

ABC om

Ovarialcystor



TORNGY BRISHOLT, med dr, ST-läkare, kvinnokliniken, NU-sjukvården, Norra Älvsborgs länessjukhus, Trollhättan
 torngny.brisholt@vgregion.se
MATS FÄGERQUIST, med dr, överläkare, kvinnokliniken, NU-sjukvården, Norra Älvsborgs

länessjukhus, Trollhättan
ELLIKA ANDOLF, med dr, universitetslektor, institutionen för kliniska vetenskaper, Karolinska institutet; överläkare, kvinnokliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm

Kvinnor med ovarialcystor kan uppvisa vitt skilda symtom och blir därför patienter inte bara hos gynekolog utan också hos allmänläkare, internmedicinare och kirurg. I en ultraljudsstudie av slumpvis utvalda kvinnor i åldern 25–40 år uppvisade 8 procent av dessa en avvikande bild av ovarierna [1]. För gruppen postmenopausala kvinnor var motsvarande frekvens 7 procent. Under 15 års uppföljning med årliga ultraljudsundersökningar utvecklade dock 18 procent någon gång en enrummig cysta. Två tredjedelar av dessa försvann spontant [2]. Risken att drabbas av ovarialcancer ökar med åldern, och i Sverige insjuknar varje år ca 800 kvinnor, de flesta i åldern 40–70 år [3]. Endast en fjärdedel av dessa upptäcks innan cancer spridit sig [4]. Gynekologens dilemma är att undvika onödiga utredningar och kirurgiska ingrepp för benigna förändringar men ändå hitta patienterna med ovarialcancer i tid.

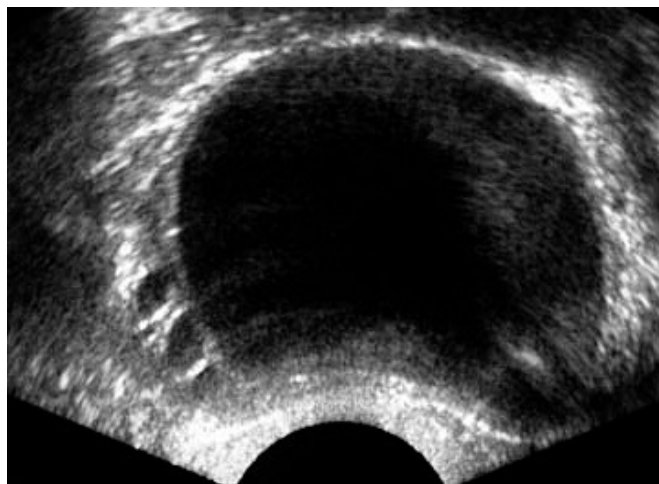
Denna översikt baseras på artiklar hämtade från databaserna Medline och Cochrane. Vi har även utnyttjat SFOG:s ARG-rapporter, Läkartidningens arkiv och läroböcker i ämnet för att belysa bakgrund och alternativ till handläggning av adnexresistenser. Med termen adnexresistens avser vi avvikande fynd (cystiska och/eller solida) på ovariets plats.

