginal ultrasound, color flow and Doppler waveform of the postmenopausal adnexal mass*. Obstet Gynecol 1992; 80: 917–21.
 15. HATA K, HATA T, MANABE A, SUGIMURA K, KITAO M. *A critical evaluation of transvaginal Doppler studies, transvaginal sonography, magnetic resonance imaging and CA 125 in detecting ovarian cancer*. Obstet Gynecol 1992; 80: 922–6.
 16. WEINER Z, THALER I, BECK D, ROTTEM S, DEUTSCH M, BRANDES JM. *Differentiating malignant from benign ovarian tumors with transvaginal color flow imaging*. Obstet Gynecol 1992; 79: 159–62.
 17. KAWAI M, KIKKAWA F, ISHIKAWA H, TAMAKOSHI K, MAEDA O, HASEGAWA N, MIZUNO K, SUZUKI A, ITAKURA A, NAKASHIMA N, TOMODA Y. *Differential diagnosis of ovarian tumors by transvaginal color-pulse Doppler sonography*. Gynecol Oncol 1994; 54: 209–14.
 18. KNÜDSEN UB, TABOR A, MOSGAARD B, SOEGAARD ANDERSEN E, JOERGEN KJER J, HAHN-PEDERSEN S, TOFTAGER-LARSEN K, MOGENSEN O. *Management of ovarian cysts*. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 1012–1021. # Acta Obstet Gynecol Scand 83 2004
 19. 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.
 20. EKERHOVD E, WIENERROITH H, STAUDACH A, GRANBERG S. *Preoperative assessment of unilocular adnexal cysts by transvaginal ultrasonography: a comparison between ultrasonographic morphologic imaging and histopathologic diagnosis*. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 48–54.
 21. GRANBERG S, WIKLAND M, JANSSON I. *Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: criteria to be used for ultrasound evaluation*. Gynecol Oncol 1989; 35: 139–44.
 22. METTLER L, RADZUN HJ, SALMASSI A, KÖCHLING W, PARWARESCH MR. *Six new monoclonal antibodies to serous, mucinous and poorly differentiated ovarian adenocarcinomas*. Cancer 1990; 7: 1525–32
 23. Ovarian Cysts in Postmenopausal Women. RCOG Guideline No 34. October 2003.
 24. YAZBEK, J, RAJU SK, BEN-NAGI J, HOLLAND TK, HILLABY K, JURKOVIC D. *Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer: a randomised controlled trial*. Lancet Oncology 2008; 2: 124–31.
 25. VAN CALSTER B, TIMMERMANN 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; 22: 1706–14.
 26. VALENTIN L, AMEYE L, JURKOVIC D, METZGER U, LECURU F, VAN HUFFEL S, TIMMERMANN D. *Which extrauterine pelvic masses are difficult to correctly classify as benign or malignant on the basis of ultrasound findings and is there a way of making a correct diagnosis?* Ultrasound Obstet Gynaecol 2006; 4: 438–44.
 27. VALENTIN L, AMEYE L, TESTA A, LECURU F, BERNARD JP, PALADINI D, VAN HUFFEL S, TIMMERMANN D. *Ultrasound characteristics of different types of adnexal malignancies*. Gynecol Oncol 2006; 1: 41–8.
 28. 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 ynecol 1988; 72: 659–64.
 29. 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.
 30. MALKASIAN GD, KNAPP RC, LAVIN PT, ZURAWSKI 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.
 31. MOGENSEN O, MOGENSEN B, JAKOBSEN A. *Tumor-associated trypsin inhibitor and cancer antigen 125 in pelvic masses*. Gynecol Oncol 1990; 38: 170–4.
 32. 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.
 33. VASILEV SA, SCHLAERTH JB, CAMPEAU J, MORROW CP. *Serum CA125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses*. Obstet Gynecol 1988; 71: 751–6
 34. METTLER L, PATVEKAR M, SOYINKA AS, MEINHOLD I, SCHOLLMAYER T SCHMUTZLER A. *Value of Malignancy Exclusion of Ovarian Cysts Prior to Laparoscopy*. J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2008; 5 (2), 93-100
 35. DAVIES AP, JACOBS I, WOOLAS R, FISH A, ORAM D. *The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index*. BJOG 1993; 100: 927–31.
 36. 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.
 37. METTLER L, PATVEKAR M, SOYINKA AS MEINHOLD I, SCHOLLMAYER T SCHMUTZLER AJ. *Value of Malignancy Exclusion of Ovarian Cysts Prior to Laparoscopy*. Reproduktionsmed. Endokrinol 2008; 5 (2), 93-100.
