



2013

**GRUPPO DI STUDIO**  
**TUMORI GINECOLOGICI**

**IL PERCORSO DIAGNOSTICO DELLA MASSA PELVICA:  
RUOLO DELL'IMAGING RADIOLOGICO ED ECOGRAFICO**



**A cura di:**

**Stefano Cirillo**

**Raffaella Enria**

**Liliana Iskra**

**Annamaria Macera**

**Valeria Malfitana**

**Francesca Martra**

**Francesco Musante**

**Massimo Petracchini**

**Elisa Piovano**

**Paola Scapoli**

**Teresio Varetto**

**Elsa Viora**

**Laura Zavallone**

**Paolo Zola**

**Il documento è stato valutato e validato dal gruppo di studio sui**

**TUMORI GINECOLOGICI così composto:**

*Aguggia Vittorio, Aroasio Emiliano, Ballario Paola, Barbero Maggiorino, Beldì Debora, Bianciotto Andrea, Bocci Francesco, Bretti Sergio, Camanni Marco, Carapezza Mariangela Anna, Ciccone Giovannino, Danese Saverio, Enria Raffaella, Ferrero Annamaria, Franchini Loredana, Fruncillo Rosanna, Galletto Luciano, Ghiringhello Bruno, Gregori Gianluca, Gribaudo Sergio, Iskra Liliana, Katsaros Dionyssios, Longo Virginia, Marengo Davide, Marocco Francesco, Martra Francesca, Menato Guido, Montemurro Filippo, Montironi Pierluigi, Musante Francesco, Pagano Eva, Peano Elisa, Petracchini Massimo, Piovano Elisa, Prestipino Josephine, Pontiglio Enrica, Ponzone Riccardo, Puppo Andrea, Ravarino Nicoletta, Rigault Irene, Ritorto Giuliana, Rossi Annalisa, Tessa Maria, Trifoglio Oria, Scapoli Paola, Urgesi Alessandro, Varetto Teresio, Vaudano Giacomo, Vendola Nicoletta, Viora Elsa, Zavallone Laura, Zola Paolo.*



## **Indice**

<b>Introduzione .....</b>	<b>pag. 4</b>
<b>Revisione della Letteratura</b>	
<b>A. Lo screening del carcinoma ovarico.....</b>	<b>pag. 4</b>
<b>B. La diagnosi della massa pelvica.....</b>	<b>pag. 11</b>
<b>C. Lo staging del carcinoma ovarico.....</b>	<b>pag. 16</b>
<b>D. Il follow up del carcinoma ovarico.....</b>	<b>pag. 18</b>
<b>Raccomandazioni.....</b>	<b>pag. 22</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>pag. 23</b>
<b>Appendice 1 : Refertazione dell'ecografia transvaginale – IOTA.....</b>	<b>pag. 28</b>
<b>Appendice 2 : Flow chart dell'approccio alla massa pelvica.....</b>	<b>pag. 30</b>

## **Introduzione**

Il nostro Gruppo di Lavoro, nell'ambito del Piano di Attività della Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta per il 2013, ha approfondito il primo mandato, ovvero "Definire le RACCOMANDAZIONI sui punti di maggior criticità dei percorsi diagnostico terapeutico assistenziali", focalizzandosi in primo luogo sul percorso diagnostico della *massa pelvica*.

Riteniamo infatti che tale percorso racchiuda numerose criticità che rendono indispensabile una razionalizzazione della strategia clinica alla luce dei lavori pubblicati in Letteratura negli ultimi anni.

I 4 capitoli affrontati, nell'ambito dell'imaging (ecografico e radiologico), riguardano:

- A. lo screening del carcinoma ovarico*
- B. il percorso diagnostico della massa pelvica*
- C. lo staging del carcinoma ovarico*
- D. il follow up del carcinoma ovarico*

Il documento prodotto contiene delle raccomandazioni in merito a:

- quali siano gli esami radiologici ed ecografici indispensabili in ciascuna delle suddette fasi
- modalità di refertazione dei medesimi in quanto è essenziale utilizzare un lessico comune e quindi effettuare una refertazione univoca e condivisibile. Se per l'ecografia ostetrica tale attitudine è la prassi (le prime linee guida SIEOG risalgono al 1996), per l'ecografia ginecologica non si può dire altrettanto e molto spazio è lasciato alla "fantasia" del singolo operatore. Pur sapendo che l'esperienza dell'operatore è fondamentale nel definire la patologia ovarica ("Subjective assessment of ultrasound images by experienced clinicians is the best way of characterizing ovarian pathology") (*Kaijser J et al.. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Jan;41(1):9-20.*), standardizzare la modalità di esecuzione e di refertazione dell'ecografia è indispensabile per poter confrontare e condividere le casistiche e quindi poter valutare l'attendibilità, in termini di sensibilità/specificità e accuratezza, della metodica di imaging che utilizziamo quotidianamente.

## **Revisione della Letteratura**

### *A). Lo screening del carcinoma ovarico*

Le Società Scientifiche italiane ed internazionali sono concordi nell'affermare che lo screening per il cancro ovarico nella popolazione generale non è raccomandato.

Lo screening potrebbe invece essere opportuno nella popolazione ad alto rischio per cancro ovarico. Di seguito vengono riportati i più importanti trial sullo screening del cancro ovarico, le linee guida e le raccomandazioni delle principali Società Scientifiche.

Nel 2011 è stato pubblicato su JAMA un trial condotto su oltre 78000 donne (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial, NCT00002540*), randomizzate ad uno screening per cancro ovarico con ecografia transvaginale (TV) e dosaggio del Ca125 sierico annuali vs abituale controllo ginecologico senza ecografia e Ca125. Nel gruppo sottoposto a screening non è stata osservata una riduzione della mortalità per cancro ovarico a fronte di un aumento delle complicanze.

*Buyss SS et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011 Jun 8;305(22):2295-303*

E' attualmente in corso un altro trial (*United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS), NCT00058032*) a tre bracci (con due strategie di screening, Ca125 solo e Ca125 + Ecografia TV, e un braccio di controllo), che si propone di confrontare la sopravvivenza di 200.000 donne in età postclimaterica. Lo screening proposto è diverso rispetto a quello proposto nel PLCO screening trial per l'uso di algoritmi interpretativi del Ca125 e dell'imaging ecografico e per la presenza di una gestione centralizzata, definita a priori tramite specifici protocolli, delle anomalie rilevate dallo screening. I risultati dello studio saranno disponibili nel 2014/2015.

La **U.S. Preventive Services Task Force** afferma che le donne asintomatiche, senza mutazioni genetiche note che aumentino il rischio di cancro ovarico, non debbono essere sottoposte a screening per carcinoma ovarico (D\*). Lo screening annuale con ecografia TV e dosaggio del Ca125 sierico non diminuisce la mortalità per cancro ovarico e d'altra parte può essere dannoso comportando interventi chirurgici maggiori in donne non affette da cancro. Pertanto i rischi dello screening per cancro ovarico sono superiori ai benefici.

Sono identificate come donne ad aumentato rischio di cancro ovarico quelle in cui è stata riscontrata una mutazione BRCA1 o BRCA2, in cui sia stata diagnosticata una Sindrome di Lynch o che abbiano una storia familiare (2 o più parenti di primo o secondo grado con storia di cancro ovarico o di una combinazione di cancro mammario e cancro ovarico; per le donne discendenti dagli Ebrei Ashkenazi, 1 parente di primo grado o 2 parenti di secondo grado dalla stessa parte della famiglia, con cancro mammario o ovarico). Le donne con una storia familiare di cancro ovarico/mammario dovrebbero essere indirizzate ad una consulenza genetica.

*Moyer V. A. Screening for Ovarian Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement - Ann Intern Med. 2012;157:900-904.*

\*D: *The USPSTF recommends against routinely providing [the service] to asymptomatic patients. The USPSTF found at least fair evidence that [the service] is ineffective or that harms outweigh benefits.*

L'**American College of Obstetricians and Gynecologists** (ACOG) non raccomanda lo screening per il tumore ovarico in donne asintomatiche a basso rischio (sono ad alto rischio le donne con accertata mutazione BRCA1-2); suggerisce piuttosto di prestare attenzione a segni e sintomi di carcinoma ovarico (dolore pelvico o addominale, aumento delle dimensioni o gonfiore addominale, difficoltà ad alimentarsi o sensazione di pienezza, frequenza urinaria o urgenza), a cui devono seguire esami di approfondimento.

