

Az adnexképletek bizonyítékon alapuló ultrahang-diagnosztikája



Erdődi Balázs dr., Krasznai Zoárd dr., Jakab Attila dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, Debrecen
(Igazgató: Dr. Krasznai Zoárd, PhD, med. habil., egyetemi docens)

A későn felismert rosszindulatú petefészek-daganatok kedvezőtlen kimenetelét szem előtt tartva a tumor mihamarabbi észlelése és a páciens megfelelő ellátóhelyre irányítása kiemelten fontos szereppel bír és bizonyítottan javítja a túlélést. E folyamatban nyújtanak jelentős diagnosztikai segítséget az IOTA- (International Ovarian Tumor Analysis) munkacsoport által létrehozott egységes terminológián alapuló matematikai modellek és diagnosztikai algoritmusok. A modellek segítségével helyesen alkalmazhatjuk a rendelkezésre álló és a legtöbbször túl sokra értékelt tumormarker-eredményeket, amelyek megfelelő használata szintén javíthatja a diagnosztikai teljesítményt. A kifejlesztett modellek mindegyike a fejlesztő nemzetközi munkacsoport által többszörösen, validált, magas diagnosztikai hatékonyságú teszt, amelyek kiváló segítséget nyújtanak a különböző tapasztalattal rendelkező vizsgálók számára. A modellek többsége a jó- és rosszindulatú daganatok közötti differenciálásban segít, de a legfejlettebb modell a malignitás különböző fokozatai között is képes különbséget tenni, ezzel pontosítva a műtét előtti diagnózist.

Kulcsszavak: IOTA, ováriumtumor, ultrahang, biomarkerek, ADNEX-modell

Evidence Based Diagnosis of Adnexal Masses

Considering the poor outcome of the advanced malignant ovarian tumors, the earliest and most accurate diagnosis and management by the right gynecologic oncologic provider at the tertiary center is crucial to increase the survival rate. Mathematical models and diagnostic algorithms based on terms and definitions created by the International Ovarian Tumor Analysis group give perfect support for the evidence based detection of adnexal lesions. Overestimated role of serum biomarkers such as CA125 and HE4 is also put in the correct context and using them in these models and methods can also increase the diagnostic accuracy. All mathematical models are validated by the developer international group and offer high-level diagnostic efficiency for all examiners. Majority of these mathematical models can differentiate between benign and malignant lesions, however the most advanced model is capable of differentiating between different stages of malignant tumors including borderline and metastatic tumors making preoperative classification accurate.

Keywords: IOTA, ovarian tumor, ultrasound, biomarkers, ADNEX model

Bevezetés

Közismert tény, hogy az adnexumokat érintő elváltozások nagyon gyakoriak. A petefészekrák a nők körében az ötödik vezető daganatos halálzási ok a fejlett országokban. A tercier onkológiai központokban kezelt petefészekrákos betegek prognózisa jobb, mint az általános nőgyógyászati osztályokon kezelték [1–4]. A helyes diagnózis elengedhetetlen az optimális kezelés biztosításához. Mivel az adnextumorok jelentős része élettani folyamat részeként jelentkezik és malignitási hajlamot nem mutat [5, 6], a rosszindulatú folyamatok szempontjából kockázatos esetek

hatékony kiemelése a petefészekrákok kifejezetten rossz kórjósolata miatt kiemelt jelentőségű. Ahhoz, hogy a beteg lehető legrövidebb idő alatt a legmegfelelőbb ellátásban részesüljön, a hatékony képalkotó diagnosztika elengedhetetlen. A hüvelyi ultrahangvizsgálat a megjelenése óta az első és legfontosabb módszer a petefészek-képletek felismerésében és differenciálásában. A jóindulatúnak ítélt elváltozások esetén a konzervatív kezelés vagy termékenységet megőrző, hastükrözéssel végzett műtétek javasoltak, míg a rosszindulatúnak vélt adnextumorok daganatsebészeti centrumban történő műtéti ellátása a páciens legjobb túlélési esélyeinek biztosítása érdekében elengedhetetlen.

Érkezett: 2023. július 27. Közlésre elfogadva: 2023. szeptember 6. Received: 27 July 2023. Accepted: 6 September 2023

Levelezési cím: Dr. Erdődi Balázs, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: erdodibalazs@med.unideb.hu

Biomarkerek

A hüvelyi ultrahang megjelenése mellett a petefészekképletek dignitásának megállapítására számos tumormarker került bevezetésre, amelyekhez kapcsolatos diagnosztikai algoritmusok is megalkotásra kerültek. Ezek közül az egyik legszélesebb körben alkalmazott módszer az RMI (Risk of Malignancy Index, Malignitási Kockázatot becsülő Index), amely a napjainkig is széles körben alkalmazott CA125 tumormarker értékeken és a páciens reprodukív státuszán alapul [7]. Az algoritmus számos ultrahang-paramétert is alkalmaz, ugyanakkor a szérumban CA125-érték erőteljesen befolyásolja a kimenetelt. Számos országban a mai napig a fenti algoritmust alkalmazzák az onkológiai centrumba irányítandó esetek kiválasztásához. Sajnálatos, hogy az előrehaladott folyamatok detektálásában elért jó eredmény ellenére a korai stádiumban lévő daganatok, valamint a változókor előtt álló nők esetén a rendszer alulteljesít, megbízhatósága megkérdőjelezhető [8].

