

*RMI, IOTA, O-RADS und mehr*

## Das Management von Adnexbefunden

Die meisten Adnexbefunde sind gutartig und können konservativ oder minimalinvasiv behandelt werden. Die Einschätzung des Malignitätsrisikos ist der erste Schritt für eine korrekte Betreuung der betroffenen Patientinnen – hierfür gibt es verschiedene validierte Modelle. Bei Befunden mit niedrigem Risiko ist die Wahrscheinlichkeit für spätere Komplikationen oder Malignität sehr gering.

Hubertina Reina, Julie Plankenhorn



**Hubertina Reina**  
(Foto: zVg)



**Julie Plankenhorn**  
(Foto: zVg)

Für Raumforderungen im Adnexegebiet stellt die sonographische Beurteilung den diagnostischen Standard dar (1-3). In den letzten Jahrzehnten wurde nicht nur die Terminologie vereinheitlicht, sondern es wurden auch verschiedene Modelle entwickelt und validiert, die eine reproduzierbare und evidenzbasierte Risiko- beurteilung ermöglichen. Im Folgenden gehen wir näher auf den Risk of Malignancy Index (RMI), die Modelle der International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Gruppe sowie das Ovarian-Adnexal Reporting and Data System (O-RADS) ein. Wir vergleichen die Vor- und Nachteile für die klinische Praxis und erläutern die Umsetzung in der Patientenberatung.

### Der RMI Score

Die Leitlinie des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) empfiehlt die Anwendung des RMI Scores für die Zuweisung ins Tumorzentrum bei Verdacht auf Ovarialkarzinom (4). Bereits im Jahr 1990 von Jacobs et al. vorgeschlagen, ist es eines der ältesten und einfachsten Modelle zur Einschätzung des Malignitätsrisikos (5). Dabei werden drei Parameter kombiniert: der Menopausenstatus, sonographische Merkmale und der Tumormarker CA-125.

pausenstatus erhält eine prämenopausale Patientin einen Score = 1, eine postmenopausale Patientin = 3. Der Ultraschallscore wird anhand von fünf Merkmalen bewertet: multilokuläre Zyste, solide Anteile, bilaterale Läsionen, Aszites und intraabdominale Metastasen. Das Vorhandensein von  $\leq 1$  Merkmal = 1 Punkt,  $\geq 2$  Merkmale = 3 Punkte. Der Wert des Tumormarkers CA-125 wird in U/ml angegeben.

Ein RMI score  $\geq 200$  zeigt ein erhöhtes Risiko an und es empfiehlt sich eine gynäkologisch-onkologische Abklärung an einem Zentrum.

Die Vorteile des RMI liegen in der einfachen Risikoberechnung, die auch ohne Ultraschallexpertise möglich ist, sowie in der Spezifität von über 90%. Allerdings ist er sehr von den CA-125-Werten abhängig und damit gerade bei frühen Ovarialkarzinomen und Borderline-Tumoren teils falsch negativ. Der Anteil dadurch nicht erkannter Malignome kann durch die Einführung eines zwei-Stufen Modells von 28% auf 14% reduziert werden. Dabei sollen Befunde mit einem Ultraschallscore von 3 trotz RMI  $< 200$  von einem Ultraschallexperten beurteilt werden (6).

Bei prämenopausalen Frauen stehen die Früherkennung und die Vermeidung unnötiger Eingriffe aufgrund der Fertilitätserhaltung in einem anderen Gleichgewicht. Eine Cochrane Review von 2022 hat in dieser Population eine veränderte Performance der Triagierungsmodelle unterstrichen (7). Die im Jahr 2026 publizierte prospektive multizentrische Kohortenstudie «Diagnostic tests for ovarian cancer in premenopausal women with non-specific symptoms (ROCKETS)» belegt, dass die IOTA-Modelle die Sensibilität bei prämenopausalen Frauen im Vergleich zum RMI erhöhen, ohne die Spezifität zu reduzieren. Nach diesen Studienergebnissen wird das unten beschriebene IOTA-Assessment of Different NEoplasias in the adneXa (ADNEX) Modell als neuer Standard in dieser Population empfohlen (8).

$$\text{RMI} = \text{Menopausenstatus} \times \text{Ultraschallscore} \times \text{CA-125}$$

Es gibt verschiedene Versionen des RMI, hier vorgestellt wird der RMI III. Zur Berechnung des Parameters Meno-

### IOTA Terminologie und Triagierungsmodelle

Frauen mit Adnexbefunden, die von Experten geschallt wurden, werden seltener unnötigen invasiven Massnahmen unterzogen und haben eine kürzere Hospitalisierungsdauer (2). Um die Qualität und Beurteilung der Ultraschalluntersuchung

zwischen verschiedenen Zentren zu vereinheitlichen und die diagnostische Genauigkeit zu verbessern, hat die IOTA-Gruppe im Jahr 2000 ein Consensus Paper zu Terminologie und Definitionen publiziert (9).