*American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2011;117:742-6*

L'**American Cancer Society** afferma che nessun test di screening ha dimostrato di essere efficace e sufficientemente accurato per la diagnosi precoce del tumore ovarico.

Tuttavia, alle donne che sono ad alto rischio (storia familiare di cancro ovarico o mammario, donne con pregresso carcinoma mammario, donne con accertata mutazione BRCA1-2, malattia infiammatoria pelvica, Sindrome di Lynch accertata, uso di soli estrogeni come terapia ormonale sostitutiva dopo la menopausa) si può offrire la combinazione di un attento esame pelvico, ecografia transvaginale, e il dosaggio del Ca125 sierico anche se "non si sa quanto utili siano tali esami nel migliorare la sopravvivenza".

*American Cancer Society. Cancer Facts & Figure 2012. Atlanta: American Cancer Soc; 2012.*

Il **National Institute of Health** (NIH) non raccomanda lo screening nella popolazione generale; raccomanda lo screening delle donne ad alto rischio (cioè quelle con 2 o più parenti di primo grado con pregresso tumore ovarico o mammario o una documentata mutazione BRCA) con l'esame pelvico, l'ecografia transvaginale e il dosaggio del Ca-125 almeno 1 volta all'anno; raccomanda l'ovariosalpingectomia profilattica al completamento del percorso riproduttivo e comunque dopo i 35 anni, in donne con una accertata mutazione BRCA.

*NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. JAMA. 1995 Feb 8;273(6):491-7.*

Il **National Comprehensive Cancer Network** (NCCN) non raccomanda lo screening nella popolazione generale; raccomanda lo screening delle donne ad alto rischio (cioè quelle con una storia familiare di tumore ovarico o mammario o una documentata mutazione BRCA) con l'ecografia transvaginale e il dosaggio del Ca-125 ogni 6 mesi, a partire dall'età di 35 anni o a



*Il percorso diagnostico della massa pelvica: ruolo dell'imaging radiologico ed ecografico*

partire da 5-10 anni prima dalla più giovane età al momento della diagnosi di carcinoma ovarico nei parenti; raccomanda di prendere in considerazione l'ovariosalpingectomia profilattica al completamento del percorso riproduttivo in donne con una accertata mutazione BRCA.

*National Comprehensive 36. Cancer Network Practice Guidelines in Oncology: ovarian cancer and genetic screening.*

(Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/genetics](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics))

La **Canadian Task Force on the Periodic Health Examination** non raccomanda lo screening in donne asintomatiche ed a basso rischio; ha riscontrato dati insufficienti a esprimere raccomandazioni sia contro che a favore dello screening per il carcinoma ovarico nelle donne ad alto rischio.

*Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canada Communication Group 1994; 869-81.*

La **Cancer Genetics Studies Consortium Task Force** raccomanda che le portatrici di mutazioni del gene BRCA 1 vengano sottoposte a screening annuale o semestrale mediante ecografia TV e dosaggio del Ca125 a cominciare da un'età compresa fra i 25 e i 35 anni. Non viene espressa una raccomandazione in merito all'annessiectomia profilattica.

*Burke W et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA 1997; 277: 997-1003.*

Lo **Health Services/Technology Assessment** non raccomanda lo screening in donne asintomatiche e a basso rischio e ritiene che i dati siano insufficienti a esprimere raccomandazioni sia contro che a favore dello screening per il carcinoma ovarico nelle donne ad alto rischio (Grade C recommendation)

*Columbia University Medical Center. Guide to clinical preventive services, Second Edition*  
(<http://cpmcnet.columbia.edu/texts/gcps/gcps0024.html>)

L' **American College of Radiology** (ACR) considera l'uso di tutte le tecniche di imaging nello screening per carcinoma ovarico di donne con rischio nella media con un criterio di appropriatezza di 1-2 (in una scala da 1 a 9, dove 1 è considerato non appropriato e 9 molto appropriato).

Per le donne ad alto rischio (storia personale di cancro mammario, storia familiare di cancro mammario o ovarico, sospetta o nota mutazione predisponente o riscontro di Ca125 elevato) l'ecografia TV è considerata con un criterio di appropriatezza di 6, l'ecografia transaddominale con un criterio di appropriatezza di 4 e le altre tecniche di imaging con un criterio di appropriatezza di 1-2.

ecografico

*ACR Appropriateness Criteria ovarian cancer screening. 1996 (revised 2012). NGC:009255*

*American College of Radiology - Medical Specialty Society*

Lo **Scottish Intercollegiate Guidelines Network** affermano che lo screening per il cancro ovarico in gruppi ad alto rischio (almeno 2 parenti di primo grado con storia di cancro ovarico o mammario, vedi documento originale per miglior definizione del rischio), accertata mutazione BRCA 1-2 e Sindrome di Lynch) dovrebbe essere proposto nel contesto di uno studio di ricerca. I programmi di screening per le donne ad aumentato rischio di cancro ovarico dovrebbero includere meccanismi di sostegno emotivo e psicologico. Le donne con mutazioni genetiche BRCA1 o BRCA2 dovrebbero essere informate riguardo alla possibilità di essere sottoposte ad ooforectomia profilattica e alla rimozione delle tube di Falloppio in un momento pertinente della loro vita.

*Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency [Non-U.S.] Epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. Released 2003 Oct (reaffirmed 2011)*

Il **Comprehensive Cancer Centre the Netherlands** afferma che a causa della impossibilità di rilevare il cancro ovarico in fase iniziale, lo screening della popolazione generale finora non è stato utile. Solo le donne con un alto rischio di cancro ovarico ereditario (non ulteriormente specificato) sono attualmente sottoposte a screening annuale con visita ginecologica, ecografia transvaginale e dosaggio sierico del Ca 125.

*Comprehensive Cancer Centre the Netherlands - Disease Specific Society, Ovarian carcinoma. Released 2009 Oct 1*

Infine nel documento italiano di indirizzo del **Piano Nazionale Linee Guida (PNLG) “Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico “** sono riportate le seguenti raccomandazioni, con la relativa forza della raccomandazione e i livelli di evidenza.

- Le donne non ad alto rischio non dovrebbero essere sottoposte a procedure di screening per il carcinoma dell'ovaio (D\*)
- In caso di sospetta sindrome HBOC (sindrome del carcinoma ereditario della mammella/ovaio , 5 o più casi in familiari di primo e secondo grado o almeno 3 casi di carcinoma mammario od ovarico a insorgenza precoce, cioè prima dei 60 anni di età) si raccomanda l'esecuzione annuale di esame pelvico (livello V§), dosaggio del Ca125 ed ecografia transvaginale (livello II-III§) fino al completamento dell'attività riproduttiva o fino ai 35 anni di età e poi discussione di eventuale annessiectomia profilattica (C\*).
- Nelle portatrici di mutazioni BRCA1/2 si raccomanda l'esecuzione annuale di esame pelvico, dosaggio del Ca125 ed ecografia transvaginale fino al completamento dell'attività riproduttiva o fino ai 35 anni di età e poi annessiectomia profilattica (B\*).