KVINNANS OVARIER

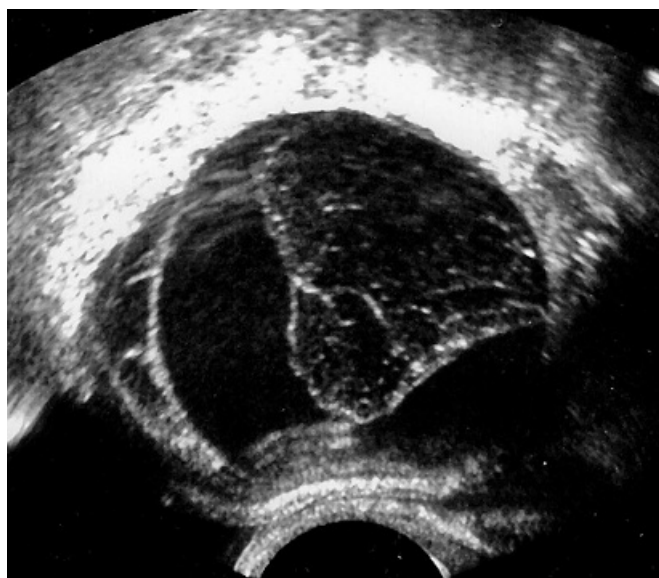
Kvinnans ovarier har en komplex embryologisk, histologisk och fysiologisk struktur. Ovariets yttersta skikt är det germinala epitelet, och under detta pågår i barken hos den fertila kvinnan successiv utmognad av folliklar. Den mogna follikeln kallas Graafs follikel och innehåller en mogen äggcell (oocyt) omgiven av tekaceller, granulosa-celler och follikelvätska. En Graafs follikel blir upp till 2 cm i diameter och ter sig som en liten cysta vid undersökning med ultraljud. Efter ovulation omvandlas resterna av den graafska follikeln till en gulkropp med ett yttre lager av tekaceller och ett inre, tjockare lager av granulosa-celler. Även gulkroppen kan övergå till en cystisk struktur, en corpus luteum-cysta. Förutom dessa funktionella cystor kan över 50 olika typer av primära tumörer utvecklas från ovariets olika vävnader. Dessa tumörer kan vara allt från benigna över borderline-typ till ytterst maligna. Dessutom kan förändringar uppstå även i omgivande strukturer och ge upphov till exempelvis säcktubor, myom och paraovarialcystor, som orsakar differentialdiagnostiska svårigheter [5].

BARN OCH UNGDOMAR

Redan hos foster och nyfödda kan ovarialcystor förekomma på grund av hormonstimulering via mamman [6]. Cystor mindre än 5 cm i diameter försvinner som regel spontant, men vid större cystor kan punktion vara befogad för att förhindra torsion och intracystisk blödning [7]. De cystor som upptäcks under barndom och pubertet är som regel benigna (funktionella cys-



Follikelcysta är en benign enrummig cysta med slät, tunn cystvägg och tillbakabildas ofta spontant.



Gulkroppen kan övergå i en cystisk struktur, en corpus luteum-cysta, som är benign.

OVARIALCYSTOR

Benigna ovarialcystor är vanligast och försvinner ofta spontant.

- Onödiga utredningar och kirurgiska ingrepp bör i möjligaste mån undvikas.

Maligna ovarialtumörer kan förekomma i alla åldrar, men prevalensen stiger markant efter menopausen.

- Tidig upptäckt innebär ofta god prognos.
- Misstänkt adnexresistens är indikation för gynekologisk undersökning.
- Eftersom ultraljud och CA125 är viktiga hjälpmedel för att skilja mellan benigna och maligna förändringar bör patienten remitteras till gynekolog.

CYSTOR HOS BARN

Symtomen hos barn är främst en palpabel resistens eller

buksmärta. Detta kan misstolkas som appendicit.

DIFFERENTIALDIAGNOSER vid adnexresistens.

	Enkel cysta	Komplex cysta	Solid adnexresistens
Benigna gynekologiska adnexresistenser	Follikelcysta Corpus luteum-cysta Hydrosalpinx Seröst cystadenom Mucinöst cystadenom Endometrioid	Endometriom Hemorragisk cysta Cystiskt teratom Tubo-ovarialabscess Seröst cystadenom Mucinöst cystadenom Endometrioid	Fibroid Torkverat adnex Brennertumör Fibrom Tekom
Maligna gynekologiska adnexresistenser	Adnexresistens med malignitetsrisk <1 procent	Primär ovarialcancer Germinalcellscancer Stromacellscancer	Primär ovarialcancer
	<i>Fjärrmetastaser, ursprung</i>		
	Bröst Uterus Cervix Tuba Gastrointestinalkanalen	Bröst Uterus Cervix Tuba Gastrointestinalkanalen	
Icke-gynekologiska strukturer	Blåsdvertikel Lymfocele Struktur från gastrointestinalkanalen	Abscess Hematom	Lymfadenopati Struktur från gastrointestinalkanalen

tor, mogna teratom och serösa cystadenom). Maligna cystor är ovanliga, men då de förekommer utgår de ofta från odifferentierade äggceller (groddceller) [8]. Symtomen är främst en palpabel resistens eller buksmärta, vilket kan misstolkas som appendicit [9].

