



An Coosemans



Wouter Froyman

Gynaecologische echografie bij adnexiële massa's: IOTA-modellen voor dagelijks gebruik

An Coosemans^{*1,2#}, Wouter Froyman^{*1,3}, Ben Van Calster³, Ignace Vergote^{1,2}, Dirk Timmerman^{1,3#}

1. Departement Gynaecologie-Verloskunde, UZ Leuven

2. Departement Oncologie, Labo Gynaecologische Oncologie, KU Leuven

3. Departement Ontwikkeling en Regeneratie, Labo Orgaansystemen, KU Leuven

*gelijkwaardige bijdrage

An Coosemans en Dirk Timmerman worden gefinancierd door het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO)

In 2015 werd het tweede internationaal IOTA-congres georganiseerd in Leuven. Mensen uit 28 landen waren er verzameld omtrent de echografische diagnostiek van eierstokkanker. Genoeg stof dus voor een artikel waarin de twee belangrijkste echografische modellen omtrent de diagnostiek van eierstokcysten zullen besproken worden.

EIERSTOKKANKER, EEN DIAGNOSTISCH PROBLEEM

Met 503 nieuwe diagnoses en 392 sterfgevallen in 2011 in Vlaanderen is eierstokkanker geen frequente tumor, maar wel een zeer dodelijke (www.kankerregister.org). Ruim 80% van de patiënten recidiveert, ondanks optimale primaire therapie. Grote boosdoener is het feit dat de kanker weinig tot geen symptomen geeft in de vroege fase van de ziekte en dus bijgevolg vaak in een laat stadium (FIGO III-IV) wordt ontdekt. De kanker is op dat moment gemetastaseerd over het ganse abdomen en daarbuiten, wat de kans op curatie fors verkleint.

Een vroegere en juiste diagnose van eierstokkanker is dus op zijn plaats. Correcte differentiatie tussen benigne en maligne pathologie is van primordiaal belang voor het

uitekenen van het verdere beleid. Als de diagnose van een kanker foutief wordt gesteld, leidt dit tot onnodige angst en overbodige radicale chirurgie, hetgeen fertiliteit bij jonge patiënten kan compromitteren. Bovendien kan het miskennen van een maligniteit en het uitstellen van adequate chirurgie of het hanteren van de verkeerde chirurgische techniek, de overleving negatief beïnvloeden (1).

WAAROM IOTA?

Transvaginale gynaecologische echografie wordt algemeen aanvaard als het referentieonderzoek voor het identificeren en karakteriseren van adnexiële pathologie (2). IOTA (*International Ovarian Tumour Analysis*) werd opgericht in Leuven anno 1999 in een poging de echografische diagnostiek van ovariële cysten te verbeteren. Zoals toen al werd vermoed

en later in een meta-analyse door Jeroen Kaijser werd gestaafd (3), waren de bestaande predictiemodellen (in het bijzonder RMI [*Risk of Malignancy Index*]), die wereldwijd nog steeds worden gehanteerd, ontoereikend. In verschillende fasen van multicentrisch prospectief onderzoek heeft de IOTA-groep nieuwe modellen ontwikkeld om de echografist een maatstaf te geven voor het beoordelen van ovariële cysten.

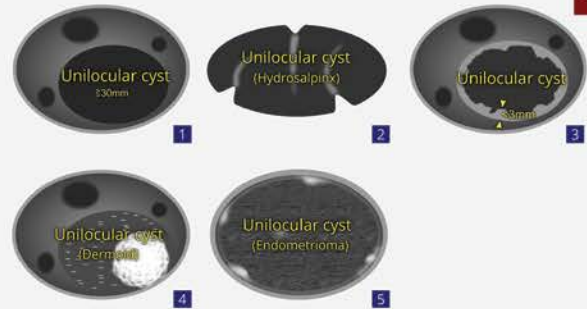
Nu, 16 jaar en 14.000 patiënten later, zijn er twee belangrijke modellen beschikbaar: de 'simple rules' (eenvoudige vuistregels gebaseerd op 10 echografische kenmerken om goedaardige van kwaadaardige cysten te kunnen onderscheiden) (4) en het ADNEX (*Assessment of Different NEoplasias in the adneXa*)-model (gebaseerd op 9 klinische en echografische karakteristieken) (5).