*Il percorso diagnostico della massa pelvica: ruolo dell'imaging radiologico ed ecografico*

PNLG5 Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico DOCUMENTO D'INDIRIZZO Data di pubblicazione: marzo 2004 - Available at: [http://www.snlg-iss.it/lgn\\_carcinoma\\_ovarico](http://www.snlg-iss.it/lgn_carcinoma_ovarico)

\* Forza della raccomandazione:

*B = si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura/intervento debba sempre essere raccomandata/o, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata*

*C = esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento*

*D = l'esecuzione della procedura non è raccomandata*

§ Livello di evidenza

*II = prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato*

*III = prove ottenute da studi di coorte con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi*

*V = prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo*

**Tabella:** Riassunto delle indicazioni delle principali Società Scientifiche sullo screening per carcinoma dell'ovaio

Linea guida	Indicazione allo screening	Pazienti ad elevato rischio	Tipologia di screening	Timing dello screening	Annessiectomia profilattica
<b>U.S. Preventive Services Task Force</b>	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di cancro ovarico	- BRCA1 o BRCA2 - Sindrome di Lynch - $\geq 2$ parenti di I/II° con cancro ovaio/mammella*	--	--	--
<b>ACOG</b>	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di cancro ovarico	-BRCA1 o BRCA2	--	--	--
<b>American Cancer Society</b>	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di cancro ovarico	- storia familiare "strong" di cancro ovarico o mammario - pregresso ca. mammario, - BRCA1-2 - malattia infiammatoria pelvica, - Sindrome di Lynch - uso di soli estrogeni come HRT dopo la	Esame pelvico Eco Tv Ca125	--	--

		menopausa			
<b>NIH</b>	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di cancro ovarico	- BRCA 1-2 - Storia familiare di ca. ovaio/mammella	Esame pelvico Eco Tv Ca125	Almeno 1 volta all'anno	In donne con una accertata mutazione BRCA, al completamento del percorso riproduttivo e comunque dopo i 35 anni d'età
<b>NCCN</b>	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di cancro ovarico	- BRCA - Storia familiare di carcinoma ovaio/mammella	Eco Tv Ca125	Ogni 6 mesi a partire dall'età di 35 anni o a partire da 5-10 anni prima della più giovane età al momento della diagnosi di ca. ovarico nei parenti	In donne con una accertata mutazione BRCA, al completamento del percorso riproduttivo
<b>Cancer Genetics Studies Consortium Task Force</b>	--	BRCA1 !!!! NON BRCA 2	Eco Tv Ca125	Ogni 6 /12 mesi a partire da un'età compresa fra i 25 e i 35 anni	--
<b>Canadian Task Force on the Periodic Health Examination</b>	NO	NO			
<b>Health Services/ Technology Assessment</b>	NO	NO			
<b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</b>	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di cancro ovarico	- BRCA 1-2 - Sindrome di Lynch - Storia familiare di ca. ovaio/mammella	-- Deve includere sostegno	--	In donne con una accertata mutazione BRCA, in un

			psicologico		“momento opportuno della loro vita”
<b>Comprehensive Cancer Centre the Netherlands</b>	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di cancro ovarico	--	Esame pelvico Eco Tv Ca125	Ogni anno	--
<b>PNLG</b>	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di cancro ovarico	- BRCA1 o BRCA2 - sospetta sindrome HBOC	Esame pelvico Eco Tv Ca125	Ogni 12 mesi	- In donne con sospetta sindrome HBOC discutere l'opzione al completamento dell'attività riproduttiva o dai 36 anni di età. - In donne con accertata mutazione BRCA1/2 proporre l'opzione

\*per le discendenti di Ebrei Ashkenazi, 1 parente di primo grado, o 2 parenti di secondo grado dalla stessa parte della famiglia, con cancro mammario o ovarico

### ***B). La diagnosi della massa pelvica***

#### **Ruolo dell'ecografia**

L'Ecografia è lo strumento più utilizzato per la diagnosi e/o la conferma di sospetto clinico di massa pelvica: essa offre infatti le migliori opportunità diagnostiche, grazie alla sua capacità di definire con accuratezza le caratteristiche morfologiche degli organi pelvici e alla possibilità di eseguire contestualmente anche la valutazione dinamica quali-quantitativa della vascolarizzazione della massa.

*PNLG5 Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico DOCUMENTO D'INDIRIZZO Data di pubblicazione: marzo 2004 - Available at: [http://www.snlg-iss.it/lgn\\_carcinoma\\_ovarico](http://www.snlg-iss.it/lgn_carcinoma_ovarico)*

Per la valutazione della massa annessiale il **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists** (RCOG) afferma che l'approccio transvaginale è preferibile rispetto all'approccio trans addominale poiché più sensibile.

*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), British Society of Gynaecological Endoscopy (BSGE). Management of suspected ovarian masses in premenopausal women.*

*London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2011 Nov. 14 p. (Green-top guideline; no. 62).*

Per quanto riguarda le masse pelviche annessiali, l'ecografia transvaginale consente non solo di confermare il sospetto clinico/porre diagnosi della presenza di una massa, ma anche di stimarne la benignità/malignità attraverso la valutazione di alcuni parametri.

12



### Il percorso diagnostico della massa pelvica: ruolo dell'imaging radiologico ed

ecografico

Negli ultimi 30 anni sono stati proposti molti parametri ecografici, eventualmente raggruppati in "score", per la valutazione della natura delle masse pelviche annessiali. In particolare negli ultimi 10 anni, gli studi che hanno avuto maggiore diffusione sono stati gli studi IOTA (International Ovarian Tumors Analysis). I primi lavori hanno proposto una classificazione ecografica delle masse pelviche (1) ed una serie di modelli per stimarne la benignità/malignità (logistic regression (LR) model 1, LR2, Simple rules) (2-4); sono poi seguiti studi di validazione esterna e i confronti con differenti modelli predittivi di benignità/malignità (5-7).

Il primo step per una adeguata valutazione delle massa annessiale dovrebbe pertanto prevedere una ecografia transvaginale refertata secondo la terminologia IOTA (Vedi **Appendice 1**: Refertazione dell'ecografia transvaginale IOTA).

Di fronte ad una massa annessiale la Letteratura propone score ecografici oppure misti (ecografia  $\pm$  stato menopausale  $\pm$  marcatori sierici) per determinarne la benignità/malignità della massa.

Vengono di seguito riportati quelli attualmente ritenuti più accurati.

- **Risk of Malignancy Index (RMI)**: score misto basato su ecografia & stato menopausale & marcatori sierici (8)

RMI combina tre caratteristiche pre-chirurgiche: il dosaggio del CA125 sierico (UI / ml) (CA125), lo stato menopausale (M) e un punteggio ecografico (U).

RMI è il prodotto del punteggio ecografico, dello stato menopausale e del CA125 (inteso come valore assoluto) (**RMI = U x M x CA125**)

Il punteggio ecografico è elaborato con 1 punto per ciascuna delle seguenti caratteristiche: cisti multiloculare, aree solide, metastasi, ascite e lesione bilaterale.

U = 0 (per un punteggio ecografico di 0)

U = 1 (per un punteggio ecografico di 1)

U = 3 (per un punteggio ecografico di 2-5).

Lo stato menopausale è elaborato come 1 = pre-menopausa e 3 = post-menopausa.

Il cut off oltre il quale RMI è predittivo di una lesione maligna varia negli studi e nelle diverse linee guida, ma il cut off più spesso adottato è 200.

Nel tempo sono state elaborate ulteriori varianti del primo RMI (RMI I) chiamate RMI II, RMI III ed RMI IV, ma sensibilità e specificità dei tre score sono risultate sovrapponibili: la Letteratura

afferma pertanto che la scelta di quale versione utilizzare può essere basata sulla preferenza del Curante (9).

Utilizzando un cut-off di 200 la Sensibilità del RMI è del 67%, la Specificità del 95%.

(Van Holsbeke C et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. Clin Cancer Res 2012; 18: 815–825).

13



Il percorso diagnostico della massa pelvica: ruolo dell'imaging radiologico ed ecografico.

➤ **Simple rules:** score ecografico (4)

### CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE PREDITTIVE DI "MALIGNITA"

M1: TUMORE IRREGOLARE SOLIDO

M2: ASCITE

M3: N° > 4 PAPILLE ENDOFITICHE

M4: TUMORE MULTILOCULARE SOLIDO CON DIAMETRO > MM 100

M5: LESIONE ALTAMENTE VASCOLARIZZATA

### CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE PREDITTIVE DI "BENIGNITA"

B1: CISTI UNILOCULARE

B2: CISTI UNILOCULARE-SOLIDA (con componente solida del diametro maggiore di mm 7)

B3: CONI D'OMBRA

B4: CISTI MULTILOCULARI "SMOOTH"

B5: LESIONE AVASCOLARE

- Se sono presenti 1 o più caratteristiche ecografiche predittive di malignità e non è presente nessuna caratteristica ecografica predittiva di benignità: la lesione è classificata come maligna (**≥ 1 M e nessuna B = maligna**).
- Se sono presenti 1 o più caratteristiche ecografiche predittive di benignità e non è presente nessuna caratteristica ecografica predittiva di malignità: la lesione è classificata come benigna (**≥ 1 B e nessuna M = benigna**).
- In tutti i casi intermedi la lesione è classificata come incerta (**≥ 1 M e ≥ 1 B = incerta; nessuna M e nessuna B = incerta**).

