

# DE PRE-OPERATIEVE ANALYSE: GOED VOOR WIE?

**W.J. van Driel**

St. Bartholomeus' Hospital, Londen

## CASUS

Een patiënt van 35 jaar komt bij u in de spreekkamer voor een routine smear. Bij het vaginaal toucher wordt een vergroot mobiel adnex van ongeveer 8 cm gevonden. Op basis van het vaginaal toucher zal het lastig zijn om een onderscheid te maken tussen een hemorragische cyste, een dermoidcyste ofwel een ovariumcarcinoom stadium I. In het laatste geval is bekend dat in 50% van de patiënten met een ovariumcarcinoom stadium I het CA 125 normaal zal zijn.<sup>1</sup> Het preoperatief weten waar je mee te maken hebt heeft gevolg voor de behandeling en de preoperatieve counseling van de patiënt.

In het onderstaande zal ik een overzicht geven van wat er in de literatuur beschreven is op het gebied van de preoperatieve analyse en wat voor een extra informatie hiermee verkregen kan worden.

Middels aanvullend onderzoek kan nadere karakterisering van een adnexafwijking verricht worden ten einde een onderscheid te maken tussen benigne en maligne afwijkingen. Wanneer het een maligne afwijking betreft, kan preoperatieve analyse informatie geven over het stadium en de kans dat een optimale debulking mogelijk is.

Wat betreft de karakterisering zijn er een aantal instrumenten beschreven die daar behulpzaam bij kunnen zijn, zoals de tumormarkers, de risk of malignancy index en beeldvormende diagnostiek (zoals echo en MRI).

De tumormarkers zullen hier buiten beschouwing worden gelaten.

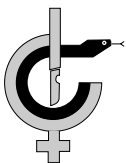
De risk of malignancy index (RMI) is voor het eerst in 1990 beschreven<sup>2</sup> en bestaat uit een formule

waarbij de echoscore (U), de menopauzale status (M) en de absolute waarde van CA 125 met elkaar vermenigvuldigd worden. Wat betreft de echoscore wordt 1 punt gegeven voor karakteristieken die suggestief zijn voor een maligniteit, zoals: aanwezigheid van een multiloculaire cyste, solide partijen, bilateraal voorkomen van de laesie, aanwezigheid van ascites en aanwezigheid van intra-abdominale metastasen. Wanneer de RMI groter is dan 200, is de kans op een maligniteit 42 keer zo groot in vergelijking met het populatierisico. Bij een waarde <200 is deze kans 0,15 maal het populatierisico (sensitiviteit 85% en specificiteit 97%). De formule waarmee de RMI berekend wordt is over de jaren enigszins gewijzigd en een recente studie heeft drie varianten van de formule met elkaar vergeleken.<sup>3</sup> De drie formules verschillen van elkaar wat betreft de echografische score (normale echo 0 of 1; echoscore  $\geq 2$  waarde 3 of 4) en de waarde die aan de menopauzale status wordt gegeven (premenopausaal 1; postmenopausaal 3 of 4). Honderdtweënvijftig patiënten werden prospectief onderzocht, waarbij de RMI op de drie manieren werd berekend. Bij een cut-off waarde van 200 varieerde de sensitiviteit (% patiënten met een maligniteit en een RMI >200) tussen de 73-76%; de specificiteit (% patiënten met een benigne afwijking en een RMI  $\leq 200$ ) tussen de 82-91%; de positief-voorspellende waarde tussen de 88-93%; en de negatief-voorspellende waarde tussen 67-68%. De drie verschillende formules hadden alle ongeveer dezelfde uitkomst en verschilden niet significant van elkaar.

Op het gebied van de beeldvormende diagnostiek is beschreven wat de mogelijkheden en de beperkingen zijn van de diverse technieken en wat de aanvullende waarde van elk van deze technieken kan zijn.