TABLE OF LESIONS
Terms and definitions from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group

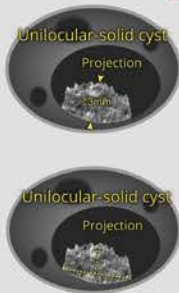
Unilocular cyst

- 1 A unilocular cyst without septa and without solid parts or papillary structures.
- 2 If a cyst has only incomplete septa and no real septa, it is recorded as unilocular. An incomplete septum as seen in hydrosalpinges is defined as a thin strand of tissue running across the cyst cavity from one internal surface to the contralateral side, but which is not complete in some scanning planes.
- 3 If there is irregular internal cyst wall without a solid papillary projection, then the cyst is also unilocular by definition. The height of excrescences should be less than 3 mm.
- 4 The hyperreflective and avascular area ("white ball") in the center of dermoid cyst should not be classified as a solid papillary projection.
- 5 Similarly, "sludge" on the internal walls is not regarded as a papillary projection.



Unilocular-solid cyst

A unilocular cyst with a measurable solid component or at least one papillary structure. This category may include pyo- or hydrosalpinges with the so-called "beads-on-a-string" or "cogwheel" appearance if their height is greater than or equal to 3 mm. If the solid components comprise 80% or more of the tumor than the mass is called a solid tumor.



Multilocular cyst

A cyst with at least one septum but no measurable solid components or papillary projections. A septum is not classified as a solid component and is defined as a thin echogenic strand of tissue running across the cyst cavity from one internal surface to the contralateral side.



Multilocular-solid cyst

A multilocular cyst with a measurable solid component or at least one papillary projection.



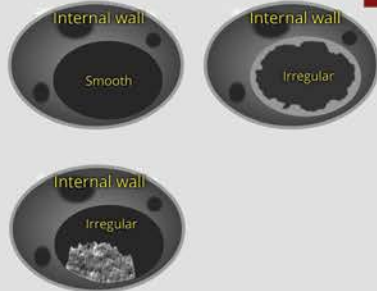
Solid tumor

A tumor where the solid components comprise 80% or more of the tumor when assessed in a two-dimensional section. A solid tumor may contain papillary projections protruding into the small cysts of the solid tumor.



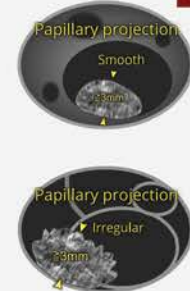
Internal cyst wall

The internal cyst wall is described as being "smooth" or "irregular". If there is a solid papillary projection, then the wall is irregular by definition. In cases of "sludge" (as seen in endometriotic cysts), the internal walls are also called "irregular".



Solid papillary projection

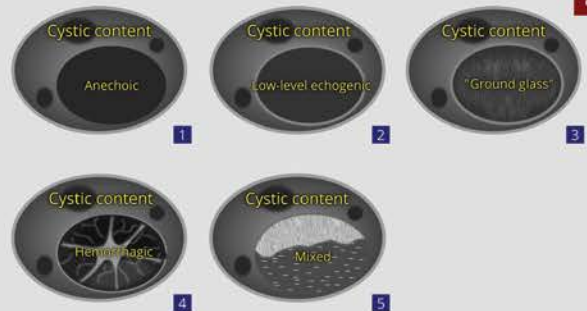
Solid papillary projections are defined as any solid projections protruding into the cyst cavity from the cyst wall with a height greater than or equal to 3 mm. The hyperechogenic avascular area of a dermoid cyst or sludge on the internal walls are not regarded as a papillary projection. Solid papillary projections are described as being "smooth" or "irregular" (e.g. califlower-like).



Cystic contents

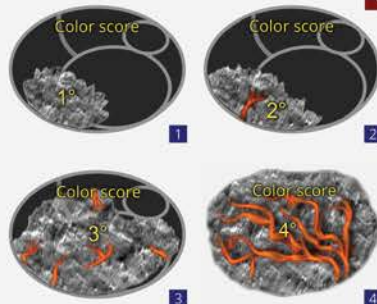
The dominant feature of the cystic contents is described as:

- 1 anechoic (black)
- 2 low-level echogenic (i.e. homogeneous low-level echogenic as seen in mucinous tumors)
- 3 "ground glass" appearance (homogeneously dispersed echogenic cystic contents, as often seen in endometriotic cysts)
- 4 hemorrhagic (with internal thread-like structures, representing strands)
- 5 or mixed (as often seen in teratomas).