1999-ben került felfedezésre a HE4 (Human Epididymis Protein 4) fehérje emelkedett szintje hámeredetű petefészekdaganatok esetén, amelyet normálesen a férfi reprodukív szervek szövetei és a légzőrendszer szövetei termelnek [9]. Hellstrom javaslatára a fehérje tumormarkerként való alkalmazása 2003 óta lehetséges [10], ugyanakkor a klinikai gyakorlatba a Risk of Malignancy Algorithm (ROMA) score megalkotásával vonult be. Ezen érték kiszámolása során a HE4-értéken kívül a páciens szérumban CA125-értékre és menopauzális státuszára van szükség [11]. Az eredeti szerzők által vezetett validálási vizsgálat során a magas kockázatú esetek kiemelése a változókor utáni betegek esetén 75%-os specificitással és 92,3%-os szenzitivitással, míg a változókor előtti esetek kiemelése 74,8%-os specificitás mellett 76,5%-os szenzitivitással történt [12]. Sajnos a CA125-értékhez hasonlóan egyéb malignus és nem malignus kórállapotokban is megemelkedhet a szintje, leggyakrabban a beszűkült vesefunkció és az előrehaladott életkor miatt találkozunk kórosan magas értékkel, de számolnunk kell endometrium-karcinóma vagy nem kissejtes tüdődaganat lehetőségével is [13].

IOTA- (International Ovarian Tumor Analysis) vizsgálatok

A rendelkezésre álló egyre nagyobb mennyiségű adat ellenére az egységes nevezéktan hiánya, és ezáltal metaanalízisekhez ténylegesen használható közlemények alacsony száma igényelte egy nemzetközi, több központú vizsgálat indítását, amelynek első célja az adnexképleteket érintő szaknyelv megalkotása volt. Ennek alkalmazásával lehetőség nyílt egy nagy esetszámú, multicentrikus, sok éven át tartó vizsgálat sorozat elvégzésére, amelynek eredménye több képző diagnosztikai modell megalkotásához vezetett. Az egységes nyelvezet és fogalomrendszert leíró közlemény 2000-ben jelent meg [14], amelynek alkalmazásával megkezdődtek a multicentrikus IOTA-vizsgálatok. Az első vizsgálatban 1066, nem terhes páciens tartóan

fennálló adnexképletét elemezték. A nyert adatok alapján került megalkotásra az első két matematikai modell, amelyek az LR1 és LR2 nevet kapták (Logistic Regression Model 1, 2). Mindkét modell ultrahang és klinikai változókat használt és a validáló vizsgálatok során kiváló diagnosztikai teljesítményt nyújtott [15].

Az LR1 által használt változók:

1. Petefészekrák az előzményben.
2. Jelenleg is alkalmazott hormonkezelés.
3. Beteg életkora.
4. A képlet legnagyobb átmérője.
5. A vizsgálat alatt érzett fájdalom.
6. Hasúri folyadék (ascites).
7. A papilláris növedéken belül észlelt véráramlás.
8. Szolid daganat.
9. A szolid rész legnagyobb átmérője.
10. Szabálytalan belső tömlőfal.
11. Hangárnyék jelenléte.
12. Véráramlás mértéke.

A két matematikai modell tesztelése során derült fény arra, hogy a két modell diagnosztikai hatékonysága elhanyagolható mértékben különbözik egymástól, tehát szélesebb körben a jóval egyszerűbb és könnyebben használható LR2-modell alkalmazása javasolt [16, 17], amelyet nagyban megkönnyít annak mobiltelefonos applikációban, webes felületen, illetve ultrahangkészülékekben elérhető ingyenes verziója.

Az LR2 alkalmazásához szükséges hat változó a következő:

1. A páciens életkora.
2. Ascites jelenléte.
3. A papilláris növedéken belül észlelt véráramlás.
4. A szolid alkotórész legnagyobb átmérője.
5. Szabálytalan belső tömlőfal.
6. Hangárnyék jelenléte.

Érdekes megjegyezni, hogy a klinikai gyakorlatban nagyra értékelt és a döntést gyakran befolyásoló legnagyobb daganatátmérő kiesett az LR2-algoritmusból, tehát ezen modell alkalmazása esetén a kórjósolat szempontjából nem meghatározó. A modell által elért diagnosztikai teljesítmény 10%-os malignitási küszöböt alkalmazva: szenzitivitás: 92%, specificitás: 86%, AUC: 0,95.