Applicando le Simple rules (e l'ecografia di II livello in caso di esito incerto delle Simple rules) si raggiungono una Sensibilità del 90% e una Specificità del 93% (Timmerman 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).

Un studio prospettico multicentrico pubblicato nel 2013 ha dimostrato che la performance diagnostica delle IOTA Simple rules per la caratterizzazione preoperatoria delle masse annessiali

viene mantenuta anche quando l'ecografia viene eseguita da ecografisti con differenti background di formazione e di esperienza (Sayasneh A et al. *Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. Br J Cancer. 2013 May 14*). Questo lavoro supporta pertanto l'applicazione delle Simple rules anche in centri di primo livello.

14



Il percorso diagnostico della massa pelvica: ruolo dell'imaging radiologico ed ecografico

Alcune linee guida attualmente disponibili, a fronte di una massa annessiale, raccomandano l'utilizzo di questi score:

Lo **Scottish Intercollegiate Guidelines Network** afferma che il RMI è lo strumento di scelta per predire la malignità di una massa ovarica e raccomanda l'invio ad un centro di riferimento delle pazienti con un RMI > 200 (C\*).

*Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency [Non-U.S.] Epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. Released 2003 Oct (reaffirmed 2011)*

\* C = A body of evidence including studies rated as 2+ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++

2++ High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal

2+ Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal

Il **National Institute for Health and Clinical Excellence** (NICE) raccomanda l'uso del RMI I: in caso di RMI I  $\geq$  250 raccomanda l'invio della paziente ad un team specialistico multidisciplinare.

*National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical guideline 122: Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer (2011)*

Il **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists** (RCOG) afferma che una stima del rischio di malignità è essenziale nella valutazione della massa ovarica (B\*); raccomanda l'uso del Risk of Malignancy Index I (RMI I) o, in alternativa nelle donne in premenopausa, delle "simple rules" sviluppate dal gruppo IOTA (B\*).

*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), British Society of Gynaecological Endoscopy (BSGE). Management of suspected ovarian masses in premenopausal women. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2011 Nov. 14 p. (Green-top guideline; no. 62)*

\*B = A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+

1++ High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a very low risk of bias

1+ Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a low risk of bias

15



#### Il percorso diagnostico della massa pelvica: ruolo dell'imaging radiologico ed ecografico

2++ High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal

### **Ruolo dell'imaging radiologico**

La Risonanza Magnetica (RM) viene utilizzata come metodica “problem solving” in caso di masse indeterminate all'indagine ecografica, con una sensibilità dell'81% ed una specificità del 98% nella loro caratterizzazione (10). La RM può infatti contribuire alla diagnosi sull'origine della massa (uterina o ovarica) e alla differenziazione tra una forma benigna ed una maligna (11, 12)

Sia in età riproduttiva che nel periodo post-menopausale l'uso della RM, in caso di esame ecografico non conclusivo o tecnicamente limitato, è considerato dall' **American College of Radiology** con un criterio di appropriatezza 5 (esame che può essere appropriato) (in una scala da 1 a 9, dove 1 è considerato non appropriato e 9 molto appropriato).

*Ev-Toaff AS, Horrow MM, Andreotti RF, Lee SI, DeJesus Allison SO, Bennett GL, Brown DL, Glanc P, Horowitz NS, Javitt MC, Podrasky AE, Scoutt LM, Zelop CM, Expert Panel on Women's Imaging. ACR Appropriateness Criteria clinically suspected adnexal mass. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2009.*

La Tomografia Computerizzata (TC) in questo ambito non è utile a causa della bassa risoluzione di contrasto, fatta eccezione per il riscontro di alcune tipiche calcificazioni (ad esempio elementi dentari nel contesto di cisti dermoidi) o per la presenza di macroscopiche quantità di tessuto adiposo (13).

La FDG PET/TC nella caratterizzazione metabolica di massa pelvica presenta un ruolo ancora controverso. Attualmente non esiste alcuna indicazione all'utilizzo di questa metodica di medicina nucleare in tale scenario clinico; tuttavia, negli ultimi anni, in particolare con l'avvento dei tomografi ibridi PET/TC, è stata indagata l'accuratezza diagnostica della FDG PET/TC nel discriminare tra lesioni annessiali benigne e maligne e i risultati dei pochi studi pubblicati appaiono incoraggianti (vedi tabella seguente).

Sulla base dei risultati di questi studi si può affermare che l'esame ibrido PET/TC con FDG potrebbe rappresentare un valido strumento per la caratterizzazione di masse annessiali di natura indeterminata. Tuttavia, al momento non se ne può raccomandare l'utilizzo routinario, in primo luogo poiché tale approccio non risulterebbe "cost-effective", in secondo luogo poiché, nonostante l'elevata sensibilità e specificità, si avrebbe una probabilità non trascurabile di ottenere risultati falsi negativi (tumori borderline, tumori a basso grado, adenocarcinomi microinvasivi ed alcuni tipi istologici come i carcinomi mucinosi e a cellule chiare) oppure falsi positivi (fibromi, miomi, follicolo ovarico/corpo luteo nelle donne in età fertile) (13b-e). 16



*Il percorso diagnostico della massa pelvica: ruolo dell'imaging radiologico ed ecografico.*

L'**Appendice 2** riporta la proposta di Flow-chart riassuntiva dell'approccio diagnostico alla massa pelvica: l'esecuzione di una ecografia transvaginale refertata secondo la terminologia IOTA (Vedi Appendice 1) consente l'applicazione delle "Simple rules" in qualsiasi Centro a cui la donna afferisca: se la massa annessiale risulta classificata come maligna o di incerta interpretazione la paziente deve essere inviata ad un Centro dove possano essere dosati Ca125 ed HE4 e dove possa essere calcolato il RMI, integrando il dato ecografico, il dosaggio del Ca125 e lo stato menopausale:

- se  $RMI > 200$ : la paziente viene inviata a staging radiologico con TC torace-addome ed eventuale FDG PET/TC (vedi stadiazione).
- se  $RMI < 200$ : la paziente viene inviata a follow up
- se RMI ed ecografia danno indicazioni discordanti: la paziente viene inviata a RM pelvi con mezzo di contrasto (previa valutazione allergologica e valutazione della funzionalità renale) per una migliore caratterizzazione della massa pelvica.

Il dosaggio dell'HE4 permetterà di calcolare anche lo score ROMA (vedi documento del Gruppo di Lavoro Laboratorio) per ciascuna paziente con massa pelvica Incerta o Maligna. Tali dati verranno registrati prospetticamente al fine di valutare l'accuratezza di tale score nella nostra popolazione.

### ***C. Lo Staging del carcinoma ovarico***

La maggior parte dei tumori ovarici è diagnosticata in uno stadio avanzato (III e IV stadio) quando la neoplasia si è ormai estesa oltre la pelvi (14).

Il ruolo delle tecniche di imaging consiste nel valutare pre-operativamente l'estensione della malattia (si stima che la laparotomia sottostadi fino al 40% dei tumori ovarici) e provare a predire la reseccabilità chirurgica (15-19).

La Risonanza Magnetica e la Tomografia Computerizzata (TC) sono state entrambe utilizzate per studiare la reseccabilità del tumore, nel tentativo di riuscire a selezionare le pazienti da indirizzare ad una chirurgia effettivamente citoreducitiva oppure ad una chemioterapia neoadiuvante preoperatoria (20-25). Le tecniche di radiologia tradizionale (Rx torace, clisma opaco, urografia) possono considerarsi invece sorpassate da queste tecniche di imaging (26-29).



Ad oggi tuttavia non esiste un set di caratteristiche radiologiche predittive di citoriducibilità universalmente applicabili che possa risparmiare alla paziente con carcinoma ovarico avanzato la valutazione intraoperatoria. I modelli predittivi che hanno utilizzato caratteristiche radiologiche per predire l'outcome chirurgico hanno raggiunto buone sensibilità e specificità all'interno di piccole coorti, ma non si sono rivelati universalmente applicabili (Vedi tabella).

