

Krzysztof Nowosielski¹, Andrzej Witek², Ewa Kapuśniak¹, Ewelina Stawicka-Ociepka³

Diagnostyka ultrasonograficzna guzów przydatków – praktyczna przydatność różnych schematów prognostycznych oceny ryzyka onkologicznego

Ultrasound diagnosis of adnexal masses: the practical usefulness of various malignancy risk prediction models

¹ Oddział Ginekologii i Położnictwa, Śląski Instytut Matki i Noworodka, Chorzów, Polska

² Oddział Ginekologii i Położnictwa, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Szpital Ligota – CSK, Katowice, Polska

³ Oddział Ginekologiczno-Położniczy z Pododdziałem Ginekologii Onkologicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Tychach, Tychy, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Krzysztof Nowosielski, prof. WSM (Wyższa Szkoła Medyczna w Sosnowcu), Śląski Instytut Matki i Noworodka, ul. Strzelców Bytomskich 11, 41-500 Chorzów, tel.: +48 502 027 943, e-mail: dr.krzysztof.nowosielski@gmail.com

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, Silesian Institute of Mother and Neonate, Chorzów, Poland

² Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital of the Medical University of Silesia, Ligota – CSK Hospital, Katowice, Poland

³ Gynecologic and Obstetrics Department with a Gynecologic Oncology Subunit, Voivodeship Specialist Hospital in Tychy, Tychy, Poland

Correspondence: Professor Krzysztof Nowosielski, MD, PhD, Silesian Institute of Mother and Neonate, Strzelców Bytomskich 11, 41-500 Chorzów, Poland, tel.: +48 502 027 943, e-mail: dr.krzysztof.nowosielski@gmail.com

Streszczenie

Guzy przydatków występują u kobiet w różnym wieku, zarówno przed menopauzą, jak i po niej. Zdecydowana większość z nich ma charakter łagodny i jest rozpoznawana przypadkowo. Część zmian przydatków budzi jednak wątpliwości diagnostyczno-kliniczne co do charakteru zmiany (łagodna czy złośliwa). Właściwe rozpoznanie przedoperacyjne warunkuje odpowiednie postępowanie w odniesieniu zarówno do zakresu i techniki operacji, jak i ośrodka wykonującego daną procedurę medyczną (ośrodek ginekologii onkologicznej/oddział ginekologiczny). W wielośrodkowych badaniach dotyczących diagnostyki guzów przydatków analizowane są różne metody obrazowania, z których każda cechuje się odpowiednim poziomem czułości i specyficzności. Prace międzynarodowych grup, w tym grupy IOTA, wskazują na możliwość zastosowania różnych schematów diagnostycznych, opartych na ocenie obrazów ultrasonograficznych (model prostych reguł), złożonych modelach matematycznych (LR1, LR2), markerach biochemicznych (ROMA, ROCA, OVERA) czy wreszcie skojarzeniu danych klinicznych, markerów biochemicznych i cech ultrasonograficznych (ADNEX, RMI). Wszystkie te schematy mają na celu diagnostykę różnicową guzów i ustalenie przynależności do grup niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka. Dzięki takiemu postępowaniu nawet przy braku możliwości oceny dokonanej przez eksperta możliwa staje się właściwa kwalifikacja pacjentek, co z kolei optymalizuje jakość zapewnianej im opieki medycznej. Niniejsza praca ma charakter poglądowy i prezentuje dostępne metody diagnostyki obrazowej guzów przydatków, oparte na ultrasonografii, markerach biochemicznych oraz złożonych modelach matematycznych. Przedstawia również nowe propozycje schematów diagnostycznych guzów przydatków, oparte na wynikach najnowszych opracowań naukowych i wytycznych towarzystw ginekologów i położników. Mogą one być pomocne w codziennej praktyce lekarzy ginekologów w przedoperacyjnej klasyfikacji guzów jako prawdopodobnie łagodnych lub wysokiego ryzyka onkologicznego.

Słowa kluczowe: guzy przydatków, diagnostyka, ocena ryzyka onkologicznego

Abstract

Adnexal masses are found in women of all ages, both pre- and postmenopausal. A large majority of them are benign and are diagnosed incidentally. Some cases, nonetheless, pose diagnostic and clinical challenges regarding the character of the lesion (whether benign or malignant). Correct preoperative classification is crucial for proper management both in terms of the scope and technique of surgery as well as the choice of the medical center where a given medical procedure is to be held (an gynecologic oncology center/a gynecologic ward). The usefulness of various imaging modalities (each characterized by a given level of sensitivity and specificity) for the diagnosis of ovarian cancer has been analyzed in multicenter studies.

Studies by international groups, such as the IOTA, indicate the possibility of applying various diagnostic algorithms, relying on ultrasound assessment (Simple Rules model), complex mathematical models (LR1, LR2), biomarker measurements (ROMA, ROCA, OVERA), or a conjunction of clinical data, serum marker levels and ultrasound findings (ADNEX, RMI). All these models facilitate a differential diagnosis of ovarian tumors and help to triage patients into low-, moderate- or high-risk groups, thus warranting correct classification of patients for further management even when expert diagnosis is not feasible, and optimizing the quality of care provided. This study is a review of the available predictive formulas utilizing ultrasound findings, serum biomarker measurements and complex mathematical models as well as newly proposed diagnostic algorithms, based on the results of the most recent studies and guidelines of various gynecologic and obstetric societies. They may be helpful in day-to-day practice of gynecologists, aiding preoperative classification of adnexal masses as likely benign or malignant.

Keywords: adnexal masses, diagnosis, predicting malignancy risk

WSTĘP

Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2013 roku wynika, że raka jajnika rozpoznaje się w Polsce rocznie u ponad 3600 kobiet, z których około 2600 umiera⁽¹⁾. Na tle innych krajów Europy Polska cechuje się średnim poziomem zachorowalności przy wysokim poziomie śmiertelności. Szczyt zachorowań przypada na 50.–70. rok życia, a większość nowotworów diagnozuje się w zaawansowanym stadium klinicznym, co najmniej FIGO III⁽²⁾. Wyniki wieloletniej analizy populacji Polski potwierdzają stabilizację trendu zachorowalności na raka jajnika we wszystkich grupach wiekowych. Współczynnik umieralności w analizie globalnej również wykazuje stabilizację w populacji kobiet młodych i w średnim wieku, natomiast wyraźny wzrost w populacji kobiet po 65. roku życia. Oba wspomniane parametry są w Polsce o 15% wyższe niż średnia dla krajów Unii Europejskiej^(3,4).

Badanie ginekologiczne, badanie ultrasonograficzne (USG) oraz oznaczanie markerów biochemicznych są obecnie standardem postępowania w ocenie guzów przydatków. Mimo rozwoju technik obrazowania oraz odkrywania ciągle nowych markerów biochemicznych i genetycznych przedoperacyjna ocena guzów przydatków jest nadal wyzwaniem dla współczesnej ginekologii onkologicznej. Problem ten ma duże znaczenie ze względu na specyfikę postępowania w przypadku nowotworów złośliwych jajnika zarówno w odniesieniu do zakresu operacji [całkowita cytoredukcja do poziomu NGR (*no gross residual disease* – stan bez choroby resztkowej), operacja oszczędzająca (*fertility sparing* i *oncofertility* z zabezpieczeniem komórek jajowych przed operacją)], techniki operacyjnej (laparoscopia, laparotomia), przygotowania przedoperacyjnego (zabezpieczenie krwi, personelu, sprzętu operacyjnego), jak i miejsca operacji (specjalistyczny ośrodek z oddziałem ginekologii onkologicznej vs oddział położniczo-ginekologiczny). Dlatego też zaproponowano wiele schematów i skojarzeń różnych badań w celu coraz lepszej klasyfikacji pacjentek do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka guzów złośliwych oraz ich kwalifikacji do optymalnego postępowania leczniczego^(2,3,5).

W niniejszym artykule zostaną przedstawione metody diagnostyki oparte na ultrasonografii i modelach

INTRODUCTION

According to National Cancer Registry data for 2013, ovarian cancer is annually diagnosed in over 3,600 women in Poland, resulting with approximately 2,600 fatalities⁽¹⁾. Compared with other European countries, Poland has a medium incidence rate, at a high mortality rate. The highest incidence is associated with 50–70 years old age group, with the majority of cases diagnosed in an advanced clinical stage, at least FIGO III⁽²⁾. The results of a many-year analysis of the Polish population confirm the stabilization of the ovarian cancer incidence trend across all age groups. Global ovarian cancer mortality rate has also been shown to be stable in the population of young and middle-aged women, with a marked increase in the population of women over 65 years old. In Poland, both parameters are 15% higher than the corresponding mean value for European Union countries^(3,4).

A bimanual vaginal examination, ultrasound evaluation and biomarker measurements are currently the mainstay of the diagnostic workup of adnexal masses. Despite the advancements in the field of imaging modalities and the ongoing developments regarding novel biochemical and genetic markers, preoperative assessment of adnexal masses remains a challenge for contemporary gynecologic oncology. Preoperative diagnosis is crucial for adequate management of ovarian malignancies, including the extent of surgery (complete cytoreduction aimed at achieving no gross residual disease, NGR), fertility-sparing surgery and oncofertility aimed at preserving ovarian cells, surgical technique (laparoscopy, laparotomy), preoperative management (ensuring sufficient amounts of blood, adequate staffing and equipment) as well as the location where surgery is to take place (an oncology center with a gynecologic oncology department vs. an obstetrics and gynecology ward in a primary or secondary care hospital). Hence, numerous diagnostic formulas and combinations of various tests have been proposed to aid improved classification of patients into groups at low and high risk of malignancy and planning of optimal treatment^(2,3,5).

This article discusses the diagnostic formulas based on ultrasonography and mathematical models as well as

matematycznych, a także schematy oparte na badaniach biochemicznych oraz skojarzeniu parametrów biochemicznych, ultrasonograficznych i danych klinicznych.

MODELE OPARTE NA CECHACH MORFOLOGICZNYCH JAJNIKÓW I ANALIZIE PRZEPŁYWÓW NACZYNIOWYCH

W ostatnich kilkudziesięciu latach powstały różnorodne modele ultrasonograficznej oceny guzów przydatków, uwzględniające elementy budowy guza oraz charakter przepływów naczyniowych. Modele te oceniały różne parametry ultrasonograficzne guzów:

- model Sassone i wsp. – budowa ściany wewnętrznej, grubość ściany, budowa przegród, echogeniczność;
- model DePriesta i wsp. – objętość guza, obecność wyrostki brodawkowate, budowa przegród;
- model Lerner i wsp. – struktura ściany, cień akustyczny, obecność i grubość przegród, echogeniczność;
- model Ferrazziego i wsp. – grubość i struktura ściany guza, obecność i wielkość wyrostki brodawkowate, obecność i grubość przegród, echogeniczność;
- morfologiczny indeks ultrasonograficzny wg Merza (*Mainz score*) – całkowita struktura guza, ograniczenia guza, grubość ścian, echa wewnętrzne w części torbielowej, przegrody, kształt echokompleksów lub całkowicie litego guza, echogeniczność kompleksów lub całkowicie litego guza, cień akustyczny, wodobrzusze, przerzuty do wątroby i/lub otrzewnej;
- SM – indeks morfologiczny – objętość torbieli (cm³), budowa ściany wewnętrznej, grubość ściany, grubość przegrody, echogeniczność guza, umiejscowienie, płyn w jamie otrzewnej;
- model Alcázara – obecność wyrostki brodawkowate (tak vs nie), pola lite lub guz lity (tak vs nie), lokalizacja przepływów w guzie (brak lub obwodowy vs centralny), przepływy naczyniowe (*peak systolic velocity*, PSV – maksymalna prędkość skurczowa >10 cm/s i *resistance index*, RI – wskaźnik oporu naczyniowego <0,45 vs inne wartości).

Każdemu parametrowi przyporządkowywano odpowiednią wartość punktową, co pozwalało klasyfikować guzy jako łagodne lub potencjalnie złośliwe. Wartości czułości i specyficzności modeli przedstawia tab. 1⁽⁶⁻⁹⁾. Ze względu na prowadzone nowe badania wielośrodkowe i obowiązujące nowe modele matematyczne powyższe schematy nie są już stosowane we współczesnej ginekologii onkologicznej do oceny ryzyka onkologicznego guzów miednicy mniejszej.

Analiza przepływów naczyniowych w badaniach dopplerowskich pozwoliła na identyfikację wartości parametrów naczyniowych charakterystycznych dla zmian złośliwych (tab. 2). Mimo zadowalającej swoistości (87,5–99%) ustalenia wymagają nadal punkty odcięcia dla badanych parametrów, co umożliwi identyfikację zmian z wysoką czułością⁽¹⁰⁻¹⁸⁾.

algorithms based on serum biomarker measurements or a combination of serum biomarker levels, ultrasound findings and clinical data.

MODELS BASED ON MORPHOLOGIC OVARIAN CHARACTERISTICS AND ANALYSIS OF VASCULAR FLOW

Over the last several decades, various ultrasound scoring systems for the evaluation of adnexal masses have been developed, taking into consideration morphologic ovarian characteristics and Doppler velocimetry. The following models employed multiple ultrasonographic parameters:

- Sassone et al. morphology scale – inner wall structure and thickness, the structure of septa, echogenicity;
- sonographic morphology index by DePriest et al. – mass volume, the presence of papillary projections, structure of septa;
- Lerner et al. morphologic score – inner wall structure, acoustic shadow, the presence and thickness of septa, echogenicity;
- Ferrazzi et al. score – wall thickness and structure, the presence and size of papillary projections, the presence and thickness of septa, echogenicity;
- Mainz score – total tumor structure, tumor borders, wall thickness, inner echoes in cystic components, septa, shape of echo complex or of the completely solid tumor, echogenicity of complexes or of an entirely solid mass, acoustic shadow behind tumor, ascites, detection of liver metastases/peritoneal carcinosis;
- SM, morphological index – cyst volume (cm³), inner wall structure, wall thickness, septa thickness, mass echogenicity, location, ascites;
- Alcázar's scoring system – papillary projections (yes vs. no), solid areas or solid mass (yes vs. no), blood flow location (not present or peripheral vs. central), velocimetry (peak systolic velocity, PSV >10 cm/s and resistance index, RI <0.45 vs. other).

Each parameter was assigned with a given score, facilitating the classification of masses as benign or potentially malignant. For the sensitivity and specificity values, please see Tab. 1⁽⁶⁻⁹⁾. As new multi studies are conducted and new mathematical models are currently used, the above scoring systems are no longer employed for the assessment of the malignancy risk of adnexal masses.

Doppler velocimetry has facilitated the identification of vascular parameters characteristic for malignancies (Tab. 2). Despite the satisfactory specificity (87.5–99%), cutoff values still require to be determined to improve sensitivity⁽¹⁰⁻¹⁸⁾.

Accurate analysis of tumor vascularity became possible with the introduction of 3D modalities, yet the method's sensitivity and specificity compared with 2D technique and other diagnostic algorithms has not increased^(10,13-18).