Az egyszerű szabályok rendszere (M- és B-kritériumok)

Az IOTA-vizsgálatok célja az egységes nyelvezeten alapuló leletezésen túl a minél szélesebb körben alkalmazható modellek és diagnosztikai algoritmusok megalkotása volt. A megalkotott matematikai modellek validálása és egyéb diagnosztikai rendszerekkel történő összehasonlítása (RMI, CA125) során derült fény arra a tényre, hogy az adnexképlet tapasztalt vizsgáló általi elfogult megítélés, az ún. mintázatfelismerés („pattern recognition”) bír a legnagyobb diagnosztikai hatékonysággal [18]. Ez a tény az alapja annak a jelenségnek, hogy a legtöbb adnexképlet jellegzetes megjelenéssel bír és akár egy kevesebb tapasztalattal

rendelkező vizsgáló számára is könnyen felismerhető. Ezen tulajdonságokat felhasználva került megalkotásra az egyszerű szabályok rendszere, elsősorban a kevés tapasztalattal bíró vizsgálok számára [19]. A könnyű használhatóságot 5 rosszindulatúság szempontjából gyanús, valamint öt, az elváltozás jóindulatú jellege mellett szóló, könnyen felismerhető ultrahangjellemező biztosítja (1. ábra).

A modell által használt, malignitás mellett szóló, ún. M-kritériumok:

1. Szabálytalan szolid daganat.
2. Ascites (szabad hasúri folyadék) jelenléte.
3. Legalább 4 db papilláris növedék.
4. Szabálytalan többrekeszű, szolid részt is tartalmazó daganat, amelynek a legnagyobb átmérője a 100 mm-t meghaladja.
5. Kifejezett véráramlás a képletben.

Jóindulatú képletre utalnak az alábbi ultrahangjellemezők ún. B-kritériumok:

1. Egyrekeszű ciszta.
2. 7 mm-nél kisebb átmérőjű szolid alkotórész jelenléte.
3. Hangárnyék jelenléte.
4. Sima felszínű többrekeszű daganat, amelynek legnagyobb átmérője 100 mm-nél kisebb.
5. Véráramlás hiánya.

A fentiek alapján, ha legalább egy B-kritériumot találunk M-kritérium nélkül, akkor a képlet jóindulatúnak mondható. Ennek analógiájára egyetlen M-kritérium jelenléte B-kritérium nélkül rosszindulatúság mellett szól. Amennyiben mindkét típusú kritériumból látunk akár egyet, akár többet egyszerre, a rendszer nem alkalmazható, vagyis az M-B-szabály nem ad egyértelmű választ a dignitás kérdésében. Ilyen esetekben a képlet tapasztalt vizsgáló általi elemzése javasolt, hiszen ennek a diagnosztikai hatékonysága a legnagyobb. A feltételrendszer alkalmazásával a petefészek-daganatok 77%-a első körben besorolható valamelyik kategóriába [20] és nem kell hozzá nagyfokú ultrahangjártasság. Az elvégzett validálások során az M- és B-feltételrendszer diagnosztikai hatékonysága megegyezett az LR2 matematikai modellével. Amennyiben a fenti kétlépcsés algoritmust követjük (első lépésben az egyszerű szabályok alkalmazásával, míg a fennmaradó esetekben a tapasztalt vizsgáló általi vizsgálattal) a petefészek-eredetű rosszindulatú folyamatok felismerése során 90%-os szenzitivitás mellett 93%-os specificitás érhető el [20].

Egyszerű jellemzők

Az egyes képletek jellegzetes és egyedi megjelenését kihasználva az eredeti IOTA-adatbázis segítségével megállapításra került 6 olyan paraméter, amelyek tapasztalattól függetlenül minden vizsgáló számára egyértelműen felismerhetők, ugyanakkor nagy biztonsággal azonosítják a jó- vagy rosszindulatú képletet [21].