KVINNOR FÖRE MENOPAUS

Före menopausen är det relativt vanligt med förstörade follikel- och corpus luteum-cystor, vilka som regel tillbakabildas spontant. I en studie som baserades på 335 kvinnor i åldern 25–40 år upptäcktes 128 fall med ovarialcystor 1,0–2,4 cm (38 procent) och 26 adnexresistenser med antingen solid struktur eller cystor med en största diameter $\geq 2,5$ cm. Studien var inriktad på att följa den senare gruppen, där 18 av 22 ovarialcystor återbildades spontant inom loppet av tre månader. Även de övriga adnexresistenserna var benigna (dermoidcysta, parovarialcysta och hydrosalpinx) [1].

En adnexresistens kan vara helt utan symtom, men ofta anger patienten svullnadskänsla i buken, miktionssträngningar samt smärta vid koitus och när patienten sätter sig ned. Hastigt insättande, svår smärta kan bero på ovulation, blödning från en corpus luteum-cysta eller ruptur alternativt torsion av en adnexresistens.

Diagnostiska överväganden. Hos kvinnor före menopaus dominerar funktionella och benigna ovarialcystor vid sidan av benigna adnexresistenser, som endometriom, dermoidcystor och serösa cystadenom. Vid ultraljudsundersökning kan dessa cystor ge problem vid bedömningen, då corpus luteum-cystor och endometriom framträder som flerrummiga eller enrummiga cystor med septum och då dermoidcystor delvis kan vara solida [10]. I enstaka fall finner man även före menopaus maligna adnexresistenser (vanligen cystadenokarcinom) och ibland fjärrmetastaser. Exempel på differentialdiagnoser är peritonealcystor, skaftade myom och pyo- och hydrosalpinx.

Handläggningen av cystor hos kvinnor före menopaus bör präglas av en avvaktande hållning, då funktionella cystor dominerar och patientens fertilitet riskerar att påverkas vid kirurgi. Storleksgränsen för vilka cystor med benignt utseende som be-



Exkrescenser i cystväggen är den vanligaste förändringen i maligna tumörer. De syns här som papillär vegetation på cystans insida.

ADNEXRESISTENS FÖRE MENOPAUS

- Funktionella cystor dominerar.
- Adnexresistenser med diameter 4–7 cm utan malignitetstecken kontrolleras efter tre månader.
- CA125 är svårvärderat hos premenopausala kvinnor.
- Avvaktande hållning rekommenderas.
- Operation är indicerad vid diameter >7 cm, symtom, dermoidcystor eller malignitetstecken.
- Laparaskopi är den metod som rekommenderas i första hand.
- Laparotomi görs vid förväntade operationssvårigheter, cystor >10 cm och vid misstanke om malignitet.

höver kontrolleras har diskuterats. I en översiktsartikel föreslås följande handläggning [2]: En enkelrummig cysta utan exkrescenser och med en diameter <4 cm kan lämnas utan kontroll. En enkelrummig ovarialcysta med diameter på 4–7 cm utan malignitetstecken utvärderas med tumörmarkören CA 125 och kontrolleras med ultraljud efter tre månader. Exstirpation genomförs vid tillväxt eller om cystan inte gått i regress inom ett år. Ytterligare indikationer för operation är cysta med diameter >7 cm, symtomgivande cystor, dermoidcystor och cystor som vid ultraljud visar malignitetstecken, t ex exkrescenser (papillär vegetation) på insidan av cystan eller solida partier [2]. Om inga starka malignitetsmisstankar finns kan laparotomi utföras [11]. Finner man en trolig funktionell cysta kan den resekeras via laparoskopet, men dess insida bör kontrolleras peroperativt. Laparotomi görs direkt vid cystor med diameter >10 cm, adherenser eller misstanke om malignitet. Punktion kan tillgripas om det finns kontraindikation mot kirurgi, men risken är stor för recidiv [11]. Man har inte påvisat någon effekt med p-pillerbehandling vid ovarialcystor [12].