Aldilà della valutazione di citoriducibilità, una corretta stadiazione pre-operatoria permette di pianificare al meglio l'intervento chirurgico della paziente (sede in cui realizzare l'intervento, tipo di equipe, tempi chirurgici).

17



#### Il percorso diagnostico della massa pelvica: ruolo dell'imaging radiologico ed ecografico

La TC con mezzo di contrasto (previa valutazione allergologica e valutazione della funzionalità renale) è la modalità di scelta nella valutazione pre-operatoria del tumore ovarico: ha un'accuratezza complessiva del 94% (19), identificando le eventuali metastasi peritoneali, omentali, epatiche, spleniche e linfonodali (30). Le apparecchiature TC più recenti, multistrato, possono identificare, attraverso ricostruzioni multiplanari, impianti peritoneali di circa 5 mm (specificità 100%; accuratezza diagnostica 80% per tutti i siti, fatta eccezione per la pelvi ed il diaframma) (21,22). Il limite principale dell'esame TC è quello di non riuscire ad identificare nodularità < 5 mm, specialmente in assenza di ascite (20, 23, 31).

Nessuna sostanziale differenza è stata riscontrata nella valutazione dell'estensione della malattia tra TC ed RM (21, 25). Complessivamente l'accuratezza diagnostica della RM è del 93% (32), tuttavia il ruolo di questa metodica è limitato per una maggiore disponibilità di apparecchiature TC ed un minor costo dell'esame tomografico. La RM è utilizzata in pazienti con controindicazioni all'esame TC (allergia allo iodio) e in pazienti in cui l'esame TC sia non conclusivo (33-35).

L'uso della TC (addome) è considerato con un criterio di appropriatezza 9 (in una scala da 1 a 9, dove 1 è considerato non appropriato e 9 molto appropriato) dall' **American College of Radiology**; ACR appropriateness criteria, 2009. La RM ha un criterio di appropriatezza di 5 (venendo utilizzata come esame "problem solving") così come l'ecografia transvaginale.

La TC del torace ha un criterio di appropriatezza di 4.

Le linee guida **NICE 2011** raccomandano, in caso di sospetto clinico ed ecografico di carcinoma ovarico, l'esecuzione di una TC pelvi+addome, includendo il torace se clinicamente indicato. Queste linee guida specificano inoltre di non utilizzare la RM come esame di routine nella donna con sospetto cancro ovarico.

*National Collaborating Centre for Cancer. Ovarian cancer. The recognition and initial management of ovarian cancer. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011 Apr. 28 p.(Clinical guideline; no. 122).*

Nella **ri-stadiazione** di una massa pelvica sottoposta a chirurgia non radicale la TC addome con mezzo di contrasto (previa valutazione allergologica e valutazione della funzionalità renale) è l'esame di scelta (36), da effettuarsi tra i 7 ed i 35 giorni dall'intervento chirurgico (37-39).

Tabella: Studi che hanno analizzato il ruolo della TC per predire l'outcome chirurgico  
(Ibeanu OA, Bristow RE. *Predicting the outcome of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a review. Int J Gynecol Cancer. 2010 Jan;20 Suppl 1:S1-11*)

Attualmente le linee guida nazionali ed internazionali non prevedono l'utilizzo della FDG PET/TC nella stadiazione dei tumori ovarici, principalmente per la scarsità di studi prospettici che abbiano valutato l'impatto di tale metodica in questo scenario clinico. Tuttavia si riscontra un interesse

18



*Il percorso diagnostico della massa pelvica: ruolo dell'imaging radiologico ed ecografico*

crescente verso il potenziale ruolo della PET in tale ambito e da alcuni studi recenti emerge come la FDG PET/TC, utilizzata in combinazione con la TC con mdc, risulti utile sia nell'identificazione di metastasi a distanza, sia nella valutazione di reperti dubbi all'imaging convenzionale.

La PET/TC è caratterizzata da un'elevata sensibilità nell'identificazione di metastasi peritoneali di dimensioni  $\geq 1$  cm e di adenopatie  $\geq 7$  mm. Dai risultati di tali studi emerge che l'accuratezza diagnostica in fase di stadiazione raggiunge valori di 69-75%; sembra, inoltre, che la FDG PET/TC sia molto utile nel discriminare tra pazienti con malattia in stadio IIIC-IV e pazienti con malattia in stadio I-IIIB.

In sostanza, la FDG PET/TC nella stadiazione del tumore ovarico rappresenta una metodica diagnostica importante, da utilizzare come esame complementare alle altre tecniche di imaging: in particolare, se ne può indicare l'utilizzo in caso di sospetto clinico di malattia avanzata, ma imaging convenzionale negativo o in caso di reperti dubbi alla TC e/o alla RM.

Il suo maggiore vantaggio è rappresentato dalla capacità di identificare l'eventuale disseminazione extra-addominale di malattia (39b-d).

#### ***D. Il Follow up del carcinoma ovarico***

**PNLG:** Il follow up delle pazienti trattate per carcinoma ovarico ha il duplice scopo di verifica dello stato di malattia e di valutazione di eventuali complicanze dei trattamenti.

La ripresa di malattia interessa prevalentemente la pelvi, la sierosa peritoneale-intestinale, i mesi e il retroperitoneo: la sede e la sintomatologia, in genere tardiva, rendono difficile una diagnosi precoce.

Non vi sono studi clinici controllati che definiscano un comportamento standard in questo ambito.

Nella pratica corrente il controllo periodico in una paziente affetta da carcinoma epiteliale dell'ovaio, sottoposta a trattamento chirurgico e chemioterapico di prima linea, con assenza clinica

di malattia, comprende: anamnesi patologica prossima, esame obiettivo generale, esame obiettivo pelvico, dosaggio del Ca125.

La rivalutazione di tali pazienti avviene ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni, in relazione alla più frequente ripresa della malattia in questo periodo, e quindi ogni 6 mesi per almeno 10 anni(36) .

L'esame obiettivo retto-vaginale è importante in quanto permette di diagnosticare una recidiva in sede pelvica, presente in più del 60% dei casi di ripresa di malattia.

L'incremento del Ca125 costituisce il primo indicatore di recidiva in circa il 70% delle pazienti e può anticipare l'evidenza clinica con una mediana di 4 mesi. Un valore negativo di Ca125 non esclude la ripresa di malattia.

La combinazione di Ca125, esame clinico generale e visita ginecologica permette di identificare il 90% delle pazienti affette da recidiva di carcinoma epiteliale dell'ovaio(40) .

19



#### Il percorso diagnostico della massa pelvica: ruolo dell'imaging radiologico ed ecografico.

Non vi è accordo sulla necessità di un trattamento in presenza di rialzo del Ca125 e in assenza di evidenza clinica di malattia; non esiste infatti dimostrazione che un trattamento così precoce sia di qualche vantaggio sulla sopravvivenza in pazienti candidate a una terapia palliativa(41) .

Il trial randomizzato MRC OV 05/EORTC 55955 era volto a valutare il beneficio di un trattamento chemioterapico basato sul Ca125 in confronto a un trattamento effettuato al momento della verifica clinica della recidiva: non è stato dimostrato alcun vantaggio di sopravvivenza (42).

Indagini radiologiche effettuate di routine non hanno dimostrato miglioramenti nella diagnosi di ripresa di malattia; quindi è consigliabile un impiego individualizzato.

In particolare indagini strumentali ecotomografiche e tomografia assiale computerizzata non possono sostituire in alcun modo l'esame clinico e la visita ginecologica, in relazione all'alta percentuale di ripresa pelvica con imaging negativo.

Ecografia, TC, RM e PET possono invece essere d'aiuto in termini di approfondimento diagnostico nel momento in cui vi sia un sospetto clinico o un incremento del Ca125 (43-45).