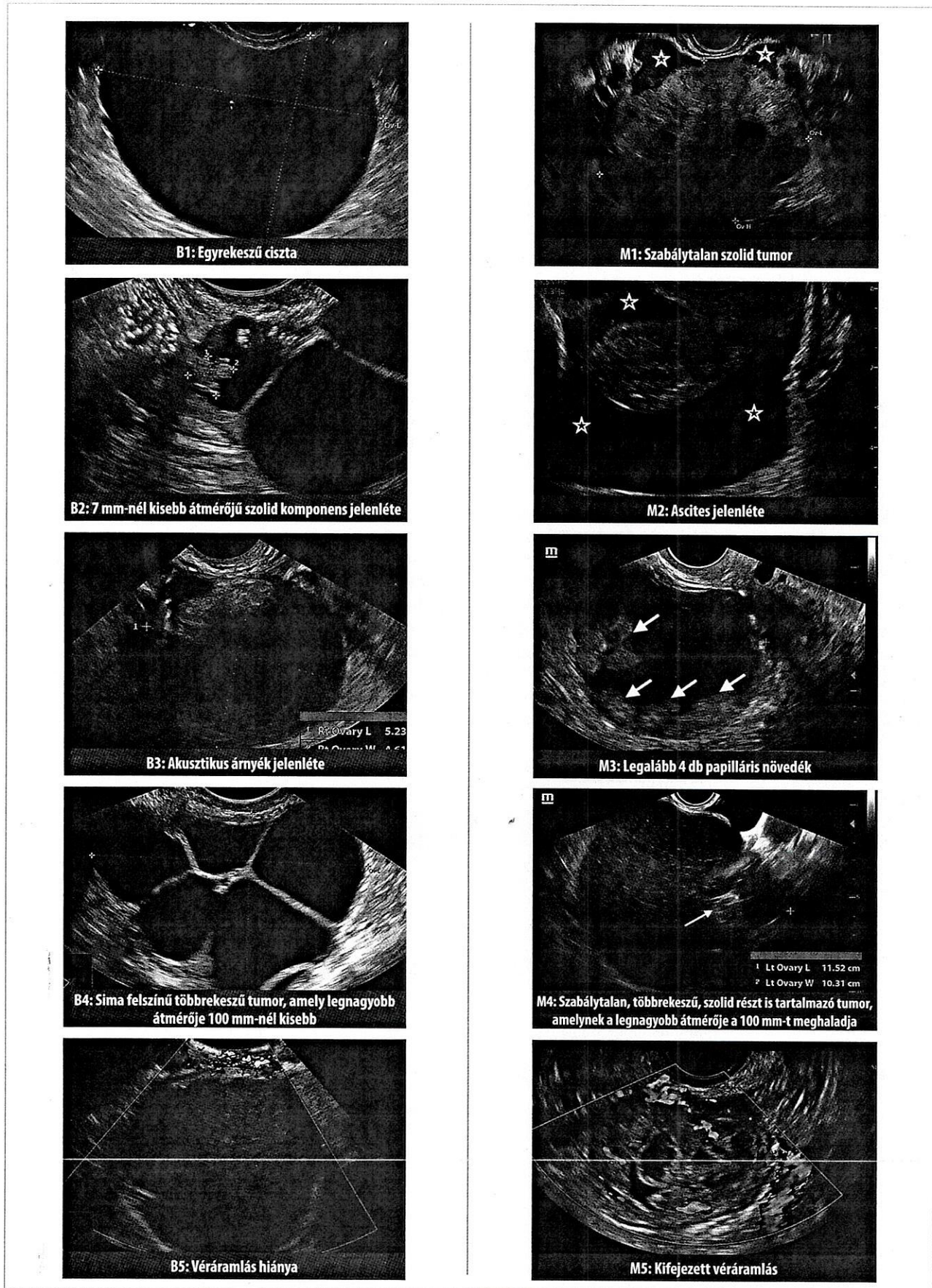
Ez alapján egyértelműen jóindulatú képletről van szó az alábbi esetekben:

1. Egyszerű tömlők, amelyek egyrekeszűek, echomentes bennékűek, szabályos belfelszínnel bírnak.
2. Típusos endometriomák: egyrekeszű, szabályos fallal, homogén echodús, ún. tejüveg- („ground glass”) bennéssel bíró képletek.
3. Típusos dermoid ciszták: egyrekeszű, szabályos fallal bíró, vegyes echogenitású képletek, amelyek jellemzően hangárnyéket adnak.
4. Minden olyan szabályos, sima belfelszínű petefészek-tömlő, amely az előbbi három kategóriába nem sorolható be. Egyértelműen rosszindulatú daganatot jelez:
 1. A tumorban legalább mérsékelt véráramlás mutatkozik, valamint egyértelmű az ascites jelenléte.
 2. A páciens 50 év feletti és a szérum CA125-érték 100 IU/ml feletti.

Az egyszerű jellemzők alkalmazása mindenki számára egyszerűen és nagy biztonsággal alkalmazható. Azokban az esetekben, ahol ezt a hat változót egyértelműen használni tudjuk, a rosszindulatú képleteket 98%-os szenzitivitás mellett 97%-os specificitással tudjuk elválasztani a jóindulatú képletektől [21]. Az M- és B-kritériumrendszerhez hasonlóan ez a szabályrendszer sem alkalmazható olyan képleteknél, ahol egyik egyszerű jellemzőt sem tudjuk rámondani a daganatra, valamint az olyan esetekben sem, amikor mindkét csoportból igaznak bizonyul legalább egy jellemző. Ilyen esetekre javasolják az ún. háromlépcsős megközelítést, amelynek első foka az egyszerű jellemzők alkalmazása, második a már ismertett M- és B-feltételrendszer alkalmazása, míg harmadik lépcsőként a tapasztalt vizsgáló általi végzett ún. mintázatfelismerés szerepel. A háromlépcsős modell segítségével egyaránt 92%-os szenzitivitás és specificitás érhető el a malignus-benignus differenciálás kapcsán.