GRAVIDA KVINNOR

Under de första sju veckorna av en graviditet krävs en hormonproducerande corpus luteum, som ibland kan omvandlas till en funktionell corpus luteum-cysta. Den totala prevalens av adnexresistenser under graviditet var i en studie 2 procent. Ingen kirurgisk åtgärd krävdes vid en medeldiameter <5 cm [13]. I en stor registerstudie var prevalensen av adnexresistenser med en diameter >5 cm 0,05 procent. Funktionella cystor, dermoidcystor, cystadenom och endometriom var vanligast. Ovarialcancer förekommer men är mycket sällsynt, i denna studie var prevalensen 0,0032 procent [14].

Adnexresistenser under graviditet ger sällan besvär och upptäcks därför först vid rutinultraljud i början av graviditeten som ett bifynd. Smärta kan uppträda vid torsion eller ruptur av en sådan cysta. Större ovarialcystor kan utgöra ett mekaniskt hinder för vaginal förlossning [15].

Diagnostiska överväganden. Även under graviditet bör en cysta värderas enligt vanliga ultraljudskriterier. Benigna dermoidcystor och endometriom kan ge diagnostiska problem, då dessa cystor ofta har septum och solida partier [10]. CA125 är svårvärderat på grund av fluktuerande och förhöjda värden under graviditet [2].

Handläggning. Enligt en översiktsartikel talar flera studier för att man bör avvakta med operation av en icke-symtomgivande ovarialcysta ≤8 cm utan malignsuspekta fynd [16]. Cystan kan punkteras, men risken för recidiv är stor. Operation bör göras vid malignsuspekta ultraljudsfynd, storlek >8 cm, cystor som är symtomgivande eller vid risk för torsion eller förlossningshinder. Vid stark misstanke om malignitet ska patienten behandlas som en icke-gravid kvinna, dvs opereras på standardiserat sätt för att möjliggöra stadieindelning av tumören [16]. Den minst riskabla perioden att operera är i början av andra trimestern. Avvaktar man längre blir operationen tekniskt mer besvärlig. Laparotomi med öppen teknik har beskrivits som ett alternativ till laparotomi [16]. En risk som diskuterats med laparotomi är att insufflerad CO₂ kan medföra hyperkapni och acidosis hos mamman, med risk för fosterasfyxi [17]. Det finns även ökad risk att skada uterus och stora kärl på grund av tillväxten av uterus och den cirkulatoriska omställningen [15].

KVINNOR EFTER MENOPAUS

Av en översiktsartikel framgår att kvinnor även efter menopausen fortsätter att bilda ovarialcystor, som i flertalet fall är

OVARIALCYSTA UNDER GRAVIDITET

- Samma ultraljudskriterier som för icke-gravida.
- CA125 ofta förhöjt i tidig graviditet.
- Cystorna är vanligen funktionella.
- Exspektans vid cystor <8 cm.
- En enkel cysta som ger besvär kan punkteras.
- Operation utförs om möjligt under första delen av andra trimestern.
- Laparaskopi, gärna med öppen teknik, är ett alternativ till laparotomi.
- Undvik kirurgi före vecka 7 och efter vecka 24.
- Undvik monopolar diatermi.

ADNEXRESISTENS EFTER MENOPAUS

- Kvinnor fortsätter att bilda ovarialcystor efter menopausen.
- Flertalet är benigna, och många försvinner spontant.
- Incidensen av ovarialcancer ökar med åldern.
- Vid enrummig cysta med diameter ≤5 cm och normalt CA125 görs kontroll efter 3, 6 och 12 månader.
- Operation utförs vid symptom, tillväxt, tillkommande förändringar, förhöjt CA125 och ascites.
- Vid hög risk för malignitet bör en van tumörkirurg operera.



Cystadenokarcinom är en malign cysta, som här uppvisar tjocka septa och solida partier.