*PNLG5 Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico DOCUMENTO D'INDIRIZZO Data di pubblicazione: marzo 2004 - Available at: [http://www.snlg-iss.it/lgn\\_carcinoma\\_ovarico](http://www.snlg-iss.it/lgn_carcinoma_ovarico)*

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN):** raccomanda la visita (esame obiettivo generale ed esame pelvico) ogni 2-4 mesi per i primi 2 anni, ogni 3-6 mesi per i successivi 3 anni e poi una volta all'anno, sempre associata al dosaggio del Ca125 se inizialmente elevato. L'uso dell'ecografia nel follow up è raccomandato per le pazienti che siano state sottoposte ad un trattamento chirurgico fertility-sparing. L'imaging con Rx torace/TC/RMN/TC-PET/PET (categoria 2B per PET sola) è da effettuarsi solo su indicazione clinica. E' importante educare le pazienti al riconoscimento dei sintomi di potenziale recidiva (dolore pelvico, distensione addominale, difficoltà dell'alvo, perdita di peso, "fatigue" ..) (2A).

*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian cancer. Version 1.2013  
(Available at <http://www.nccn.org>)*

Il **National Institute of Health (NIH)** raccomanda un follow up con anamnesi, esame fisico e pelvico e Ca125 ogni 3-4 mesi nei primi 2 anni mentre i successivi appuntamenti possono essere diradati. L'imaging ecografico e radiologico è indicato solo in presenza di un sospetto di recidiva.

*NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. JAMA. 1995 Feb 8;273(6):491-7.*

Il **Comprehensive Cancer Centre the Netherlands** raccomanda la visita (esame obiettivo generale ed esame pelvico) ed il dosaggio del Ca125 ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 4 mesi nel terzo anno e ogni 6 mesi nel quarto e quinto anno; poi una volta all'anno.

Non vi sono ragioni per negare una terapia ormonale sostitutiva a queste pazienti che può essere iniziata già durante le terapie.

20



*Il percorso diagnostico della massa pelvica: ruolo dell'imaging radiologico ed ecografico.*

L'imaging con TC e/o ecografia è raccomandato su indicazione clinica.

*Comprehensive Cancer Centre the Netherlands - Disease Specific Society, Ovarian carcinoma.*

*Released 2009 Oct 1*

Linea guida	Timing del follow up	Indicazione a visita e dosaggio ca125	Indicazione a ecografia	Indicazione ad altro imaging radiologico
<b>PNLG</b>	ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni poi ogni 6 mesi fino a 10 anni	Si	Su indicazione clinica	Su indicazione clinica
<b>NCCN</b>	ogni 2-4 mesi per i primi 2 anni, ogni 3-6 mesi per i successivi 3 anni e poi una volta all'anno	Si	<b>Nelle pazienti sottoposte a fertility sparing surgery (timing non precisato)</b>	Su indicazione clinica
<b>NIH</b>	ogni 3-4 mesi nei primi 2 anni, successivi FU diradati (timing non precisato)	Si	Su indicazione clinica	Su indicazione clinica
<b>Comprehensive Cancer Centre the Netherlands</b>	ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 4 mesi nel terzo anno e ogni 6 mesi nel	Si	Su indicazione clinica	Su indicazione clinica

	quarto e quinto anno; poi una volta all'anno			
--	--	--	--	--

L' **American College of Radiology** indica che la TC addome è la metodica di imaging da utilizzare nel sospetto clinico-laboratoristico di recidiva, con un criterio di appropriatezza 9 (in una scala da 1 a 9, dove 1 è considerato non appropriato e 9 molto appropriato).

*Ev-Toaff AS, Horrow MM, Andreotti RF, Lee SI, DeJesus Allison SO, Bennett GL, Brown DL, Glanc P, Horowitz NS, Javitt MC, Podrasky AE, Scoutt LM, Zelop CM, Expert Panel on Women's Imaging. ACR Appropriateness Criteria clinically suspected adnexal mass. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2009.*

21



Il percorso diagnostico della massa pelvica: ruolo dell'imaging radiologico ed ecografico

Nonostante queste indicazioni piuttosto chiare dalle linee guida, uno studio retrospettivo pubblicato nel 2009 da Gadducci A et al (46) su 412 pazienti con recidiva di cancro ovarico, ha dimostrato come nella pratica clinica si faccia ampio uso dell'imaging ecografico e radiologico nel follow up, senza alcuna indicazione clinica e con un importante dispendio di risorse economiche.

Gli autori hanno inoltre studiato se le pazienti asintomatiche al momento della diagnosi di recidiva avessero un vantaggio di sopravvivenza rispetto alle pazienti sintomatiche: l'anticipazione diagnostica permessa da un follow up comprendente esami ecografici e radiologici non ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza per queste pazienti.

Dalla letteratura più recente emerge che la FDG PET/TC in caso di ristadiazione di pazienti già trattate per carcinoma ovarico risulta più accurata della TC nell'identificazione di un numero maggiore di localizzazioni tumorali (specialmente piccole adenopatie e interessamento peritoneale). Inoltre, sembra che la PET/TC rappresenti la metodica di imaging migliore per la selezione delle pazienti che possono giovare di un secondo intervento di debulking.

Attualmente, l'identificazione di recidiva di malattia rappresenta l'indicazione principale all'utilizzo della FDG PET/TC nell'ambito del management delle pazienti con carcinoma ovarico (vedi linee guida NCCN), da impiegare come metodica complementare alla TC e/o alla RM: nel corso degli anni diversi studi ne hanno validato l'utilità in questo scenario clinico.

Dai risultati dei vari studi, emerge quanto segue:

- La FDG PET/TC è caratterizzata da elevata sensibilità e valore predittivo positivo nell'identificazione di localizzazioni macroscopiche di malattia ( $\geq 1$  cm) potenzialmente resecabili

in pazienti che presentano incremento dei valori serici di Ca125 e imaging convenzionale (TC/RM) negativo o dubbio;

- L'accuratezza diagnostica della FDG PET/TC risulta più elevata dell'imaging convenzionale nell'identificazione di piccole adenopatie retroperitoneali, iniziali localizzazioni peritoneali e metastasi scheletriche e muscolari;
- L'accuratezza della metodica può essere ulteriormente incrementata abbinando alla PET una TC diagnostica con mdc;
- L'utilizzo della PET in questo scenario clinico modifica l'approccio terapeutico in un numero significativo di pazienti (> 40%);
- Sulla base dei risultati della PET è possibile selezionare le pazienti potenzialmente candidabili a terapie sito-specifiche (es. radioterapia) e a intervento chirurgico (47-56).

22



*Il percorso diagnostico della massa pelvica: ruolo dell'imaging radiologico ed ecografico*

## Raccomandazioni

### Screening del carcinoma ovarico

- Nelle donne asintomatiche senza fattori di rischio per carcinoma ovarico non vi è indicazione ad effettuare screening per carcinoma ovarico (D) (PNLG)
- In caso di mutazione BRCA o di familiarità per cancro mammario/ovarico si raccomanda l'esecuzione annuale di esame pelvico, dosaggio del Ca125 ed ecografia transvaginale fino al completamento dell'attività riproduttiva o fino ai 35 anni di età e poi discussione di eventuale annessiectomia profilattica (C) (PNLG)

### Diagnosi della massa pelvica

- Il primo step per una adeguata valutazione della massa annessiale deve prevedere una ecografia transvaginale refertata secondo la terminologia IOTA. (Vedi Appendice 1: Refertazione dell'ecografia transvaginale IOTA)
- Di fronte ad una massa annessiale applicare le "Simple rules" per stimarne la benignità/malignità: se la massa annessiale risulta classificata come maligna o di incerta interpretazione inviare la paziente ad un Centro dove possano essere dosati Ca125, HE4 e dove possa essere calcolato il RMI integrando il dato ecografico, il dosaggio del Ca125 e lo stato menopausale
  - se RMI > 200: la paziente viene inviata a staging radiologico
  - se RMI < 200: la paziente viene inviata a follow up

- se RMI ed ecografia danno indicazioni discordanti: la paziente viene inviata a RM pelvi con mdc\* per una migliore caratterizzazione della massa pelvica

### Staging del carcinoma ovarico

- In caso di sospetto di carcinoma ovarico eseguire TC torace-addome-pelvi con mdc\*
- Se la paziente presenta controindicazioni assolute all'esecuzione di esame TC eseguire RM addome con mdc\* e TC torace basale.
- In caso di sospetta malattia in stadio IIIC-IV e imaging convenzionale (TC,RM) negativo o dubbio, eseguire FDG PET/TC
- Il restaging con TC torace-addome-pelvi con mdc\* è opportuno, dopo almeno 7 giorni dalla chirurgia citoriduttiva, in caso di:
  - Residuo tumorale presente dopo chirurgia citoriduttiva
  - Residuo tumorale non descritto dopo chirurgia citoriduttiva

23



*Il percorso diagnostico della massa pelvica: ruolo dell'imaging radiologico ed ecografico*

### Follow up del carcinoma ovarico

- Donne affette da tumore epiteliale maligno dell'ovaio dovrebbero seguire un programma di follow up clinico e dosaggio del Ca125 (PNLG)
- Non vi sono prove che esami strumentali non mirati siano di qualche beneficio per la paziente (PNLG)
- In caso di sospetto clinico di recidiva o rialzo del Ca125 eseguire ecografia TV, TC torace-addome-pelvi con mdc\* ed eventuale FDG PET/TC a completamento.

