

Ultraschallmethoden bei Adnexbefunden: Quo vadis?

Risk of Malignancy Index (RMI), International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) und O-RADS im Vergleich

Der Ultraschall ist ein hervorragendes diagnostisches Mittel zur Beurteilung von Adnexbefunden. Sehr vieles ist in den letzten Jahren wissenschaftlich erarbeitet worden, um die Untersuchungsmethoden und die Nomenklatur zu vereinheitlichen. Heutzutage verfügen wir über validierte Modelle, die uns in der Klassifizierung der Läsionen und in deren Management effektiv unterstützen.

HUBERTINA REINA, GWENDOLIN MANEGOLD-BRAUER



Hubertina Reina

Die Bildgebung von Adnexbefunden mittels Ultraschall

Es ist bekannt, dass die korrekte Wahl der primären Therapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom entscheidend für das Überleben ist. Auf der anderen Seite ist der Erhalt der hormonellen Physiologie wichtig für Patientinnen mit Adnexbefunden mit niedrigem Risiko.

Trotz der Vorteile der transvaginalen Ultraschalldiagnostik mit der sehr hohen Auflösung und der dynamischen Natur der Untersuchung gibt es gerade bei den Ovarien auch Herausforderungen wie physiologische Veränderungen, Darmüberlagerung, enge Verhältnisse, Verschieblichkeit der Beckenorgane und die notwendige Kooperation der Patientin. Die Mustererkennung (pattern recognition) durch einen Ultraschallexperten ist nachweislich die genaueste Methode zur Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Adnexbefunden, mit einer Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 96% (1, 4).

Ultraschallexpertise, wie sie die European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

(EFSUMB) in ihrem Consensuspapier definiert, ist jedoch rar (1, 2). So handelt es sich laut Definition um einen Experten der Ultraschall-Stufe 3, das heisst jemanden, der sich eingehend und fast exklusiv mit Durchführung, Forschung und Lehre von gynäkologischem Ultraschall befasst, mindestens 5000 Untersuchungen durchgeführt hat und jährlich zum Erhalt der Expertise weitere 500 Untersuchungen durchführt. Eine weitere Herausforderung ist, dass es meist nicht der Ultraschall-Experte ist, der die Patientin in erster Instanz sieht und berät. Problematisch ist auch, dass häufig im Zweifel eine weitere, aufwendigere Bildgebung veranlasst wird. Dies kann im besten Fall hilfreich, im schlechten Fall nicht zielführend oder sogar irreführend sein.

Deshalb sollte jeder, der eine transvaginale Sonografie durchführt, sich an eine korrekte Beschreibung der Befunde halten und sicher Normalbefunde von Adnexläsionen unterscheiden können.

Um die Qualität der Beurteilung zu verbessern, sind verschiedene Massnahmen ergriffen worden (4):

- die Kombination von sonografischen Merkmalen mit klinisch und laborchemisch diagnostisch relevanten Markern (z. B. Alter, CA-125 usw.) (3, 5)
- die Vereinheitlichung der sonografischen Nomenklatur und Validierung in prospektiven internationalen Studien (5, 8)
- die Entwicklung von mathematischen Modellen zur Berechnung des Malignitätsrisiko (5, 8)
- die Einführung von Managementsysteme auf Basis einer breiten Datenlage (5, 8).

Im Folgenden werden die wichtigsten Punkte beschreiben.

Risk of Malignancy Index (RMI)

Der Zusammenhang zwischen Tumormarker Carbohydrate-Antigen 125 (CA-125) und dem Ovarialkarzi-



Gwendolin Manegold-Brauer

Merkmale

- Der **Risk of Malignancy Index (RMI)** ermöglicht eine schnelle Einschätzung von Adnexbefunden, ist aber sehr vom Tumormarker CA-125 abhängig.
- **Adnexbefunde sollten sonografisch** nach der validierten IOTA-Nomenklatur beschrieben werden.
- **Die meisten Adnexbefunde** können mit den **IOTA einfache Deskriptoren** oder **IOTA simple rules** triagiert werden.
- **Mit IOTA ADNEX-Modell** ist eine algorithmische Berechnung des Malignitätsrisikos, unabhängig von CA-125 und Color Score, und zusätzlich das Stratifizieren in verschiedenen histologischen Subgruppen möglich.
- **O-RADS US** integriert die standardisierte Nomenklatur und IOTA-ADNEX-Risikostratifizierung mit einem validierten Managementsystem.

