



All'incontro del gruppo di studio sui **TUMORI GINECOLOGICI** tenutosi in data **12 marzo 2015** erano presenti i professionisti rappresentanti le seguenti Aziende:

A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
A.O.U. Maggiore della Carità Novara
A.O.U. San Luigi Gonzaga Orbassano
A.O. SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Alessandria
A.O. S. Croce e Carle Cuneo
A.O. Ordine Mauriziano
ASL Asti
ASL Biella
ASL CN 1
ASL Novara
ASL TO 1
ASL TO 2
ASL TO 4
ASL TO 5
ASL Vercelli
IRCCS Candiolo
Presidio Sanitario Gradenigo

In apertura, su indicazione della Rete Oncologica, viene chiesto di nominare, il coordinatore del gruppo e viene designato, all'unanimità, il prof. Paolo Zola.

Prima dell'incontro è stato distribuito ai rappresentanti dei centri un questionario riguardante le tecniche di imaging. Il questionario ha lo scopo di valutare la gestione delle procedure diagnostiche di imaging maggiormente utilizzate nella regione Piemonte e da questo partire per intavolare una discussione su eventuali punti critici. I dati raccolti sono i seguenti (descritti nella tabella sottostante):

- Tipi di esami disponibili (US, TC, RMN, PET);
- Appropriatezza prescrittiva
- Gestione delle prenotazioni
- Tempi di attesa

	ESAMI EFFETTUATI	PRENOTAZIONE	CRITERI DI APPROPRIATEZZA PER ESAME	ATTINENZA AI DOCUMENTI DELLA RETE ONCOLOGICA	TEMPO DI ATTESA PER ESAME			
					US	RMN	TC	PET
AOU Città della Salute	US, RMN, TC PET:	Tel. diretto	SI	SI	0			
AO Umberto I	US, RMN, TC PET: IRMET IRCCs	Tel. diretto	SI	SI	0	7	7	7-10
ASL TO 1 - Martini	US e TC RMN, PET: RIBA, IRM	Tel. diretto	SI	SI	0	10	3-4	10-21
ASL TO 2 - Maria Vittoria	US, RMN, TC PET: Torino	Tel. diretto	SI	SI	5	10	5	10
ASL TO 3 - Pinerolo								
ASL TO 4 - Ivrea								
ASL TO 5								
AO Gradenigo								
AOU Orbassano								
IRCCS Candiolo								
AO Alessandria	TUTTI	Tel. diretto	NO	SI	Pochi	7	21	7
AO Asti	US, RMN, TC PET: IRMET Torino	Tel. diretto	SI	SI	3	20	6	10
ASL Biella								
AO Cuneo	TUTTI	CUP/CAS	NO	SI	Secondo necessita e/o urgenza			
ASL CN 1 - Savigliano	US, RMN, TC PET: Cuneo	Tel. diretto	NO	SI	0	3	0	7
AO Moncalieri	US e TC RMN: LARC PET: IRMET, IRCCS RMN mammaria: Molinette	Tel. Diretto	NO	SI	45 ginecologi per ospedalieri, 14 ginecologi per del distretto	-	21	-
AOU Novara	TUTTI	Tel. diretto/CUP	NO	SI	35-40 gg con CUP, 3 gg con tel. diretto	7-10	7-10	2-7
ASL NO - Borgomanero	US, RMN, TC PET: Novara	Tel. diretto	SI	SI	A richiesta	A richiesta	A richiesta	7-10
AO Vercelli	US, RMN, TC PET: Novara	Tel. diretto, CUP	SI	SI	2	15	7	-



Per quanto riguarda l'ecografia transvaginale è stata evidenziata una forte discrepanza tra prenotazione diretta e prenotazione tramite CUP. Dalla discussione è emerso che la prenotazione tramite CUP è spesso ragione di maggiori tempi di attesa e di minor attenzione ai criteri di appropriatezza prescrittiva, mentre la prenotazione telefonica diretta presso il centro ecografico permette una selezione delle richieste e un minore tempo di attesa nei casi di sospetta neoplasiche è comunque inferiore a 5 giorni. Non tutti i centri però sono in grado di gestire autonomamente le prenotazioni.