Over het algemeen zal het echo-

grafisch onderzoek een van de eerste beeldvormende onderzoeken zijn die een patiënt ondergaat als deze zich presenteert. Beschreven wordt dat bij het maken van een vaginale echo alleen de kans bestaat dat afwijkingen buiten het kleine bekken gemist kunnen worden, met name bij een uterus myomatosus. Een abdominale echo kan karakteristieken van een adnexafwijking missen, zoals papillaire projecties en kleinere laesies. Idealiter moeten beide verricht worden. Er zijn verschillende scoringsystemen beschreven, die gebaseerd zijn op morfologische criteria zoals aanwezigheid van irregulaire septa en wanden, aanwezigheid van papillaire projecties en/of vegetaties en de echogeniciteit. De sensitiviteit van de morfologische analyse om middels echo een maligniteit te voorspellen varieert tussen de 85 en 97%, de specificiteit varieert tussen 56 en 95%.<sup>4</sup> Naast de morfologische kenmerken is ook gekeken of flow karakteristieken aanvullende informatie kunnen geven. Het idee achter de Doppler metingen is dat het helpt om gevasculariseerd weefsel te identificeren. Bij benigne laesies vindt vaatnieuwvorming perifeer plaats, bij maligne laesies centraal. Vaten in maligne afwijkingen zijn morfologisch abnormaal door het ontbreken van een spierlaag wat resulteert in een lage PI en RI. Beperkingen hierbij zijn dat Doppler metingen erg individueel afhankelijk zijn, er geen standaardcriteria zijn die benigne van maligne kunnen onderscheiden en bij premenopauzale patiënten kunnen fysiologische veranderingen een lage PI veroorzaken, wat gevolgen heeft voor de specificiteit van de test. Ook een acuut ontstekingsproces en endometriose kunnen een lage PI geven, doordat deze samengaan met een toename van bloedvaten en dilatatie daarvan. Een meta-analyse in 2000 over de echografische karakterisering van adnexafwijkingen be-



schrijft 89 datasets uit 47 studies.<sup>5</sup> Van deze datasets waren er 35 die alleen morfologische criteria gebruikten, 36 gebruikten alleen Doppler indexen, zoals meten van PI, 10 gebruikten de aan- of afwezigheid van flow als parameter, en in 8 datasets werden de technieken gecombineerd.

Het resultaat van de meta-analyse was dat op grond van morfologische kenmerken in combinatie met Doppler metingen de adnexafwijkingen beter gekarakteriseerd konden worden. Q values werden gebruikt om aan te geven hoe goed een test is. Hoe hoger de Q-waarde, hoe meer de test een sensitiviteit en een specificiteit benadert van 100%. De Q-waarde van de gecombineerde echo-techniek was 0,92; voor morfologische beoordeling alleen was deze 0,85; voor Doppler PI-metingen was deze 0,82; en voor kleuren Doppler flow meting was deze 0,73.

Het kleine aantal studies liet geen onderlinge vergelijking toe met betrekking tot test performance; echter, die studies die evenveel waarde gaven aan de morfologie als aan de Doppler hadden een lagere specificiteit (40-52%), indien vergeleken met de studies waarin minder waarde werd gegeven aan de gegevens die verkregen zijn met de Doppler metingen en waar de morfologische criteria van groter belang waren (specificiteit 93-100%).

De beperkingen van de echo liggen met name in het feit dat fibrine en bloedstolsels die aan een cystewand kleven niet te onderscheiden zijn van een papillaire projectie. In dit geval kan een MRI uitkomst bieden. Vetsuppressie bij de T1-gewogen beelden kunnen een onderscheid maken tussen vethoudende laesies (dermoïd) en hemorrhagische afwijkingen. Door toediening van i.v. contrast kan de interne architectuur van de cysteuze laesie beter beoordeeld worden (fibrine en bloedstolsels nemen contrast niet op, papillaire structuren wel).<sup>4,6</sup>

De volgende prospectieve studie heeft de rol van MRI geëvalueerd om vast te stellen welke afwijkingen karakteristiek zijn voor een maligne afwijking.