IOTA einfache Deskriptoren					
Gutartige Deskriptoren				Bösartige Deskriptoren	
Unilokulärer Tumor mit milchglasartiger Echogenität < 10 cm, prämenopausale Frau, wie Endometriome.	Unilokulärer Tumor mit gemischter Echogenität < 10 cm, prämenopausale Frau, wie Teratome.	Unilokulärer Tumor mit regelmässigen Wänden < 10 cm, prämenopausale Frau, wie Zystenome.	Sonstiger unilokulärer Tumor mit regelmässigen Wänden < 10 cm Durchmesser.	Tumor mit Aszites und Color score 3, postmenopausale Frau.	Patientin > 50 Jahre, Serum-CA125 > 100 U/ml.
					Keine Ultraschallkriterien

Abbildung 1: IOTA einfache Deskriptoren (modifiziert nach Kaijser at al.; 2015).

nom wurde erstmalig Anfang der 1980-er Jahre beschrieben. Die Aussagekraft von CA-125 ist jedoch im Frühstadium und bei Borderline Tumoren (falsch negative Befunde) und im Falle einer Schwangerschaft, Lebererkrankung oder Endometriose (falsch positive Befunde) sehr limitiert. Der im Jahr 1990 von Jacob und Kollegen entwickelte RMI kombiniert den Tumormarker CA 125 mit dem menopausalen Status und sehr einfachen sonografischen Merkmalen (3, 4). Eine Triagierung von Patientinnen mit Adnexbefunden mittels RMI erfordert Basiskenntnisse, aber keine vertiefte Ultraschallexpertise und die sonografischen Merkmale können auch mit einfacheren Ultraschallgeräten gut beurteilt werden. Bei einem Cut-off von 200 ist die Sensitivität 72%, die Spezifität 92% (3, 4). Der RMI wird wie folgt kalkuliert: Menopausenstatus × Ultraschallmerkmale × CA-125 (U/ml). Der Score für den Menopausenstatus ist 1 für prämenopausale und 3 für postmenopausale Frauen. Die Ultraschallmerkmale, die berücksichtigt werden, sind: multilokuläre Zysten, solide Anteile, Metastasen, Aszites, bilaterale Läsionen. Der Ultraschall wird wie folgt gewichtet: bis zu 1 Merkmal = 1 Punkt, für 2 oder mehr Merkmale = 3 Punkte. Bei einem Gesamtwert von 200 oder mehr ist die Wahrscheinlichkeit eines malignen Befundes hoch; deshalb sollte in diesem Fall die Patientin an einem Zentrum für gynäkologische Onkologie behandelt werden. Die Gewichtung des Tumormarkers in diesem Algorithmus ist allerdings stark und deswegen werden insbesondere prämenopausale Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Frühstadium oder auch Borderline-Tumore häufig nicht erkannt.

International Ovarian Tumor Analysis (IOTA)-Gruppe

Die mangelnde Vergleichbarkeit der Studien im Bereich der Ultraschalldiagnostik von Adnexbefunden und die geringere Zuverlässigkeit der Daten in Korrelation zur Expertise des Untersuchers haben die IOTA-Gruppe dazu bewogen, im Jahr 2000 eine erste Publikation mit standardisierten Begriffen, Definitionen und Untersuchungsmethoden zu veröffentli-

chen. In den folgenden 2 Jahrzehnten konnten verschieden prospektive, multizentrische Studien initiiert werden, die diese Kriterien in Bezug auf ihre diagnostische Aussagekraft und Anwendbarkeit unter unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen intern und extern validieren konnten (5).