 38. WEINER Z, THALER I, BECK D, ROTTEM S, DEUTSCH M, BRANDES JM. *Differentiating malignant from benign ovarian tumors with transvaginal color flow imaging*. Obstet Gynecol 1992; 79: 159–62.
 39. ACAR B, POSACI C, DICLE O, TOPUZ A, ERTEN O. *Diagnostic value of magnetic resonance imaging in gynaecology*. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1992; 32: 252–5.
 40. KINOSHITA T, ISHII K, NAGANUMA H, HIGASHIIWAI H. *MR findings of ovarian tumors with cystic components*. Br J Radiol 2000; 73: 333–9.
 41. PRETORIUS ES, OUTWATER EK, HUNT JL, SIEGELMAN ES. *Magnetic resonance imaging of the ovary*. Top Magn Reson Imaging 2001; 12: 131–46.
 42. KURTZ AB, TSIMIKAS JV, TEMPANY CMC, HAMPER UM, ARGER PH, BREE RL et al. *Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of doppler and conventional US, CT, and MR Imaging correlated with surgery and histopathologic analysis – report of the radiology diagnostic oncology group*. Radiology 1999; 212: 19–27.
 43. TEMMA-ASANO K, KIMURA T, TSUTSUI T, NOBUNAGA T, SAMEJIMA Y, MITSUDA N, KAMEDA T, OHTA Y,

- YAMAMOTO T, SAJI F. *MR imaging evaluation of postmenopausal adnexal masses: Correlation with final pathologic diagnosis*. Maturitas, Volume 53, Issue 1, Pages 27-31.
44. VAN TRAPPEN PO, RUFFORD BD, MILLS TD, SOHAIB SA, WEBB JAW, SAHDEV A, CARROLLY MJ, BRITTONY KE, REZNEK RH, JACOB SZ IJ. *Differential diagnosis of adnexal masses: risk of malignancy index, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and radioimmunoscinigraphy*. Int J Gynecol Cancer 2007, 17, 61-67.
 45. TINGULSTAD S, HAGEN B, SKJELDESTAD FE, ONSRUD M, KISERUD T, HALVORSEN T et al. *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*. BJOG 1996; 103: 826-31.
 46. CHIA YN, MARSDEN DE, ROBERTSON G, HACKER NF. *Triage of ovarian masses*. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2008; 48: 322-328.
 47. BAILEY CL, UELAND FR, LAND GL, DEPRIEST PD, GALLION HH, KRYSZCIO RJ et al. *The malignant potential of small cystic ovarian tumors in women over 50 years of age*. Gynecol Oncol 1998; 69: 3-7.
 48. LEVINE D, GOSINK BB, WOLF SI, FELDESMAN MR, PRETORIUS DH. *Simple adnexal cysts: the natural history in postmenopausal women*. Radiology 1992; 184: 653-9.
 49. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG Guideline No. 34 Valid until October 2006
 50. LUCIANO G, NARDO, MD, NICOLETTE D. KROON, MB, CHB AND PHILIP W. REGINALD. *Persistent Unilocular Ovarian Cysts in a General Population of Postmenopausal Women: Is There a Place for Expectant Management?* MD Obstetrics & Gynecology 2003;102:589-593 © 2003 by The American College of Obstetricians and Gynecologists.
 51. SUSAN C. MÖDESITT, EDWARD J. PAVLIK, FREDERICK R. UELAND, PAUL D. DEPRIEST, R. J. KRYSZCIO, J. R. VAN NAGELL, JR. *Risk of Malignancy in Unilocular Ovarian Cystic Tumors Less Than 10 Centimeters in Diameter*. MD Obstetrics & Gynecology 2003;102:594-599 © 2003 by The American College of Obstetricians and Gynecologists
 52. KNUDSEN U.B., TABOR A, MOSGAARD B, SOEGAARD ANDERSEN E, JOERGEN KJER J, HAHN-PEDERSEN S, TOFTAGER-LARSEN K, MOGENSEN O. *Management of ovarian cysts*. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 1012-1021. # Acta Obstet Gynecol Scand 83 2004
 53. 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.
 54. ASLAM N, BANERJEE S, CARR JV, SAVVAS M, HOOPER R, JURKOVIC D. *Prospective evaluation of logistic regression models for the diagnosis of ovarian cancer*. Obstet Gynecol 2000; 96: 75-80.
 55. PETRICCINI EF, ARDEKANI AM, HITT BA, LEVINE PJ, FUSARO VA, STEINBERG SM et al. *Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer*. Lancet 2002; 359: 572-7.