Nemrégiben látott napvilágot az a közlemény, amely a fenti háromlépcsős algoritmust néhány módosítással két lépcsősre változtatja. Első lépésben a benignus egyszerű jellemzők (lásd fentebb) módosított változatát használjuk, azzal a kikötéssel, hogy a tumorméret nem lehet nagyobb 10 centiméternél. Erre azért van szükség, hogy a nagyobb cisztikus képletek ne hogy véletlenül egy kis fókuszban malignus elemet tartalmazzanak (pl. nem jól látható papilláris növedék formájában). Önmagában ez a módszer a képletek 40%-ának a besorolását képes elvégezni. Második lépésben a fennmaradó képleteket az ADNEX-modell (lásd lentebb) segítségével kategorizáljuk. A változtatás legfőbb előnye, hogy ugyanazon vizsgáló képes besorolni a látott eltérést, nem szükséges tapasztalt vizsgáló bevonása a folyamatba. Felmerülhet a diagnosztikai megbízhatóság kérdése, azonban a szerzők majdnem 5000 fős beteganyagban végzett validálási eredménye nyugalomra int e tekintetben is. Szintén megnyugtató eredmény, hogy a kétlépcsős algoritmus diagnosztikai hatékonysága megegyezik az ADNEX-modell teljes betegpopuláción mutatott hatékonyságával, tehát nincs értelme csak az ADNEX-modell alkalmazni minden adnexképletre, mivel a módosított egyszerű benignus jellemzők jelentősen leegyszerűsítik a képletek 40%-ának besorolását [22].

Az IOTA-csoport eredeti, kitűzött célja volt a tumor-markerek szerepének pontos tisztázása is a jó és rosszindulatú



1. ábra: Az egyszerű szabályok (M- és B-kritériumok)rendszere. Zöld szín jelöli a B, azaz benignus kritériumokat, míg piros szín jelöli az M, azaz malignus kritériumokat

Forrás: Kajser et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 9-20 közleménye alapján. Az ultrahangfelvételeket Erdödi Balázs dr. készítette.

képletek elkülönítésében. Jól látható hogy az egyszerű jellemzők algoritmusában jelenik meg először a CA125-érték, mint klinikai viselkedést befolyásoló tényező. Bizonyításra került, hogy az LR1, LR2, valamint az M- és B-kritériumrendszer diagnosztikai képességét a szérumban CA125 mérése nem segíti, éppen ezért annak értékére diagnosztikai döntést alapozni nem tanácsos [23]. Ezt leginkább befolyásoló tényező, hogy a reprodukív életkorban lévő nők esetében emelkedett lehet a tumormarker szintje endometriózis, gyulladás és tályogképződés esetén, ugyanakkor klinikai viselkedés szempontjából csak az előrehaladott, II–IV-es stádiumú petefészékrákok esetén segít a differenciálásban, tehát korai és a leginkább kérdéses esetekben nem [24]. A HE4-tumormarker és a ROMA-értékek klinikai gyakorlatban történő megjelenésével felcsillant a remény a tumormarkerek pontosabb és szélesebb körű használatára a klinikai viselkedés eldöntésében. Több vizsgálat elemzésével egyértelművé vált, hogy az RMI diagnosztikai képességét a ROMA-algoritmus felülmúlja ugyan, de a tapasztalt vizsgáló által nyújtott mintázatfelismerést biztosan nem [25].

Az egyszerű szabályok rendszerén alapuló rizikóbecslő modell (Simple Rules Risk Calculation Model)

Az M- és B-kritériumrendszer egyszerű és könnyen használható volta adta az ötletet arra, hogy pusztán ezen modell alkalmazásával is számszerű értékekhez jussunk a rosszindulatúság esélyét illetően. A már említett 10 változó (1. ábra) mellett itt jelent meg az onkológiai központ, mint befolyásoló tényező az algoritmusban. Eszerint alapvetően megnöveli a

rosszindulatúság esélyét, amennyiben onkológiai centrumban vizsgáljuk a beteget [26]. A rendszer használatához szükségünk van a táblázatra (2. ábra), amely az egyes M- és B-feltételek egyedi, rosszindulatúság mellett szóló együtthatója alapján nagyon alacsony/alacsony/közepes/magas és nagyon magas kategóriába sorolja az egyes képleteket. Az onkológiai központban jelentkező esetek emelkedett kockázata miatt ezekre külön táblázat vonatkozik. A rendszer diagnosztikai hatékonysága a választott malignitási határértéktől függ, vagyis attól, hogy hány százalékos érték felett tekintjük rosszindulatúnak az esetet. Az összesített adatok alapján az AUC-értékek mind onkológiai, mind nem onkológiai centrumokban 0,92-nek adódtak, tehát egy kiváló hatékonyságú teszthez jutunk, amelynek előnye, hogy nem szükséges semmilyen elektronikai eszköz, számológép az alkalmazásához [26].