GI-RADS classification (the Gynecologic Imaging Report and Data System), based on ultrasound findings including the appearance of the lesion, the appearance of the septa,

Model <i>Model</i>	Punkt odcięcia <i>Cut-off value</i>	Liczba badań <i>Number of trials</i>	Liczba ośrodków <i>Number of centers</i>	Czułość w % [95% CI] <i>Sensitivity in % [95% CI]</i>	Specyficzność w % [95% CI] <i>Specificity in % [95% CI]</i>
Modele oparte na cechach morfologicznych jajników <i>Models based on morphological characteristics of the ovaries</i>					
Sassone <i>Sassone</i>	>9	1	19	85 [77–90]	80 [73–86]
Lerner <i>Lerner</i>	>3	9	17	80 [70–86]	61 [53–68]
DePriest <i>DePriest</i>	>5	8	8	90 [81–95]	68 [57–77]
Ferrazzi <i>Ferrazzi</i>	>9	7	7	86 [77–91]	80 [66–89]
Mainz Score <i>Mainz Score</i>	>9	2	2	96,4 [86–98]	80,7 [72–84]
Indeks morfologiczny – SM <i>Morphological index, SM</i>	>7	2	1	88,3 [87–89]	88,7 [85–93]
Alcázar <i>Alcázar</i>	≥6	2	1	95,0 [94–96]	91,4 [87–95]
Proste reguły <i>Simple Rules</i>	–	5	28	93 [89–95]	81 [76–85]
Modele oparte na skojarzeniu danych klinicznych, parametrów biochemicznych i ultrasonograficznych <i>Models based on the conjunction of clinical data, serum markers and ultrasound findings</i>					
RMI I	200	23	41	72 [67–76]	92 [89–93]
RMI II	200	15	32	75 [69–80]	87 [84–90]
RMI III	200	9	19	70 [60–78]	91 [88–93]
RMI IV	450	3	13	68 [59–76]	94 [91–96]
ADNEX	10%	10	26	94 [89–97]	73 [68–83]
Modele oparte na złożonych modelach matematycznych <i>Models involving complex mathematical models</i>					
Tailor	50%	6	24	35 [24–49]	96 [94–98]
LRa	25%	3	20	76 [70–81]	87 [82–90]
LRb	60%	4	21	82 [77–86]	78 [73–83]
IOTA LR1	10%	3	12	91[72–94]	85 [68–97]
IOTA LR2	10%	4	13	92 [88–95]	83 [77–88]
ANN1	45%	3	20	77 [71–82]	86 [80–90]
ANN2	60%	4	21	97 [95–98]	37 [31–44]
Model ekspercki <i>Subjective assessment by an expert ultrasound practitioners (level 3 practitioner)</i>	–	7	10	90 [83–95]	91 [86–94]
Trójstopniowy model diagnostyczny <i>Three-step strategy</i>	–	2	21	92 [90–94]	91 [89–93]
Modele biochemiczne <i>Models based on bioassays</i>					
ROMA	≥11,4% i ≥29,9%* ≥11.4% and ≥29.9%*	18	23	84 [43–96]	80 [74–94]
OVA1	>5,0 i >4,4* >5.0 and >4.4*	10	40	93 [85–96]	53 [48–58]
OVERA	>5	2	27	91 [83–95]	69 [64–73]
ROCA	>1/3500 i >1/1000# >1/3,500 and >1/1,000#	5	13	85 [79–90]	99 [99–99]
* Odpowiednio dla wieku przed menopauzą i po menopauzie. * For pre- and postmenopausal patients, respectively. # Odpowiednio dla ryzyka pośredniego i wysokiego. # For intermediate and high risk lesions, respectively.					

Tab. 1. Parametry modeli używanych w ocenie guzów przydatków (na podstawie⁽⁶⁻⁹⁾)

Tab. 1. The parameters incorporated in different models of the assessment of adnexal masses (according to⁽⁶⁻⁹⁾)

Parametr <i>Parameter</i>	Punkt odcięcia dla zmian złośliwych <i>Cut-off values for malignancies</i>
Indeks pulsacji (<i>pulsation index, PI</i>) <i>Pulsation index, PI</i>	<0,8–1,0
Indeks oporu (<i>resistance index, RI</i>) <i>Resistance index, RI</i>	<0,4–0,5
Maksymalna prędkość skurczowa (<i>peak systolic velocity, PSV</i>) <i>Peak systolic velocity, PSV</i>	>10 cm/s
Średnia maksymalna prędkość przepływu w naczyniach guza (<i>time-averaged maximum velocity, TAMXV</i>) <i>Time-averaged maximum velocity, TAMXV</i>	≥12 cm/s
Indeks Novel = (indeks oporu × 100)/CA-125 j.m./ml <i>Novel index = (RI × 100)/CA-125 U/mL</i>	<1,5
Indeks waskularyzacji (<i>vascularization index, VI</i>)* <i>Vascularization index, VI</i> **	≥1,556%
Indeks przepływu (<i>flow index, FI</i>)* <i>Flow index, FI</i> **	≥25,212
Indeks przepływowo-naczyniowy (<i>vascular-flow index, VFI</i>)* <i>Vascular-flow index, VFI</i> **	≥0,323

* Obliczane automatycznie w opcji dopplera mocy 3D za pomocą oprogramowania 3D View.
* Calculated automatically in 3D Power Doppler with 3D View software.
Różne wartości punktów odcięcia dla indeksów w poszczególnych badaniach: w badaniach Silvestre i wsp.: VI ≥ 3,4%, FI ≥ 31,2 oraz VFI ≥ 1,6 przy czułości 100%⁽¹⁰⁾; w badaniach Alcázara i wsp.: VI ≥ 3,77%, FI ≥ 21,35 oraz VFI ≥ 2,103 dla czułości odpowiednio 97%, 97% i 93%⁽¹¹⁾; w badaniach Alcázara i Rodriguez: VI ≥ 1,556%, FI ≥ 25,212 oraz VFI ≥ 0,323 dla czułości odpowiednio 92%, 95% i 93%⁽¹²⁾.
Different cut-off values for indices in given studies: Silvestre et al.: VI ≥ 3.4%, FI ≥ 31.2 and VFI ≥ 1.6 at a specificity of 100%⁽¹⁰⁾; Alcázar et al.: VI ≥ 3.77%, FI ≥ 21.35 and VFI ≥ 2.103 at a specificity of 97%, 97% and 93%, respectively⁽¹¹⁾; Alcázar and Rodriguez: VI ≥ 1.556%, FI ≥ 25.212 and VFI ≥ 0.323 at a specificity of 92%, 95% and 93%, respectively⁽¹²⁾.

Tab. 2. Parametry przepływów dopplerowskich używane do oceny guzów przydatków⁽¹⁰⁻¹³⁾
Tab. 2. Parameters of Doppler flow used for the assessment of adnexal masses⁽¹⁰⁻¹³⁾

Wprawdzie wprowadzenie technik 3D ułatwiło dokładną analizę waskularyzacji guzów, ale nie zwiększyło czułości i specyficzności metody w porównaniu z techniką 2D i innymi algorytmami diagnostycznymi^(10,13-18).

Na podstawie kryteriów ultrasonograficznych (wygląd zmiany, wygląd przegrody, obecność wyrosła brodawkowatych, pola lite, centralne unaczynienie, wodobrzusze, indeks oporu RI <0,5) w 2009 roku Amor i wsp. stworzyli klasyfikację GI-RADS (*Gynecologic Imaging Report and Data System*) pozwalającą na kwalifikację pacjentek do pięciu grup ryzyka⁽¹⁹⁾. Klasyfikacja ta nie zyskała jednak większego uznania i jest obecnie stosowana sporadycznie.

Rok przed prezentacją klasyfikacji GI-RADS grupa IOTA (International Ovarian Tumor Analysis – Międzynarodowa Grupa Analizy Guzów Jajnika) opublikowała metodę prostych reguł (*Simple Rules*). Ocena oparta na prostych regułach zakłada analizę pięciu cech ultrasonograficznych zmian, zaklasyfikowanych jako cechy M (*malignant* – złośliwy) i cechy B (*benign* – łagodny). Charakterystykę cech M i B przedstawia tab. 3. W przypadku występowania jednej cechy M i braku cechy B zmianę klasyfikuje się jako złośliwą. Zmianę, w której identyfikuje się przynajmniej jedną cechę B przy braku cech M, klasyfikuje się jako łagodną. Jeśli w guzie nie występuje ani cecha B, ani cecha M lub obie cechy występują jednocześnie, zmiana nie może być zaklasyfikowana i powinna zostać zweryfikowana w ośrodku referencyjnym lub przez eksperta w dziedzinie ultrasonografii. Model prostych reguł cechuje się wysoką czułością

the presence of papillary projections, solid areas, central vascularity, ascites and RI <0.5, was created by Amor et al. in 2009, allowing to classify patients into five risk groups⁽¹⁹⁾. The classification has failed, however, to gain much popularity and is currently only used occasionally.

One year prior to the presentation of GI-RADS classification, the IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) group published the so-called Simple Rules method. Simple Rules analysis involves the evaluation of five ultrasound features, classified either as M (malignant) or B (benign) features. For the characteristics of M and B features, see Tab. 3. Where one M-feature and no B-features are present, the lesion is classified as malignant. A lesion with at least one B-feature and no M-features is classified as benign. Where neither B- nor M-features are found or both types of features are present, the lesion is classified inconclusive, and requires verification at an oncology center or by an expert ultrasound practitioners. The Simple Rules model is characterized by high sensitivity and specificity of 93% and 90%, respectively, allowing for correct classification of 75% of lesions, even when the ultrasound examination is performed by a less experienced examiner^(20,21).

Analyses of data evaluating the Simple Rules model allowed to create in 2016 a more detailed evaluation of the malignancy risk of adnexal masses, based on the original model. Depending on the number and type of B- and M-features found in the mass, it may be classified into a given risk group (Tab. 4). Additionally, the B-feature B1

Cecha Feature	Opis Description	Cecha Feature	Opis Description
M1	Lity guz o nieregularnych zarysach <i>Irregular solid tumor</i>	B1	Torbiel jednokomorowa <i>Unilocular cyst</i>
M2	Wodobrzusze <i>Ascites</i>	B2	Obecność pól litych o maksymalnym wymiarze <7 mm <i>Present solid components of maximum size <7 mm</i>
M3	Obecność przynajmniej czterech wyrosła brodawkowatych o wysokości ≥3 mm <i>The presence of at least four papillary projections ≥3 mm long</i>	B3	Obecność cienia akustycznego <i>Acoustic shadow</i>
M4	Guz wielokomorowy torbielowato-lity o nieregularnych obrysach o wymiarze >100 mm <i>Irregular multilocular cystic-solid mass, >100 mm in diameter</i>	B4	Gładkościenna torbiel wielokomorowa o średnicy <100 mm <i>Multilocular cyst with a smooth internal wall, <100 mm in diameter</i>
M5	Nasilone unaczynienie w badaniu dopplerowskim kodowanym kolorem – cecha „kolor” 3 lub 4* <i>Strong Doppler flow – “color” score 3 or 4*</i>	B5	Brak unaczynienia guza w badaniu dopplerowskim – cecha „kolor” 1* <i>No Doppler flow – “color” score 1*</i>

* Cecha „kolor” – przepływy naczyniowe oceniane przy użyciu opcji dopplera mocy: 1 – brak naczyń w guzie, 2 – przepływ minimalny – obecność do dwóch naczyń na jednym przekroju zrębu lub przegrody, 3 – przepływ umiarkowany – więcej niż dwa naczynia, 4 – przepływ wysoki – bardzo silne unaczynienie guza w całym polu obrazowania zmiany litej lub przegród.
 * “Color” score – intratumoral flow surveyed with power Doppler: 1 – no vessels visible in the mass, 2 – minimal flow – presence of up to two vessels in the ovarian stroma or the septum, 3 – moderate flow – more than two vessels, 4 – strong flow – numerous vessels visible in the solid mass or septa in the entire field of vision.

Tab. 3. Charakterystyka cech M i B według modelu prostych reguł^(20,21)

Tab. 3. The characteristics of M- and B-features according to Simple Rules^(20,21)

i specyficznością, odpowiednio 93% i 90%, a sama metoda pozwala na prawidłową klasyfikację 75% zmian, nawet jeśli badanie wykonywane jest przez mniej doświadczonego ultrasonografistę^(20,21).

Analizy danych oceniających model prostych reguł pozwoliły na stworzenie w 2016 roku bardziej szczegółowej oceny ryzyka guzów złośliwych przydatków, bazującej na pierwotnym modelu. W zależności od liczby i rodzaju cech B i M występujących w guzie można go zakwalifikować do określonej grupy ryzyka (tab. 4). Dodatkowo ustalono, że

(unilocular cyst) was most predictive of a benign tumor, whilst B3 (acoustic shadows) was least predictive. The M-feature M2 (ascites) was most predictive of malignancy, whereas the M-feature M4 (irregular multilocular-solid tumor contour, with largest diameter >100 mm) was least predictive. Currently, an online version is being developed that will facilitate computer-assisted data analysis⁽²²⁾. Based on Simple Rules, a three-step strategy for the assessment of adnexal pathology has also been developed. The first step involves classifying a mass as a benign or

Cechy Features	Obserwowana częstość zmian złośliwych Incidence of malignancies	Indywidualne ryzyko zmiany złośliwej Individual risk of malignancy	Klasyfikacja Classification
Brak cech M i więcej niż dwie cechy B <i>No M-feature and more than two B-features</i>	1/175 (0,06%)	<0,01–0,29%	Bardzo niskie ryzyko <i>Very low risk</i>
• Brak cech M i dwie cechy B <i>No M-feature, two B-features present</i> • Brak cech M i obecna cecha B1 (torbiel jednokomorowa) <i>No M-feature, B1-feature present (unilocular cyst)</i>	20/1560 (1,3%)	0,19–2,7% 1,2–3,1%	Niskie ryzyko <i>Low risk</i>
Brak cech M i jedna cecha B (z wyjątkiem cechy B1) <i>No M-feature, one B-feature present (other than B1)</i>	60/722 (8,3%)	2,4–15,2%	Pośrednie ryzyko <i>Intermediate risk</i>
• Brak cech B i M <i>No B- or M-features</i> • Równa liczba cech B i M <i>Equal number of B- and M-features</i> • Więcej cech B niż M <i>More B- than M-features</i>	451/1096 (41,1%)	27,5–48,7% 5,6–78,1% 1,3–28,4%	Podwyższone ryzyko <i>Increased risk</i>
Więcej cech M niż B <i>More M- than B-features</i>	1133/1295 (87,5%)	42,0 – >99,9%	Bardzo wysokie ryzyko <i>Very high risk</i>

Tab. 4. Podsumowanie klasyfikacji prostych reguł na podstawie nowych danych (n = 4848)⁽²²⁾

Tab. 4. Summary of the Simple Rules classification based on new data (n = 4,848)⁽²²⁾

spośród cech B najbardziej przydatna jest cecha B1 – występowanie zmiany jednokomorowej, a najmniej B3 – występowanie cienia akustycznego. Spośród cech M największe znaczenie ma wodobrzusze – cecha M2, a najmniejsze guz wielokomorowy torbielowato-lity o nieregularnych obrysach o wymiarze >100 mm – cecha M4. Obecnie trwają prace nad wersją online, która pozwoli na komputerową analizę danych⁽²²⁾.

Na podstawie metody prostych reguł opracowano również trójstopniowy schemat diagnostyczny guzów przydatków. W pierwszym etapie zmianę kwalifikuje się jako łagodną albo złośliwą na podstawie cech ultrasonograficznych. Ultrasonograficzne cechy łagodne zdefiniowano następująco: jednokomorowa zmiana o mieszanej echogeniczności i z cieniem akustycznym u kobiet w wieku rozrodczym (odpowiada potworniakowi), jednokomorowa zmiana o echogeniczności pośredniej (odpowiada endometriozie), jednokomorowa hipoechogeniczna zmiana o regularnej torebce i średnicy <10 cm (torbiel prosta lub *cystadenoma*), jednokomorowe torbiele o regularnych ścianach. Cechy zmian złośliwych obejmują: guz z obecnością wodobrzusza i z przynajmniej umiarkowanym przepływem krwi obrazowanym przy zastosowaniu techniki dopplera mocy u kobiet po menopauzie, wiek >50 lat oraz CA-125 >100 j.m./ml. Jak twierdzą Ameye i wsp., na podstawie tej przesiewowej oceny można poprawnie zakwalifikować około 43% pacjentek⁽²³⁾. W przypadku niemożności uznania miarodajności badania przesiewowego zastosowanie metody prostych reguł pozwala poprawnie zakwalifikować i zdiagnozować kolejne 29% chorych na raka jajnika. W przypadku braku możliwości uzyskania miarodajnej oceny na podstawie prostych reguł skierowanie pacjentki na badanie do eksperta ultrasonografii poziomu trzeciego pozwala na poprawne zakwalifikowanie kolejnych 20% chorych. Zastosowany w badaniach trójstopniowy schemat diagnostyczny cechował się czułością i swoistością na poziomie odpowiednio 92% i 93%^(23,24).