Bij 104 patiënten waarbij klinisch of echografisch een adnexafwijking werd vermoed werd een MRI gemaakt. T1 en T2 en vetsuppressie

T1-gewogen afbeeldingen vóór en na toediening van i.v. gadolinium werden verkregen. Van de afwijkingen werden grootte, vorm, complexiteit, vegetatie, signaalintensiteit en aankleuring gescoord. Aanwezigheid van ascites, peritoneale afwijkingen en lymfkliervergroting werden genoteerd. De bevindingen werden vergeleken met de chirurgische en pathologische bevindingen. 163 Laesies werden onderzocht, waarvan 94 benigne en 69 maligne laesies. De MRI detecteerde 95% van alle laesies. De sensitiviteit en de specificiteit waren respectievelijk 95 en 88%; de positief-voorspellende waarde en de negatief-voorspellende waarde waren respectievelijk 86 en 96%. De overall accuracy was 91%. In de univariaat analyse was de aanwezigheid van een complexe laesie, een irregulaire wand, een vegetatie in de wand en septum, de cyste groter dan 6 cm en een vroege aankleuring op een dynamisch contrast MRI-beeld geassocieerd met een maligne laesie. Bij de multivariaat analyse waren de aanwezigheid van ascites en vegetaties in een cysteuze laesie het meest significant bij het voorspellen van een maligniteit. Deze studie heeft de resultaten van de MRI helaas niet vergeleken met het echografisch onderzoek.<sup>7</sup>

Naast de echo geeft de CT-scan relatief weinig informatie als het om karakterisering van een adnexafwijking gaat. De afwijkingen die een maligniteit doen suggereren zijn geen van alle specifiek genoeg om de diagnose maligniteit vooraf met voldoende zekerheid te stellen.<sup>4,8</sup> Ook de PET-scan draagt niet bij aan een betere karakterisering van een adnexafwijking, zoals blijkt uit de studie door Fenchel et al. Hierbij is de PET-scan vergeleken met de echo (morfologisch en Doppler) en MRI. 99 Patiënten werden onderzocht met de bovenstaande onderzoeken, waarna ze geopereerd werden. De sensitiviteit van respectievelijk de PET-scan, de echo, de MRI en een combinatie van deze drie zijn respectievelijk 58%, 92%, 83% en 92%; de specificiteit respectievelijk 76%, 60%, 84% en 85%. De vals-negatieve resultaten met de PET-scan waren in 2 gevallen een stadium I cystadenocarcinoom en in 3 gevallen tumoren met een low malignant potential.<sup>9</sup>

Samenvattend geldt dat voor de

karakterisering van een adnexafwijking de echo de voorkeur heeft aangezien dit makkelijk voorhanden is en een goede specificiteit en sensitiviteit heeft. De morfologische criteria zijn hierbij het meest informatief en de Doppler geeft aanvullende waarde. Indien men er niet uitkomt en de klinische situatie hier aanleiding toe geeft, kan een MRI aanvullende informatie geven met name omdat het middels een MRI mogelijk is om vethoudende laesies (dermoïd) te onderscheiden van hemorrhagische laesies en na toediening van i.v. contrast het vegetaties in een cystewand kan onderscheiden van bloedstolsels in een cyste.

Indien het een maligne afwijking betreft, zijn er verschillende studies beschreven die hebben gekeken naar de mogelijkheid om met behulp van beeldvormende technieken preoperatief een indruk te krijgen van het stadium. De volgende studie heeft voor wat dit betreft de CT-scan, MRI en echo met elkaar vergeleken.