Wesentliche Bemerkungen zur IOTA-Nomenklatur sind (4):

- Eine Läsion ist eine Raumforderung der Adnexe bei einer postmenopausalen Patientin oder eine Raumforderung > 3 cm Durchmesser bei einer prämenopausalen Patientin.
- Die Einteilung aller Befunde erfolgt in nur 5 klare Kategorien, d.h. unilokulär, unilokulär-solide, multilokulär, multilokulär-solide, solide. Für die Einteilung müssen folgende Punkte beachtet werden:
 - Die Präsenz eines vollständigen Septums in einer zystischen Läsion stuft diese direkt in die multilokuläre ein.
 - Eine solide Raumforderung besteht zu ≥ 80% aus solidem Gewebe.
 - Solide Anteile sind nur jene mit potenziell durchblutetem Gewebe. Amorphes Material wie Blutkoagel oder Fett/Haare (z. B. bei Dermoid) werden nicht als solide bezeichnet.
 - Papilläre Strukturen sind solide Anteile, die mindestens 3 mm von der Kapsel in einer Zyste ragen.
 - Mit Aszites definiert man nur die freie Flüssigkeit, die sich über den Douglas hinaus ausbreitet.
 - Schallschatten sind Echoverluste hinter einer schallabsorbierenden Struktur.
 - Die Verwendung vom Farbdoppler beschreibt man mit einer subjektiven Skala von Color Score 1 (kein Blutfluss), 2 (minimaler Blutfluss), 3 (moderater Blutfluss) bis 4 (starker Blutfluss). Die Puls-Repetition-Frequency (PRF) muss am Ultraschallgerät zwischen 0,3 und 0,6 kHz eingestellt sein und der Gain so angepasst werden, dass gerade keine Artefakte mehr zu sehen sind.

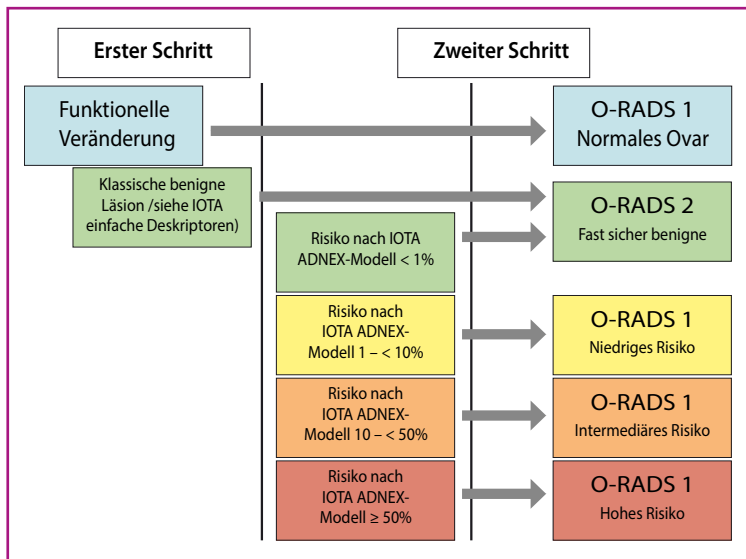


Tabelle: O-RADS-System zur Triagierung von Adnexbefunden mit Risikoberechnung mittels IOTA ADNEX-Modell (modifiziert nach Andreotti et al.; 2020).

Wenn die Nomenklatur genau beachtet wird, können verschiedene mathematische Modelle verwendet werden, die auch in der Routinediagnostik in der gynäkologischen Praxis funktionieren: Die IOTA Easy Descriptors und IOTA Simple Rules zielen darauf ab, einen Grossteil der Läsionen direkt während der Untersuchung als maligne oder benigne einzustufen. Ist die Beurteilung so nicht möglich oder möchte man mehr Details ermitteln, können weitere Modelle eingesetzt werden, die jedoch die Anwendung einer Computerkalkulation erfordern (5). Das wichtigste Modell ist das IOTA-Modell ADNEX (Assessment of Different Neoplasia in the AdneXa).

«IOTA einfache Deskriptoren»

Die Läsionen werden anhand von 4 Kriterien in gutartige Befunde und von 2 Kriterien in maligne Befunde eingestuft (Abbildung 1).

Benigne einfache Deskriptoren sind:

1. unilokulärer Tumor mit milchglasartiger Echogenität < 10 cm Durchmesser bei einer prämenopausalen Frau (wie Endometriome)
2. unilokulärer Tumor mit gemischter Echogenität < 10 cm Durchmesser bei einer prämenopausalen Frau (wie Teratome)
3. unilokulärer Tumor mit regelmässigen Wänden < 10 cm Durchmesser bei einer prämenopausalen Frau (wie Zystadenome)
4. sonstiger unilokulärer Tumor mit regelmässigen Wänden < 10 cm Durchmesser.