Auf dieser Grundlage sowie durch die Untersuchung von grossen multizentrisch gesammelten Datensätzen hat die IOTA-Gruppe im Laufe der Jahre verschiedene Prädiktionsmodelle entwickelt (10). Von diesen Modellen haben sich IOTA Simple Rules und IOTA ADNEX als die besten zur Charakterisierung von Adnexbefunden erwiesen (11). Zur Angleichung der Terminologie und zur Anwendung der IOTA-Modelle stehen heutzutage verschiedene Kurse und Ressourcen zur Verfügung, darunter die offizielle, zertifizierungs- und zahlungspflichtige CE-registrierte Applikation von Gynaia (12).

Die morphologische Klassifikation nach IOTA hat sich ebenfalls für die Beurteilung von Adnexbefunden in der Schwangerschaft als nützlich erwiesen. Die Studiengruppe von Testa et al. hat einen wertvollen Algorithmus für die Beratung dieses besonderen Patientenkollektivs veröffentlicht (16).

#### **IOTA Simple Rules**

Die Simple Rules basieren auf fünf typischen sonomorphologischen Kriterien für benigne Raumforderungen (B-Kriterien) und fünf typischen sonomorphologischen Kriterien für maligne Raumforderungen (M-Kriterien) (Tabelle 1) (13).

Der Adnexbefund gilt als benigne, wenn nur B-Kriterien, und als maligne, wenn nur M-Kriterien nachgewiesen werden. Damit lassen sich bis zu 77% der Raumforderungen einteilen (14). Ist die Raumforderung als maligne eingestuft, sollte die Patientin einem gynäkoonkologischen Zentrum zugewiesen werden. Sind sowohl B- als auch M-Features vorhanden oder trifft kein Kriterium zu, gilt die Raumforderung als nicht beurteilbar und es bedarf einer weiteren Untersuchung durch einen Ultraschall Experten oder die Anwendung eines weiteren Modells, z.B. IOTA ADNEX.

#### **IOTA ADNEX**

Das IOTA-Assessment of Different Neoplasias in the adnexa (ADNEX) Modell basiert auf drei klinischen Kriterien und sechs Ultraschallkriterien. Es muss mit Hilfe einer Software berechnet werden, entweder über die Gynaia-App oder über in andere Softwares eingebaute Kalkulatoren (z.B. Viewpoint). Die Bestimmung des Tumormarkers CA-125 ist für die Anwendung von IOTA ADNEX fakultativ und der Color Score der Raumforderung wird nicht berücksichtigt (Tabelle 2).

Anders als frühere Modelle kann IOTA ADNEX nicht nur das Risiko für Malignität einschätzen, sondern auch zwischen Borderline-Tumoren und Karzinomen sowie zwischen Stadium I oder II-IV unterscheiden und eine mögliche Metastasierung eines anderen Primärtumors erkennen. Für jede Kategorie berechnet das Modell das relative Risiko und das patientenspezifische Risiko im Verhältnis zum statistischen Grundrisiko jedes Adnexbefundes (15). Die wahrscheinlichste Diagnose für die einzelne Patientin ergibt sich aus

**Tabelle 1: B- und M-Kriterien der IOTA Simple Rules**

B-Kriterien	M-Kriterien
B1 Unilokuläre Zyste	M1 Irregulärer solider Tumor
B2 Solide Komponente < 7 mm	M2 Aszites
B3 Schallschatten	M3 Mindestens 4 papilläre Strukturen
B4 Glatte, multilokulärer Tumor < 100 mm	M4 Irregulärer, multilokulär-solider Tumor ≥ 100 mm
B5 Kein Blutfluss (Color Score nach IOTA 1)	M5 Starker Blutfluss (Color Score nach IOTA 4)