MODELE OPARTE NA ZŁOŻONYCH MODELACH MATEMATYCZNYCH

Pierwszy model matematyczny oparty na wieloczynnikowej regresji logistycznej opracowali w 1997 roku Tailor i wsp. W modelu tym uwzględniono trzy parametry: wiek, obecność wyrosłej brodawkowatych (tak/nie) oraz średnią maksymalną prędkość przepływu w naczyniach guza (*time-averaged maximum velocity*, TAMXV). Wzór użyty do obliczania ryzyka przedstawiono w tab. 5. Przy punkcie odcięcia 50% uzyskano czułość na poziomie 81,8% i specyficzność 97,6%, dla punktu odcięcia 25% – odpowiednio 86,7% i 98,1%⁽²⁵⁾.

W 1999 roku grupa badaczy pod przewodnictwem prof. Timmermana zastosowała model bioinformatyczny z użyciem sztucznych sieci neuronalnych. Model ten obrazuje wzajemne interakcje pomiędzy różnymi zmiennymi, w tym markerami biochemicznymi, co pozwala w matematyczny sposób odróżnić osoby zdrowe od chorych.

malignant based on ultrasound findings. Benign ultrasound features have been defined as follows: unilocular cyst with mixed echogenicity and with an acoustic shadow in premenopausal women (represents a teratoma), unilocular cyst with ground glass echogenicity (represents an endometrioma), unilocular hypoechogenic mass with regular walls, maximum diameter of lesion <10 cm (a simple cyst or cystadenoma), unilocular cyst with regular walls. Malignant ultrasound features include: a tumor with ascites and at least moderate vascular Doppler flow in postmenopausal women, age >50 years old and CA-125 >100 U/mL. According to Ameye et al., based on this screening assessment, approximately 43% of patients may be instantly triaged correctly⁽²³⁾. Where the initial ultrasound examination proves inconclusive, Simple Rules are conclusive in further 29% cases of ovarian cancer. Where simple rules are inconclusive, subjective assessment by an experienced, level 3 ultrasound practitioner allows correct classification of further 20% of cases. The three-step strategy applied in the study was characterized by a sensitivity and specificity of 92% and 93% respectively^(23,24).

MODELS INVOLVING COMPLEX MATHEMATICAL MODELS

The first mathematical model based on multivariate logistic regression analysis was developed in 1997 by Tailor et al. Three parameters were analyzed: age, the presence of papillary projections (yes/no) and time-averaged maximum velocity (TAMXV). The equation used for calculating the probability of malignancy has been shown in Tab. 5. At a probability of malignancy greater than 50%, 81.8% sensitivity and 97.6% specificity was obtained, whereas at a probability of malignancy greater than 25% – 86.7% and 98.1%, respectively⁽²⁵⁾.

In 1999, prof. Timmerman research team employed an artificial neural network model reflecting mutual interactions between different variables, including serum biomarkers, allowing to distinguish healthy women from those affected by ovarian cancer using a mathematical formula. The authors presented the first logistic regression model (LRb) and the assumptions of two artificial neural networks (ANN1 and ANN2). The LRb model incorporated the presence of papillary projections (a structure penetrating into the cyst, larger than 3 mm in length; absent – 0, present – 1), serum CA-125 level in U/mL, power Doppler velocimetry (a score of 1–4), internal walls (smooth – 0, irregular – 1), bilateral tumors (no – 0, yes – 1), ascites (no – 0, yes – 1), locularity (unilocular – 0, unilocular–solid, multilocular, multilocular–solid or solid (a tumor where the solid components comprised 80% or more of the tumor – 1). The mathematical formula used for calculating the risk of malignancy has been presented in Tab. 5. At a probability of malignancy greater than 60%, the obtained sensitivity and specificity was 93.8% and 83.0%, respectively. The following variables were included

Autor Author	Wzór oraz punkt odcięcia dla zmian złośliwych Equation and cut-off value
Tailor i wsp., 1997 Tailor et al., 1997	$1/1 + e^{-z}$, gdzie $z = (0,1273 \times \text{wiek}) + (0,2794 \times \text{TAMXV}) + (4,4136 \times \text{obecność wyrosła brodawkowatych}) - 14,2046$; e – liczba Eulera where $z = (0.1273 \times \text{age}) + (0.2794 \times \text{TAMXV}) + (4.4136 \times \text{papillary projections}) - 14.2046$; e – Euler's number Punkt odcięcia: >25% lub >50% Cut-off value: >25% or >50%
Timmerman i wsp., 1999 – LRa Timmerman et al., 1999 – LRa	$1/1 + e^{-z}$, gdzie $z = (2,6369 \times \text{cecha „kolor”}) + (0,0225 \times \text{CA-125}) + (7,1062 \times \text{obecność wyrosła brodawkowatych >3 mm}) + (2,6423 \times \text{status menopauzalny}) - 13,6796$; e – liczba Eulera where $z = (2.6369 \times \text{“color” score}) + (0.0225 \times \text{CA-125}) + (7.1062 \times \text{papillary projections >3 mm}) + (2.6423 \times \text{menopausal status}) - 13.6796$; e – Euler's number Punkt odcięcia: >25% Cut-off value: >25%
Timmerman i wsp., 1999 – LRb Timmerman et al., 1999 – LRb	$1/1 + e^{-z}$, gdzie $z = (0,5948 \times \text{status menopauzalny}) + (0,0205 \times \text{CA-125}) + (0,5446 \times \text{wodobrzusze}) - (0,7620 \times \text{budowa guza}) - (1,1606 \times \text{ocena ściana guza}) + (1,5049 \times \text{obecność wyrosła}) + (0,7633 \times \text{obustronna obecność guzów}) - 1,0889$; e – liczba Eulera where $z = (0.5948 \times \text{menopausal status}) + (0.0205 \times \text{CA-125}) + (0.5446 \times \text{ascites}) - (0.7620 \times \text{mass structure}) - (1.1606 \times \text{evaluation of the internal wall}) + (1.5049 \times \text{papillary projections}) + (0.7633 \times \text{bilateral masses}) - 1.0889$; e – Euler's number Punkt odcięcia: >60% Cut-off value: >60%
Timmerman i wsp., 1999 – ANN1 Timmerman et al., 1999 – ANN1	$1/1 + e^{zy}$, gdzie $zy = 1,9384h1 + 3,2379h2 + 3,3631h3 - 5,4257$; $h1 = 1/(1 + e(z1))$, gdzie $z1 = -0,2425 \times \text{meno} + 0,0782 \times \text{CA-125} - 0,0381 \times \text{cecha „kolor”} + 0,8974 \times \text{brodawki} - 1,2029$; $h2 = 1/(1 + e(z2))$, gdzie $z2 = 0,2636 \times \text{meno} + 0,0106 \times \text{CA-125} + 0,4893 \times \text{cecha „kolor”} + 1,7447 \times \text{brodawki} - 2,2744$; $h3 = 1/(1 + e(z3))$, gdzie $z3 = 0,3075 \times \text{meno} + 0,0001 \times \text{CA-125} + 0,5429 \times \text{cecha „kolor”} + 1,3764 \times \text{brodawki} - 1,8158$; e – liczba Eulera where $zy = 1.9384h1 + 3.2379h2 + 3.3631h3 - 5.4257$; $h1 = 1/(1 + e(z1))$, where $z1 = -0.2425 \times \text{meno} + 0.0782 \times \text{CA-125} - 0.0381 \times \text{“color” score} + 0.8974 \times \text{papillarities} - 1.2029$; $h2 = 1/(1 + e(z2))$, where $z2 = 0.2636 \times \text{meno} + 0.0106 \times \text{CA-125} + 0.4893 \times \text{“color” score} + 1.7447 \times \text{papillarities} - 2.2744$; $h3 = 1/(1 + e(z3))$, where $z3 = 0.3075 \times \text{meno} + 0.0001 \times \text{CA-125} + 0.5429 \times \text{“color” score} + 1.3764 \times \text{papillary projections} - 1.8158$; e – Euler's number Punkt odcięcia: >45% Cut-off value: >45%
Timmerman i wsp., 1999 – ANN2 Timmerman et al., 1999 – ANN2	$1/1 + e^{zy}$, gdzie $zy = 2,9753h1 + 4,1980h2 - 3,8616$; $h1 = 1/(1 + e(z1))$, gdzie $z1 = -1,0792 \times \text{meno} + 1,9383 \times \text{CA-125} + 0,7124 \times \text{wodobrzusze} - 1,2664 \times \text{budowa guza} - 1,3741 \times \text{ściana guza} + 0,8298 \times \text{brodawki} + 1,5316 \times \text{obustronność} - 0,5485$; $h2 = 1/(1 + e(z2))$, gdzie $z2 = 1,0766 \times \text{meno} + 0,1376 \times \text{CA-125} + 1,0112 \times \text{wodobrzusze} - 0,8320 \times \text{budowa guza} - 1,6941 \times \text{ściana guza} + 2,9541 \times \text{brodawki} + 1,4654 \times \text{obustronność} - 1,8129$; e – liczba Eulera where $zy = 2.9753h1 + 4.1980h2 - 3.8616$; $h1 = 1/(1 + e(z1))$, where $z1 = -1.0792 \times \text{meno} + 1.9383 \times \text{CA-125} + 0.7124 \times \text{ascites} - 1.2664 \times \text{mass structure} - 1.3741 \times \text{internal wall} + 0.8298 \times \text{papillarities} + 1.5316 \times \text{bilateral masses} - 0.5485$; $h2 = 1/(1 + e(z2))$, where $z2 = 1.0766 \times \text{meno} + 0.1376 \times \text{CA-125} + 1.0112 \times \text{ascites} - 0.8320 \times \text{mass structure} - 1.6941 \times \text{internal wall} + 2.9541 \times \text{papillarities} + 1.4654 \times \text{bilateral masses} - 1.8129$; e – Euler's number Punkt odcięcia: >60% Cut-off value: >60%
IOTA, 2005 – LR1 IOTA, 2005 – LR1	$1/1 + e^{-z}$, gdzie $z = -6,7468 + 1,5985 (1) - 0,9983 (2) + 0,0326 (3) + 0,00841 (4) - 0,8577 (5) + 1,5513 (6) + 1,1737 (7) + 0,9281 (8) + 0,0496 (9) + 1,1421 (10) - 2,3550 (11) + 0,4916 (12)$; 1–12 – objaśnienia w tekście where $z = -6.7468 + 1.5985 (1) - 0.9983 (2) + 0.0326 (3) + 0.00841 (4) - 0.8577 (5) + 1.5513 (6) + 1.1737 (7) + 0.9281 (8) + 0.0496 (9) + 1.1421 (10) - 2.3550 (11) + 0.4916 (12)$; 1–12 – see full text above Punkt odcięcia: >10% Cut-off value: >10%
IOTA, 2005 – LR2 IOTA, 2005 – LR2	$1/1 + e^{-z}$, gdzie $z = -5,3718 + 0,0354 (1) + 1,6159 (2) + 1,1768 (3) + 0,0697 (4) + 0,9586 (5) - 2,9486 (6)$; 1–6 – objaśnienia w tekście where $z = -5.3718 + 0.0354 (1) + 1.6159 (2) + 1.1768 (3) + 0.0697 (4) + 0.9586 (5) - 2.9486 (6)$; 1–6 – see full text above Punkt odcięcia: >10% Cut-off value: >10%

Tab. 5. Modele matematyczne stosowane w kwalifikacji guzów przydatków do grup określonego ryzyka onkologicznego^(6,25–30)
 Tab. 5. Mathematical models used for the classification of adnexal masses into relevant groups of malignancy risk^(6,25–30)

Autorzy ci przedstawili pierwszy model regresji logistycznej (LRb) oraz założenia dwóch sieci neuronalnych (ANN1 i ANN2). Model LRb obejmował obecność wyrośli brodawkowatych (struktura skierowana do wnętrza guza o długości ≥ 3 mm; brak – 0, obecne – 1), wartość stężenia CA-125 w surowicy w j.m./ml, ocenę unaczynienia zmiany metodą dopplera mocy (skala 1–4), ocenę ścian guza (gładka – 0, nieregularna – 1), obustronną obecność guzów (nie – 0, tak – 1), obecność wodobrzusza (nie – 0, tak – 1), budowę guza (jednokomorowa – 0, jednokomorowa z elementami litymi lub wielokomorowa bądź wielokomorowa z elementami litymi albo lita, w której elementy lite stanowią $>80\%$ guza – 1). Formułę matematyczną służącą do obliczania ryzyka złośliwości zmiany przedstawia tab. 5. Dla przyjętej wartości odcięcia równej 60% uzyskano czułość i specyficzność odpowiednio 93,8% i 83,0%. Sieci neuronalne uwzględniały następujące zmienne: ANN1: obecność wyrośli brodawkowatych (brak – 0, obecne – 1), ocenę unaczynienia zmiany metodą dopplera mocy – cecha „kolor” (wartości w zakresie 1–4, gdzie: 1 – brak naczyń w guzie, 2 – przepływ minimalny – obecność do dwóch naczyń na jednym przekroju zrębu lub przegrody, 3 – przepływ umiarkowany – więcej niż dwa naczynia, 4 – przepływ wysoki – bardzo silne unaczynienie guza w całym polu obrazowania zmiany litej lub przegród), stężenie CA-125 w j.m./ml oraz status menopauzalny (0 – przedmenopauzalny, 1 – pomenopauzalny); ANN2: parametry modelu LRb z wyjątkiem cechy „kolor” (tab. 5). Dla obu modeli przy punktach odcięcia odpowiednio 45% i 60% uzyskano czułość i specyficzność odpowiednio 87,5% i 92,7% oraz 93,8% i 95,1%⁽²⁶⁾. W tym samym roku zespół prof. Timmermana opracował kolejny model matematyczny oparty na skojarzeniu morfologicznych i dopplerowskich cech guzów. Drugi model regresji logistycznej (LRa) był połączeniem oceny przepływów (przepływy naczyniowe oceniane przy użyciu opcji dopplera mocy: 1 – brak naczyń w guzie, 2 – przepływ minimalny – obecność do dwóch naczyń na jednym przekroju zrębu lub przegrody, 3 – przepływ umiarkowany – więcej niż dwa naczynia, 4 – przepływ wysoki – bardzo silne unaczynienie guza w całym polu obrazowania zmiany litej lub przegród), wartości CA-125 (w j.m./ml), obecności wyrośli brodawkowatych (wartość tak/nie – 1/0) oraz statusu menopauzalnego (wiek przed menopauzą – 0, wiek po menopauzie – 1). Zaproponowany wzór do obliczania ryzyka przedstawia tab. 5. Przy punkcie odcięcia 25% uzyskano czułość i specyficzność odpowiednio 95,9% i 87,1%⁽²⁷⁾.

Dalsze prace nad modelami matematycznymi, prowadzone w ramach powołanej w 1999 roku grupy IOTA, doprowadziły do powstania kolejnych modeli: LR1 i LR2. Model LR1 uwzględnia 12 parametrów: 1 – rak jajnika w rodzinie (tak – 1, nie – 0), 2 – aktualna terapia hormonalna (tak – 1, nie – 0), 3 – wiek pacjentki (w latach), 4 – największy wymiar guza (w mm), 5 – ból w czasie badania USG (tak – 1, nie – 0), 6 – wodobrzusze (tak – 1, nie – 0), 7 – obecność wyrośli brodawkowatych z przepływem naczyniowym (tak – 1, nie – 0), 8 – guz o budowie litej

in the model: ANN1: the presence of papillary projections (absent – 0, present – 1), the intratumoral flow surveyed with power Doppler – the “color” feature (1–4 score, where: 1 – no arterial blood flow recorded, 2 – minimal flow – up to 2 vessels within ovarian stroma or the septum, 3 – moderately strong flow – more than two vessels, 4 – strong flow – rich vascularity of the solid lesion or the septa in the entire field of vision), CA-125 level in U/mL and menopausal status (0 – premenopausal, 1 – postmenopausal); ANN2: LRb parameters except “color” (Tab. 5). For both models, at a probability of malignancy greater than 45% and 60%, respectively, a sensitivity and specificity of 87.5% and 92.7% and 93.8% and 95.1%, respectively, were obtained⁽²⁶⁾. In the same year, prof. Timmerman’s team developed another mathematical model based on the conjunction of morphological and Doppler features of ovarian masses. The second logistic regression model (LRa) incorporated the evaluation of intratumoral blood flow (vascular flow surveyed with power Doppler: 1 – no arterial blood flow, 2 – minimal flow, up to two vessels present in the ovarian stroma or septum, 3 – moderately strong flow – more than two vessels, 4 – strong flow – rich vascularity of the solid tumor or the septa within the entire field of vision), CA-125 level in U/mL, the presence of papillary projections (yes/no – 1/0) and menopausal status (premenopausal – 0, postmenopausal – 1). Tab. 5 shows the proposed formula for calculating the risk of malignancy. At a probability of malignancy greater than 25%, sensitivity and specificity were 95.9% and 87.1%, respectively⁽²⁷⁾.