Operationspreparat. PAD visade benigt cystadenom.

benigna. Enrummiga cystor påvisades i fem olika studier med varierande prevalens: 3,3–14,8 procent. En stor andel av cystorna försvann spontant (23–82 procent) [18]. Enrummiga (3,3 procent) och komplexa cystor (3,2 procent) följdes i en annan studie hos postmenopausala kvinnor utan symtom. Hos hälften av de totalt 256 kvinnorna med enrummiga cystor försvann dessa spontant, och inget fall av ovarialcancer noterades. Även i 55 procent av de totalt 250 fallen med komplexa cystor försvann dessa spontant. Sju fall med ovarialcancer och ett med peritonealcancer upptäcktes bland de 115 kvarvarande [4].

Risken att drabbas av ovarialcancer ökar, som nämnts, med åldern [3]. Endast 25 procent av fallen upptäcks så tidigt att cancer är begränsad till det ena eller båda ovarierna, vilket är det stadium då femårsöverlevnaden efter behandling närmar sig 90 procent [4].

Adnexresistenser ger ofta samma symtom efter menopausen som före. Anledningen till att ovarialcancer upptäcks sent beror på att symtom initialt saknas, eftersom tumören kan växa fritt i bukhålan. Drygt 10 procent av patienterna i en studie saknade helt symtom vid tidpunkten för diagnos. De symtom som så småningom uppträder kan vara svullnad av buken, buksmärta, gastrointestinala besvär, vaginalblödning och miktionssträngningar. Trötthet kan också vara ett symtom vid mer framskriden sjukdom [19]. Även prolaps kan uppträda sekundärt till ovarialcancer [20].

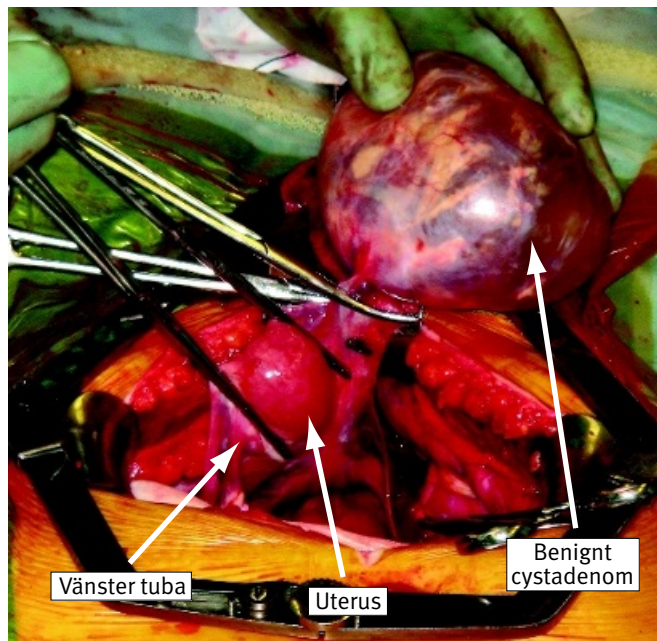
Diagnostiska överväganden. Benigna adnexresistenser dominerar även efter menopaus, och undersökning med vaginalt ultraljud har visat sig ha stort prediktivt värde. I typiska fall med ovarialcancer finner man en palpabel bukresistens, och med ultraljud ser man ascites och malignsuspekta flerrummiga ovarialcystor med exkrescenser och septum. Faktorer som talar för framskriden malignitet är påverkat allmäntillstånd, viktneidgång, feber och anemi. Differentialdiagnoser är benigna ovarialcystor, tuboovarialabscesser och myom

Handläggning. I en artikel beskrivs ett förslag till handläggningen av adnexresistenser efter menopaus, där ultraljudsfynd och tumörmarkören CA125 utgör beslutsunderlag [2]. En ensidig, enrummig cysta med slät vägg utan andra förändringar och maximal diameter <5 cm samt normalt CA125 bör kontrolleras efter tre och tolv månader. Vid oförändrat status kan operation diskuteras. Patienten bör opereras om cystans diameter är >5 cm, patienten får symtom, cystan tillväxer, förändringar uppträder i cystan, ascites tillkommer eller vid förhöjt eller stigande värde på CA125 [2]. För optimalt omhändertagande av patienten kan man värdera risken för malignitet genom att beräkna ett index, risken för malignitet (RMI). Vid hög risk för malignitet (RMI >200), bör en tumörkirurg operera, annars kan patienten handläggas av allmängynekolog.