Az ADNEX (Assessment of Different NEoplasias in the adneXa) modell [27]

Az IOTA-munkacsoport eddigi legfejlettebb matematikai modellje az ADNEX nevet kapta. Egyediségét az adja, hogy a nem csak jó- és rosszindulatú tumorokat képes nagyon jó határfokkal differenciálni, hanem képes a benignus léziótól elkülöníteni a borderline, I-es stádiumú, II–IV-es stádiumú, valamint áttétes daganatokat is, mindegyikre számszerű adatot szolgáltatva. Ezzel nemcsak a beteg számára tudjuk az eredményt könnyebben tolmácsolni, de a stádiumok közötti elkülönítéssel a betegutakat is hatékonyabban befolyásolhatjuk. Kilenc változó ismerete szükséges a rendszer használatához, ezek közül három klinikai változó mellett hat ultrahangmarker ellenőrzése szükséges.

		M-kritériumok száma								
Onkológiai centrumok		0	1 (M4)	1 (M3)	1 (M5)	1 (M1)	1 (M2)	2	>2	
B-kritériumok száma	0	48,7	71,7	81,4	81,7	89,5	93,1	92,1–99,2	98,2–99,9	
	1 (B3)	15,2	Együttes előfordulásuk ritka, tekintsük gyanúsaknak (A kockázat becsült érték 12,9–71,9% közé tehető, attól függően hogy mely kritériumok vannak jelen)						Ritka lelet, tekintsük nagyon gyanúsaknak	
	1 (B5)	12,8								
	1 (B2)	9,1								
	1 (B4)	5,7								
	1 (B1)	3,1								
	2	0,49–2,7	Ritka lelet, tekintsük gyanúsaknak							
	>2									
Egyéb centrumok		M-kritériumok száma								
		0	1 (M4)	1 (M3)	1 (M5)	1 (M1)	1 (M2)	2	>2	
B-kritériumok száma	0	27,5	50,2	63,6	64	77,2	84,3	82,3–98,0	95,6–99,7	
	1 (B3)	6,7	Együttes előfordulásuk ritka, tekintsük gyanúsaknak (A kockázat becsült érték 12,9–71,9% közé tehető, attól függően hogy mely kritériumok vannak jelen)						Ritka lelet, tekintsük nagyon gyanúsaknak	
	1 (B5)	5,6								
	1 (B2)	3,8								
	1 (B4)	2,4								
	1 (B1)	1,2								
	2	0,19–1,1	Ritka lelet, tekintsük gyanúsaknak							
	>2									

Sötét zöld: nagyon alacsony kockázat, zöld: alacsony kockázat, sárga: mérsékelt kockázat, narancs: magas kockázat, piros: nagyon magas kockázat. A táblázatok az eredeti M- és B-kritériumrendszerrel együtt használandók!
Timmerman et al. Simple ultrasound rules to predict risk of malignancy in adnexal masses. Am J Obstet Gynecol 2016. közleménye alapján.

2. ábra: Az egyszerű szabályok rendszerén alapuló rizikóbecslő modellhez használható táblázat, amely az egyes kritériumok együttes előfordulásakor jelentkező kockázatokat tartalmazza onkológiai és egyéb centrumokban (Simple Rules Risk Calculation Model)

Klinikai változók:

1. A beteg életkora.
2. A centrum típusa (onkológiai centrum-e?).
3. Szérum CA125-érték.

Ultrahangmarkerek:

1. A képlet legnagyobb átmérője (mm).
2. A szolid rész legnagyobb átmérője (mm).
3. A papilláris képletek száma (0, 1, 2, 3, 3-nál több).
4. Több mint 10 rekesz van-e? (igen/nem).
5. Hangárnyék jelenléte (igen/nem).
6. Hasüri folyadék (ascites) jelenléte (igen/nem).

Az adatokat lehetőségünk van mobiltelefonos applikációban, ultrahangkészülékbe épített szoftveren keresztül vagy mindenki számára ingyenesen elérhető világháló alkalmazáson keresztül kiszámolni [28]. A számított eredményeket radar- és oszlopdiagramokon kapjuk meg, amelyek értelmezéséhez tudni kell, hogy mit keressünk. Minden esetben megkapjuk a páciens alapkockázatát és az ehhez viszonyított számolt kockázatokat. Ezek közül meg kell keresnünk azt a csoportot, amelyben a relatív kockázatemelkedés a legnagyobb az alapkockázathoz képest. Természetesen kapunk egy összesített malignitási kockázatot is, de a rendszer legfőbb előnye, hogy ezt szétbontja stádiumok szerinti alcsoportokra. Ily módon könnyen lehet, hogy egy határeseti, más néven borderline daganat esetén is magas malignitási összrizikót kapunk, de ennek nagy részét a borderline egyéni kockázata teszi ki. Nagyon fontos megjegyezni, hogy a kockázatszámítás CA125-érték beírása nélkül is működik, tehát így is tudunk számolni, ám ilyenkor el kell, hogy fogadjuk, hogy a rendszer az egyes alcsoportok közötti differenciálást nem fogja tudni olyan pontosan elvégezni (mivel a CA125-érték a II–IV-es stádiumú petefészek-daganatok kiemelésében fontos, nem pedig a jóindulatú/rosszindulatú daganatok közötti differenciálásban), ahogyan arra a tumormarkereredmény birtokában képes lenne [27]. A rendszer diagnosztikai képessége szintén malignitási határérték függő, amelynek kapcsán minden vizsgálónak magának kell az adott cut-off értéket kiválasztani, amivel már onkológiai központba küldi a beteget. Általánosan 10%-ot javasolnak, de ettől természetesen el lehet térni. Különösen javasolt a magas határérték (akár 20-30%) kiválasztása onkológiai központban, hiszen a megoperált esetek nagy részének itt invazív tumornak kell lennie, tehát a szenzitivitásnak nagyon magas értéket kell beállítanunk. A járóbeteg-szakrendelőkből viszont mindenképpen el kell kerülni az invazív tumorok követését, tehát itt alacsony, akár 1-3%-os malignitási határértékekkel kell dolgoznunk. Ezzel tudomásul vesszük, hogy a specificitás csökkenni fog, vagyis álz pozitív eset is továbbküldésre kerül, de a beteg szempontjából ez a választandó eljárás [29, 30].