Maligne einfache Deskriptoren sind:

1. Tumor mit Aszites und ein Color Score ≥ 3 bei einer postmenopausalen Frau
2. Patientin > 50 Jahre, Serum-CA-125 > 100 U/ml (keine Ultraschallkriterien).

Mit den Easy Descriptors können 43% der Adnexbefunde schnell und korrekt diagnostiziert werden. Trifft keines der Kriterien sicher zu, ist die Läsion nicht mit den einfachen Deskriptoren beurteilbar.

«IOTA Simple Rules»

Insgesamt werden in den IOTA Simple Rules 10 Ultraschallkriterien berücksichtigt, 5 gutartige Merkmale (B-Kriterien) und 5 maligne Merkmale (M-Kriterien). Wenn ein oder mehrere B-Kriterien vorliegen, gilt die Läsion als benigne. Wenn ein oder mehrere M-Kriterien vorliegen, gilt die Läsion als maligne. Wenn sowohl B- als auch M-Kriterien vorliegen oder kein Kriterium vorhanden ist, wird die Läsion als nicht klassifizierbar eingestuft.

B-Kriterien sind:

1. unilokuläre Zyste
2. solide Komponente < 7 mm
3. Schallschatten vorhanden
4. glatte und multilokuläre Zyste < 10 cm Durchmesser
5. Color Score 1 (kein Blutfluss).

M-Kriterien sind:

1. irregulärer und solider Tumor
2. Aszites vorhanden
3. mindestens 4 papilläre Strukturen
4. irreguläre und multilokulär-solide Zyste ≥ 10 cm Durchmesser
5. Color Score 4 (starker Blutfluss).

In Validierungsstudien konnten mittels der Simple Rules 77% der Läsionen eingestuft werden, diese mit einer Sensitivität von 91% und Spezifität von 96%. Wenn die Raumforderung mit den Simple Rules nicht klassifizierbar ist, ist das individuelle Malignitätsrisiko bereits erhöht, und zwar zwischen 44 und 88%. Für diese Läsionen, die nicht primär eingestuft werden können, steht das ADNEX-Modell zur Verfügung. Alternativ kann direkt als zweiter Schritt der Expertenultraschall gewählt werden.

ADNEX-Modell

Das IOTA ADNEX-Modell wurde an Daten von mehr als 5900 Adnexbefunden entwickelt und validiert. Vorteile sind die Kombination von klinischen und sonografischen Merkmalen, die Anwendbarkeit bei jeder Läsion mit und ohne CA-125, die Beurteilung ohne Color Score, die Möglichkeit der Differenzierung in verschiedenen histologischen Subkategorien (gutartig, Borderline, Stadium I, Stadium II-IV und Metastasen) und die gute diagnostische Sicherheit, vor allem in der Erkennung von Tumoren im Frühstadium. Als Nachteile kann man die Notwendigkeit einer Computer- bzw. App-basierten Kalkulation (<https://www.iotagroup.org/iota-models-software/adnex-risk-model>) nennen.

Das ADNEX-Modell beinhaltet 3 klinische Prädiktoren:

The image shows three transvaginal ultrasound scans of an ovary. The first two are grayscale B-mode images showing a complex mass. The third is a color Doppler image showing vascularity within the mass. Below the images is a screenshot of the 'Dignitätsbeurteilung Ovarialtumor' (Ovarian Tumor Dignity Assessment) software interface. The interface includes a form for data entry and a results section.

