

ULTRASCHALLSERIE

Hilfe im Praxisalltag

Triagierung von Patientinnen mit Adnexbefunden

Für ein optimales Management von Patientinnen mit Adnexbefunden ist eine Einschätzung des Malignitätsrisikos unabdingbar. Ein auffälliger Adnexprozess bedarf in jedem Fall der Klärung: Entweder als harmlose physiologische Variante, die spontan verschwindet (z. B. Follikelzyste) oder als Entität mit Krankheitswert, die behandelt werden muss. Der folgende Artikel soll einige Möglichkeiten veranschaulichen und helfen, diese sinnvoll in den klinischen Alltag zu integrieren.

Pour une prise en charge optimale des patientes présentant un diagnostic des annexes, une évaluation du risque de malignité est essentielle. Tout résultat médical suspect des annexes doit être clarifié: soit sous forme d'un type physiologique inoffensif qui disparaît spontanément (par exemple, le kyste folliculaire) soit sous forme d'une entité avec valeur maladie qui doit être traitée. L'article suivant illustre certaines options avec comme objectif d'aider à les intégrer dans la routine clinique quotidienne.

Die Charakterisierung von Adnexbefunden dient der Optimierung des Managements der betroffenen Patientinnen. Obwohl die strukturierte sonographische Weiterbildung und die Ultra-



Dr. med. Hubertina Reina
Basel



PD Dr. med.
Gwendolin Manegold-Brauer
Basel

schalltechnologie sich kontinuierlich verbessern, sind Adnexbefunde immer wieder eine klinische Herausforderung. Der betreuende Gynäkologe, der meistens in erster Instanz damit konfrontiert wird, muss unmittelbar eine Entscheidung treffen können, die das Outcome seiner Patientin deutlich beeinflusst: Kann sie mit einer Verlaufskontrolle beobachtet werden, ist eine diagnostische Laparoskopie indiziert oder sollte sie direkt an ein gynäkologisches Tumorzentrum zugewiesen werden? Durch den Risk of Malignancy Index (RMI) und die sogenannten International Ovarian Tumor Analysis (IOTA)-Algorithmen existieren heute solide, evidenz-basierte Empfehlungen für die Triagierung (1, 2).

Algorithmen, die Serummarker, Transvaginalultraschall und die Anamnese kombinieren

Der Risk of Malignancy Index (RMI), der bereits 1990 durch Jacobs et al. vorgeschlagen wurde und in den Guidelines des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) 2010 und am National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011 aufgenommen wurde, kann zur Triagierung von malignen und benignen Befunden verwendet werden. Die Spezifität liegt bei über 90%. Er beruht auf einem Score, der als einziger sowohl sonographische Kriterien, klinische Parameter (Menopausestatus) und Tumormarker (CA125) umfasst und sehr einfach kalkuliert werden kann.

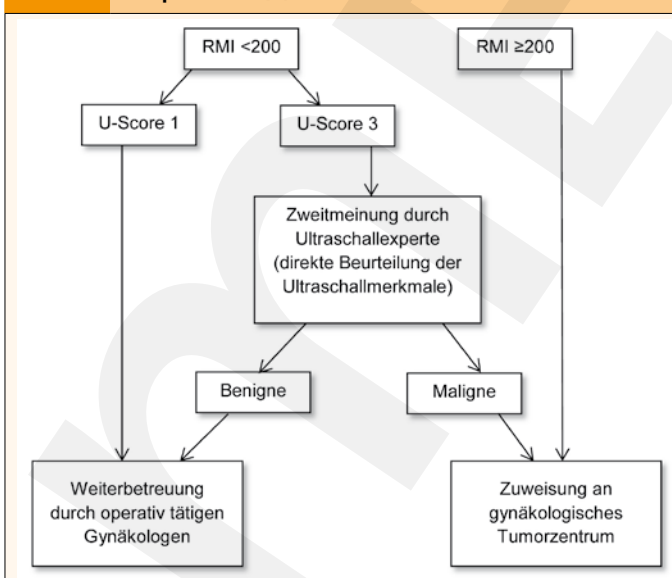
RMI = Menopausaler Status (M) x Ultraschallscore (U) x absoluter CA125 Titer (in kU/l)

Für prämenopausale Patientinnen ist der M-Score 1, bei Postmenopausalen rechnet man einen M-Score 3.