L'organizzazione degli esami quali TC, RMN e PET è risultata abbastanza soddisfacente e omogenea. Qualora gli esami non siano eseguibili presso la struttura, vi sono accordi con enti esterni che permettono una gestione efficiente e rapida del paziente. In particolare si è notata una generalizzata riduzione dei tempi di attesa per la PET rispetto al passato, dovuto all'aumento del numero dei centri che offrono tale esame e a una migliore appropriatezza.

In alcuni centri è emersa una maggiore difficoltà nella richiesta di alcuni esami quali TC e RMN, che non dovrebbe basarsi sulla "contrattazione" tra medico richiedente e radiologo, ma su specifici parametri a seconda della patologia in esame. Il consulto con il medico nucleare, prima di richiedere una PET, esame costoso e relativamente nuovo, è consigliato per valutare l'appropriatezza prescrittiva e diagnostica, onde evitare un importante spreco di risorse.

Inoltre è stata ribadita l'appropriatezza prescrittiva per ogni patologia, già definita nei precedenti documenti della Rete Oncologica.

TUMORE DELL'OVAIO:

Ecografia transvaginale/addominale +TC torace-addome: esami principali

RMN pelvi: problem solving nel caso i due esami precedenti non siano stati dirimenti

TUMORE DEL CORPO DELL'UTERO:

Esame principale: ecografia transvaginale

Esame di supporto: RMN in caso di dubbi o difficoltà alla stadiazione clinica ed ecografica

TUMORE DEL COLLO DELL'UTERO:

RMN pelvi +TC torace: esami principali

PET: valutazione dei linfonodi a distanza. Nelle pazienti candidate a radioterapia e nelle pazienti con RMN e TC dubbie o non dirimenti

E' inoltre emerso che, per monitorare lo stato evolutivo della patologia neoplastica, è fondamentale che il centro che esegue l'esame sia sempre lo stesso. Nel caso della PET, l'esecuzione dell'esame in diversi centri rende difficile un confronto oggettivo dello stato evolutivo della patologia, quindi sarebbe più indicato indirizzare la paziente sempre nello stesso centro. Per quanto riguarda l'esame TC e RMN, qualora non sia possibile l'esecuzione in serie nello stesso centro, sarebbe almeno indicato fornire sempre il CD dell'esame, così da facilitare il confronto delle immagini durante la refertazione successiva.

Un ulteriore punto emerso durante la discussione ha evidenziato come la partecipazione del radiologo dedicato alle riunioni GIC dei tumori ginecologici sia spesso bassa nella maggior parte dei centri. In altri casi, invece, la presenza è legata a un'esplicita chiamata telefonica qualora sia richiesta la sua consulenza. Al termine della discussione si è ribadita l'importanza dell'apporto di un radiologo dedicato, la cui partecipazione al GIC non dovrebbe essere saltuaria ma costante. Nel caso in cui il radiologo appartenga ad un ente terzo, dovrebbe comunque far parte degli operatori del GIC e mantenere un rapporto diretto e costante con la restante equipe medico-chirurgica.

Infine è stato discusso il ruolo della radiologia interventistica in campo gineco-oncologico. Questa è presente solo in alcuni centri, quali, a Torino, Città della salute, ospedale Mauriziano e ospedale Giovanni Bosco, poi ospedale di Alessandria, Cuneo e Novara. Si è sottolineato il ruolo terapeutico

della radiologia interventistica nel campo gineco-oncologico e si è evidenziata una buona rete di collaborazione tra le strutture sovraccitate e i centri che vi afferiscono, rilevando come in questo ambito sia relativamente poco frequente il ricorso a procedure d'urgenza. Procedure diagnostiche come biopsie eco-guidate e TC-guidate sono invece disponibili presso praticamente tutti i centri.