Subjective assessment of blood flow

- 1 Color score of 1 is given when no blood flow within the septa, cyst walls, or solid tumor areas.
- 2 Color score of 2 is given when only minimal flow can be detected.
- 3 Color score of 3 is given when moderate flow is present.
- 4 Color score of 4 is given when the adnexal mass appears highly vascular with marked blood flow.



Acoustic shadows

The presence of acoustic shadows, defined as loss of acoustic echo behind a sound-absorbing structure, is noted.



KENMERKEN VAN EEN CYSTE

Toen het IOTA-verhaal startte in 1999 was het gebruik van gestandaardiseerde terminologie een noodzaak voor het duidelijk beschrijven van een cyste. In 2000 publiceerde de groep definities voor echografische kenmerken van een ovariële cyste (**Tabel 1**) (6). Deze zullen de basis vormen voor het gebruik van alle nadien ontwikkelde modellen.

DE 'SIMPLE RULES': DE EENVOUDIGE RICHTLIJNEN VAN IOTA

De 'simple rules' (4, 7) werden in 2011 door de *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) opgenomen in hun richtlijnen (**Tabel 2**) (8). Het gebruik van het model is zeer eenvoudig: wanneer er 1 of meerdere B-kenmerken van toepassing zijn op de cyste en geen M-kenmerken, kan deze als benigne worden bestempeld. Wanneer er 1 of meerdere M-kenmerken van toepassing zijn en geen B-kenmerken, kan de cyste als maligne worden bestempeld. Het resultaat lijkt dus op het eerste zicht zeer eenduidig en men heeft voor het toepassen van de 'simple rules' geen ingewikkelde computerprogramma's nodig, maar enkel pen en papier, hoewel het tegenwoordig ook kan met een gratis beschikbare app. Echter, wanneer er zowel B- als M-kenmerken van toepassing zijn, of er is geen enkel kenmerk aanwezig, kan de cyste niet worden geklasseerd. Bovendien is het zo dat de 'simple rules' geen risicoschatting geven. Om aan deze beide punten tegemoet te komen, werden modellen in het leven geroepen. Het meest recent ontwikkelde model is het ADNEX-model (5).

ADNEX-MODEL, HET MEER GEAVANCEERDE SYSTEEM

De uitkomst van de hoger beschreven 'simple rules' is categorisch (benigne – maligne – inconclusief). Dit mag dan wel eenvoudig te hanteren zijn in de klinische praktijk, voor het counsellen van de patiënte en het sturen

Tabel 2:

Overzicht 'simple rules'.

B-kenmerken	M-kenmerken
B1 – uniloculaire cyste	M1 – onregelmatig solied
B2 – grootste solide component met grootste diameter < 7mm	M2 – aanwezigheid van ascites
B3 – aanwezigheid van akoestische schaduw	M3 – minstens 4 papillaire structuren
B4 – gladwandige multiloculaire cyste met maximale diameter < 100mm	M4 – onregelmatige multiloculair-solide cyste met maximale diameter ≥ 100mm
B5 – geen vascularisatie (color score 1)	M5 – zeer sterke vascularisatie (color score 4)

Tabel 3:

Variabelen binnen het ADNEX model.

	Variabele	Antwoord
Klinisch	Leeftijd	In aantal jaar
	CA-125*	Exacte waarde in IU/ml
	Type centrum**	Oncologisch Niet-oncologisch
Echografisch	Maximale diameter letsel	In mm
	Proportie solied weefsel	Grootste diameter van grootste solide deel in het letsel in mm
	Aanwezigheid van > 10 loculi	Ja
		Nee
	Aantal papillaire projecties	0
		1
		2
3		
> 3		
Aanwezigheid van akoestische schaduw	Ja	
	Nee	
Aanwezigheid van ascites	Ja	
	Nee	