**Tabelle 2: Kriterien für die Risikokalkulation mit IOTA ADNEX**

Klinische Kriterien	Ultraschall-Kriterien
Tumorzentrum (ja oder nein)	Max. Durchmesser der Läsion (mm)
Alter der Patientin	Max. Durchmesser des grössten soliden Anteils (mm)
<b>Laborchemische Marker (optional)</b>	Anzahl der Loculi > 10 (ja oder nein)
CA-125	Anzahl der papillären Strukturen (1, 2, 3 oder mehr)
	Schallschatten (ja oder nein)
	Aszites (ja oder nein)

dem grössten kalkulierten relativen Risiko. Diese zusätzlichen Informationen bedürfen einer fachkundigen Beratung über die Bedeutung der Risikokalkulation (10).

Wie von vielen externen Validierungen bestätigt, ist die diagnostische Genauigkeit dieses soliden Tools bei einem Cut-off von 10% Malignitätsrisiko, mit einer Area Under der Curve (AUC) von 0,95, einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 79% sehr hoch (10). Wichtig für die klinische Anwendung: Ähnliche Genauigkeit wird erreicht, auch wenn das Modell von Nicht-Experten angewendet wird (2).

### **MERKPUNKTE**

- Die Sonographie ist der Goldstandard zur Beurteilung von Adnexraumforderungen und Grundlage für extensiv validierte Risikomodelle.
- Der RMI ist einfach und spezifisch, aber limitiert durch seine Abhängigkeit vom Tumormarker CA-125 und weniger sensitiv bei frühen Tumoren.
- IOTA-Modelle (Simple Rules und ADNEX) bieten die höchste diagnostische Genauigkeit und ermöglichen eine evidenzbasierte Risikoeinschätzung.
- Das O-RADS-System standardisiert Befundung und Management, oft in Kombination mit der IOTA Two-Step-Strategie für eine praxisnahe Anwendung.
- Bei Niedrigrisiko-Befunden ist Abwarten sicher, da Malignitäts- und Komplikationsraten sehr gering sind und viele Läsionen spontan regredieren.

**Tabelle 3: Zusammenfassung O-RADS v2022 Kategorien**

O-RADS Score	Malignitätsrisiko nach IOTA Modell	Management
0	Nicht beurteilbar	Erneuter Ultraschall oder andere Bildgebung (MRI)
1	Normales Ovar	Keine weiteren Kontrollen
2	Fast sicher benigne (< 1%)	Keine weiteren Kontrollen oder Follow-up nach 6 oder 12 Monaten in bestimmten Fällen
3	Niedriges Risiko (1% bis < 10%)	Betreuung durch Gynäkologen; weitere Bildgebung oder Follow-up nach 6 Monaten bei bestimmten Merkmalen
4	Intermediäres Risiko (10% bis < 50%)	Weitere Bildgebung und Zuzug von Gynäkologinnen
5	Hohes Risiko (≥ 50%)	Betreuung im Tumorzentrum

**Das O-RADS Stratifizierungssystem**

Das Ovarian-Adnexal Reporting and Data System (O-RADS) entstand initial im Jahr 2019 aus einer Zusammenarbeit der American Society of Radiology mit der IOTA Gruppe und wurde im Jahr 2022 angepasst. O-RADS verfügt über ein standardisiertes Lexikon und ermöglicht die Stratifizierung von Adnexbefunden nach einem numerischen Score von 0 bis 5, je höher das Malignitätsrisiko steigt. Anhand der Einteilung wird ein entsprechendes Patientenmanagement vorgegeben (Tabelle 3). Eine Stratifizierung kann mit dem O-RADS Lexikon aber auch durch Anwendung von IOTA ADNEX erzielt werden, wobei das O-RADS Lexikon retrospektiv von den IOTA-Datensätze abgeleitet und noch nicht prospektiv validiert wurde. Für das Lexikon und genauere Managementempfehlungen verweisen wir auf die grundlegende Publikation von Strachowski et al. (17).