Integriert wird dazu die Erkennung von 5 Ultraschallmustern, die leicht erkannt werden können: Bilaterale Läsion, solide Struktur, multilokuläre Zyste, Präsenz von Aszites, Präsenz von Metastasen. Die

ABB. 1

2-Stufenmodell für die Anwendung des RMI-Score, adaptiert von (2)



Raumforderung erhält einen Score U=0 wenn kein sonographisches Merkmal, U=1 wenn 1 sonographisches Merkmal, U=3 wenn ≥ 2 Merkmale nachgewiesen werden.

Bei einem Cut-off von 200 (Raumforderung maligne falls RMI ≥ 200), hat dieser Score eine Sensitivität von 80% bei postmenopausalen Frauen und 50% bei prämenopausalen, mit einer Spezifität von über 90%. Die Grenzen des RMI beruhen darauf, dass er wesentlich vom Tumormarker abhängig ist. Bei prämenopausalen Frauen können falsch hohe CA125-Werte auch im Rahmen anderer Krankheitsbilder, die deutlich häufiger vorkommen, nachgewiesen werden. Hierzu gehören z. B. die Endometriose und die Adnexitis. Bei Karzinomen in frühem Stadium und Borderline-Tumoren hingegen kann das CA125 auch niedrig sein.

Fällt der RMI-Score unter 200, kann die Weiterbetreuung und die operative Therapie durch den betreuenden Arzt selbst oder in einem Spital der Wahl durchgeführt werden, bei RMI ≥ 200 sollte eine Zuweisung an ein gynäkologisch-onkologisches Zentrum erfolgen. Für den RMI empfehlen wir bei einem U-Score von 3 zusätzlich eine Zuweisung an ein Ultraschallzentrum, um ggf. Frühstadien oder Befunde, die für einen Borderlinetumor verdächtig sind zu detektieren und die falsch-negativ-Rate des RMI zu senken (Abb. 1). Dies wird zum einen durch erfahrene Untersucher («pattern recognition»), aber auch durch die Anwendung der Dopplersonographie und der IOTA-Kriterien gewährleistet (2). Dieser zweite Schritt reduziert den Anteil nicht erkannter Malignome weiter von 28% auf 14%.

Patientinnen mit unverdächtigen zystischen Raumforderungen der Adnexe profitieren von einer Kontrolle nach 6 Monaten mit erneuter Entnahme von CA125. Neue Studien belegen den höheren diagnostischen Wert der wiederholten Tumormarker-Bestimmung, vor allem zur Früherkennung und bei postmenopausalen Patientinnen (3).

Beurteilung mittels Ultraschall als alleinige Methode

Die Kritik, die dem Transvaginal-Ultraschall als alleinigem diagnostischem Mittel für maligne Erkrankungen der Adnexe entge-

genbracht wird ist, dass diese Methode zu sehr von der Erfahrung und den Fertigkeiten des Untersuchers abhängig ist. Diese bereits erwähnte «pattern recognition» bezieht sich auf die subjektive Beurteilung der Raumforderung mittels B-Mode und Power/Color Doppler-Ultraschall. Ultraschall-Experten (>2000 untersuchte pathologische Befunde) erzielen somit eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von über 95% bei der Diagnose und Unterscheidung von verschiedenen Pathologien der Adnexe (4).