DIAGNOSTISKA HJÄLPMEDEL

Ultraljud. I en svensk retrospektiv studie av 1 017 kvinnor som opererades för en palpabel resistens relaterades ultraljudsfynd till PAD. Man fann 296 enrummiga cystor (29 procent), varav ett fall av cancer (0,3 procent), där en exkrescens utgick från den enrummiga cystväggen. I gruppen med delvis solida ovarier med enstaka cystisk formation fanns cancer i 2 procent. Vid flerrummiga cystiska ovarier förekom cancer i 8 procent, men om det dessutom fanns solida områden i ovariet noterades cancer i 36 procent. Vid helt solida ovarialförändringar registrerades cancer i 39 procent av fallen. Exkrescenser i cystväggen var den vanligaste förändringen i maligna tumörer [21].

Vid ultraljudsundersökning bör man eftersträva så god bildkvalitet som möjligt. Låg frekvens ger bättre penetrans men



Hysterektomi på grund av adnexresistens. PAD visade seröst cystadenom.

ULTRALJUDSFYND

Översikt

- Ensidig eller bilaterala resistenser?
- Vätska i fossa Douglasi?

Adnexresistensens struktur

- Helt eller delvis solid – varierande eller homogen ekogenitet?
- Cystisk – enkelrummig eller multicystisk, exkrescenser?
- Septum – tjocklek mer eller mindre än 3 mm?

RMI – MALIGNITETSRIKINDEX

Åldersfaktor. Mer än ett års amenorré eller ålder över 50 år hos hysterektomerad kvinna

- Premenopausal: 1 poäng
 - Postmenopausal: 3 poäng
- Ultraljudspoäng**
 Multicystisk tumör
 Solida partier
 Bilaterala tumörer
 Ascites
 Intraabdominella metastaser

- Inget av ovanstående: 0 (noll) poäng
 - Ett av ovanstående: 1 poäng
 - Två eller flera av ovanstående: 3 poäng
- CA125, IU/ml**

RMI = menopauspoäng × ultraljudspoäng × CA125

sämre upplösning. Anpassa bilddjupet och sektorvinkeln så att endast objektet upptar bildutrymmet. Placera fokus i nivån med objektet eller den del av objektet som ska studeras. Öka ultraljudsfrekvensen så mycket som möjligt. Hög frekvens ger bättre upplösning i närområdet än låg frekvens, och man kan då lättare upptäcka eventuella ojämnheter i cystväggar och skiljeväggar [22].

Det undersökta objektet ska beskrivas med avseende på ursprung, läge, storlek och struktur. Med struktur menar man förekomst av vätskefyllda hålrum, solida partier, skiljeväggar, exkrescenser och ekogenitet, dvs om vissa delar av ovariet ter

sig ljusare än andra delar eller om hela ovariet har en enhetlig nyans i skalan svart, grått, vitt [10].

Utgår förändringen från uterus eller ovarium? Ovariernas normala storlek har angivits till $7 \pm 3,6$ ml före och $3,3 \pm 1,9$ ml efter menopaus. Med tvådimensionellt ultraljud kan volymen (ml) av ovarier och cystor beräknas genom att tre ortogonala, halva diametrar (cm) multipliceras med varandra och med 0,52. Som alternativ till beräkning av volym kan medeldiameter användas [10]. I litteraturen saknas ofta besked om hur cystornas storlek uppmätts, och ibland används uttrycket »den största cystdiametern«. Om man enbart mäter den största diametern kan kompression under mätningen deformera cystan och en falskt för stor diameter noteras (författarens kommentar). Vid bestämning av ovariets volym har man visat högre reliabilitet med tredimensionellt ultraljud än med tvådimensionellt [23].