Hierbij werden bij 280 patiënten met een adnexafwijking die verdacht was voor een ovariumcarcinoom zowel een echo, CT-scan en MRI gemaakt. Voor de analyse werden de groepen verdeeld in benigne, stadium I en II ovariumcarcinoom versus stadium III en IV ovariumcarcinoom. Middels echografisch onderzoek waren er 8 van de 197 patiënten met een vroeg stadium vals positief (4%); 17 van de 67 patiënten met een laat stadium waren onder gestageerd (25%). Met CT-scanning was er in 10% (17 van de 161) sprake van vals-positieve stagering en in 8% (4 van de 50) een onderstagering. Met MRI waren deze cijfers respectievelijk 12% (17 van de 139) en 2,4% (1 van de 41). De verschillen waren voor geen van de beeldvormende technieken significant. De onderstagering van de echo werd met name veroorzaakt door het feit dat afwijkingen in het omentum, de bekkenwand, in het colon, in de paracoliche groeve en afwijkende iliacale en para-aortale lymfklieren slecht te detecteren zijn. Overstagering met CT-scanning en MRI werd voornamelijk veroorzaakt doordat subtiele veranderingen en benigne variaties verkeerd geïnterpreteerd werden, met name in de paracoliche groeve, onder het diafragma, in het colon, de

dunne darm en het mesenterium, in de iliacale en para-aortale lymfklieren en op de oppervlakte van de lever.

Wat betreft de overall staging werd er met de echo in 84% juist gestageerd, in 7,5% overgestageerd en 8,3% ondergestageerd. Voor CT-scanning waren deze cijfers respectievelijk 62%; 12% en 5%; voor MRI was dit 87%, 11% en 2,2%.

Op basis hiervan kan men concluderen dat wanneer men preoperatief wil weten met wat voor een stadium ovariumcarcinoom men te maken heeft ten einde de radicaliteit van de chirurgische ingreep te bepalen een echo van de bovenbuik in eerste instantie voldoende is. Pas wanneer deze echo geen afwijkingen laat zien, kan aanvullende diagnostiek overwogen worden.<sup>10</sup>

Als het gaat om de beoordeling van de resectabiliteit van ovariumcarcinoom, zijn er verschillende parameters beschreven die hiervoor gebruikt kunnen worden, zoals de waarde van CA 125, CT-scan of MRI en de laparoscopie.

Er zijn een aantal studies verricht naar de voorspellende waarde van de hoogte van CA 125 als het gaat om te voorspellen of een optimale debulking mogelijk is. Een daarvan is een in 2000 gepubliceerd retrospectieve studie van 100 patiënten met stadium III ovariumcarcinoom. Middels de ROC-curve werd de hoogte van CA 125 vastgesteld, die de maximale prognostische power had in het voorspellen van een optimale versus een niet-optimale debulking. Wanneer het CA 125 lager is dan 500 kon in 73% een optimale debulking plaatsvinden, bij een waarde hoger dan 500 kon dit slechts in 22%. Naar aanleiding hiervan wordt door de auteurs geconcludeerd om bij een waarde van CA 125 hoger dan 500 een diagnostische laparoscopie te verrichten ter verkrijging van weefsel voor diagnose en ter beoordeling van resectabiliteit. Een vergelijkbare studie door Gemer et al. in 2001 bevestigd deze cijfers en de auteurs vonden tevens dat bij een CA 125 boven de 1500 er geen optimale debulking meer plaatsvond.<sup>11,12</sup> Daarentegen vonden Mermarzadeh et al. bij hun studie dat de hoogte van CA 125 preoperatief een zwakke voorspeller was voor het wel of niet verrichten van een optimale debulking. Deze retrospectieve

studie die gebaseerd is op gegevens van 99 patiënten vond de meest optimale waarde van CA 125 bij 912. Bij een hogere waarde kon in 46% een optimale debulking plaats vinden bij een waarde hieronder werd dit in 58%. Zij concluderen dat de hoogte van CA 125 niet als enige marker gebruikt mag worden om een optimale of suboptimale debulking te voorspellen, aangezien op basis hiervan de kans groot is dat patiënten een optimale debulking onthouden zou worden. De auteurs concluderen dat de beslissing om een debulking te verrichten gebaseerd moet worden op andere preoperatieve parameters, zoals klinisch beeld en CT-scan. Als verklaring voor de gevonden verschillen geven zij aan dat bij het verrichten van een optimale debulking dit in grote mate beïnvloed wordt door het biologisch gedrag van de tumor en niet in de laatste plaats door de radicaliteit van de chirurg.<sup>13</sup> Een prospectieve studie die naar de voorspellende waarde van preoperatieve CA 125 heeft gekeken in relatie tot het voorspellen van het wel of niet verrichten van een optimale debulking is onlangs gepubliceerd in *Int J of Gynaecological Cancer*.