Al termine della discussione sono stati presentati i risultati dello studio: "Valutazione del ruolo dei biomarcatori nella definizione preoperatoria della massa annessiale". Lo studio ha interessato la Città della Salute e l'ospedale Mauriziano nell'arco di due anni. L'obiettivo dello studio è stato quello di definire il ruolo dei biomarcatori, in particolare he4 e algoritmo ROMA, e quello dell'ecografia nel percorso diagnostico preoperatorio delle masse annessiali.

Lo studio ha arruolato tutte le pazienti afferenti a questi centri con diagnosi clinica di massa annessiale. Le pazienti con le seguenti caratteristiche sono state escluse: trattate per patologie maligne, sottoposte a chemioterapia, con precedente chirurgia per massa annessiale o Ca in situ della cervice, sottoposte a salpingo-ooforectomia monolaterale o gravide.

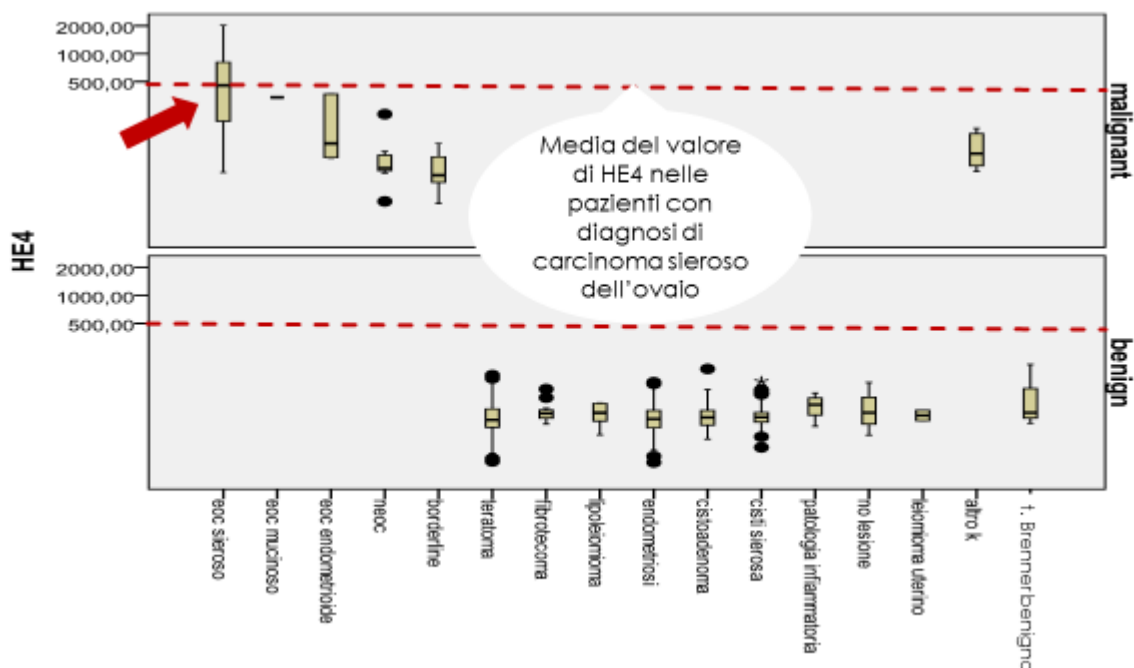
Tutte sono state sottoposte a ecografia transvaginale, refertata secondo i criteri IOTA e applicando le "Simple Rules". Le "Simple Rules" hanno permesso di catalogare le masse annessiali in benigne, maligne o incerte, qualora fossero presenti contemporaneamente criteri di benignità e di malignità o qualora nessun criterio fosse applicabile.