Viele Befunde können einfach mit den sogenannten IOTA Benign Simple Descriptors (BD) beurteilt werden. Diese BD wurden von Landolfo et al. angepasst, um ein Zweistufenmodell zu entwickeln (Tabelle 4) (18). Trifft ein BD zu, ist das Malignitätsrisiko < 1%. Trifft keines zu, wird das zuvor beschriebene IOTA ADNEX Modell angewendet, um das Malignitätsrisiko zu bestimmen und der Läsion einen O-RADS Score zuzuteilen. Diesen Ansatz nennt man IOTA Two-Step-Strategie. Sie wurde in mehreren Studien mit hoher diagnostischer Genauigkeit validiert (18-21). Seine Stärken bestehen

im Aussparen vieler gutartiger Läsionen aus aufwendigeren computerbasierten Risikokalkulationen sowie in der einfachen Umsetzung auch für Nicht-Experten (18,21).

**Beratung bei Raumforderungen mit niedrigem Risiko**

Die meisten Patientinnen mit einem sonographisch diagnostizierten Adnexbefund werden einer operativen Therapie unterzogen. Der Grund für eine grosszügige Indikation ist häufig die Angst, dass die Raumforderung maligne sein oder eine maligne Transformation eingehen könnte. Weitere Gründe sind das vermutete Torsions- oder Ruptur-Risiko. Wie ist diesbezüglich die Datenlage?

Eine Antwort kommt von der IOTA5-Studie (22). Dabei wurden über 2500 als gutartig diagnostizierte Befunde aus 36 Zentren nach 3, 6 und 12 Monaten und für insgesamt 2 Jahre verlaufskontrolliert. In 16% der Fälle war der Befund im Verlauf nicht mehr darstellbar, 2% wurden aus verschiedenen Gründen operiert. In 0,2% der Fälle kam es zu einer Torsion, in 0,2% zu einer Ruptur. Die Histologie war maligne in 0,4% der Fälle.

In einer zusätzlichen retrospektiven Single-Center-Analyse der IOTA5 Daten wurden 1470 Patientinnen mit Adnexraumforderungen nach IOTA ADNEX und IOTA Two-Step-Strategie mit einem Cut-off von < 3% Malignitätsrisiko eingeschlossen und bis zu 5 Jahren verlaufskontrolliert (20). In diesem Niedrigrisikokollektiv kam es in 66% der Fälle zur Spontanresolution der Befunde und in 10% zu einer operativen Therapie. Nach 60 Monaten war die kumulative Inzidenz von Malignomen 0,2% und von einer Zystenruptur 0,1%. Keine Raumforderung torquierte während dieser Zeit. Insgesamt war die kumulative Inzidenz von Komplikationen inklusive kleineren Events 0,7%.

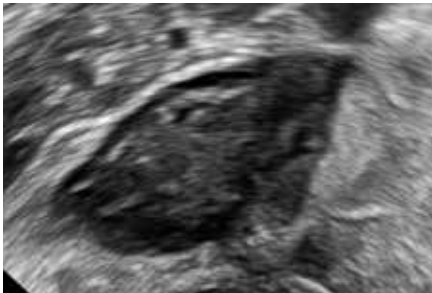
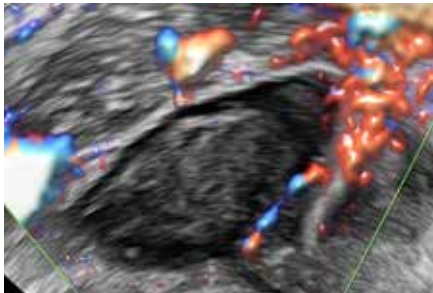
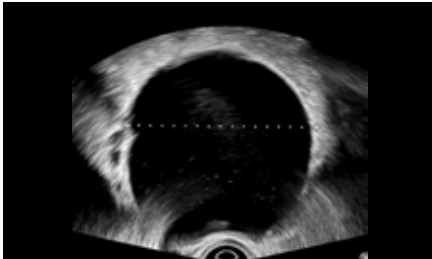
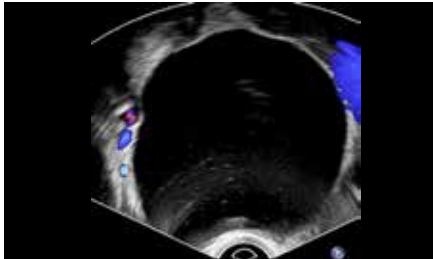