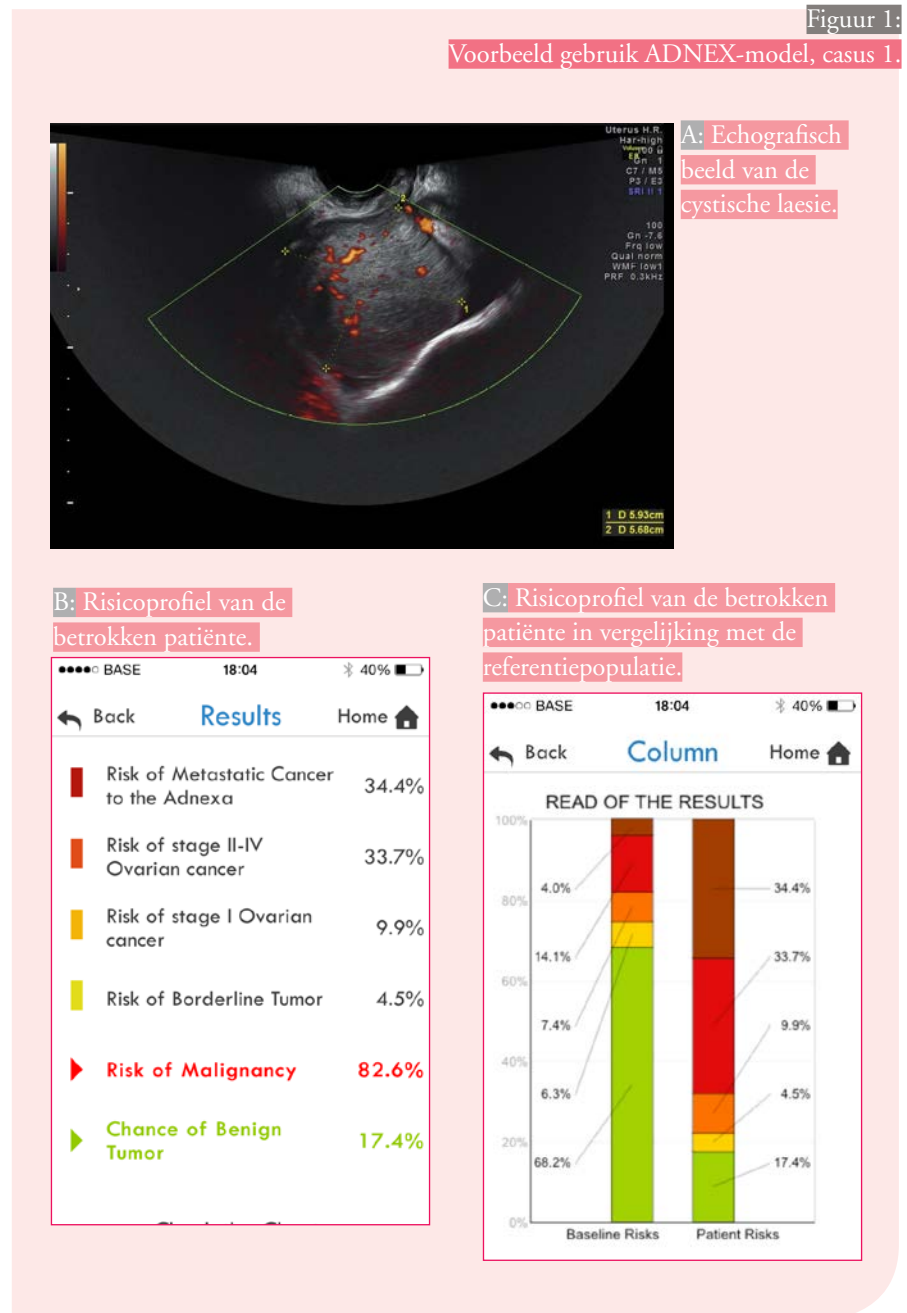
* De serumwaarde van CA-125 is geen vereiste voor het gebruik van het model. In eerdere studies werd reeds aangetoond dat CA-125 geen significante bijkomende waarde heeft in het gebruik van mathematische modellen voor het onderscheiden van maligne versus benigne adnexiële massa's. Dit is echter niet het geval bij het differentiëren tussen de vier groepen van maligne adnexiële tumoren, waar het gebruik van CA-125 wel accuratere risicopredicties toelaat.