CRITERI DI BENIGNITA'		CRITERI DI MALIGNITA'	
B1	Cisti uniloculare semplice	M1	Massa solida con margini irregolari
B2	Presenza di componenti solide con diametro massimo < 7 mm	M2	Presenza di ascite
B3	Presenza di coni d'ombra posteriori	M3	Presenza di almeno 4 papille
B4	Massa multiloculare con diametro massimo < 100 mm	M4	Massa multiloculare-solida con diametro \geq 100 mm
B5	Vascularizzazione assente (color score = 1)	M5	Vascularizzazione abbondante (color score = 4)

Simple Rules

Quindi sono stati dosati i marcatori CA 125, HE4 ed è stato calcolato l'algoritmo ROMA. Infine tutte le pazienti dello studio sono state sottoposte a intervento chirurgico e a esame istologico.

Sono state arruolate 391 donne, 170 in menopausa e 221 in pre-menopausa. Il 91,5% delle pazienti in pre-menopausa e il 63% delle pazienti in menopausa sono risultate affette da patologia benigna, le restanti hanno ricevuto diagnosi di patologia tumorale ovarica maligna o borderline o di patologia tumorale metastatica.

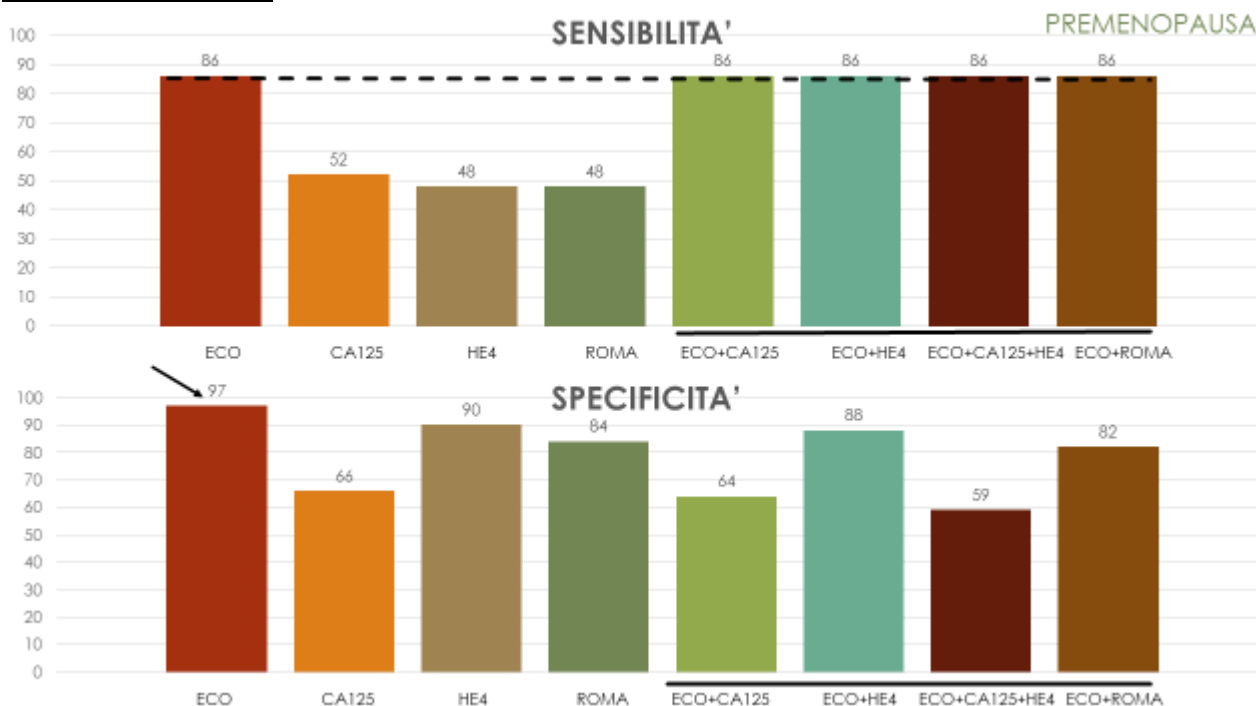


Rappresentazione grafica in scala logaritmica del range di valori di HE4 ritrovati nel campione analizzato

L'HE4 è specifico per i tumori epiteliali dell'ovaio, in particolare per l'istotipo sieroso, a differenza del CA125 che si ritrova elevato in molte patologie benigne: endometriosi e patologia infiammatoria pelvica. Poiché queste patologie sono tipiche dell'età fertile, in questo gruppo troveremo molti falsi positivi per il CA125.

