

Bilaga 1 Sammanfattning av utvärderade algoritmer

Övergripande

Vi har studerat sex enskilda diagnostiska algoritmer, med delvis överlappande ingående parametrar. Dessa är menopausalt status, blodburna tumörmarkörer och olika ultraljudskriterier. Parametern kan ingå som en ensam variabel i algoritmen eller vara en av flera ingående. Ingående parametrarna kan även viktas olika och i vissa fall görs själva analysen med hjälp av olika varianter av regressionsanalyser. Det förekommer även skilda tröskelvärden inom samma algoritm. I denna rapport har vi valt att utvärdera det tröskelvärde som är nationellt vanligast förekommande.

RMI, Risk of Malignancy Index

Den första av fyra RMI versioner, härstammar från Storbritannien och är från 1990 [1]. De olika versionerna har visat begränsade kliniska fördelar i förhållande till originalversionen. Nationellt används huvudsakligen denna första version. I föreliggande rapport har vi begränsat oss till publikationer som studerat första version av RMI. Risken beräknas enligt följande:

RMI = ultraljuds fynd x menopausalt status x serumkoncentrationen CA125.

U = förekomst av flerrummigt adnextumör, solida partier i tumören, bilaterala adnextumörer, ascites, eller bukhålemetastaser. Ultraljudsfyndet får värdet: 0 poäng vid inga fynd, 1 poäng vid ett positivt fynd av en av de sökta fem kriterierna, 3 poäng vid positivt fynd av fler än en. IOTA vidareutvecklade poängsättningen för ultraljuds delarna av [2] (se även nedan ADNEX), vilken numera är kliniskt vanligt förekommande [3].

Menopausalt status = pre-menopaus ger 1 poäng, post-menopaus 3 poäng.

CA125 = serumkoncentrationen av tumörmarkören CA125 i internationella enheter/ml.

Principiellt gäller att ju högre det framräknade RMI-värdet är desto större är risken för att förändringen är malign. För att rekommendera ytterligare diagnostik, såväl nationellt såväl som internationellt, är tröskelvärdet vanligen satt till 200. Liksom inom all annan diagnostik leder förändringar av tröskelvärdet att balansen för sensitivitet/specificitet förskjuts.

SR, Simple Rules

Denna algoritm från 2008 kommer från den europeiska professionsorganisationen IOTA (The International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group). Algoritmen är ett klassificeringssystem som bedömer om en oklar tumör är benign, malign eller inkonklusiv vid ett gynekologiskt ultraljud [4]. Det finns fem kriterier för benign tumör och fem kriterier för malignitet. Om någon av de benigna karakteristika föreligger i frånvaro av maligna tecken klassas förändringen som benign och omvänt. I händelse av frånvaro av både benigna eller maligna tecken, eller om både benigna och maligna tecken föreligger klassas förändringen som inkonklusiv.

Benigna tecken: enrummig cysta; förekomst av solida komponenter <7 mm, förekomst av akustisk ultraljudsskugga, slät flerrummig cysta med en största diameter <10 cm, ingen vaskularisering (uppmätt blodflöde) vid färgdopplerundersökning.

Maligna karakteristika: oregelbunden solid tumör, förekomst av ascites, >4 papillära strukturer i tumören, oregelbunden flerrummig tumör, med största diameter >10 cm, tydlig vaskularisering med kraftigt blodflöde vid färgdopplerundersökning.

I händelse av ett inkonklusivt fynd finns det olika sätt att hantera den vidare diagnostiken. Förutom att använda någon av de andra algoritmerna (vanligen Pattern Recognition) kan annan bilddiagnostik användas, remissförfarande till annan sjukvårdsnivå, alternativt regelbundna uppföljande kontroller med förutbestämda intervaller. Det händer även att inkonklusiva tumörer klassas och handläggs som misstänkt maligna.

PR, Pattern Recognition

Denna metod använder, liksom SR, endast gynekologiskt ultraljud. Ibland benämns metoden även som Subjective Assessment. Den bygger på att en mycket erfaren sonograf gör en grundlig undersökning med modern ultraljudsutrustning av god kvalitet (buk- och transvaginal ultraljudsprobe, högupplöst gråskalebedömning samt färgdoppler för blodflödesmätning etc).

Metodiken har vuxit fram på ett organiskt vis varför det är svårt att exakt ange hur länge den använts, vidare anses PR ibland aningen mindre väldefinierad. Det finns dock en definition för metoden som innebär att efter man klassificerat förändringen som benign eller malign, även bedömer tillförlitligheten för klassificeringen i en 5 gradig skala enligt: 1) benign, 2) sannolikt (probably) benign, 3) osäker (uncertain/indecisive), 4) sannolikt malign eller 5) malign. Den tredje nivån (osäker, uncertain/indecisive) kan delas i två där den ena talar sammantaget mot benign medan den andra talar för malign sjukdom [5, 6].