** Oncologische centra worden gedefinieerd als tertiaire verwijscentra met een specifieke eenheid voor gynaecologische oncologie. Deze variabele werd in het model opgenomen, omdat het risico op een maligne tumor hoger is in een oncologisch centrum dan in een niet-oncologisch centrum, zelfs indien voor andere patiënt- en tumorkarakteristieken wordt gecorrigeerd.

van het klinisch beleid is het vaak nuttiger om een concrete voorspelling van het risico op maligniteit ter beschikking te hebben. ADNEX is een 'multiklasse' predictiemodel en onderscheidt zich van de 'simple rules' en andere modellen door naast het differentiëren tussen maligne en benigne massa's, eveneens te discrimineren tussen 4 types van maligne tumoren (borderlinetumoren, stadium I-ovariumcarcinooma, stadium II-IV-ovariumcarcinooma en metastatische tumoren van andere primaire origine) (5). Het ADNEX-model bevat drie klinische en zes echografische variabelen (Tabel 3). Voor het gebruik van het ADNEX-model dient men te steunen op software voor het berekenen van het voorspelde risico. Deze is vrij toegankelijk online via de IOTA-website (www.iotagroup.org). Net zoals voor de 'simple rules' kan men ook voor ADNEX een applicatie downloaden voor Android of iOS.

EN NU PRAKTISCH...

Indien zich op raadpleging een patiënte aanbiedt met een cystische massa in het ovarium kunnen zowel 'simple rules' als ADNEX gebruikt worden. 'Simple rules' zijn zeer makkelijk in gebruik, vereisen geen computer, maar zullen 20% van de cysten niet kunnen klasseren en geven geen risico-inschatting. ADNEX daarentegen vereist een computerprogramma, maar geeft een risicoprofiel en zal wel alle cysten kunnen klasseren. Bovenop een stratificatie tussen benigne en maligne, zal u dan ook bijvoorbeeld een idee krijgen van het risico op borderline of metastatische tumoren. Naast het absolute risico, kan hierbij het relatieve risico (verandering ten opzichte van het basisrisico in de referentiepopulatie; dit is een groep van ongeveer 6.000 patiënten van wie de echobeelden werden gebruikt om het ADNEX-model te ontwerpen) bijzonder informatief zijn en het klinisch beleid helpen afstemmen. Indien bijvoorbeeld het risico op een borderline maligne tumor sterk verhoogd is, kan fertiliteitssparende chirurgie worden overwogen indien de patiënte daarvoor in aanmerking komt. Als in een andere situatie het risico op een secundair metastatische tumor is verhoogd, kan dit een trigger vormen om preoperatief bijkomende onderzoeken (vb. mammografie, coloscopie, gastroscopie,



PET/CT, whole body MRI...) uit te voeren ter exclusie van een tumoraal proces met andere primaire origine (9). Enkele voorbeelden om dit te verduidelijken.

> CASUS 1

De eerste casus betreft een 52-jarige patiënte. Bij echografisch onderzoek in een oncologisch centrum wordt een regelmatig afgelijnde solide massa weerhouden op het rechterovarium, met afmetingen 59 x 57 x 60mm. Er is geen zichtbare akoestische schaduwvorming. Beoordeling van de vascularisatie geeft een kleurenscore 3 (matig

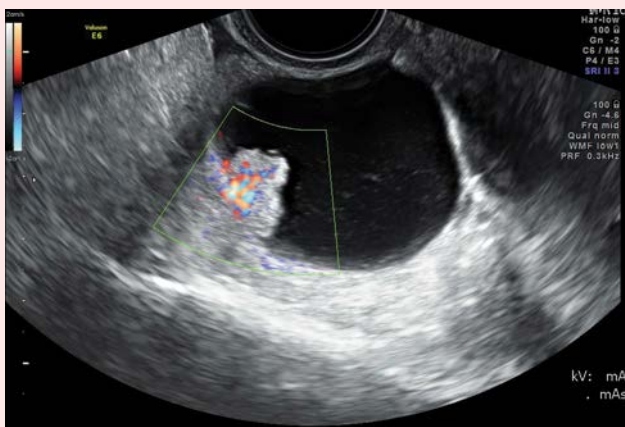
gevasculariseerd). Er is duidelijke aanwezigheid van ascites intra-abdominaal. Serum CA-125 bedraagt 34U/ml (Figuur 1A).

Volgens de 'simple rules' dient deze massa als maligne te worden beschouwd, door de aanwezigheid van ascites als M-kenmerk, zonder aanwezigheid van B-kenmerken.