Dignitätsbeurteilung Ovarialtumor

IOTA-Modell LR2 Simple Rules ADNEX

Onkologiezentrum ja nein

Alter der Patientin J

IOTA ADNEX

Maximaler Durchmesser der Läsion mm Schallschatten vorhanden ja nein

Maximaler Durchmesser des größten soliden Teils mm Aszites vorhanden ja nein

Mehr als 10 Kammern ja nein Serum CA-125 verfügbar ja nein

Anzahl der papillären Strukturen Serum CA-125 U/ml

Kommentar

Wahrscheinlichkeit eines gutartigen Tumors: Baseline-Risiko 68.1 %. Patientenspezifisches Risiko 41.6 %. Relatives Risiko 0.61
Malignitätsrisiko: Baseline-Risiko 31.9 %. Patientenspezifisches Risiko 58.4 %. Relatives Risiko 1.83
Risiko Borderline-Tumor: Baseline-Risiko 6.3 %. Patientenspezifisches Risiko 36.4 %. Relatives Risiko 5.78
Risiko Ovarialkarzinom Stadium I: Baseline-Risiko 7.5 %. Patientenspezifisches Risiko 11.8 %. Relatives Risiko 1.57
Risiko Ovarialkarzinom Stadium II-IV: Baseline-Risiko 14.1 %. Patientenspezifisches Risiko 8.0 %. Relatives Risiko 0.57
Risiko metastatisches Karzinom an Adnexen: Baseline-Risiko 4.0 %. Patientenspezifisches Risiko 2.2 %. Relatives Risiko 0.56

Abbildung 3: Fallbeispiel: Ultraschallbilder und Risikoberechnung nach IOTA ADNEX.

1. Alter der Patientin
2. Art von Zentrum (Tumorzentrum oder nicht)
3. optional Serum-CA-125
- und 6 sonografische Prädiktoren:
 1. grösster Durchmesser der Läsion
 2. grösster Durchmesser des soliden Anteils
 3. Präsenz von mehr als 10 zystischen Kammern
 4. Anzahl der papillären Strukturen
 5. Präsenz von Schallschatten
 6. Präsenz von Aszites.

Von allen Modellen zeigte ADNEX mit einer Area under the receiver-operator characteristics curve (AUC) von 0.94 die beste diagnostische Performance (im Vergleich RMI AUC 0.88) und wurde nun für die Wahl des Managements in die internationale Nomenklatur von O-RADS US integriert.

Ovarian-Adnexal Reporting and Data System (O-RADS) in Ultrasound (US) (8; 9)

Das im Jahr 2020 lancierte O-RADS US ist ein erweitertes Befundungssystem, das nicht nur eine Risikostratifizierung, sondern auch ein entsprechendes Patientinnenmanagement vorschlägt. Es beruht auf interdisziplinären und internationalen Arbeiten des American College of Radiology (ACR) mit der IOTA-Gruppe.

Zunächst wurde ein umfangreiches Lexikon publiziert, welches sowohl die amerikanische Nomenklatur als auch die in Europa verbreiteten Nomenklatur

der IOTA beinhaltet und letztlich eine Einheitlichkeit der Befundung in beiden Kontinenten garantiert. Darin wurden unter anderem die IOTA einfache Deskriptoren validiert und übernommen.

Die Einteilung erfolgt in 6 Risikokategorien: O-RADS 0 technisch unvollständige Untersuchung, O-RADS 1 physiologisch/normal (kein Malignitätsrisiko), O-RADS 2 wahrscheinlich benigne (Malignitätsrisiko < 1%), O-RADS 3 low risk (Malignitätsrisiko 1–10%), O-RADS 4 intermediate risk (Malignitätsrisiko 10–50%), O-RADS 5 high risk (Malignitätsrisiko ≥ 50%).

Wenn man mit der IOTA-Beurteilung vertraut ist, soll man zunächst mit den IOTA einfache Deskriptoren arbeiten. Treffen die einfachen Deskriptoren nicht zu, soll das Malignitätsrisiko mit dem IOTA ADNEX-Modell eingeschätzt werden. Dabei werden die klinischen und sonografischen Merkmale im IOTA ADNEX-Modell eingegeben und die Läsion entsprechend dem absoluten Malignitätsrisiko in der O-RADS-Befundung klassifiziert (Tabelle).

Für jede O-RADS-Kategorie wird ein Management vorgeschlagen, also der Bedarf nach weiteren Abklärungen, expektatives oder chirurgisches Vorgehen, Art des Zentrums, an dem eine Operation durchgeführt werden soll, Abstände der eventuellen Kontrolluntersuchungen (usw.).