Further research aimed to the development of mathematical models, conducted within the IOTA group established in 1999, resulted with LR1 and LR2 models. The LR1 model consists of 12 parameters: 1 – personal history of ovarian cancer (yes – 1, no – 0), 2 – current hormonal therapy (yes – 1, no – 0), 3 – age (in years), 4 – the largest diameter of lesion (in mm), 5 – the presence of pain during the examination (yes – 1, no – 0), 6 – ascites (yes – 1, no – 0), 7 – blood flow within a solid papillary projection (yes – 1, no – 0), 8 – the presence of a purely solid tumor (yes – 1, no – 0), 9 – the largest diameter of solid component (in mm; up to 50 mm), 10 – irregular internal cyst walls (yes – 1, no – 0), 11 – acoustic shadows (yes – 1, no – 0), 12 – the “color” score of intratumoral blood flow (score 1–4). The LR2 model comprises six variables 1 – the patient’s age in years, 2 – ascites (yes – 1, no – 0), 3 – blood flow within a solid papillary projection (yes – 1, no – 0), 4 – the largest diameter of solid component (in mm; up to 50 mm), 5 – irregular internal cyst walls (yes – 1, no – 0), 6 – acoustic shadows (yes – 1, no – 0). Both models are characterized by a high sensitivity and specificity at a probability of malignancy greater than 10% – 93% and 77% vs. 92% and 72%, respectively. A mobile version of the LR2 model is available for download from IOTA website, at <http://www.iotagroup.org/index.php/software>⁽²⁸⁾. LR1 and LR2 have been assessed in multiple international

bez części torbielowatej (tak – 1, nie – 0), 9 – największy wymiar części litej (w mm; wartość do 50 mm), 10 – nieregularna ściana zmiany (tak – 1, nie – 0), 11 – obecność cienia akustycznego (tak – 1, nie – 0), 12 – ocena unaczynienia zmiany metodą dopplera mocy – cecha „kolor” (wartości w zakresie 1–4).

Model LR2 obejmuje sześć czynników: 1 – wiek pacjentki w latach, 2 – wodobrzusze (tak – 1, nie – 0), 3 – obecność wyrosła brodawkowatych z przepływem naczyniowym (tak – 1, nie – 0), 4 – największy wymiar części litej (w mm; wartość do 50 mm), 5 – nieregularne ściany torbieli (tak – 1, nie – 0), 6 – obecność cienia akustycznego (tak – 1, nie – 0). Oba modele cechują się wysoką czułością i specyficznoscią przy punkcie odcięcia powyżej 10% – odpowiednio 93% i 77% oraz 92% i 72%. Dodatkowo model LR2 dostępny jest w postaci aplikacji mobilnej na stronach grupy IOTA – <http://www.iotagroup.org/index.php/software>⁽²⁸⁾. Modele LR1 i LR2 były oceniane w wielu badaniach międzynarodowych – nie uzyskano wyższej czułości i specyficznosci niż w pierwszych badaniach^(29,30). Oprócz omówionych szczegółowo modeli matematycznych do chwili obecnej opracowano wiele modyfikacji i propozycji, które jednak nie zostały zweryfikowane w dużych populacjach pacjentek: model Chuan Lu, model Heinricha Prömpelera, model Livity Jakubkiene⁽⁶⁾.

MODELE OPARTE NA SKOJARZENIU DANYCH KLINICZNYCH, PARAMETRÓW BIOCHEMICZNYCH I ULTRASONOGRAFICZNYCH

W 1990 roku zespół kierowany przez Jacobsa opracował pierwszy model oparty na skojarzeniu danych klinicznych, biochemicznych i parametrów ultrasonograficznych – RMI (*Risk of Malignancy Index* – Indeks Ryzyka Raka Jajnika). Ryzyko oblicza się z następującego wzoru:

$RMI = U \times M \times CA-125$ (j.m./ml), gdzie:

- U – cechy ultrasonograficzne: wielotorbielowatość, obecność litych obszarów w guzie, obustronne występowanie zmian, wodobrzusze, obecność przerzutów;
- M – status menopauzalny, gdzie status po menopauzie jest definiowany jako brak miesiączki przez okres co najmniej 12 miesięcy lub – w przypadku kobiet po usunięciu macicy – wiek powyżej 50 lat.

Za punkt odcięcia dla RMI przyjęto 200 pkt, przy czułości i specyficznosci odpowiednio 85% i 97%^(31,32).

Model RMI doczekał się trzech modyfikacji w zależności od wartości punktowych wskaźników U i M^(33–37) (tab. 6). Wszystkie wskaźniki cechują się wysoką czułością i specyficznoscią przy kwalifikacji pacjentek do grup niskiego i wysokiego ryzyka zmian złośliwych, przy czym największą czułość w wykrywaniu zmian złośliwych wykazano dla RMI II i RMI IV – 95% zmian prawidłowo zakwalifikowano jako nowotworowe^(36,37). Ocena oparta na metodologii RMI zakłada klasyfikację dwustopniową: zmiana łagodna lub zmiana złośliwa – przy stosowaniu RMI nie

studies, without yielding a greater sensitivity and specificity than in the original study^(29,30). Since the introduction of the mathematical models discussed here in detail, numerous modifications and proposals have been developed, yet have not been verified by studies on large populations of patients. These have included models by Chuan Lu, Heinrich Prömpeler or Livity Jakubkiene⁽⁶⁾.

MODELS BASED ON THE COMBINATION OF CLINICAL DATA, SERUM PARAMETERS AND ULTRASOUND FINDINGS

In 1990, a team led by Jacobs developed the first model based on a combination of clinical data, serum CA-125 levels and ultrasound scan results, known as RMI (Risk of Malignancy Index). The following equation is used to calculate the malignancy risk: $RMI = U \times M \times CA-125$ (U/mL), where:

- U – ultrasound features: multiplicity, solid areas in the tumor, bilaterality, ascites, metastases;
- M – the menopausal status, with postmenopausal status defined as no menstruation for a minimum period of 12 consecutive months, or – in the case of hysterectomized women – age over 50 years old.

Using an RMI cut-off level of 200, the sensitivity and specificity of the method were 85% and 97%, respectively^(31,32).

RMI has had three modification varying by U and M scores^(33–37) (Tab. 6). All the resulting indices are characterized by a high sensitivity and specificity in discriminating low- and high-risk of malignancy, with the highest sensitivity in detecting malignant disease shown by RMI II and RMI IV – 95% of masses correctly classified as cancer^(36,37). The evaluation based on RMI methodology assumes a binary classification: benign vs. malignant, as RMI does not facilitate staging (preoperative Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique – FIGO classification). The inadequacy of this method in respect of staging should be stressed here. In one of the most recent analyses, Yamamoto et al. obtained a high rate of false negative results classifying lesions as borderline tumors or FIGO stage I malignancies vs more advanced FIGO stages, with the rate of tumors incorrectly classified as borderline or FIGO stage I amounting to 23%, 17.6%, 23% and 20% for RMI I–IV, respectively⁽³⁷⁾. Preoperative classification of adnexal masses facilitates planning surgery location, technique and scope. This is of paramount clinical importance, as in the case of borderline tumors and FIGO stage I malignancies, an over-radical approach may increase the risk for peri- and postoperative complications at no improved progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), whilst insufficiently radical approach in advanced FIGO stage cases significantly decreases PFS and OS. Thus, in 2014 IOTA embarked on an attempt to design a mathematical model allowing to preoperatively discriminate between five different categories of adnexal

Autor <i>Author</i>	Wzór <i>Equation</i>
RMI I Jacobs i wsp., 1990 <i>Jacobs et al., 1990</i>	$RMI = U \times M \times CA-125$ U = 0 – brak jakiegokolwiek cechy U; 1 – jedna cecha; 3 – więcej niż dwie cechy M = 1 – przed menopauzą; 3 – po menopauzie <i>U = 0 – no feature present U; 1 – one feature; 3 – more than two features present</i> <i>M = 1 – premenopausal; 3 – postmenopausal</i> Punkt odcięcia: 200 <i>Cut-off value: 200</i>
RMI II Tingulstad i wsp., 1996 <i>Tingulstad et al., 1996</i>	$RMI = U \times M \times CA-125$ U = 1 – maksymalnie jedna cecha U; 4 – dwie lub więcej cech M = 1 – przed menopauzą; 4 – po menopauzie <i>U = 1 – maximum one feature present U; 4 – two or more features present</i> <i>M = 1 – premenopausal; 4 – postmenopausal</i> Punkt odcięcia: 200 <i>Cut-off value: 200</i>
RMI III Tingulstad i wsp., 1999 <i>Tingulstad et al., 1999</i>	$RMI = U \times M \times CA-125$ U = 1 – maksymalnie jedna cecha; 3 – dwie lub więcej cech M = 1 – przed menopauzą; 3 – po menopauzie <i>U = 1 – maximum one feature present; 3 – two or more feature present</i> <i>M = 1 premenopausal; 3 – postmenopausal</i> Punkt odcięcia: 200 <i>Cut-off value: 200</i>
RMI IV Yamamoto i wsp., 2009 <i>Yamamoto et al., 2009</i>	$RMI = U \times M \times S \times CA-125$ U = 1 – maksymalnie jedna cecha; 4 – dwie lub więcej cech M = 1 – przed menopauzą; 4 – po menopauzie S = 1 – największy wymiar guza <7 cm; 2 – największy wymiar guza ≥ 7 cm <i>U = 1 – maximum one feature present; 4 – two or more features present</i> <i>M = 1 – premenopausal; 4 – postmenopausal</i> <i>S = 1 – largest dimension <7 cm; 2 – largest dimension ≥ 7 cm</i> Punkt odcięcia: 450 <i>Cut-off value: 450</i>

Tab. 6. Charakterystyka modeli RMI^(36,37)Tab. 6. The characteristics of different RMI models^(36,37)

można klasyfikować pacjentek do stopni zaawansowania choroby (przedoperacyjna klasyfikacja Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników – Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO). Warto przy tym podkreślić niedoskonałość tej metody w szacowaniu stopnia zaawansowania – w jednej z ostatnich analiz Yamamoto i wsp. przy zastosowaniu RMI uzyskali wysoki odsetek wyników fałszywie ujemnych dla klasyfikacji zmian jako te o granicznej złośliwości i FIGO I oraz bardziej zaawansowane (od FIGO II) – odsetek zmian nieprawidłowo zakwalifikowanych jako zmiany o granicznej złośliwości lub FIGO I (pooperacyjnie stwierdzono wyższy stopień zaawansowania) wynosił odpowiednio dla wartości wskaźników RMI I–IV 23%, 17,6%, 23% i 20%⁽³⁷⁾. Przedoperacyjna kwalifikacja guzów przydatków pozwalała na zaplanowanie miejsca operacji, jej techniki i zakresu. Ma to niebagatelne znaczenie kliniczne, ponieważ w przypadku zmian o granicznej złośliwości i FIGO I zbyt radykalne postępowanie przy braku korzyści w okresie wolnym od objawów choroby (*progression-free survival*, PFS) i przeżyciu całkowitym (*overall survival*, OS) może w nieuzasadniony sposób zwiększać ryzyko powikłań okołoi pooperacyjnych, a przy zmianach zaawansowanych brak

masses, i.e. the ADNEX model (Assessment of Different Neoplasias in the adnexa). The model facilitates the following classification: benign, borderline, FIGO stage I invasive, FIGO stage II–IV invasive, metastatic cancer to the adnexa⁽³⁸⁾.

ADNEX contains serum CA-125 level, two clinical parameters (age and type of center: oncology centers vs. other hospitals) and six ultrasound predictors: maximal diameter of lesion (in mm), maximal diameter of solid component (in mm), more than 10 locules, number of papillary projections, acoustic shadows, ascites. Imputing the data into an online calculator available at <http://www.iota-group.org/adnexmodel/site%20iota.html> allows to triage the patient into the relevant risk group.

Further external and internal multi-studies confirmed the model's high predictive value at a cut-off of 10% (with sensitivity and specificity of 96.5% and 71.3%, respectively). A study by Meys et al. showed a slightly higher specificity at a probability for malignancy greater than 26.1% (76%), with a sensitivity of 90%⁽³⁹⁾. The model has also been validated in Poland, with an assumption made that ultrasound evaluations are performed not only by expert examiners. The prior doubts regarding differences in the classification

radikalności zabiegu istotnie obniża PFS i OS. Dlatego też w 2014 roku IOTA podjęła próbę stworzenia modelu matematycznego umożliwiającego klasyfikację zmian do pięciu różnych kategorii – model ADNEX (*Assessment of Different Neoplasias in the adneXa*). Model ten klasyfikuje pacjentki do następujących grup: zmiana łagodna, zmiana o granicznej złośliwości, zmiana FIGO I, zmiana FIGO II–IV, zmiana przerzutowa do jajnika⁽³⁸⁾.

Model ADNEX uwzględnia stężenie CA-125, dwa parametry kliniczne (wiek pacjentki i typ ośrodka: wyspecjalizowany oddział ginekologii onkologicznej vs oddział niereferencyjny) oraz sześć parametrów ultrasonograficznych: maksymalny wymiar guza (w mm), największy wymiar części litej (w mm), obecność >10 komórek w guzach wielokomorowych, liczba wyrosła brodawkowatych, cień akustyczny za zmianą, wodobrzusze. Wprowadzenie danych do kalkulatora internetowego dostępnego online pod adresem: <http://www.iotagroup.org/adnexmodel/site%20iota.html> pozwala zakwalifikować pacjentkę do wspomnianych grup ryzyka. Kolejne zewnętrzne i wewnętrzne wielośrodkowe badania modelu potwierdziły jego wysoką wartość predykcyjną przy wartości ryzyka dla zmiany złośliwej równej lub większej niż 10% (czułość i specyficzność odpowiednio 96,5% i 71,3%). Badania Meys i wsp. wykazały nieznacznie wyższą wartość specyficzności dla punktu odcięcia 26,1% (76%) przy czułości na poziomie 90%⁽³⁹⁾. Weryfikację modelu przeprowadzono również w Polsce, przy założeniu, że badanie USG wykonują nie tylko specjaliści na poziomie eksperckim. Wcześniej wątpliwości dotyczące różnic w klasyfikacji pacjentek w wieku przed- i pomenopauzalnym nie zostały potwierdzone – status menopauzalny nie wpływał na czułość i specyficzność metody^(39,40).

MODEL „EKSPERCKI”

Model ten opiera się na analizie danych klinicznych i ocenie ultrasonograficznej guzów przydatków (w odniesieniu do definicji i kryteriów grupy IOTA) dokonywanej przez doświadczonych ultrasonografistów podzielonych na trzy grupy eksperckie na podstawie wytycznych Europejskiej Federacji Towarzystw Ultrasonograficznych w Medycynie i Biologii (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology):

- Ekspert poziomu pierwszego. Wykonanie co najmniej 240 badań USG w ciągu 6 miesięcy szkolenia z zakresu położnictwa i ginekologii. Specjalista poziomu pierwszego ma kompetencje do wykonywania typowych badań w bezpieczny i dokładny sposób, rozpoznawania i odróżniania zmian fizjologicznych od patologii, diagnozowania nieprawidłowości w obrębie narządu rodowego oraz wie, kiedy skierować pacjentkę na konsultację u specjalisty wyższego poziomu. Poziom ten można osiągnąć w czasie stażu podyplomowego.
- Ekspert poziomu drugiego. Wykonywanie co najmniej 600 badań USG rocznie. Specjalista poziomu drugiego ma kompetencje do weryfikowania wątpliwości

of pre- and postmenopausal patients were proved invalid, with menopausal status not affecting the method's sensitivity and specificity^(39,40).