Tengerentúli módszerek – O-RADS US (Ovarian-Adnexal Reporting and Data System)

Az O-RADS (Ovarian-Adnexal Reporting and Data System) ultrahangalapú kockázatbecslő és kezelési rendszer célja, hogy következetes értelmezést biztosítson, csökkentse vagy megszüntesse az ultrahangleletekben szereplő

kétértelműségeket, ezáltal nagyobb valószínűséggel eredményezve pontosságot a petefészket és más adnexumot érintő elváltozások malignitási hajlamának meghatározásában, és ugyanakkor kezelési ajánlást is adjon minden egyes kockázati kategóriához. A rendszert az American College of Radiology által támogatott nemzetközi multidiszciplináris bizottság dolgozta ki és az O-RADS US-munkacsoport 2018-ban közzétett lexikonja alapján az ultrahangvizsgálókra standardizált leletezési segédeszközt alkalmazza. Az O-RADS US-rendszer a kockázati besoroláshoz hat kategóriát ajánl (O-RADS 0-5), amelyek a normál és a magas malignitási kockázat közötti tartományt foglalják magukban. Ez az egyedülálló rendszer az Észak-Amerikában általánosan használt mintázatalapú megközelítés és az Európában széles körben használt, algoritmikus stílusú és alapú, az IOTA-csoport által megalkotott, sikeres prospektív és külső validáláson átesett kockázatalőrejelző ADNEX-modell közötti együttműködést jelenti. A mintázati megközelítés az IOTA 1–3. fázisú prospektív vizsgálatokban prospektív módon szerzett bizonyítékok retrospektív áttekintésén és egyéb támogató vizsgálatokon alapuló, a lexikonban szereplő legjellemzőbb tulajdonságok egy-egy alcsoportjára támaszkodik, amelyek segítik a kezelési módszerek differenciálását a különböző, szinte biztosan jóindulatú elváltozásokban. Az O-RADS US-munkacsoport konszenzusával a különböző kockázati kategóriákban kezelési irányelveket is javasolnak. Mindkét rendszert úgy alakították ki, hogy ugyanazokat a kockázati kategóriákat és kezelési stratégiákat érvényesítsék, függetlenül attól, hogy eredetileg melyiket használják. Jelenleg az O-RADS US az egyetlen olyan lexikon és osztályozási rendszer, amely magában foglalja az összes kockázati kategóriát és a hozzájuk tartozó kezelési sémákat (3. és 4. ábra). A rendszer kialakításával lehetőség nyílt a földrajzilag is különálló terület egyedi leletezési szokásainak és a világ többi pontján széles körben alkalmazott IOTA-terminológia összehangolására és ezáltal további nemzetközi multicentrikus tanulmányok végzésére [31]. Az IOTA és az O-RADS közötti párbeszéd és közös munka egyik első gyümölcse volt az a 2021-ben megjelent, igen hiánypótló közlemény, amely a petefészek-daganatok diagnosztikai lehetőségeit taglalja és gyakorlatilag az ultrahangvizsgálatok megkérdőjelezhetetlen és megkerülhetetlen szerepe mellett foglal állást [32].

Következtetések

A méh függelékeit érintő elváltozások nagyon gyakoriak és minden korosztályt érintenek. Ezen elváltozások csekély hányada rosszindulatú, ugyanakkor az arra gyanús esetek hatékony kiemelése mind a megbetegedések és a halálozás, mind pedig gazdasági szempontból kiemelten fontos. Az elmúlt több mint 20 évben az IOTA nemzetközi munkacsoport bizonyította, hogy az adnexképletek diagnosztikájában az egységes nevezéktanra épülő nőgyógyászati ultrahangvizsgálat elengedhetetlen a minőségi, bizonyítékon alapuló gyógyításhoz. A mai napig ez a legnagyobb esetszámú vizsgálatsorozat, amelyben minden egyes bevont képlet azonos elvek szerint került képi dokumentációval támogatott