Man bör också se efter om det finns vätska i fossa Douglasi, som tecken på blödning, cystruptur eller ascites. Om man inte kan avgränsa ovarierna i sin helhet med vaginalt ultraljud bör man också göra en abdominell ultraljudsundersökning. Det händer att stora adnexresistenser pressas upp ur lilla bäckenet och först upptäcks vid abdominell ultraljudsundersökning [10].

Man har hittills inte funnit att ny teknik med doppler, MR eller PET är bättre än vaginal ultraljudsundersökning när det gäller att diagnostisera maligna adnexresistenser [4].

Blodprovet CA125. CA125 är ett protein som är förhöjt (>30 µg/ml) i blodprov hos 80 procent av patienter med ovarialtumörer men även hos 1 procent av friska individer [24]. Det är främst epiteliäla ovarialtumörer som frisätter detta protein, men det gäller också för andra cancerformer som pankreas- och koloncancer. Även graviditet, menstruation och benigna gynekologiska sjukdomar, som endometriosis, adenomyos, salpingit och myom, kan ge förhöjda värden [18]. CA125 kan

REFERENSER

- Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25–40 years old. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13:345–50.
- Knudsen UB, Tabor A, Mosgaard B, Andersen ES, Kjer JJ, Hahn-Pedersen S, et al. Management of ovarian cysts. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:1012–21.
- McDonald JM, Modesitt SC. The incidental postmenopausal adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49:506–16.
- de Silva KS, Kanumakala S, Grover SR, Chow CW, Warne GL. Ovarian lesions in children and adolescents – an 11-year review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:951–7.
- Andolf E. Ovarier. I: Sjöberg NO, editor. *Gynekologisk ultraljudsdiagnostik.* Svensk förening för obstetriki och gynekologi, Arbets och referensgruppen för ultraljudsdiagnostik; 2000. ARG-rapport nr 42. p.16–24.
- Gunnarsson J. Laparoskopisk adnexkirurgi. I: Sjöberg NO, editor. *Gynekologisk endoskopi, del 2.* Svensk förening för obstetriki och gynekologi, Arbets- och referensgruppen för gynekologisk endoskopi; 2001. ARG-rapport nr 45. p. 41–57.
- Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD006134.
- Ternström S. Laparoskopi under graviditet. I: Sjöberg NO, editor. *Gynekologisk endoskopi, del 2.* Svensk förening för obstetriki och gynekologi, Arbets- och referensgruppen för gynekologisk endoskopi; 2001. ARG-rapport nr 45. p. 35–40.

KONSENSUS

De flesta är ense om att

- primäroperation vid ovarialcancer ska utföras av van tumörkirurg
- man bör expektera vid sannolikt benigna ovarialresistenser hos fertila kvinnor.

Åsikterna går isär vad gäller

- vilken roll CA125 ska ha vid handläggningen av ovarialresistenser
- storleksgränsen för aktiv åtgärd avseende ovarialresistenser.

främst vara till nytta som tumörmarkör vid värdering av malignitetsrisken vid utredning av suspekta ovarialtumörer [25].

Övriga tumörmarkörer. Det finns ett antal proteiner som visar förhöjda värden vid ovarialcancer. Tidigare har inget varit bättre än CA125. Ett nyupptäckt protein, HE4, har dock högre sensitivitet än CA125. Kombinationen HE4 och CA125 är en bättre prediktor för ovarialcancer än dessa markörer var för sig [26]. Detta test finns nu kommersiellt tillgängligt, men det återstår att se vilken plats det får i klinisk verksamhet.

Risk of malignancy index (RMI). Vid operationsplanering kan man använda riskindex som beslutsunderlag. Det mest kända är Jacobs index, där man väger samman menopausstatus, ultraljudspoäng och CA125. De ultraljudsfynd som värderas är multicystiska förändringar, solida partier, bilaterala resistenser, metastaser och ascites. Vid en gräns på RMI 200 för malignitet fick man bäst avvägning mellan sensitivitet (85 procent) och specificitet (97 procent) [25].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Dela med dig av dina erfarenheter
Kommentera artiklarna i Läkartidningen
direkt på lakartidningen.se

Utmanande saklig **Läkartidningen**