SUBJECTIVE ASSESSMENT MODEL

The model is based on the analysis of clinical data and ultrasound assessment of adnexal masses (using IOTA definitions and criteria) performed by experienced ultrasound practitioners as classified into three levels by the guidelines of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology:

- A level 1 practitioner has performed a minimum of 240 ultrasound examinations in the course of 6 months of specialist obstetrics and gynecology training. A level 1 practitioner has adequate skills to perform standard examinations safely and accurately, recognize and discriminate between normal anatomy and pathology, diagnose common abnormalities found in reproductive organs, and is able to recognize when a referral for a second level opinion is indicated. This level of expertise can be achieved during a postgraduate specialist training program.
- A level 2 practitioner performs a minimum of 600 ultrasound scans yearly, is able to manage referrals from level 1 practitioners, can identify and correctly diagnose most abnormal findings within reproductive organs, performs basic ultrasound-guided interventions, teaches ultrasound to trainees and level 1 practitioners, designs and conducts academic research in the field of ultrasound diagnostics. This level is typically achieved during a period of subspecialist training.
- A level 3 practitioner spends the majority of their time undertaking gynecologic ultrasound and/or teaching, research and development, managing referrals from level 1 and 2 practitioners, and is an “expert” in this area, performs advanced ultrasound-guided interventions, designs and performs academic research in the field of ultrasound diagnostics, trains practitioners of all levels, and contributes to the development of ultrasonography^(41,42).

Based on the analysis of medical data and ultrasound findings, an expert evaluates the lesion applying a six-degree confidence scale (malignant, likely malignant, inconclusive yet likely malignant, inconclusive yet likely benign, likely benign, benign) and triages patients for further treatment. In a study by Timmerman et al., the use of such evaluation was characterized by a high sensitivity – 92% on average (95% confidence interval, CI: 86–96%) and specificity – 86% (95% CI: 81–91%), depending on the practitioner's experience (highest for level 3 practitioners). The majority of lesions posed no diagnostic challenges, with greatest diagnostic difficulties being related to the diagnosis of adenofibromas and tubo-ovarian abscesses. Lesions difficult to identify conclusively accounted for 10% of all adnexal masses examined, with

dotyczących badania USG specjalisty poziomu pierwszego, potrafi rozpoznawać i prawidłowo diagnozować większość patologii w zakresie narządu rodowego, wykonuje podstawowe procedury inwazyjne pod kontrolą USG, uczy rezydentów i specjalistów w trakcie szkolenia na poziomie pierwszym, projektuje i przeprowadza badania naukowe z zakresu diagnostyki ultrasonograficznej. Poziom ten można uzyskać w trakcie szkolenia specjalizacyjnego.

- Ekspert poziomu trzeciego. Poświęcanie większości czasu na badania USG w dziedzinie ginekologii, nauczanie technik ultrasonograficznych oraz pracę naukową z zakresu ultrasonografii. Specjalista poziomu trzeciego ma kompetencje do weryfikowania wątpliwości dotyczących badania USG specjalistów poziomu pierwszego i drugiego, przeprowadza badania eksperckie, wykonuje zaawansowane procedury inwazyjne pod kontrolą USG, projektuje i przeprowadza badania naukowe z zakresu diagnostyki ultrasonograficznej, szkoli specjalistów wszystkich poziomów oraz dba o rozwój ultrasonografii^(41,42).

Na podstawie analizy danych medycznych oraz badania USG ekspert ocenia zmianę, stosując sześciostopniową skalę pewności (złośliwa, prawdopodobnie złośliwa, niejednoznaczna, ale raczej złośliwa, niejednoznaczna, ale raczej łagodna, prawdopodobnie łagodna, łagodna) i kwalifikuje pacjentki do dalszego leczenia. W badaniach Timmermana i wsp. zastosowanie takiej oceny cechowało się wysoką czułością – średnio na poziomie 92% [95% przedział ufności (*confidence interval*, CI): 86–96%] i specyficznością – 86% (95% CI: 81–91%), w zależności od poziomu doświadczenia eksperta (największe dla poziomu trzeciego). Większość zmian nie nastroczała problemów diagnostycznych, a największe trudności dotyczyły gruczolakówłókników oraz ropni jajnikowo-jajowodowych. Zmiany trudne do jednoznacznej klasyfikacji stanowiły 10%, a około 1% zmian zostało nieprawidłowo zaklasyfikowanych przez wszystkich ekspertów⁽⁴³⁾. Późniejsze badania i metaanalizy potwierdziły, że zastosowanie modelu eksperckiego cechuje się wysoką czułością i specyficznością – odpowiednio 93% (95% CI: 92–95%) i 89% (95% CI: 86–92%). W przypadku braku dostępności badania eksperckiego podobną czułość wykazało zastosowanie metody prostych reguł i weryfikacji wyników wątpliwych przez eksperta⁽²⁹⁾. Podobną czułość i swoistość badania eksperckiego w ocenie ryzyka złośliwości guzów stwierdzili Manegold-Brauer i wsp. – odpowiednio 85% i 92% dla modelu dwustopniowego (ocena na podstawie modelu RMI i weryfikacji podejrzanych zmian przez eksperta)⁽⁴⁴⁾.

Model ekspercki znajduje coraz większe zastosowanie we współczesnej diagnostyce guzów przydatków. Należy jednak pamiętać, że opiera się on na dostępności eksperta i jego indywidualnym doświadczeniu, a co za tym idzie – wiąże się z brakiem konkretnych punktów odcięcia i możliwości obiektywnego udoskonalania metody. Mimo to ocenę dokonaną przez eksperta uważa się obecnie za podstawę diagnostyki guzów przydatków^(30,45).

approximately 1% incorrectly diagnosed by all examiners⁽⁴³⁾. Further studies and meta-analyses confirmed the subjective evaluation model to be characterized by a high sensitivity and specificity of 93% (95% CI: 92–95%) and 89% (95% CI: 86–92%), respectively. Where immediate subjective examination by an expert examiner was not available, Simple Rules combined with referral for subjective assessment of ultrasound findings by an expert ultrasound practitioners where the result was inconclusive yielded a similar sensitivity⁽²⁹⁾. A similar sensitivity and specificity of the “expert” model for the prediction of the malignancy risk was obtained in a study by Manegold-Brauer et al. – 85% and 92%, respectively for the two-step model (evaluation based on RMI and further verification of suspicious lesions by an expert examiner)⁽⁴⁴⁾.

The significance of the subjective assessment model in the contemporary diagnostic approach to adnexal masses is growing. However, it should be remembered that it relies on the availability of an expert ultrasound practitioners and their individual experience, hence no specific cut-off points are available, and it is impossible to objectively improve the method. Nonetheless, subjective assessment by an expert ultrasound practitioners is currently considered the mainstay of adnexal masses diagnosis^(30,45).

BIOASSAYS (ROMA, OVA1, OVERA, ROCA)

ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), introduced by Moore et al. in 2009, utilizes the combination of the patient’s CA-125 and HE4 (human epididymis secretory protein 4) levels taking into account their menopausal status. Where an adnexal mass is found, ROMA facilitates the classification of patients into a low and high malignancy risk group. The cut-off values for pre- and postmenopausal patients are $\geq 13.15\%$ and $\geq 27.7\%$, respectively⁽⁴⁶⁾. Various cut-off values are applied in Poland, most commonly of $\geq 11.4\%$ and 29.9% , respectively⁽⁴⁷⁾. The most recent meta-analysis demonstrated a high sensitivity and specificity of ROMA, at 87.3% (95% CI: 75.2–94.0%) and 85.5% (71.9–93.2%), respectively, with AUC (area under curve) of 0.921 (0.855–0.960), higher than for CA-125 and HE4 levels measured separately⁽⁴⁶⁾. Nonetheless, guidelines issued by international societies do not include ROMA as a first-line test for the assessment of adnexal masses, only a secondary method, characterized by a lower sensitivity than other models, based on mathematical algorithms (ADNEX, LR2) or ultrasound assessment (Simple Rules, subjective assessment model)⁽⁴⁹⁾.

OVA1 test, approved in 2009 by the U.S. Food and Drug Administration (FDA), is a multivariate index assay (MIA) incorporating five biomarkers: CA-125, transferin, transthyretin, apolipoprotein A-1, and microglobulin $\beta 2$. Ovacal software calculates the risk for malignancy at a cut-off of >5.0 for malignancies in premenopausal and >4.4 in postmenopausal women. OVA1 has a high

MODELE BIOCHEMICZNE (ROMA, OVA1, OVERA, ROCA)

Algorytm ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*), wprowadzony przez Moore'a i wsp. w 2009 roku, opiera się na skojarzeniu wartości osoczowego stężenia CA-125 oraz podfrakcji czwartej ludzkiego białka z komórek nabłonkowych najądrza (HE4) z uwzględnieniem statusu menopauzalnego. W przypadku obecności guza w przydatkach ROMA pozwala na zakwalifikowanie pacjentek do grupy niskiego lub wysokiego ryzyka zmiany złośliwej. Punkty odcięcia dla pacjentek przed menopauzą i po menopauzie wynoszą odpowiednio $\geq 13,15$ oraz $\geq 27,7\%$ ⁽⁴⁶⁾. W Polsce funkcjonują różne punkty odcięcia, najczęściej odpowiednio $\geq 11,4\%$ i $29,9\%$ ⁽⁴⁷⁾. Ostatnia metaanaliza wykazała wysoką czułość i swoistość ROMA, odpowiednio 87,3% (95% CI: 75,2–94,0%) i 85,5% (71,9–93,2%), przy polu pod krzywą (*area under curve*, AUC) 0,921 (0,855–0,960), wyższe niż dla CA-125 i HE4 oznaczanych osobno⁽⁴⁸⁾. Mimo to w zaleceniach towarzystw międzynarodowych ROMA nie jest testem pierwszego rzutu w ocenie guzów przydatków, a jedynie metodą dodatkową, cechującą się niższą czułością niż pozostałe testy, oparte na modelach matematycznych (ANDEX, LR2) czy ocenie ultrasonograficznej (proste reguły, model ekspercki)⁽⁴⁹⁾.

Test OVA1 – zatwierdzony w 2009 roku przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) – stanowi ocenę skojarzenia pięciu markerów nowotworowych: CA-125, transferyny, transtyretyny, apolipoproteiny A-1 oraz mikroglobuliny β_2 . Za pomocą oprogramowania Ovacal dokonuje się kalkulacji ryzyka przy punkcie odcięcia powyżej 5,0 dla zmian złośliwych u kobiet w wieku rozrodczym i powyżej 4,4 u kobiet po menopauzie. Test OVA1 cechuje się wysoką czułością (96%), ale niską specyficznością (35%), co wiąże się z dużą liczbą wyników fałszywie dodatnich, szczególnie u pacjentek z wysokim stężeniem czynnika reumatoidalnego (choroby z autoagresji), wysokim stężeniem triglicerydów czy przebyłą chorobą nowotworową w ciągu ostatnich 5 lat. Kolejne analizy czułości testu wykazały przewagę skojarzenia badania klinicznego opartego na kryteriach Amerykańskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (American Congress of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) z testem OVA1 nad samym testem lub samym badaniem. Czułość takiego skojarzenia jest jednak niższa niż czułość badania przedmiotowego przeprowadzanego przez lekarza rodzinnego (tab. 7). Podobne wyniki uzyskano dla zaakceptowanego w 2016 roku przez FDA nowego testu OVERA, który ocenia pięć markerów [CA-125, transferyna, apolipoproteina A-1, HE4 oraz hormon folikulotropowy (*follicle-stimulating hormone*, FSH)] i dla którego ustalono niezależny od statusu menopauzalnego punkt odcięcia powyżej 5 dla zmian złośliwych (tab. 7). Dlatego też żaden z testów OVA1 i OVERA nie znajduje zastosowania w rutynowej diagnostyce guzów przydatków. Dodatkowo, w przeciwieństwie do CA-125 oraz HE4, testów OVA1 i OVERA nie można

sensitivity (96%), but low specificity (35%) which is associated with a large rate of false positive results, especially in patients with elevated rheumatoid factor (RF) (autoaggressive diseases) and triglyceride levels or a history of cancer within the past 5 years. Subsequent sensitivity analyses showed the advantage of the combination of clinical evaluation based on the criteria of the American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and OVA1 over the test or the evaluation alone. The sensitivity of that combination is, nonetheless, still lower than the sensitivity of a physical exam conducted by a family physician (Tab. 7). Similar results were obtained for the new OVERA multivariate index essay, FDA-cleared in 2016, incorporating five biomarkers [CA-125, transferrin, apolipoprotein A-1, HE4 and follicle-stimulating hormone (FSH)], for which a cutoff value, independent of the menopausal status, >5.0 was set for malignancies (Tab. 7). Hence, neither OVA1 nor OVERA are utilized in routine diagnostics of adnexal masses. Moreover, unlike CA-125 and HE4 tests, OVA1 and OVERA multivariate index assays cannot be used to evaluate cancer remission in the course of cancer treatment, or for identifying ovarian relapse^(46–58).

ROCA (Risk of Ovarian Cancer Algorithm) is based on the calculation of individual risk of ovarian cancer, considering the patient's age, menopausal status, the initial odds of ovarian cancer for a given age group and serum CA-125 level. The algorithm allows to compare a woman's longitudinal CA-125 pattern with the relevant patterns in ovarian cancer patients and healthy women. Patients are stratified into three risk groups: high (over 1/1,000), intermediate (over 1/3,500) and low risk (under 1/3,500). According to this algorithm, patients in the low risk group are screened for ovarian cancer on a yearly basis. Patients in the intermediate risk group are reassessed at an interval of 12 weeks. Women in the high risk group are referred for TVS (transvaginal scan), and where the image is unsatisfactory or it is satisfactory but the woman is at an elevated risk of ovarian cancer, a consult from a gynecologic oncologist including ultrasound assessment is warranted. Patients are also referred for a consult from a gynecologic oncologist if after 12 weeks the risk is recalculated as intermediate. The algorithm yields a high sensitivity and specificity, higher than serum CA-125 level measurement and a clinical examination^(56–58).

MEDICAL IMAGING TECHNIQUES – CT, MRI AND PET

Ultrasound used for the diagnosis of ovarian malignancies is characterized by a high sensitivity (86–91%) at a low specificity (68–81%)^(6–9,15,17). Computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) may also be used to evaluate adnexal masses. Owing to the high cost of these procedures and their sensitivity and specificity

Test <i>Test</i>	Czułość <i>Sensitivity</i>	Specyficzność <i>Specificity</i>	PPV	NPV
ACOG* + CA-125	77	68	52	87
ACOG [#] + CA-125	80	71	55	88
ACOG [#] + OVA1	94	35	40	93
Badanie przedmiotowe <i>Physical exam</i>	75	79	62	88
Badanie przedmiotowe + OVA1 <i>Physical exam + OVA1</i>	96	35	40	95
Badanie przedmiotowe + OVERA <i>Physical exam + OVERA</i>	93	65	38	98
CA-125	69–77	73–84	56–65	86–88
OVA1	93	43	42	93
OVERA	91	69	40	97

PPV – positive predictive values – wartość predykcyjna dodatnia; NPV – negative predictive values – wartość predykcyjna ujemna.
 PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value.
 * Kryteria ACOG⁽⁵⁴⁾.
 * ACOG criteria⁽⁵⁴⁾.
 # Zmodyfikowane kryteria ACOG⁽⁵⁵⁾.
 # Modified ACOG criteria⁽⁵⁵⁾.

Tab. 7. Charakterystyka testów opartych na markerach biochemicznych w diagnostyce guzów przydatków (wartości w procentach)^(46–58)
 Tab. 7. The characteristics of tests based on serum biomarker assays used in the diagnosis of adnexal masses (%)^(46–58)

stosować w ocenie remisji w trakcie leczenia onkologicznego czy wykrywaniu wznowy raka jajnika^(46–58).