Hierbij zijn 97 patiënten geïncludeerd die een primary debulking ondergingen vanwege een ovariumcarcinoom. Bij een waarde hoger dan 500 kon in 83% een optimale debulking plaatsvinden, bij een waarde lager dan 500 kon dit in 18%. Bij een waarde boven de 1000 werd in 7% een optimale debulking verricht. Darmresecties werden alleen verricht als hiermee een aanzienlijke cytoreductie verkregen werd; er waren geen patiënten bij waarbij laesies op het diafragma of in de lever/milt verwijderd moesten worden ten einde een optimale debulking te verrichten. De cut-off waarde van CA 125 werd berekend op 586. Alle patiënten met een stadium I of II hadden een CA 125 onder de 586. Van de 77 patiënten met een stadium III of IV hadden 33 een CA 125 onder de 586 waarvan er 24 (73%) optimaal 'debulked' zijn. Andere factoren die van belang waren in de voorspelling van een optimale debulking waren de leeftijd (>60 jaar) en de klinische aanwezigheid van ascites. Aangezien de CA 125 een hele sterke voorspeller was, voegden deze laatste twee weinig extra toe om te kunnen voorspellen of een optimale

debulking mogelijk was.<sup>14</sup>

Een andere mogelijkheid die beschreven wordt in de literatuur om resectabiliteit te beoordelen is middels CT-scanning. Bristow et al. hebben hiervoor een model opgesteld.

De volgende parameters, die in principe door iedere radioloog goed te beoordelen zijn, werden op de CT-scan beoordeeld, waarna een score werd toegekend: aanwezigheid van peritoneale verdikking, peritoneale implants >2cm; afwijkingen in het mesenterium van de dunne darm of colon; afwijking omentum; uitbreiding naar bekkenwand of in het parametrium, aanwezigheid van hydroureter en/of ascites; performance status  $\geq 2$ ; suprarenale para-aortale LK  $\geq 1$  cm; (alle een score van 2); afwijkingen op het diafragma; vergrote lymfklieren; leverafwijking  $\geq 2$  cm; porta hepatis/galblaas; infrarenale para-aortale lymfklieren (alle score van 1). Bij een score van  $\geq 4$  werd 93% van de patiënten die een suboptimale debulking ondergingen geïdentificeerd met een 100% sensitiviteit. Deze studie keek niet naar de afzonderlijke waarde van de afwijkingen in relatie tot de anatomie; het aantal patiënten in deze studie is beperkt, daarbij is het een retrospectieve studie. De resultaten van deze studie worden bevestigd in een andere studie door Byrom et al. in de BJOG in 2002 die een vergelijkbaar model voor de beoordeling van CT-scans hebben opgesteld, waarbij ook de waarde van CA 125 en leeftijd is betrokken. Hierbij werden retrospectief 77 patiënten geëvalueerd. In dit model was er een sensitiviteit van 88%, een specificiteit van 98% en een positief-voorspellende waarde van 95% als het ging om het voorspellen van de resectabiliteit.<sup>15,16</sup> Beide studies zijn retrospectief en moeten idealiter gevalideerd worden in een prospectieve studie.

Wat betreft de invasieve mogelijkheden om resectabiliteit te beoordelen beschrijft de volgende studie het gebruik van open laparoscopie. Hierbij werden 285 patiënten met stadium III/IV ovariumcarcinoom retrospectief geanalyseerd. Behandeling vond plaats middels neoadjuvante chemotherapie dan wel primaire debulking. Bij 77 patiënten werd een open laparoscopie verricht, waarvan 28 een primaire debulking ondergingen. Hiervan was dit in 79%

optimaal. Bij 6 patiënten (7%) ontstonden metastasen bij de insteekopeningen. Ten tijde van chirurgie werden de portsites verwijderd en in de follow-up periode is er geen tumor aanwezig op de oorspronkelijke plek van de trocar-openingen.