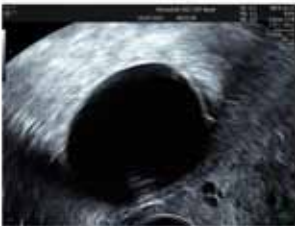







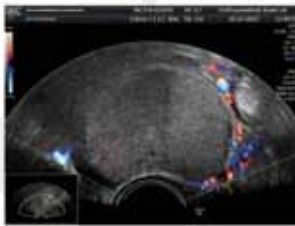
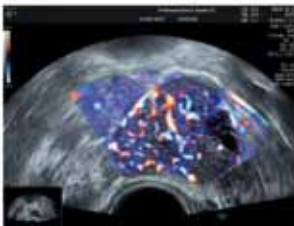
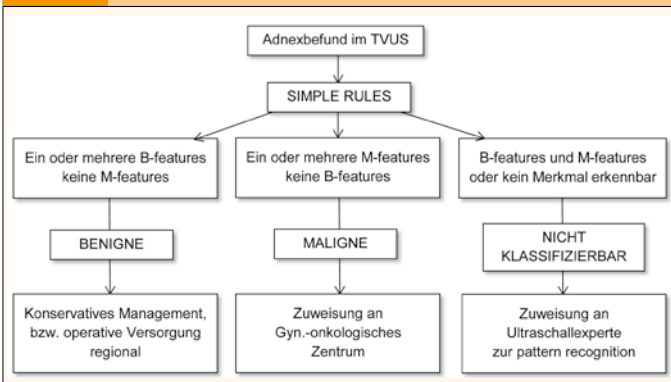
| ABB. 2 Sonomorphologische Kriterien der Simple Rules nach www.iotagroup.org | | | |
|---|--|------------|--|
| B-features | | M-features | |
| B1 | Unilokuläre Zyste  | M1 | Irregulärer, solider Tumor  |
| B2 | Präsenz eines soliden Anteils <7mm Durchmesser  | M2 | Präsenz von Aszites  |
| B3 | Präsenz von akustischen Schatten  | M3 | Mindestens vier papilläre Strukturen nachweisbar  |
| B4 | Glatte, multilokuläre Raumforderung <10cm Durchmesser  | M4 | Irregulärer, multilokulär-solide Raumforderung, >10cm Durchmesser  |
| B5 | Kein Blutfluss (Color score 1)  | M5 | Starker Blutfluss (Color score 4)  |

ABB. 3 Model für die Anwendung der IOTA Simple Rules nach www.iotagroup.org



TAB. 1 Malignitätsrisiko nach Beurteilung mittels Simple Rules, adaptiert nach (5)

| Kombinationsmöglichkeiten nach Simple Rules | Malignitätsrate | Risiko |
|--|-----------------|--------------|
| Kein M-feature, >2 B-features | 0,6% | Sehr niedrig |
| - Kein M-feature UND 2 B-features - Kein M-feature UND B1 feature erkennbar | 1,3% | Niedrig |
| Kein M-feature UND 1 B-feature (nicht B1) | 8,3% | Mittel |
| - Kein SR-Merkmal erkennbar - Selbe Anzahl an M-features wie B-features - Mehr B-features als M-features | 41,1% | Hoch |
| Mehr M-features als B-features | 87,5% | Sehr hoch |

Die Arbeit, die die IOTA-Studiengruppe seit 1999 voranbringt, ist hauptsächlich darauf ausgerichtet, zuverlässige Modelle zu entwickeln, die von allen Untersuchern verwendet werden können. Als besonders praxistauglich haben sich die sogenannten Simple Rules (SR) erwiesen. Diese Regeln basieren auf 5 sonomorphologischen Kriterien für benigne Raumforderungen (B-features) und auf 5 sonomorphologischen Kriterien für maligne Raumforderungen (M-features) (Abb. 2). Der Adnexbefund gilt als benigne, wenn nur B-features vorhanden sind und als maligne, wenn nur M-features nachgewiesen werden. Wenn der Befund Kriterien für Malignität und Benignität aufweist oder falls kein Kriterium zutrifft, ist die Raumforderung nicht klassifizierbar und benötigt eine Einschätzung durch einen Experten (Abb. 3). Die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um eine benigne Läsion handelt ist am höchsten, wenn

mehr als 2 B-features vorhanden sind (99,4%) (5). Von allen Kriterien, die für Benignität sprechen, ist die unilokuläre Zyste das wichtigste (Tab. 1). Bei konsequenter Anwendung der Simple Rules liegt die Sensitivität bei 93% und die Spezifität bei 81% und damit ist unter den verschiedenen Prädiktionsmodellen die höchste Sicherheit geboten (6).

Für die korrekte Beurteilung der Simple-Rules-Merkmale, aber auch für die Anwendung der international anerkannten IOTA-Terminologie zur Beschreibung der Adnexbefunde, ist eine genaue Kenntnis der Definitionen notwendig. Die IOTA-Gruppe bietet hierzu Zertifizierungskurse an (www.iotagroup.org).

Neben den Simple Rules existieren weitere Prädiktionsmodelle (LR2, ADNEX), die klinische Angaben und optional den Tumormarker CA125 einschliessen. Vorteile dieser Modelle sind, dass sie eine Risikoberechnung und die Angabe einer genaueren Verdachtsdiagnose ermöglichen. Sie erfordern jedoch die individuelle Festlegung eines zentrumspezifischen Cut-off für eine operative Intervention, weswegen uns die Simple Rules zur Primärtriagierung neben dem RMI praktikabel erscheinen.