I cut-off utilizzati sono stati per la premenopausa: CUT-OFF ROMA=11,4%; CUT-OFF HE4=70 pmol/l; CUT-OFF CA125 = 35 U/ml. Per la menopausa: CUT-OFF ROMA=29,9%; CUT-OFF HE4=140 pmol/l; CUT-OFF CA125 = 35 U/ml. Per entrambi i gruppi: ECOGRAFIA → IOTA, SIMPLE RULES (B/M/I), in caso di massa incerta è stato richiesto il parere di un ecografista esperto. Per capire quale fosse l'approccio diagnostico migliore sono stati creati 4 modelli combinati in parallelo e sono stati confrontati con le singole metodiche.

PREMENOPAUSA

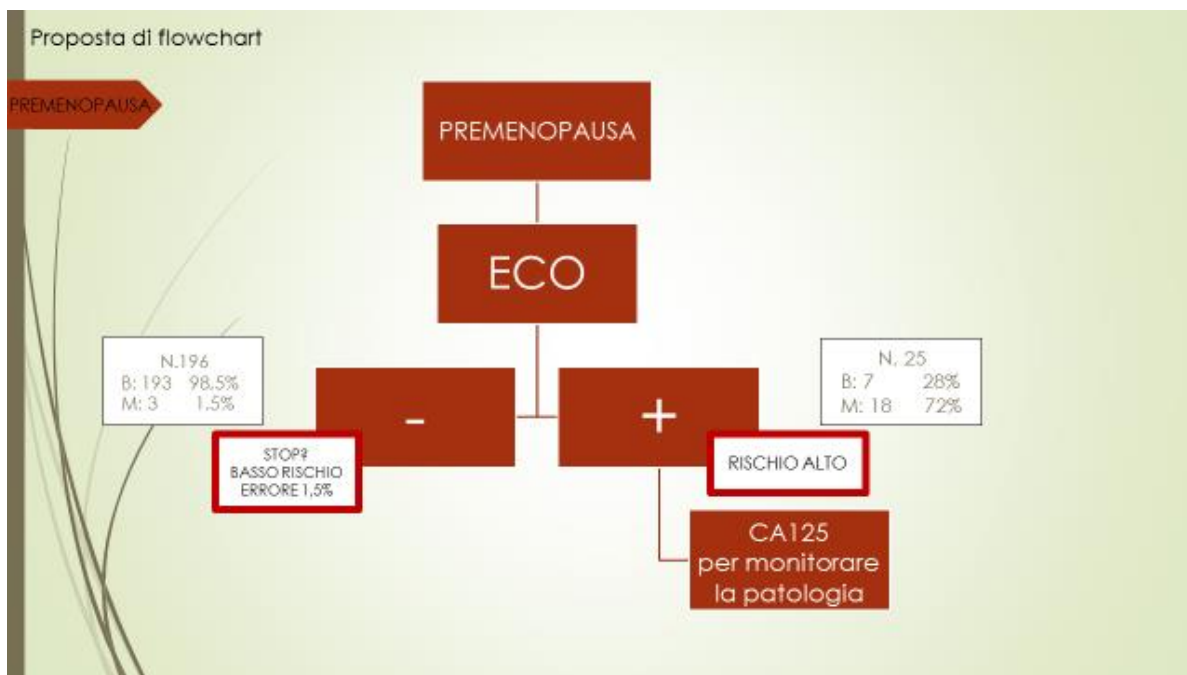


PREMENOPAUSA					
ECO -	CA 125 -	HE4 -	N. 121 B: 118 M: 3	97,5% 2,5%	(2 BOT, NEOT)