Algorytm ROCA (*Risk of Ovarian Cancer Algorithm*) opiera się na ocenie indywidualnego ryzyka raka jajnika w odniesieniu do wieku, statusu menopauzalnego, podstawowego ryzyka raka jajnika dla grupy wiekowej oraz wartości CA-125. Algorytm ten umożliwia porównanie indywidualnych zmian stężenia CA-125 następujących z wiekiem z profilami takich zmian dla kobiet z rozpoznaniem rakiem jajnika i zdrowych. Na podstawie ROCA pacjentki są dzielone na trzy grupy: wysokiego ryzyka (powyżej 1/1000), pośredniego ryzyka (powyżej 1/3500) oraz niskiego ryzyka (poniżej 1/3500). Zgodnie z algorytmem kobiety cechujące się niskim ryzykiem poddawane są corocznym badaniom przesiewowym. U kobiet z grupy pośredniej ROCA ocenia się dwukrotnie, co 12 tygodni. U kobiet z grupy wysokiego ryzyka wykonuje się badanie USG przezpochwowe, a w przypadku niesatysfakcjonującego obrazu lub satysfakcjonującego obrazu i podwyższonego ryzyka raka jajnika zaleca się konsultację u ginekologa onkologa z oceną USG. Analogicznie konsultację u ginekologa onkologa zaleca się w przypadku dwukrotnego stwierdzenia w kolejnych badaniach ROCA, wykonywanych w odstępach 12 tygodni, pośredniego ryzyka onkologicznego. Algorytm ROCA cechuje się wysoką czułością i specyficznością, wyższą niż w przypadku CA-125 i badania klinicznego^(56–58).

METODY OBRAZOWANIA – CT, MRI I PET

Badanie USG w wykrywaniu nowotworów złośliwych jajnika cechuje się wysoką czułością – na poziomie 86–91% – przy niskiej specyficzności – na poziomie 68–81%^(6–9,15,17).

(58% and 76%, respectively), comparable with TVS for CT and MRI and lower for PET, their use is not indicated for the initial diagnostics of adnexal masses⁽⁵⁹⁾. CT and MRI are, however, recommended for preoperative staging if ovarian cancer is suspected (evaluation of lymph nodes and cancerous foci in the peritoneum and parenchymal organs), and to identify the primary source of cancer where a secondary metastatic ovarian tumor is suspected. It must, nevertheless, be noted that the specificity of CT in preoperative diagnostics seems inadequate for the assessment of the infiltration of the tissues of the uterus, parametrium or bladder (specificity – 70%, sensitivity – 92%), even though it increases to 86% in patients with an elevated serum CA-125 level (>76.5 U/mL). MRI has a slightly higher sensitivity and specificity, of 91.0% (95% CI: 86.0–94.0%) and 87.0% (95% CI: 83.0–90.0%), respectively⁽⁶⁰⁾. PET is not recommended as a first-line imaging modality in asymptomatic patients or for preoperative assessment of suspected ovarian cancer cases. It may be helpful in women with a diagnosis of ovarian malignancy, to survey for metastases or for the evaluation of relapse following radical surgery^(2,61).

SCREENING FOR OVARIAN CANCER

Despite many years of robust clinical research, no screening tools useful for identifying early stages of ovarian cancer have emerged so far. The ovarian cancer arm of the PLCO study (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian – a study designed to developing screening tests for prostate, lung, colorectal and ovarian cancers), where women without a significant cancer history were tested annually

Zmiany guzowate przydatków mogą być również oceniane w tomografii komputerowej (*computed tomography*, CT), rezonansie magnetycznym (*magnetic resonance imaging*, MRI) oraz pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography*, PET). Ze względu na wysokie koszty tych procedur oraz czułość i specyficzność (odpowiednio 58% i 76%) porównywalne z wartościami dopochwowego badania USG w przypadku CT i MRI i niższe w przypadku PET metody te nie są zalecane w diagnostyce wstępnej zmian guzowatych przydatków⁽⁵⁹⁾. Badania CT i MRI są natomiast rekomendowane do stopniowania przedoperacyjnego przy podejrzeniu raka jajnika (ocena węzłów chłonnych oraz ognisk nowotworowych w otrzewnej i narządach mięszkowych) oraz w poszukiwaniu ogniska pierwotnego przy podejrzeniu wtórnego nowotworu złośliwego jajnika. Należy jednak pamiętać, że swoistość CT w diagnostyce przedoperacyjnej wydaje się niewystarczająca do oceny nacieku tkanek macicy, przmacicza czy pęcherza moczowego (specyficzność 70%, czułość 92%), choć parametry swoistości rosną u pacjentek z podwyższoną wartością CA-125 (powyżej 76,5 j.m./ml) – do 86%. Nieco większą czułością i specyficznością cechuje się MRI – odpowiednio 91,0% (95% CI: 86,0–94,0%) i 87,0% (95% CI: 83,0–90,0%)⁽⁶⁰⁾. Badania PET nie zaleca się ani jako badania wstępnego przy braku objawów, ani w diagnostyce przedoperacyjnej przy podejrzeniu raka jajnika. Może ono być przydatne u kobiet z rozpoznaną chorobą nowotworową w jajnikach do oceny występowania przerzutów lub do oceny wznowy po operacjach radykalnych raka jajnika^(2,61).

BADANIA PRZESIEWOWE W KIERUNKU RAKA JAJNIKA

Do chwili obecnej, mimo wieloletnich badań klinicznych, nie udało się stworzyć narzędzi przydatnych w badaniach przesiewowych w kierunku raka jajnika do wykrywania wczesnych stadiów choroby. Ramię badania PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian – badanie dotyczące testów przesiewowych w raku prostaty, płuc, jelita grubego, odbytu oraz jajnika) dotyczące raka jajnika, w którym kobiety bez obciążonego wywiadu onkologicznego poddawano corocznej ocenie stężenia CA-125 przez 6 lat i corocznemu przezpochwowemu badaniu USG przez 4 lata, nie wykazało zmniejszenia śmiertelności z powodu raka jajnika w okresie 15 lat obserwacji^(62,63). Podobnie zastosowanie algorytmu ROCA nie zmniejszyło tej śmiertelności po 12 latach obserwacji – test został wycofany z rynku na skutek ostrzeżeń FDA przed stosowaniem markerów biochemicznych w badaniach przesiewowych w kierunku raka jajnika⁽⁵⁸⁾. Dlatego też, na podstawie dostępnych danych i metaanaliz, zarówno FDA, jak i ACOG czy RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – Królewskie Towarzystwo Położników i Ginekologów) nie zalecają żadnego z dostępnych testów biochemicznych (CA-125, HE4, ROMA, ROCA, OVA1, OVERA) w badaniach przesiewowych w kierunku raka jajnika u bezobjawowych pacjentek. Jedynym sposobem na

for serum CA-125 levels for 6 years, and underwent a yearly TVS for 4 years, did not demonstrate a decreased mortality rate related to ovarian cancer in a 15-year follow-up^(62,63). Similarly, the application of ROCA failed to decrease the mortality rate in a 12-year follow-up period, with the test taken off the market following FDA warnings against the use of biomarkers as screening tools for ovarian cancer⁽⁵⁸⁾. Hence, relying on the available data and meta-analyses, neither FDA, nor ACOG or RCOG (the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) recommend any of the available serum marker tests (including CA-125, HE4, ROMA, ROCA, OVA1 and OVERA) as screening tools for ovarian cancer in asymptomatic patients. The sole method of early ovarian cancer diagnosis relies on the gynecologist having a high index of suspicion, particularly in the case of patients with a significant cancer history and symptomatic patients (long-term flatulence, pelvic or abdominal pain, satiety after small meals, rapid weight loss). Biomarker assay results and the algorithms incorporating them can be used to classify patients into groups of low and high malignancy risk if an adnexal mass is found⁽⁶⁴⁾.

DIAGNOSIS OF ADNEXAL MASSES – RECOMMENDATIONS

Correct classification of patients with adnexal masses has two primary objectives: avoiding unnecessary radical surgery limiting fertility and associated with a risk for complications in the case of benign lesions, and preventing shortened PFS and OS in the case of failing to perform complete cytoreduction where an ovarian malignancy is incorrectly diagnosed as benign. The predictive models discussed above are therefore used to facilitate stratification of patients into low and high risk groups. Different recommendations exist in various countries regarding the workup. British associations such as NICE (National Institute for Health and Care Excellence) and RCOG favor the use of RMI, whilst ACOG recommends the application of a conjunction of clinical, demographic, laboratory and imaging data. Some models are based on biomarker assays (CA-125), which may produce normal serum level results despite the presence of borderline or early stage ovarian tumors as well as falsely elevated results in cases of endometriosis, uterine fibroids, pregnancy, infection or following previous surgery. Even though no single optimal predictive formula currently seems to exist in regards of complex models utilizing multivariate index biomarker assays such as ROMA or OVA1, the authors of most recent meta-analyses recommend the use of LR2 or IOTA Simple Rules⁽⁶⁵⁾. On the other hand, the results of the evaluation of various predictive models seem to highlight the highest efficiency of the subjective assessment and LR2 models both in the premenopausal and postmenopausal group, Simple Rules and ADNEX models for premenopausal, and ADNEX for

wczesne wykrycie raka jajnika nadal pozostaje czujność kliniczna lekarza ginekologa, szczególnie w przypadku pacjentek z obciążonym wywiadem w kierunku chorób nowotworowych oraz tych, które uskarżają się na długotrwałe wzdęcia, ból w obrębie miednicy mniejszej lub w jamie brzusznej, częste uczucie przepełnienia po niewielkim posiłku lub szybką utratę masy ciała. Testy biochemiczne i oparte na nich algorytmy znajdują zastosowanie w klasyfikacji pacjentek do grup niskiego lub wysokiego ryzyka onkologicznego w przypadku występowania guza przydatków⁽⁶⁴⁾.

DIAGNOSTYKA GUZÓW PRZYDATKÓW – REKOMENDACJE

Poprawna kwalifikacja do leczenia pacjentek ze zmianami w przydatkach ma dwa podstawowe cele: z jednej strony uniknięcie niepotrzebnej operacji radykalnej, ograniczającej płodność i związanej z ryzykiem powikłań, w przypadku zmian łagodnych, a z drugiej zapobieganie skróceniu PFS i OS w przypadku niewykonania całkowitej cytoredukcji w raku jajnika uznanym błędnie za zmianę łagodną. Omawiane modele predykcyjne mają więc pomóc klinicytom w selekcji pacjentek do grup niskiego i wysokiego ryzyka onkologicznego. W poszczególnych krajach obowiązują różne zalecenia co do metody tej kwalifikacji. Wytuczne towarzystw brytyjskich NICE (National Institute for Health and Care Excellence – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej) i RCOG postulują używanie wskaźnika RMI, podczas gdy ACOG rekomenduje wykorzystywanie skojarzenia danych klinicznych, demograficznych, laboratoryjnych i pochodzących z badań obrazowych. Niektóre ze schematów opierają się na ocenie markerów biochemicznych (CA-125), których stężenie w surowicy jest często prawidłowe w przypadku nowotworów o granicznej złośliwości czy we wczesnych stadiach raka jajnika lub fałszywie podwyższone w przypadku endometriozy, mięśniaków macicy, ciąży, infekcji lub po przebytych wcześniej operacjach. Wprawdzie w odniesieniu do zastosowania bardziej złożonych modeli z użyciem markerów biochemicznych, takich jak ROMA czy OVA1, w chwili obecnej nie istnieje jeden, najlepszy schemat diagnostyczny, ale autorzy najnowszych metaanaliz sugerują stosowanie modelu LR2 lub modelu prostych reguł opracowanych przez grupę IOTA⁽⁶⁵⁾. Z drugiej strony wyniki oceny różnych modeli prognostycznych pokazują, że zarówno w grupie kobiet przed menopauzą, jak i po menopauzie najlepszymi metodami są subiektywna ocena dokonana przez eksperta oraz model LR2, prostych reguł i ADNEX dla kobiet w wieku rozrodczym, a także ADNEX dla kobiet po menopauzie – AUC odpowiednio 0,914, 0,918, 0,917 oraz 0,943^(22,39).

W 2007 roku ACOG wprowadziło rekomendacje odnośnie do kierowania pacjentek do lekarzy specjalistów ginekologii onkologicznej. Dla kobiet w wieku reprodukcyjnym były to: znacznie podwyższone wartości CA-125 (powyżej 200 j.m./ml), wodobrzusze, stwierdzenie w badaniach obrazowych przerzutów w jamie brzusznej lub innych narządach,

postmenopausal women, with AUC of 0.914, 0.918, 0.917 and 0.943, respectively^(22,39).

In 2007, ACOG released recommendations concerning the referral of patients to gynecologic oncologists. For premenopausal women, these included a significantly elevated serum CA-125 level (>200 U/mL), ascites, evidence of metastases to the abdomen or other organs present on imaging studies, a significant family or personal history of ovarian or breast cancer (one or more first-degree relatives). For postmenopausal women, the indications included serum CA-125 >35 U/mL, a nodular or fixed pelvic mass, ascites and a significant family history of ovarian or breast cancer (one or more first-degree relatives). Where at least one of the criteria were met, the patient required referral to a gynecologic oncologist⁽⁵⁴⁾. The criteria were subsequently modified in 2011, with cut-off for premenopausal women set at serum CA-125 level >67 U/mL, and a significant family history removed from the list⁽⁵⁵⁾. After the introduction of novel biomarkers, the recommendations were amended again, with OVA1 test included in the consideration, comprising a nodular or fixed pelvic mass, ascites, evidence of metastases to the abdomen or other organs present on imaging studies, a positive OVA1 result (the recommendations are the same for all age groups)⁽⁵²⁾.

The latest recommendations, issued in 2016, list the following criteria for women with adnexal masses: serum CA-125 level >67 U/mL for premenopausal and >35 U/mL for postmenopausal women, ultrasound findings suggestive of a malignancy, ascites, a nodular or fixed pelvic mass, evidence of metastases to the abdomen or other organs present on imaging studies or a positive result yielded by one of the following malignancy risk prediction tools: OVA1, OVERA, ROCA, ROMA, or IOTA algorithms⁽²⁾.

The majority of scientific gynecologic associations such as ACOG, RCOG, ANCOG (Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists) have offered diagnostic workup protocols, with general principles being as follows:

- Transvaginal ultrasound (TVS) is a method of choice for the evaluation of adnexal masses (except for virgo patients);
- Suspicious masses are defined as lesions with the largest diameter >10 cm, with solid components, papillary projections, irregular shape, accompanied by ascites and strong intratumoral power Doppler flow.
- In postmenopausal women, the presence of an adnexal mass accompanied by an elevated serum CA-125 level >35 U/mL is suspicious for malignancy and should be invariably managed in oncology centers.
- A simple cyst of a largest diameter <10 cm both in pre- and postmenopausal women is typically benign and may be further surveilled on an outpatient basis.
- Aspiration of suspicious cysts is not recommended, except to obtain tissue samples for histological examination prior to scheduled neoadjuvant therapy in advanced ovarian cancer.

występowanie raka jajnika lub piersi u jednego lub więcej krewnych pierwszego stopnia, a dla kobiet po menopauzie – wartość CA-125 powyżej 35 j.m./ml, guzowata lub nieruchoma zmiana w jamie brzusznej, wodobrzusze, występowanie raka jajnika lub piersi u jednego lub więcej krewnych pierwszego stopnia. Przy wystąpieniu jednego z wymienionych kryteriów pacjentka powinna zostać skierowana na konsultację do ginekologa onkologa⁽⁵⁴⁾. W 2011 roku kryteria te zostały zmodyfikowane – za punkt odcięcia dla kobiet przed menopauzą przyjęto wartość CA-125 powyżej 67 j.m./ml, usunięto zaś obciążony wywiad onkologiczny⁽⁵⁵⁾. Po wprowadzeniu nowych markerów biochemicznych rekomendacje ponownie zmieniono, uwzględniając zastosowanie testu OVA1: guzowata lub nieruchoma zmiana w jamie brzusznej, wodobrzusze, stwierdzenie w badaniach obrazowych przerzutów w jamie brzusznej lub innych narządach, dodatni wynik testu OVA1 (zalecenia takie same dla każdej grupy wiekowej)⁽⁵²⁾.