ROMA, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm

Algoritmen, från 2009 [7, 8], är den enda algoritm i aktuell rapport som inte innefattar ultraljud som en ingående modalitet. Algoritmen kombinerar serumkoncentrationerna för

CA125 (IU/ml) och HE4 (IU pmol/l) med menopausal status enligt nedan. Man erhåller ett prediktivt index (PI) i procent, vilket avspeglar risken för malignitet. De vanligaste tröskelvärdena för rekommenderad fortsatt utredning/behandling är 11,4 procent och 29,4 procent för pre- respektive postmenopausala patienter.

Premenopaus; $PI = -12,0 + (2,38 \times \ln[HE4]) + (0,0626 \times \ln[CA125])$

Postmenopaus; $PI = -8,09 + (1,04 \times \ln[HE4]) + (0,732 \times \ln[CA125])$

ADNEX, Assessment of Different NEoplasias in the adneXa model

Algoritmen kan betraktas, i förhållande till de andra, som den mest avancerade men som även är designad att kunna beräkna risken för om en tumör är benign, borderline, stadium I primär äggstockscancer, stadium II-IV primär äggstockscancer, eller sekundär metastaserande malignitet. Algoritmen publicerades 2014 [9] och har sedan dess rönt ett tilltagande intresse och användande. Det är en multinominal logistisk regressionsanalys. Analysen baseras på en kombination av olika parametrar såsom patientens ålder (år) och på vilken sjukvårdsnivå nivå diagnostiken genomförs (exempelvis onkologiskt center) serumkoncentrationen av CA125 (rekommenderas men kan användas utan detta) samt ett antal ultraljudsbedömningar [2] av tumören (maxdiameter av tumören, andelen solid vävnad i tumören, förekomst av >10 ärr i en flerrummig cista, förekomst av papillära strukturer, förekomst av akustisk skugga, förekomst av ascites. För den ADNEX exakta multinominala logistiska regressionsanalysen hänvisas till speciallitteratur. Analysen är mindre lättillgänglig än för de andra ingående algoritmerna. Tröskelvärdet för vidare utredning/behandling är rekommenderat till 10 procent givet att CA125 är inkluderad.

LR2, Logistic Regression model 2

Algoritm är en vidareutveckling av LR1, men med färre ingående variabler. Den publicerades 2005 [10]. Analysen baseras endast av patientens ålder (år) samt ultraljudsfynd (tolkade enligt [2]). De ingående ultraljudsfynden: maximal diameter i mm (>50 mm sätts till 50) av största solida vävnads komponenten, övriga ultraljudsfynd är dikotoma, ascites, papillära projektioner med blodflöde, oregelbunden inre cystvägg och akustisk skugga. Tröskelvärdet för vidare utredning/behandling är rekommenderat till 10 procent. För den exakta logistiska regressionsanalysen hänvisas till speciallitteratur.

Referenser

1. 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(10):922-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x>
2. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2000;16(5):500-5. Available from: <https://doi.org/https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x>
3. Van Calster B, Valentin L, Froyman W, Landolfo C, Ceusters J, Testa AC, et al. Validation of models to diagnose ovarian cancer in patients managed surgically or conservatively: multicentre cohort study. *BMJ.* 2020;370:m2614. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2614>
4. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):681-90. Available from: <https://doi.org/10.1002/uog.5365>
5. Janas L, Stachowiak G, Glowacka E, Piwowarczyk I, Kajdos M, Soja M, et al. The use of CA125, human epididymis protein 4 (HE4), risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA), risk of malignancy index (RMI) and subjective assessment (SA) in preoperative diagnosing of ovarian tumors. *Ginekol Pol.* 2024;95(5):321-7. Available from: <https://doi.org/10.5603/GP.a2022.0144>
6. Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B, Cadron I, Leunen K, Amant F, et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2012;48(11):1649-56. Available from: <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.003>
7. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology.* 2009;112(1):40-6. Available from: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.08.031>
8. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, Landrum LM, Gajewski W, Ball JJ, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstetrics and gynecology.* 2011;118(2 Pt 1):280-8. Available from: <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318224fce2>
9. 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 (Clinical research ed).* 2014;349:g5920. Available from: <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1136/bmj.g5920>
10. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al. 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;23(34):8794-801. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.7632>