\*previa valutazione allergologica e della funzionalità renale

### Bibliografia

1. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. 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: 500–505.
2. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, Van Calster B, Collins WP, Vergote I, Van Huffel S, Valentin L; International Ovarian Tumor Analysis Group. 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: 8794–8801.

3. Van Holsbeke C, Van Calster B, Testa AC, Domali E, Lu C, Van Huffel S, Valentin L, Timmerman D. Prospective internal validation of mathematical models to predict malignancy in adnexal masses: results from the international ovarian tumor analysis study. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 684–691.
4. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, Paladini D, Van Calster B, Vergote I, Van Huffel S, Valentin L. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 681–690.
5. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, Ajossa S, Testa AC, Guerriero S, Fruscio R, Lissoni AA, Czekierdowski A, Savelli L, Van Huffel S, Valentin L, Timmerman D. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 815–825.
6. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Guerriero S, Fischerova D, Lissoni AA, Van Holsbeke C, Fruscio R, Czekierdowski A, Jurkovic D, Savelli L, Vergote I, Bourne T, Van Huffel S, Valentin L. 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: 226–234. 24
7. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, Van Holsbeke C, Savelli L, Fruscio R, Lissoni AA, Testa AC, Veldman J, Vergote I, Van Huffel S, Bourne T, Valentin L. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010; 341: c6839.
8. Jacobs I, Oram D, 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. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922–9
9. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, Fung-Kee-Fung M; Gynecology Cancer Disease Site Group. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2012 Aug;19(4):e244-57
10. Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, Pelte MF, Hricak H. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization--meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology.* 2005 Jul;236(1):85-94.
11. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL, Wechsler RJ, Francis IR, Kuhlman JE, Siegelman ES, Mitchell DG, Silverman SG, Brown DL, Sheth S, Coleman BG, Ellis JH, Kurman RJ, Caudry DJ, McNeil BJ. 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 Jul;212(1):19-27.
12. Imaoka I, Wada A, Kaji Y, Hayashi T, Hayashi M, Matsuo M, Sugimura K. Developing an MR imaging strategy for diagnosis of ovarian masses. *Radiographics.* 2006 Sep-Oct;26(5):1431-48.
13. Togashi K. Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI. *Eur Radiol.* 2003 Dec;13 Suppl 4:L87-104.



- 13b. Risum S, Hogdall C, Loft A, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer – a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 105(1): 145-9
- 13c. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007;28(8):589-95
- 13d. Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, et al. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F - fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 102(2):124-7
- 13e. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):389-94
14. American Cancer Society. *Cancer facts and figures 2007*. Atlanta, Ga. American Cancer Society 2007.
15. Fukuda T, Ikeuchi M, Hashimoto H, et al. Computed tomography of ovarian masses. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10(6):990-996.
16. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics* 2000; 20(5):1445-1470.

25

17. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *Radiographics* 2002; 22(6):1305-1325.
18. Occhipinti KA, Frankel SD, Hricak H. The ovary. *Computed tomography and magnetic resonance imaging. Radiol Clin North Am* 1993; 31(5):1115-1132.
19. Forstner R, Hricak H, Occhipinti KA, Powell CB, Frankel SD, Stern JL. Ovarian cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology* 1995; 197(3):619-626.
20. Amendola MA, Walsh JW, Amendola BE, Tisnado J, Hall DJ, Goplerud DR. Computed tomography in the evaluation of carcinoma of the ovary. *J Comput Assist Tomogr* 1981; 5(2):179-186.
21. Buy JN, Ghossain MA, Sciote C, et al. Epithelial tumors of the ovary: CT findings and correlation with US. *Radiology* 1991; 178(3):811-818.
22. Buy JN, Moss AA, Ghossain MA, et al. Peritoneal implants from ovarian tumors: CT findings. *Radiology* 1988; 169(3):691-694.
23. Ghossain MA, Buy JN, Ligneres C, et al. Epithelial tumors of the ovary: comparison of MR and CT findings. *Radiology* 1991;181(3):863-870.
24. Whitley N, Brenner D, Francis A, et al. Use of the computed tomographic whole body scanner to stage and follow patients with advanced ovarian carcinoma. *Invest Radiol* 1981; 16(6):479-486.
25. Semelka RC, Lawrence PH, Shoenut JP, Heywood M, Kroeker MA, Lotocki R. Primary ovarian cancer: prospective comparison of contrast-enhanced CT and pre- and postcontrast, fat-suppressed MR imaging, with histologic correlation. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3(1):99-106.
26. Lund B, Jacobsen K, Rasch L, Jensen F, Olesen K, Feldt-Rasmussen K. Correlation of abdominal ultrasound and computed tomography scans with second- or third-look laparotomy in patients with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37(2):279-283.

27. Meyer JI, Kennedy AW, Friedman R, Ayoub A, Zepp RC. Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery. *AJR* 1995; 165(4):875-878.
28. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11(1):166-172.
29. Pectasides D, Kayaanni H, Facou A, et al. Correlation of abdominal computed tomography scanning and second-look operation findings in ovarian cancer patients. *Am J Clin Oncol* 1991; 14(6):457-462.
30. Meyer JI, Kennedy AW, Friedman R, Ayoub A, Zepp RC. Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery. *AJR* 1995; 165(4):875-878.
31. Pannu HK, Horton KM, Fishman EK. Thin section dual-phase multidetector-row computed tomography detection of peritoneal metastases in gynecologic cancers. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27(3):333-340.
32. Hricak H, Chen M, Coakley FV, et al. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging—multivariate analysis. *Radiology* 2000; 214(1):39-46.
33. Prayer L, Kainz C, Kramer J, et al. CT and MR accuracy in the detection of tumor recurrence in patients treated for ovarian cancer. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(4):626-632. 26
34. Woodward PJ, Hosseinzadeh K, Saenger JS. From the archives of the AFIP: radiologic staging of ovarian carcinoma with pathologic correlation. *Radiographics* 2004; 24(1):225-246.
35. Mironov S, Akin O, Pandit-Taskar N, Hann LE. Ovarian cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(1):149-166.
36. Vaidya AP et al. The follow-up of ovarian cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 401-12.
37. Lakhman Y, Akin O, Sohn MJ, Zheng J, Moskowitz CS, Iyer RB, Barakat RR, Sabbatini PJ, Chi DS, Hricak H. Early postoperative CT as a prognostic biomarker in patients with advanced ovarian, tubal, and primary peritoneal cancer deemed optimally debulked at primary cytoreductive surgery. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Jun;198(6):1453-9. doi: 10.2214/AJR.11.7257)
38. Chi DS, Barlin JN, Ramirez PT, Levenback CF, Mironov S, Sarasohn DM, Iyer RB, Dao F, Hricak H, Barakat RR. Follow-up study of the correlation between postoperative computed tomographic scan and primary surgeon assessment in patients with advanced ovarian, tubal, or peritoneal carcinoma reported to have undergone primary surgical cytoreduction to residual disease of 1 cm or smaller. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Apr;20(3):353-7)
39. Chi DS, Ramirez PT, Teitcher JB, Mironov S, Sarasohn DM, Iyer RB, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Brown CL, Aghajanian C, Gershenson DM, Hoskins WJ, Hricak H, Barakat RR. Prospective study of the correlation between postoperative computed tomography scan and primary surgeon assessment in patients with advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma reported to have undergone primary surgical cytoreduction to residual disease 1 cm or less. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 1;25(31):4946-51.
- 39b. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. *Am J Roentgenol* 2004;182(1):227-33