Als we in een eerste stap de algemene kans op maligniteit beschouwen, berekent het ADNEX-model een risico van 82,6% (Figuur 1B). Naast het hoogste absolute risico (34,4%), heeft de subgroep 'Metastatische

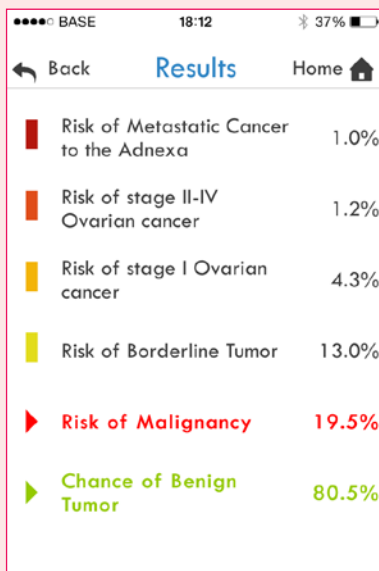
Figuur 2:

Voorbeeld gebruik ADNEX-model, casus 2.

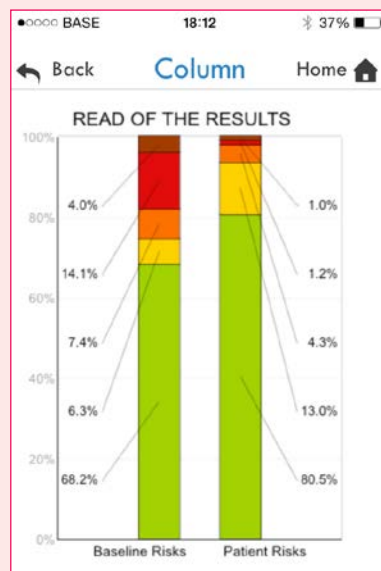


A: Echografisch beeld van de cystische laesie.

B: Risicoprofiel van de betrokken patiënte.



C: Risicoprofiel van de betrokken patiënte in vergelijking met de referentiepopulatie.



tumor van andere primaire origine' het hoogste relatieve risico (factor 8,6) (Figuur 1C). Deze patiënte werd uiteindelijk via gastroscopie gediagnosticeerd met een primaire maagtumor.

> CASUS 2

De tweede casus betreft een 34-jarige patiënte. Bij echografisch onderzoek in een oncologisch centrum wordt een uniloculair-solide massa weerhouden op het linker-ovarium, met afmetingen 39 x 46 x 45mm. De solide component bestaat uit één papillaire projectie met een hoogte van 8mm, een eerste

basis van 8mm en een tweede basis van 13mm. Er is geen zichtbare akoestische schaduwvorming. Beoordeling van de vascularisatie geeft een kleenscore 4 (sterk gevasculariseerd). Er is geen ascites intra-abdominaal. Serum CA-125 bedraagt 19U/ml (Figuur 2A).

Volgens de 'simple rules' dient deze massa als maligne te worden beschouwd, door de aanwezigheid van sterke vascularisatie, zonder aanwezigheid van B-kenmerken.

Als we in een eerste stap het algemeen risico op maligniteit beschouwen, berekent

het ADNEX-model een risico van 19,5% (Figuur 2B). Bij de differentiatie tussen de verschillende maligne subgroepen, heeft de groep 'borderline tumor' naast het hoogste absolute risico (13%) ook het hoogste relatieve risico (factor 2,1) (Figuur 2C). Deze patiënte werd uiteindelijk gediagnosticeerd met borderline sereus ovariumcarcinooma FIGO-stadium Ia.

BESLUIT

De afgelopen 16 jaar heeft de IOTA-groep enorme inspanningen geleverd om de diagnostiek van eierstokkanker te verbeteren. De eenvoudig hanteerbare 'simple rules' en het meer geavanceerde ADNEX-model zijn hiervan het levende bewijs. Dankzij de gratis onlinetoepassingen en apps kunnen deze modellen vandaag de dag worden toegepast door iedereen die gynaecologische echografieën uitvoert. We hopen dat het gebruik van deze modellen kan bijdragen tot een betere triage van de patiënten en op termijn tot een betere overleving.

References

- Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176-82.
- Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012;126:157-66.
- 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;20:449-62.
- Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:681-90.
- Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 2014;349:g5920.
- 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;16:500-5.
- Timmerman D, Amey 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.
- Royal College Of Obstetricians And Gynaecologists. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women. *Green Top Guidelines* 2011;62.
- Van Calster B, Van Hoorde K, Froyman W, et al. Practical guidance for applying the ADNEX model from the IOTA group to discriminate between different subtypes of adnexal tumors. *Facts Views Vis Obgyn* 2015;7:32-41.