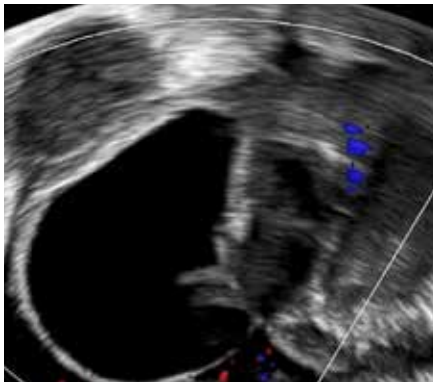



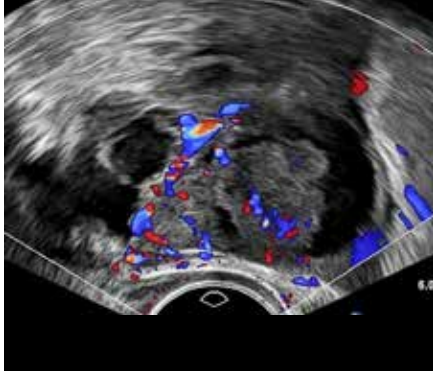
Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass bei sonographisch als low-risk eingestuft Adnexbefunden ein abwartendes Vorgehen mit regelmässigen Verlaufskontrollen eine sichere Alternative zur sofortigen operativen Therapie darstellt, da sowohl das Risiko für Malignität als auch für Komplikationen insgesamt sehr gering ist. □

Korrespondenzadresse:  
**Dr. med. Hubertina Reina**  
 E-Mail: hubertina.reina@usb.ch  
  
**Dr. med. univ. Julie Plankenhorn**  
 Frauenklinik  
 Universitätsspital Basel  
 4031 Basel  
 Interessenkonflikte: keine

**Tabelle 4: Modified IOTA Benign Descriptors**

1	Unilokuläre Zyste mit milchglasartiger Echogenität und max. Durchmesser < 10 cm, prämenopausale Patientin (suggestiv für Endometriom)
2	Unilokuläre Zyste mit gemischer Echogenität, Schallschatten und max. Durchmesser < 10 cm, prämenopausale Patientin (suggestiv für Dermoid)
3	Unilokuläre Zyste mit echoleerem Inhalt und glatter Innenwand, max Durchmesser < 10 cm, prä- oder postmenopausale Patientin (suggestiv für Zystadenom oder einfache Zyste)
4	Alle anderen unilokulären Zysten mit glatter Innenwand und max. Durchmesser < 10 cm, prä- oder postmenopausale Patientinnen

**Tabelle 5: Beispiele Beurteilung Adnexbefunde nach IOTA Simple Rules, IOTA Two-Step-Strategy und O-RADS Score**

Beurteilung	B-Mode	Color Score
<p>Normales Ovar, keine Läsion, postmenopausal</p> <p>O-RADS 1</p>		
<p>Unilokuläre Raumforderung, Color Score 2</p> <p>IOTA Simple Rules: B1 (unilokuläre Zyste)</p> <p>IOTA Two-Step:  Benign Descriptors 1</p> <p>O-RADS 2</p> <p>Histologie: Zystadenom</p>		
<p>Multilokuläre Raumforderung, Color Score 2</p> <p>IOTA Simple Rules:  benigne B4 (glatter, multilokulärer Tumor &lt; 100 mm) B5 Kein Blutfluss (Color Score nach IOTA 1)</p> <p>IOTA Two-Step:  Benign Descriptors nicht zutreffend ADNEX Malignitätsrisiko 3,3%</p> <p>O-RADS Score: 3</p> <p>Histologie: Zystadenom</p>		
<p>Solide Raumforderung, Color Score 3</p> <p>IOTA Simple Rules:  maligne M1 (irregulärer solider Tumor)</p> <p>IOTA Two-Step:  Benign Descriptors nicht zutreffend ADNEX Malignitätsrisiko 48,2%</p> <p>O-RADS score: 4</p> <p>Histologie: neuroendokrines Karzinom</p>		
<p>Multilokulär solide Raumforderung, Color Score 4</p> <p>IOTA Simple Rules:  maligne M3 (mindestens 4 papilläre Strukturen) M5 (starker Blutfluss, Color Score 4)</p> <p>IOTA Two-Step:  Benign Descriptors nicht zutreffend ADNEX Malignitätsrisiko 95,2%</p> <p>O-RADS score: 5</p> <p>Histologie: high-grade seröses Tubenkarzinom</p>		