- 39c. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007;28(8):589-95
- 39d. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(10):1912-20
40. Rustin GJS et al. Tumor markers. *Ann Oncol* 1993; 4(Suppl4): 71-77
41. Markman M. Follow-up of the asymptomatic patient with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S134-37.
42. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, Kristensen G, Mediola C, Coens C, Qian W, Parmar MK, Swart AM; MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1155-63
43. Prayer L et al. CT and MR accuracy in the detection of tumor recurrence in patients treated for ovarian cancer. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 626-32.
44. Zimny M et al. [Fluorine 18]-fluoro-2deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 310-15. 27
45. Cho SM, Ha HK, Byun JY, Lee JM, Kim CJ, Nam-Koong SE, Lee JM. Usefulness of FDG PET for assessment of early recurrent epithelial ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Aug;179(2):391-5.
46. Gadducci A, Fuso L, Cosio S, Landoni F, Maggino T, Perotto S, Sartori E, Testa A, Galletto L, Zola P. Are surveillance procedures of clinical benefit for patients treated for ovarian cancer?: A retrospective Italian multicentric study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Apr;19(3):367-74.
47. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Kanenishi K, et al. Monitoring the neoadjuvant therapy response in gynecological cancer patients using FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(2):287-95.
48. Sironi S, Messa C, Mangili G, et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology* 2004;233(2):433-40.
49. Makhija S, Howden N, Edwards R, Kelley J, Townsend DW, Meltzer CC. Positron emission tomography/computed tomography imaging for the detection of recurrent ovarian and fallopian tube carcinoma: a retrospective review. *Gynecol Oncol* 2002;85(1):53-8.
50. Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, et al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol* 2003;90(3):519-28.
51. Bristow RE, Giuntoli RL, Pannu HK, Schulick RD, Fishman EK, Wahl RL. Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2005;99(2):294-300.
52. Thrall MM, DeLoia JA, Gallion H, Avril N. Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105(1):17-22.

53. Fulham MJ, Carter J, BaldeyA, Hicks RJ, RamshawJE, Gibson M. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: a prospective multi-centre study as part of the AustralianPETData Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):462–8.
54. Sebastian S, Lee SI, Horowitz NS, et al. PET-CT vs. CT alone in ovarian cancer recurrence. *Abdom Imaging* 2008;33(1):112–8.
55. Dalla Palma M, Gregianin M, Fiduccia P, et al. PET/CT imaging in gynecologic malignancies: A critical overview of its clinical impact and our retrospective single center analysis. *Critical Reviews Oncol/Hematol* 2012; 83:84-98
56. Son H, Khan SM, Rahaman J, et al. Role of FDG PET/CT in staging of recurrent ovarian cancer. *Radiographics* 2011; 31(2):569-583



## **Appendice 1 : Refertazione dell' ecografia transvaginale - Lesioni annessiali secondo IOTA**

*(per dettagli e immagini si rinvia al lavoro originale IOTA [1] )*

Si definisce “lesione annessiale” la parte di ovaio o la massa annessiale che alla valutazione ecografica appaia estranea rispetto alla fisiologia dell’ovaio.

La porzione di parenchima ovarico residuo, se presente, va misurata separatamente rispetto alla lesione.

Sia della lesione che dell’ovaio vanno misurati i 3 diametri maggiori, su due piani perpendicolari.

La lesione annessiale va *classificata* come segue:

- ❖ **Uniloculare** (UNI) (cisti priva di setti, componenti solide o papille)
- ❖ **Multiloculare** (MULTI) (cisti con almeno un setto, ma nessuna componente solida misurabile e nessuna papilla )
- ❖ **Uniloculare-solida** (UNI-SOL) (cisti uniloculare con una componente solida misurabile o almeno una papilla)

- ❖ **Multiloculare-solida** (MULTI-SOL) (cisti multiloculare con una componente solida misurabile o almeno una papilla)
- ❖ **Solida** (SOL) (se la componente solida rappresenta almeno l'80% della lesione)

Della lesione vanno *descritte sempre* le seguenti caratteristiche:

- **Ecogenicità** prevalente del contenuto per le lesioni UNI-MULTI-UNISOL-MULTISOL
  - ❖ Anecogeno
  - ❖ Ipocogeno/Finemente corpuscolato (*Low-level*)
  - ❖ Vetro smerigliato (*Ground-glass*)
  - ❖ Trabecolato (emorragico)
  - ❖ Misto
- **Margine interno** per le lesioni UNI-MULTI-UNISOL-MULTISOL
- **Margine esterno** per le lesioni SOL
- Eventuale presenza di **papille** (numero, base e altezza di ciascuna), superficie liscia/irregolare e relativa vascolarizzazione

29



*Il percorso diagnostico della massa pelvica: ruolo dell'imaging radiologico ed ecografico*

(papilla = proiezione solida che dalla parete cistica aggetta nella cavità cistica e ha un'altezza > 3 mm)

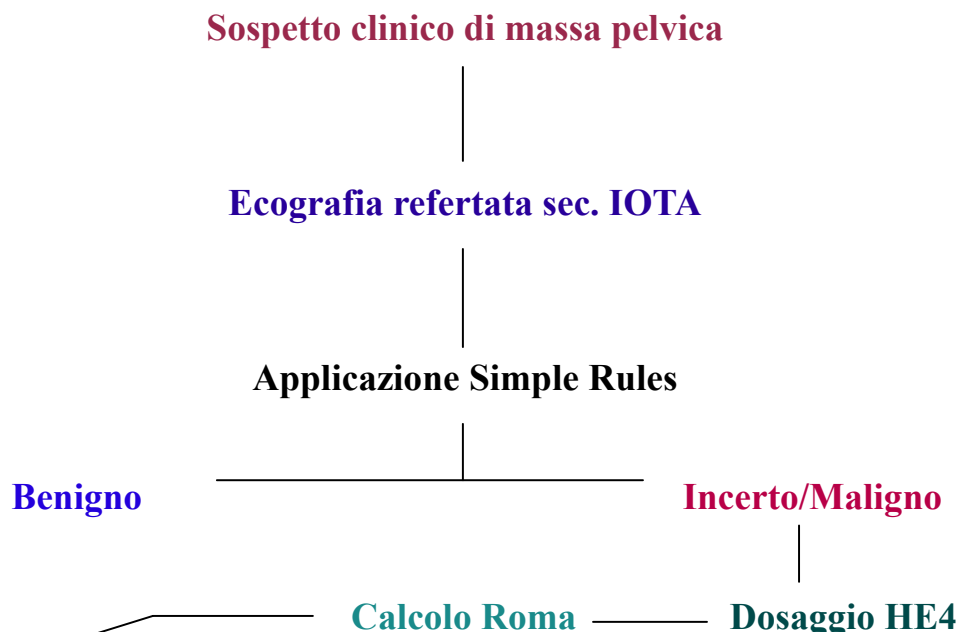
- Eventuale presenza di **setti** completi/incompleti, spessore massimo
- Numero di **loculi** (1-10, > 10) per le lesioni MULTI e MULTISOL
- Diametri della **componente solida** di maggiori dimensioni (3 diametri, su due piani perpendicolari) relativa vascolarizzazione per le lesioni UNISOL-MULTISOL e SOL
- **Vascolarizzazione** della lesione (setti/parete cistica/porzioni solide della lesione) secondo Color Score qualitativo
  - ❖ Color Score 1 = assenza di vascolarizzazione
  - ❖ Color Score 2 = scarsa vascolarizzazione
  - ❖ Color Score 3 = discreta vascolarizzazione
  - ❖ Color Score 4 = abbondante vascolarizzazione
- Eventuale **cono d'ombra**

Va indicata l'eventuale presenza di **falda fluida nel Douglas** (maggior diametro antero-posteriore in mm nella sezione sagittale) e/o di ascite.



ecografico

## Appendice 2 : Flow chart dell'approccio alla massa pelvica



**Registrazione  
prospettica  
del dato**

**Calcolo RMI — Dosaggio Ca 125**

**Follow up ← Benignità**

**Esami di Staging ← Malignità\***

**RMN pelvi ← RMI ed ecografia discordanti**