leírásra, tehát összehasonlítható, belőlük nagy esetszám miatt használható és bizonyító erejű következtetés vonható le. A megalkotott diagnosztikai algoritmusok és matematikai modellek a különböző jártasságú vizsgálóknak is megfelelő eszközt adnak a megbízható diagnózishoz, ugyanakkor a vizsgáló részéről az alapelvek és a nevezéktan ismerete elengedhetetlen, ezek hiányában egyik IOTA-modell sem használható! A fentebb részletezett algoritmusok mindegyike kiváló diagnosztikai hatékonysággal bír, amelyet csak a nagy tapasztalattal rendelkező vizsgáló általi egyedi mintázat felismerés tud felülmúlni. A rendelkezésre álló két évtizednyi adat alapján kimondható, hogy tapasztalt vizsgáló esetén a szérum CA125-értéke nem jár előnnyel a képlet rosszindulatúságának felismerésében, de kevésbé tapasztalt vizsgálók esetén sem javasolt a diagnosztikai döntést csak erre alapozni, különösen a változók előtti nőbetegek esetén [33]. Az említett tumormarker szerepe az előrehaladott folyamatok további elkülönítésében van, és a fenti algoritmusok közül az ADNEX-modell diagnosztikai hatékonyságát növeli, ám ott is csak a rosszindulatúnak ítélt elváltozások további osztályozásában. Ez utóbbi módszer alkalmazása fejlett és biztos hatékonysága miatt minden vizsgáló számára javasolt, ám számítógépes program igénye miatt a használat nem minden esetben adott és nem is feltétlenül szükséges. Ilyenkor lehet jó alternatíva a háromlépcsős diagnosztikai algoritmus alkalmazása. Első lépésben az egyszerű jellemzőkkel a vizsgált képletek fele osztályozható, amennyiben ez nem alkalmazható, úgy második lépcsőben az M- és B-kritériumok rendszeréhez folyamodhatunk, amely a képletek 75%-ában nyújt segítséget a besoroláshoz. A fennmaradó képletek tapasztalt vizsgáló általi mintázat felismerése javasolt, ezzel gondoskodva az egyedi, atípusos képletek megfelelő ellátásáról. Az amerikai szakemberek által az IOTA-csoporttal együttműködve kifejlesztett O-RADS-besorolás is könnyen alkalmazható bárki által, azonban itt szükség van a mintázatokot tartalmazó ún. O-RADS-lexikon vagy annak telefonra letölthető applikációjának alkalmazására is, amely jelentősen megbonyolíthatja a korábban részletezett egyszerűbb módszereket.

IRODALOM

1. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26(7): 1354–63.
2. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, et al. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstet Gynecol* 2013; 121(6): 1226–34.
3. Woo YL, Kyrgiou M, Bryant A, et al. Centralisation of services for gynaecological cancers – a Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 126(2): 286–90.
4. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006; 106(3): 589–98.
5. 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(4): 327–40.
6. Froyman W, Landolfo C, De Cock B, 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; 20(3): 448–58.
7. 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(10): 922–9.
8. Dearing AC, Aleotti GD, McGree ME, et al. How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol* 2007; 110(4): 841–8.

9. Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene* 1999; 238(2): 375–85.
10. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63(13): 3695–700.
11. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008; 108(2): 402–8.
12. 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(1): 40–6.
13. Qu W, Li J, Duan P, et al. Physiopathological factors affecting the diagnostic value of serum HE4-test for gynecologic malignancies. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2016; 16(12): 1271–82.
14. 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): 500–5.
15. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. 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(34): 8794–801.
16. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res* 2012; 18(3): 815–25.
17. 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(2): 226–34.
18. Valentin L, Hagen B, Tingulstad S, et al. Comparison of 'pattern recognition' and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(4): 357–65.
19. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(6): 681–90.
20. 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.
21. Ameye L, Timmerman D, Valentin L, et al. Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40(5): 582–91.
22. Landolfo C, Bourne T, Froyman W, 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 in Obstetrics & Gynecology* 2023; 61(2): 231–42.
23. Timmerman D, Van Calster B, Jurkovic D, et al. Inclusion of CA-125 does not improve mathematical models developed to distinguish between benign and malignant adnexal tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25(27): 4194–200.
24. Van Calster B, Valentin L, Van Holsbeke C, et al. A novel approach to predict the likelihood of specific ovarian tumor pathology based on serum CA-125: a multicenter observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(11): 2420–8.
25. Jacob F, Meier M, Caduff R, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol* 2011; 121(3): 487–91.
26. 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(4): 424–37.
27. 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.
28. <https://www.iotagroup.org/iota-models-software/adnex-risk-model>.
29. Sayasneh A, Ferrara L, De Cock B, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model: a multicentre external validation study. *Br J Cancer* 2016; 115(5): 542–8.
30. 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(6): 784–92.
31. 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): 168–85.
32. 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): 961–82.
33. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(1): 9–20.