## Referenzen:

1. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren Version 6.1 - Januar 2026. AWMF-Registernummer: 032-0350L.
2. Timmerman D et al.: ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jul;31(7):961-982. doi:10.1136/ijgc-2021-002565. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34112736; PMCID: PMC8273689
3. Schweizer Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe, Empfehlungen zur Ultraschalluntersuchung in der Gynäkologie, 3. Auflage 2026
4. UK National Institute for Health and Care Excellence. Ovarian cancer: recognition and initial management. Clinical guideline. CG122, 2011, Last updated: 02 October 2023
5. Jacobs I 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 Oct;97(10):922-9. doi:10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x. PMID: 2223684
6. Manegold-Brauer G 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 Jul;26(6):1062-9. doi:10.1097/IGC.0000000000000718. PMID: 27177281
7. Davenport C et al.: Menopausal status, ultrasound and biomarker tests in combination for the diagnosis of ovarian cancer in symptomatic women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jul 26;7(7):CD011964. doi:10.1002/14651858.CD011964.pub2. PMID: 35879201; PMCID: PMC9314189
8. Sundar S et al.; ROCkeTS collaborators: Diagnostic tests for ovarian cancer in premenopausal women with non-specific symptoms (ROCkeTS): prospective, multicentre, cohort study. *BMJ*. 2026 Jan 28;392:e083912. doi:10.1136/bmj-2024-083912. PMID: 41605528; PMCID: PMC12849051
9. Timmerman D 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 Oct;16(5):500-5. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x. PMID: 11169340
10. Manegold-Brauer G et al.: Evaluation of Adnexal Masses: The IOTA Concept. *Ultraschall Med*. 2022 Dec;43(6):550-569. English. doi:10.1055/a-1912-5361. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36220077
11. Van Calster B et al. : Validation of models to diagnose ovarian cancer in patients managed surgically or conservatively: multicentre cohort study. *BMJ*. 2020 Jul 30;370:m2614. doi:10.1136/bmj.m2614. PMID: 32732303; PMCID: PMC7391073
12. <https://www.gynaia.com>
13. Timmerman D et al.: Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jun;31(6):681-90. doi:10.1002/uog.5365. PMID: 18504770
14. Timmerman D et al.: Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ*. 2010 Dec 14;341:c6839. doi:10.1136/bmj.c6839. PMID: 21156740; PMCID: PMC3001703
15. Van Calster B 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 Oct 15;349:g5920. doi:10.1136/bmj.g5920. PMID: 25320247; PMCID: PMC4198550
16. Testa AC et al.: Management of ovarian masses in pregnancy: patient selection for interventional treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jun;31(6):899-906. doi:10.1136/ijgc-2020-001996. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33172924
17. Strachowski LM et al.: O-RADS US v2022: An Update from the American College of Radiology's Ovarian-Adnexal Reporting and Data System US Committee. *Radiology*. 2023 Sep;308(3):e230685. doi:10.1148/radiol.230685. PMID: 37698472.
18. Landolfo C et al.: Benign descriptors and ADNEX in two-step strategy to estimate risk of malignancy in ovarian tumors: retrospective validation in IOTA5 multicenter cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Feb;61(2):231-242. doi:10.1002/uog.26080. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36178788; PMCID: PMC10107772
19. Timmerman S et al.: External Validation of the Ovarian-Adnexal Reporting and Data System (O-RADS) Lexicon and the International Ovarian Tumor Analysis 2-Step Strategy to Stratify Ovarian Tumors Into O-RADS Risk Groups. *JAMA Oncol*. 2023 Feb 1;9(2):225-233. doi:10.1001/jamaoncol.2022.5969. PMID: 36520422; PMCID: PMC9856950
20. Pascual MA et al.: Validation of ADNEX and IOTA two-step strategy and estimation of risk of complications during follow-up of adnexal masses in low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2024 Sep;64(3):395-404. doi:10.1002/uog.27642. Epub 2024 Aug 16. PMID: 38477179
21. Moro F et al.; IOTA 6 Collaborators. External validation of ultrasound-based models for differentiating between benign and malignant adnexal masses: a nationwide prospective multicenter study (IOTA phase 6). *Am J Obstet Gynecol*. 2025 Dec;233(6):629.e1-629.e13. doi:10.1016/j.ajog.2025.07.017. Epub 2025 Jul 11. PMID: 40653066
22. Froyman W et al.: Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):448-458. doi:10.1016/S1470-2045(18)30837-4. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30737137