Najnowsze rekomendacje – z 2016 roku – wymieniają następujące kryteria dla kobiet ze zmianami guzowatymi w przydatkach: CA-125 powyżej 67 j.m./ml w przypadku kobiet przed menopauzą i powyżej 35 j.m./ml w przypadku kobiet po menopauzie, wyniki badania USG sugerujące zmianę złośliwą, wodobrzusze, guzowatą lub nieruchomą zmianę w jamie brzusznej, stwierdzenie w badaniach obrazowych przerzutów w jamie brzusznej lub innych narządach albo pozytywny wynik badania przy użyciu jednego z narzędzi do oceny ryzyka zmian złośliwych przydatków: OVA1, OVERA, ROCA, ROMA, algorytmy grupy IOTA⁽²⁾.

Schematy diagnostyki pacjentek z guzami przydatków zostały zaproponowane przez większość związanych z ginekologią towarzystw naukowych (ACOG, RCOG, ANCOG – Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists – Australijskie i Nowozelandzkie Towarzystwo Położników i Ginekologów). Ogólne zasady diagnostyki są następujące:

- Zastosowanie USG przezpochwowego stanowi metodę z wyboru w ocenie zmian przydatków (z wyjątkiem kobiet, które nie rozpoczęły współżycia).
- Zmiany podejrzane to zmiany o średnicy >10 cm, z komponentami litymi, wyrosłami brodawkowatymi, o nieregularnym kształcie, obecność wodobrzusza i znacznie nasilony przepływ obserwowany przy wykorzystaniu techniki dopplera mocy.
- U kobiet po menopauzie guz w przydatkach z równoczesnym stężeniem CA-125 >35 j.m./ml budzi podejrzenie zmiany złośliwej i powinien być operowany w ośrodkach referencyjnych.
- Torbiel prosta o średnicy <10 cm zarówno u kobiet przed menopauzą, jak i po menopauzie ma najczęściej charakter łagodny i może być obserwowana w warunkach ambulatoryjnych.
- Aspiracja torbieli w przydatkach podejrzanych o złośliwość nie jest zalecana, z wyjątkiem uzyskania materiału do badania histopatologicznego przed planowanym leczeniem neoadiuwantowym w zaawansowanym raku jajnika.

- CA-125 is the preferred serum marker for the diagnosis of nodular or fixed pelvic mass. Other markers may be used in selected cases to determine the need for referral to an oncology center.
- Surgical management of teratomas or endometriomas should be considered when the lesion is large, symptomatic, increasing in size, or suspicious for malignancy. In all other cases, the lesions may be managed conservatively and followed up.
- The majority of adnexal masses occurring in pregnancy are benign and do not require surgical intervention^(2,59,61,66–69).

Polish guidelines, developed by Moszynski et al., recommend the use of mathematical and biomarker-based RMI and ROMA predictive models or subjective assessment by an expert examiner for premenopausal patients, whilst for postmenopausal women, ultrasound evaluation in conjunction with a biomarker algorithm such as RMI, LRa, LRb are proposed⁽⁷⁰⁾.

The Polish Gynecological Oncology Society recommends calculating RMI and performing ROMA or IOTA ADNEX test in all cases of adnexal masses. Where the obtained results indicate classification into a high risk of cancer group, the patient should be referred to a tertiary care center specializing in management of ovarian cancer⁽⁷¹⁾.

According to IOTA recommendations, the highest sensitivity and specificity is yielded by subjective assessment performed by a level 3 ultrasound practitioner, allowing for a correct classification of 92% of cases^(23,24,39). A Polish study by Czekerowski et al. also demonstrated the advantage of the subjective expert assessment model over other predictive models⁽⁷²⁾. In the remaining cases, additional diagnostic tests (such as MRI scan, novel serum markers) are necessary to warrant a correct diagnosis. For non-oncological centers, IOTA recommends a diagnostic workup employing one of the following models: ADNEX, LR2, Simple Rules, or a three-step method (Fig. 1)^(22,30). In cases where no expert is available for referral, the three-step strategy allows to predict the risk of adnexal malignancy using one of the models and referring the patient to an oncology center if a malignancy is suspected. At an oncology center, subjective assessment performed by an expert facilitates preoperative classification for further optimum management. This is an approach that seems the most reasonable, allowing for correct triage of the majority of patients.

Once a patient has been classified into a given risk of malignancy (low vs. high) group, planning further management is necessary. For the recommended management protocol based on the guidelines of relevant scientific associations, see Fig. 2.

SUMMARY

The primary objective of the diagnosis of adnexal masses is identifying their malignancy risk. The promotion of the optimal diagnostic models is aimed at creating and

- Preferowanym markerem w diagnostyce zmian guzowatych jest CA-125. Inne markery mogą być stosowane w wybranych przypadkach w celu ustalenia wskazań do konsultacji w ośrodku onkologicznym.
- Leczenie operacyjne zmian o charakterze *teratoma* lub *endometrioma* należy rozważyć wówczas, gdy zmiana jest duża, objawowa, rosnąca lub istnieje podejrzenie zmiany złośliwej. W pozostałych przypadkach zmiany te mogą być leczone zachowawczo i obserwowane.
- Większość zmian przydatków w okresie ciąży ma charakter łagodny i nie wymaga interwencji chirurgicznej^(2,59,61,66–69).

W zaleceniach polskich Moszynski i wsp. rekomendują dla kobiet przed menopauzą stosowanie modeli matematycznych i biochemicznych RMI oraz ROMA lub badanie eksperckie, natomiast w przypadku kobiet po menopauzie proponują metody ultrasonograficzne w połączeniu z biomarkerami (RMI, LRa, LRb)⁽⁷⁰⁾.

Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej zaleca we wszystkich przypadkach guzów przydatków wyznaczenie indeksu RMI oraz wykonanie testu ROMA lub zastosowanie IOTA ADNEX. Jeżeli uzyskane wartości wskazują na przynależność do grupy wysokiego ryzyka onkologicznego, konieczne jest skierowanie pacjentki do ośrodka wyspecjalizowanego w leczeniu raka jajnika⁽⁷¹⁾.

practicing appropriate management model, with an emphasis on the significance of primary complete cytorreduction in the case of malignancies, and avoidance of a radical approach in the case of benign lesions. Overall survival of ovarian cancer patients is contingent on a timely referral to a specialist oncology center, hence the importance of proper diagnostics. No basic criteria allowing hospitals to manage ovarian cancer patients exist under the current hospital care system in Poland, resulting with over 50% of the cases surgically managed outside oncology centers. The challenge gynecologic oncology in Poland is thus facing to ensure that the adopted diagnostic model is followed by the optimal model of further patient management. This is an altogether demanding task that may be facilitated by the predictive formulas suggested in this review. Promoting the discussed predictive protocols warrants improved detection of malignancies at early stage and fine-tune management decisions.

Conflict of interest

The authors do not declare any financial or personal links to other persons or organizations that might adversely affect the content of this publication or claim rights thereto.

Modele predykcyjne <i>Prediction models</i>				Rozpoznanie <i>Diagnosis</i>
Model ANDEX IOTA <i>IOTA ADNEX</i>	Model LR2 IOTA <i>IOTA LR2</i>	Proste reguły IOTA <i>IOTA Simple Rules</i>		Subiektywna ocena ekspertów <i>Subjective assessment by an expert ultrasound practitioners</i>
Ryzyka <i>Risk classification</i>	Ryzyka <i>Risk classification</i>	Ryzyka <i>Risk classification</i>	Standardowy <i>Standard</i>	Diagnostyka szczegółowa <i>Detailed diagnostics</i>
Łagodny <i>Benign</i>	Łagodny <i>Benign</i>	Łagodny <i>Benign</i>	Łagodny <i>Benign</i>	Łagodny <i>Benign</i>
Złośliwy <i>Malignant</i>	Złośliwy <i>Malignant</i>	Złośliwy <i>Malignant</i>	Złośliwy <i>Malignant</i>	Złośliwy <i>Malignant</i>
Graniczny <i>Borderline</i>			Nierozstrzygający <i>Inconclusive</i>	
FIGO I			Traktować jak złośliwy <i>Proceed as if malignant</i>	
FIGO II–IV			Subiektywna ocena ekspertów <i>Subjective assessment by an expert ultrasound practitioners</i>	
Guz przerzutowy <i>Metastatic</i>				

Ryc. 1. Proponowany przez grupę IOTA schemat diagnostyczny guzów przydatków⁽²²⁾
Fig. 1. The diagnostic protocol recommended by the IOTA⁽²²⁾

Zgodnie z rekomendacjami IOTA największą czułością i specyficznością cechuje się badanie eksperckie (trzeci stopień), które pozwala na prawidłową klasyfikację 92% przypadków^(23,24,39). Polskie badania Czekaierdowskiego i wsp. również wykazały przewagę badania eksperckiego nad innymi modelami prognostycznymi⁽⁷²⁾. W pozostałych przypadkach konieczna jest dodatkowa diagnostyka (np. MRI, nowe markery). W ośrodkach niereferencyjnych IOTA zaleca przeprowadzenie diagnostyki przy wykorzystaniu jednego z modeli: ADNEX, LR2, prostych reguł lub metody trójstopniowej (ryc. 1)^(22,30). W ośrodkach, gdzie nie jest dostępny ekspert, trójstopniowy schemat umożliwia dokonanie oceny ryzyka zmian w przydatkach dzięki zastosowaniu jednego z modeli i przekazanie pacjentki do ośrodka onkologicznego przy podejrzeniu zmiany złośliwej. W ośrodku onkologicznym badanie eksperckie umożliwia przedoperacyjną kwalifikację do optymalnej metody leczenia. Takie podejście wydaje się najrozsądniejsze i pozwala na prawidłową klasyfikację większości pacjentek. Po zakwalifikowaniu pacjentki do określonej grupy ryzyka konieczne jest zaplanowanie dalszego postępowania. Schemat postępowania proponowany na podstawie rekomendacji towarzystw naukowych przedstawia ryc. 2.

PODSUMOWANIE

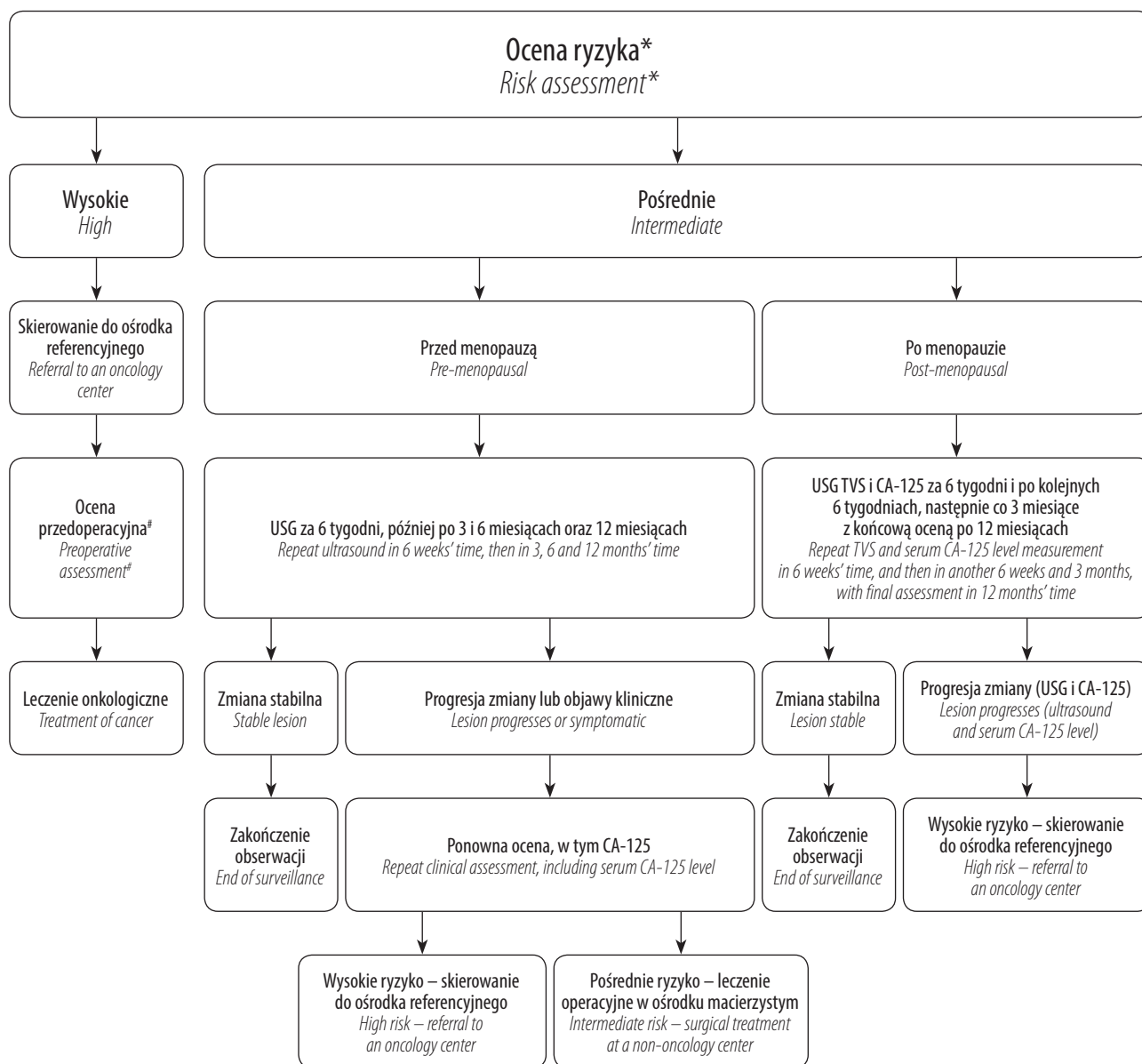
Najważniejszym celem diagnostyki guzów przydatków jest ustalenie ich przynależności do określonej grupy ryzyka onkologicznego. Konsekwencją rozpowszechniania i stosowania najlepszych modeli diagnostycznych powinno być tworzenie i utrwalanie właściwego modelu leczenia, z jednoczesnym podkreśleniem znaczenia pierwotnej, całkowitej cytoredukcji w guzach złośliwych, jak również unikania nadmiernego leczenia zmian łagodnych. Przeżycie chorej z rakiem jajnika zależy od tego, czy zostanie skierowana do ośrodka wyspecjalizowanego w leczeniu tej choroby, dlatego właśnie etap postępowania diagnostycznego jest tak ważny. System lecznictwa szpitalnego w Polsce nie wymusza spełnienia podstawowych wymogów niezbędnych do właściwego leczenia chorych na raka jajnika, dlatego ponad połowa przypadków jest operowana poza wyspecjalizowanymi ośrodkami. Wyzwaniem dla ginekologii onkologicznej w Polsce jest zatem to, aby w ślad za przyjętym modelem diagnostycznym podążał właściwy model leczenia. W tym trudnym działaniu pomocne mogą być modele prognostyczne proponowane w niniejszym artykule. Upowszechnianie przedstawionych schematów diagnostycznych powinno zwiększyć wykrywalność guzów złośliwych we wczesnym stadium zaawansowania i poprawić kwalifikację chorych do odpowiedniego postępowania leczniczego.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Didkowska J, Wojciechowska U: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku / Cancer in Poland in 2013. Krajowy Rejestr Nowotworów, Zakład Epidemiologii, Warszawa 2015. Available from: <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/BIUL2013.pdf>.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Gynecology: Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e210–e226.
3. Biggs WS, Marks ST: Diagnosis and management of adnexal masses. *Am Fam Physician* 2016; 93: 676–681.
4. Wojciechowska U, Didkowska J: Zachorowania i zgonu na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Available from: www.onkologia.org.pl/raporty/.
5. Ertas S, Vural F, Tufekci EC et al.: Predictive value of malignancy risk indices for ovarian masses in premenopausal and postmenopausal women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 2177–2183.
6. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL et al.: The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 384–394.
7. Merz E, Weber G, Bahlmann F et al.: A new sonomorphologic scoring system (Mainz Score) for the assessment of ovarian tumors using transvaginal ultrasonography. Part I: A comparison between the scoring-system and the assessment by an experienced sonographer. *Ultraschall Med* 1998; 19: 99–107.
8. Szczublewski P, Szperek D, Moszyński R et al.: [Assessment of ultrasonography markers and CA125 usefulness in the diagnosis of ovarian cysts]. *Ginekol Pol* 2008; 79: 856–861.
9. Abdalla N, Winiarek J, Bachanek M et al.: Clinical, ultrasound parameters and tumor marker-based mathematical models and scoring systems in pre-surgical diagnosis of adnexal tumors. *Ginekol Pol* 2016; 87: 824–829.
10. Silvestre L, Martins WP, Candido-dos-Reis FJ: Limitations of three-dimensional power Doppler angiography in preoperative evaluation of ovarian tumors. *J Ovarian Res* 2015; 8: 47.
11. Alcázar JL, García-Manero M, Laparte C et al.: OP21.04: 3D power Doppler for predicting ovarian cancer in vascularized complex adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 507.
12. Alcázar JL, Rodriguez D: Three-dimensional power Doppler vascular sonographic sampling for predicting ovarian cancer in cystic-solid and solid vascularized masses. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 275–281.
13. Alcázar JL, Castillo G: Comparison of 2-dimensional and 3-dimensional power-Doppler imaging in complex adnexal masses for the prediction of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 807–812.
14. Tailor A, Jurkovic D, Bourne TH et al.: A comparison of intratumoural indices of blood flow velocity and impedance for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22: 837–843.
15. Smoleń A, Stachowicz N, Czekaierdowski A: Evaluating the diagnostic accuracy of ultrasonography in differential diagnosis of adnexal tumours. *Fam Med Prim Care Rev* 2016; 18: 340–344.
16. Abbas AM, Sheha AM, Salem MN et al.: Three-dimensional power Doppler ultrasonography in evaluation of adnexal masses. *Middle East Fertil Soc J* 2017; 22: 241–245.
17. Czekaierdowski A, Stachowicz N, Daniłó J et al.: [Three-dimensional high-definition color Doppler flow imaging and vascular tumor biopsy to assess complex ovarian masses – a preliminary experience]. *Prz Menopauzalny* 2009; 6: 291–298.
18. Hossain F, Karim MN, Rahman SM et al.: Preoperative detection of ovarian cancer by color Doppler ultrasonography and CA 125. *Bangladesh Med Res Counc Bull*; 36: 68–73.
19. Amor F, Vaccaro H, Alcázar JL et al.: Gynecologic Imaging Reporting and Data System: a new proposal for classifying adnexal masses on the basis of sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 285–291.