Weitere Perspektiven

Studien über die erwähnten diagnostischen Modelle schliessen nur Frauen ein, die chirurgisch behandelt wurden. Es gibt bislang keine Daten zu Patientinnen mit exspektativem Management und deren Langzeit-Outcome. Hierzu werden in den kommenden Jahren (IOTA Phase 5) Ergebnisse erwartet. Daten zum generellen Screening für Ovarialkarzinom bei postmenopausalen Frauen haben in der randomisierten kontrollierten UKTOCS-Studie mit über 200'000 eingeschlossenen Frauen keine Reduktion der Mortalität durch das Screening nachweisen können. Es scheint aus einer sekundären Analyse jedoch, dass es Langzeitvorteile bzgl. Mortalität beim jährlichen multimodalen Screening mit einer CA125-Bestimmung und TVUS als Second-Line-Untersuchung gibt (3).

Dr. med. Hubertina Reina
PD Dr. med. Gwendolin Manegold-Brauer
 Frauenklinik, Universitätsspital Basel
 Spitalstrasse 21, 4031 Basel
 hubertina.reina@usb.ch

Interessenskonflikt: Die Autorinnen haben keinen Interessenskonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Für ein optimales Management von Patientinnen mit Adnexbefunden ist eine Einschätzung des Malignitätsrisikos unabdingbar
- ◆ Bei Malignitätsverdacht sollte die Zuweisung an ein gynäkologisch-onkologisches Tumorzentrum erfolgen
- ◆ Der Risk of Malignancy Index (RMI) ist bei einem Cut-off von 200 eine einfache und zuverlässige Triagierungsmethode
- ◆ Die IOTA Simple Rules ermöglichen eine Risikobeurteilung mit hoher Sensitivität und Spezifität anhand von 10 einfachen sonomorphologischen Kriterien
- ◆ Bei einem RMI unter 200 und unklarem US-Befund oder Raumforderungen, die anhand der Simple Rules nicht klassifizierbar sind, sollte grosszügig eine Ultraschall-Expertenmeinung eingeholt werden

Messages à retenir

- ◆ Pour une prise en charge optimale des patientes présentant un diagnostic des annexes, une évaluation du risque de malignité est essentielle
- ◆ Lors d'une suspicion de malignité, la patiente devrait être orientée vers un centre gynéco-oncologique
- ◆ L'indice « Risk of Malignancy (RMI) » avec un seuil de 200 est une méthode de triage simple et fiable
- ◆ Les « IOTA Simple Rules » permettent une évaluation du risque avec une sensibilité et une spécificité élevées en utilisant 10 critères sonomorphologiques simples
- ◆ Lors d'un RMI en dessous 200 et des résultats échographiques incertains ou des masses, qui ne peuvent pas être classifiées par les « Simple Rules », l'avis d'un spécialiste en ultrason devrait être demandé

Literatur:

1. Kaijser J, Szaszneh A, Van Hoorde K, Ghaem-Maghami S, Bourne T, Timmerman D, Van Calster B. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2013 Dec; 20(3):449-462.
2. Manegold-Bauer G, Buechel J, Knipprath-Mészáros A, Schoetza A, Hacker NF, Tecanli S, Lapaire O, Heinzelmann-Schwarz V. 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(6): 1062-1069
3. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, Amso NN, Apostolidou S, Benjamin E, Cruickshank D, Crump DN, Davies SK, Dawnay A, Dobbs S, Fletcher G, Ford J, Godfrey K, Gunu R, Habib M, Hallett R, Herrod J, Jenkins H, Karpinskyj C, Leeson S, Lewis SJ, Liston WR, Lopes A, Mould T, Murdoch J, Oram D, Rabideau DJ, Reynolds K, Scott I, Seif MW, Sharma A, Singh N, Taylor J, Warburton F, Williamson K, Woolas R, Fallowfiel L, McGuire AJ, Campbell S, Parmar M, Skates SJ. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar; 387: 945-956
4. Sayashneh A, Ekechi C, Ferrara L, Kaijser J, Stadler C, Sur A, Timmerman D, Bourne T. The characteristic ultrasound features of specific types of ovarian pathology (Review). *Int J Onc*. 2016 Sept; 46: 445-458
5. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, Savelli L, Fischerova D, Froymann W, Wynants L, Van Holsbeke C, Epstein E, Franchi D, Kaijser J, Czekierdowski A, Guerriero S, Fruscio R, Leone FPG, Rossi A, Landolfo C, Vergote I, Bourne T, Valentin L. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumour Analysis group. *Am J Obst Gyn*. 2016 Apr; 214(4):424-437
6. 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