Das System wurde für transvaginale Untersuchungen entwickelt, sieht aber das mögliche Einfließen von transabdominal und transrektal erhobenen Befunden vor. O-RADS kann für ovarielle, tubare Läsionen

Fallbeispiel

Die 38-jährige prämenopausale Patientin X wurde zur Zweitmeinung zugewiesen aufgrund eines suspekten, neu diagnostizierten Adnexbefunds links (s. *Abbildung 3*). Der Tumormarker CA 125 wurde bereits extern abgenommen und lag mit einem Wert von 37,8 U/ml knapp über dem Normbereich. Die Familienanamnese war bland. Sonografisch zeigte sich eine multilokulär-solide Zyste links von 40 mm Durchmesser, mit 3 papillären Strukturen, Color score 3, kein Aszites. Der RMI wurde berechnet und lag mit einem Wert von 114 bei einem niedrigen Risiko (1-prämenopausal x 3-multilokulär und solide x CA125 38 U/ml). Die Beurteilung sowohl mit *IOTA einfache Deskriptoren* als auch mit *IOTA simple rules* war jeweils nicht aussagekräftig (keine Kategorieweisuung möglich). Die Risikoberechnung mittels *IOTA ADNEX-Modell* ergab ein patientinnenspezifisches Risiko für Malignität von 58,4% – somit O-RADS-5-hohes Risiko, mit einem relativen Risiko für Borderline-Tumor von 5,78 und für ein Ovarialkarzinomstadium I von 1,57.

Die Patientin wurde durch einen Gynäkoonkologen operiert. Der Schnellschnitt ergab einen Borderline-Tumor, weswegen die Patientin komplettierend zur Adnexektomie links ein fertilitätserhaltendes Staging erhielt. Die definitive Histologie ergab einen serösen Borderline-Tumor.

und für paraovarielle Zysten verwendet werden. Das Management von O-RADS-5-Läsionen sieht keine weitere Bildgebung vor, da diese als Staging-Methoden in den Protokollen der Tumorzentren vorgesehen sind. Für O-RADS-3- und 4-Läsionen hingegen kann ein Expertensonograph oder das MRI in selektierten Fällen zur weiteren Abklärung indiziert werden.

Für eine Einsicht in das Lexikon, in den verschiedenen Kategorien zur Risikostratifizierung sowie das Managementsystem wird auf die Tabellen, auf die publizierte «Consensus Guideline» und auf die «User's Guide» im American Journal of Radiology hingewiesen. ■

Dr. med. Hubertina Reina
E-Mail: hubertina.reina@usb.ch

und

PD Dr. med. Gwendolin Manegold-Brauer
E-Mail: gwendolin.manegold-brauer@usb.ch

Abteilung für gynäkologische Sonografie und Pränataldiagnostik
Frauenklinik
Universitätsspital Basel
4055 Basel

Quellen:

1. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T et al.: ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(7):961-982. doi:10.1136/ijgc-2021-002565
2. Wüstner M, Radzina M, Calliada F et al.: Professionelle Standards im medizinischen Ultraschall – EFSUMB Positionspapier – Allgemeine Aspekte. *Ultraschall Med*. 2022;43(5):e36-e48. doi:10.1055/a-1857-4435
3. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G: Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):28. Published 2019 Mar 27. doi:10.1186/s13048-019-0503-7
4. Kajser 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(1):42-59. PMID: 25897371; PMCID: PMC4402442.
5. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH et al.: 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(5):500-505. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x
6. Manegold-Brauer G, Timmerman D, Hoopmann M: Evaluation of Adnexal Masses: The IOTA Concept. Beurteilung von Adnexbefunden: Das IOTA-Konzept. *Ultraschall Med*. 2022;43(6):550-569. doi:10.1055/a-1912-5361
7. <https://iota.education/educational-tool/>
8. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM et al.: O-RADS US Risk stratification and management system: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology*. 2020;294(1):168-185. doi:10.1148/radiol.2019191150
9. Strachowski LM, Jha P, Chawla TP, et al.: O-RADS for ultrasound: A user's guide, from the AJR special series on Radiology Reporting and Data Systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216(5):1150-1165. doi:10.2214/AJR.20.25064