* Rodzaj ryzyka.

Na podstawie badania klinicznego, eksperckiego lub modelu ADNEX.

§ Bezobjawowe torbiele proste o średnicy <5 cm u kobiet w wieku reprodukcyjnym oraz do 1 cm u kobiet po menopauzie nie wymagają obserwacji ani leczenia.

& Laparoscopia (preferowana) lub laparotomia.

Wysokie ryzyko – guz przydatków i jedno z poniższych:

- cechy w USG TVS (obecność komponenty litej, obecność przegród o średnicy >2–3 mm, wodobrzusze, nieruchoma lita masa w jamie brzusznej, wysoka prędkość przepływów w badaniu z użyciem dopplera mocy;
- CA-125 > 35 po menopauzie i >200 przed menopauzą;
- ROCA > 1/1000;
- RMI > 200;
- wysokie ryzyko w modelu prostych reguł, ADNEX, LR2.

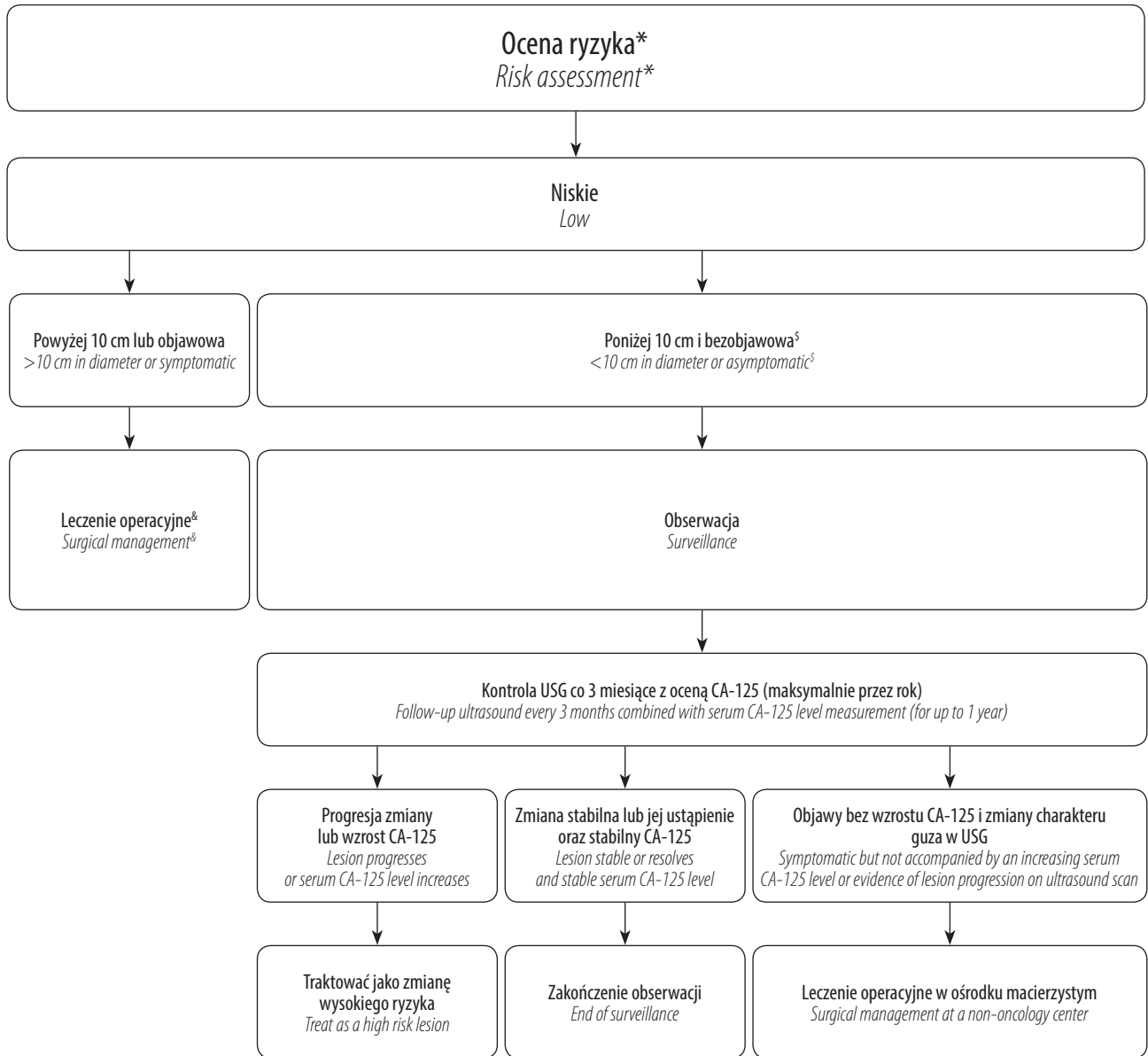
Pośrednie ryzyko – ryzyko guza złośliwego >1% – guz przydatków i jedno z poniższych:

- niejednoznaczny obraz guza w USG;
- ROCA > 1/3500;
- RMI 25–200;
- pośrednie ryzyko wg modelu prostych reguł;
- guzy endometrialne, torbiele krwotoczne, wodniaki jajowodu, łagodne nowotwory jajnika.

Niskie ryzyko – ryzyko <1% – guz o obrazie torbieli prostej.

Ryc. 2. Proponowany schemat oceny guzów przydatków (na podstawie^(2,59,61,66–69))

Fig. 2. The recommended diagnostic protocol for the assessment of adnexal masses (based on^(2,59,61,66–69))



* Risk category

Based on clinical evaluation, subjective examination by an expert ultrasound practitioners or ADNEX model.

§ Asymptomatic cysts <5 cm in diameter in premenopausal women and ≤1 cm in postmenopausal women do not require surveillance or treatment. & Laparoscopy (preferred) or laparotomy.

High risk – an adnexal mass and the presence of one of the features listed below:

- malignancy features present in TVS (the presence of a solid component, septa >2–3 mm in diameter, fixed solid pelvic mass, ascites, high flow velocity on power Doppler studies);
- CA-125 > 35 in postmenopausal women and CA-125 > 200 in premenopausal women;
- ROCA > 1/1,000;
- RMI > 200;
- high risk according to Simple Rules, ADNEX or LR2 models.

Intermediate risk – a risk of malignancy >1% – an adnexal mass and the presence of one of the features listed below:

- inconclusive ultrasound findings;
- ROCA > 1/3,500;
- RMI 25–200;
- intermediate risk of malignancy according to Simple Rules;
- endometriomas, hemorrhagic cysts, hydrosalpingis, benign ovarian tumors.

Low risk – risk <1% – simple cyst.

20. Timmerman D, Testa AC, Bourne T et al.: Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 681–690.
21. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D et al.: Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010; 341: c6839.
22. Timmerman D, Van Calster B, Testa A et al.: Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the *Simple Rules* from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 424–437.
23. Ameye L, Timmerman D, Valentin L et al.: Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 582–591.
24. Alcázar JL, Pascual MA, Graupera B et al.: External validation of IOTA simple descriptors and simple rules for classifying adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 397–402.
25. Tailor A, Jurkovic D, Bourne TH et al.: Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 41–47.
26. Timmerman D, Verrelst H, Bourne TH et al.: Artificial neural network models for the preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 17–25.
27. Timmerman D, Bourne TH, Tailor A et al.: A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: the development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 57–65.
28. Timmerman D, Testa AC, Bourne T et al.; 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; 23: 8794–8801.
29. Meys EM, Kaijser J, Kruitwagen RF et al.: Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016; 58: 17–29.
30. Kaijser J: Towards an evidence-based approach for diagnosis and management of adnexal masses: findings of the International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) studies. *Facts Views Vis Obgyn* 2015; 7: 42–59.
31. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J et al.: 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: 922–929.
32. Al-Musalhi K, Al-Kindi M, Ramadhan F et al.: Validity of cancer antigen-125 (CA-125) and risk of malignancy index (RMI) in the diagnosis of ovarian cancer. *Oman Med J* 2015; 30: 428–434.
33. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE et al.: Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 826–831.
34. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE et al.: The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 448–452.
35. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H et al.: Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144: 163–167.
36. Aktürk E, Karaca RE, Alanbay İ et al.: Comparison of four malignancy risk indices in the detection of malignant ovarian masses. *J Gynecol Oncol* 2011; 22: 177–182.
37. Yamamoto Y, Tsuchida A, Ushiwaka T et al.: Comparison of 4 risk-of-malignancy indexes in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses: a prospective study. *Clinical Ovarian and Other Gynecologic Cancer* 2014; 7: 8–12.
38. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L et al.; International Ovarian Tumour Analysis Group: 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.
39. Meys EMJ, Jeelof LS, Achten NMJ et al.: Estimating risk of malignancy in adnexal masses: external validation of the ADNEX model and comparison with other frequently used ultrasound methods. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 784–792.
40. Szubert S, Wojtowicz A, Moszynski R et al.: External validation of the IOTA ADNEX model performed by two independent gynecologic centers. *Gynecol Oncol* 2016; 142: 490–495.
41. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH et al.; International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group: 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.
42. Education and Practical Standards Committee, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology: Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. *Ultraschall Med* 2006; 27: 79–105.
43. Timmerman D, Schwärzler P, Collins WP et al.: Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 11–16.
44. Manegold-Brauer G, Buechel J, Knipprath-Mészáros A et al.: Improved detection rate of ovarian cancer using a 2-step triage model of the risk of malignancy index and expert sonography in an outpatient screening setting. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1062–1069.
45. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC et al.: Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 226–234.
46. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK et al.: A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 40–46.
47. Michalak M, Gąsiorowska E, Markwitz EN: Diagnostic value of CA125, HE4, ROMA and logistic regression model in pelvic mass diagnostics – our experience. *Ginekolog Pol* 2015; 86: 256–261.
48. Dayyani F, Uhlig S, Colson B et al.: Diagnostic performance of risk of ovarian malignancy algorithm against CA125 and HE4 in connection with ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1586–1593.
49. Kaijser J, Van Gorp T, Smet ME et al.: Are serum HE4 or ROMA scores useful to experienced examiners for improving characterization of adnexal masses after transvaginal ultrasonography? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 89–97.
50. Coleman RL, Herzog TJ, Chan DW et al.: Validation of a second-generation multivariate index assay for malignancy risk of adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 82.e1–82.e11.
51. Nolen MB, Lokshin AE: Ovarian cancer screening and early detection. In: Farghaly SA (ed.): *Advances in Diagnosis and Management of Ovarian Cancer*. Springer, New York 2014.
52. Ware Miller R, Smith A, DeSimone CP et al.: Performance of the American College of Obstetricians and Gynecologists' ovarian tumor referral guidelines with a multivariate index assay. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1298–1306.
53. Longoria TC, Ueland FR, Zhang Z et al.: Clinical performance of a multivariate index assay for detecting early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 78.e1–78.e9.
54. Gostout BS, Brewer MA: Guidelines for referral of the patient with an adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 448–458.
55. Dearing AC, Aletti GD, McGree ME et al.: How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol* 2007; 110: 841–848.
56. Usha Menon, Andy Ryan, Jatinderpal Kalsi et al.: Risk algorithm using serial biomarker measurements doubles the number of screen-detected cancers compared with a single-threshold rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2062–2071.

57. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R et al.: Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10: 327–340.
58. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A et al.: Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 945–956.
59. Yeoh M: Investigation and management of an ovarian mass. *Aust Fam Physician* 2015; 44: 48–52.
60. Cerci ZC, Sakarya DK, Yetimlar MH et al.: Computed tomography as a predictor of the extent of the disease and surgical outcomes in ovarian cancer. *Ginekol Pol* 2016; 87: 326–332.
61. The Management of Ovarian Cysts in Postmenopausal Women. RCOG Green-top Guideline No. 34. Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_34.pdf [cited: 26 December 2016].
62. Buys SS, Partridge E, Black A et al.; PLCO Project Team: Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011; 305: 2295–2303.
63. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS et al.: Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up. *Gynecol Oncol* 2016; 143: 270–275.
64. Gellhaus T: ACOG Statement on FDA Safety Communication on Ovarian Cancer Screening Tests. Available from: <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Statements/2016/ACOG-Statement-on-FDA-Safety-Communication-on-Ovarian-Cancer-Screening-Tests> [cited: 26 December 2016].
65. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K et al.: Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 449–462.
66. Zając A, Stachowiak G, Jędrzejczyk S et al.: [Adnexal tumours in reproductive period and after menopause]. *Prz Menopauzalny* 2011; 5: 386–392.
67. Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE: Diagnosis and management of ovarian cancer. *Am Fam Physician* 2016; 93: 937–944.
68. Liu JH, Zanotti KM: Management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1413–1428.
69. Woźniak S, Szkodziak P, Czuczwar P et al.: [Ovarian tumor in women of the late childbearing age: how to assess the risk of cancer]. *Prz Menopauzalny* 2013; 1: 78–82.
70. Moszynski R, Zywicka P, Wojtowicz A et al.: Menopausal status strongly influences the utility of predictive models in differential diagnosis of ovarian tumors: an external validation of selected diagnostic tools. *Ginekol Pol* 2014; 85: 892–899.
71. Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A et al.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 5–23.
72. Czekerowski A, Koneczny J, Borowski D et al.: OC14.07: The predictive value of subjective assessment, IOTA simple rules (SR), IOTA logistic regression model 1 (LR1), Alcazar's GI-RADS model and a risk of malignancy (RMI) model in the preoperative discrimination of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42 (Suppl 1): 29.