Wanneer men preoperatief informatie over de mogelijkheid tot het verrichten van een optimale debulking bij een patiënt met een ovari-

umcarcinoom wil verkrijgen, lijkt het hierboven beschreven model waarbij gebruik gemaakt wordt van de CT-scan hiervoor een goed instrument. In twijfelgevallen kan dan een laparoscopie worden overwogen. Dit laatste heeft het voordeel dat ook weefsel verkregen kan worden. Een prospectieve studie die deze twee modaliteiten vergelijkt kan antwoord geven welke van de twee het meest

informatief is met betrekking tot deze vraag.

Wat betreft de vraag of het wenselijk is om deze informatie te hebben, zal dit alleen zo zijn wanneer dit invloed heeft op het maken van een behandelingsplan. De op dit moment lopende prospectieve studies binnen de EORTC- en de CHORUS-studie in Engeland zullen hier in de toekomst hopelijk antwoord op geven.

#### LITERATUUR

1. Berek JS and Bast RC Jr. Ovarian cancer screening: the use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection. *Cancer* 1995; 76: 2092-2096.
2. Jacobs I, Oram DM, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BOG* 1990; 97: 922-929.
3. Manjunath AP, Pratapkumar MD, Sujatha K, Vani R. Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. *Gynaecol Oncol* 2001; 81: 225-229.
4. Jeong, Y, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics* 2000; 20: 1445-1470.
5. Kinkel K, Hricak H, Lu Y, Tsuda, K, Filly RA. US characterization of ovarian masses: A meta-analysis. *Radiology* 2000; 217: 803-811.
6. Hricak H, Chen M, Coakley FV, Kinkel K, Yu KK, Sica G, et al. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging-multivariate analysis. *Radiology* 2000; 214: 39-46.
7. Sohaib, S. A. A., Sahdev, A, van Trappen, P., Jacobs, I. J., and Reznick, R. H. Characterization of adnexal mass lesions on MR imaging. *Am J Radiol* 2003; 180: 1297-1304.
8. Kawamoto S, Urban BA, and Fishman EK. CT of epithelial ovarian tumors. *Radiographics*. 1999; 19: S85-S102.
9. Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A, Kreienberg R, et al. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 2002; 223: 780-788.
10. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempny CMC, Hamper UM, Arger PH, Bree RL, et al. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis-Report of the radiology diagnostic oncology group. *Radiology* 1999; 212: 19-27.
11. Chi D.S, Venkatraman ES, Masson V, and Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynaecol Oncol* 2000; 77: 227-231.
12. Gemer O, Segal S, and Kopmar A. Preoperative CA-125 level as a predictor of non optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynaecol Oncol* 2001; 80: 583-585.
13. Memarzadeh S, Lee SB, Berek JS, and Farias-Eisner R. CA125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynaecol Oncol* 2003; 13: 120-124.
14. Brockbank EC, Ind TEJ, Barton D, Shepherd JH, Gore ME, A'Hern RA, and Bridges JE. Preoperative predictors of suboptimal primary surgical cytoreduction in women with clinical evidence of advanced primary epithelial ovarian cancer. *Int Gynaecol Cancer* 2004; 14: 42-50.
15. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O'Neill MJ, Trimble EL, Montz FJ. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer* 2000; 89: 1532-1540.
16. Byrom J, Widjaja E, Redman CWE, Jones PW, and Tebby S. Can pre-operative computed tomography predict resectability of ovarian carcinoma at primary laparotomy? *BOG* 2002; 109: 369-375.
17. Vergote I, de Wever I, Tjalma W, van Gramberen M, Decloedt J, and van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynaecol Oncol* 1998; 71: 431-436.