ECO -	CA 125 +	HE4 -	N. 57 B: 57 M: 0	100%	
ECO -	CA 125 +	HE4 +	N. 8 B: 8 M: 0	100%	
ECO -	CA 125 -	HE4 +	N. 10 B: 10 M: 0	100%	
ECO +	CA 125 -	HE4 -	N. 10 B: 3 M: 7	30%	(leiomioma uter, teratoma, cistoadenom mucin) 70%
ECO +	CA 125 -	HE4 +	N. 0 B: 0 M: 0	-	
ECO +	CA 125 +	HE4 -	N. 3 B: 2 M: 1	66,7% 33,3%	(EOP)
ECO +	CA 125 +	HE4 +	N. 12 B: 2 M: 10	16,7% 83,3%	

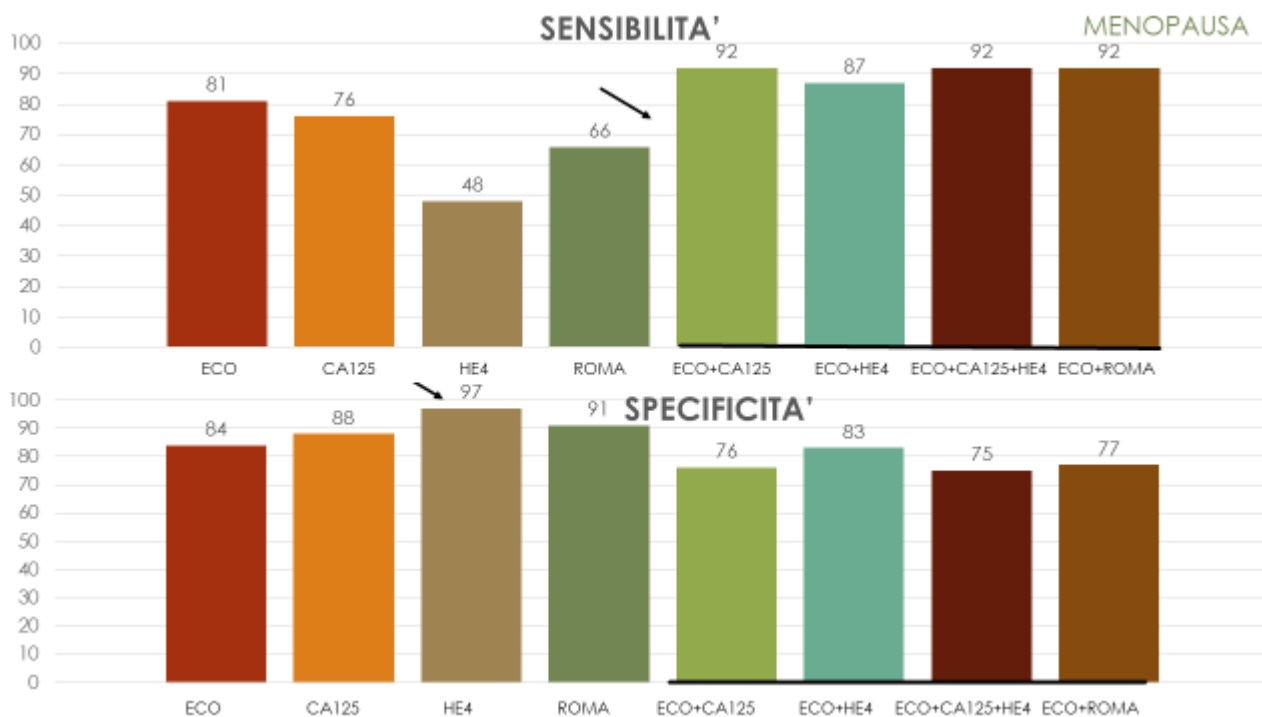
87%
ENDOMETRIO
SI

In età fertile l'ecografia ha la sensibilità e la specificità maggiore. Il ruolo dei biomarcatori è marginale e dovrebbe essere abbandonato durante la fase diagnostica. Il CA125 ha un ruolo durante il monitoraggio della terapia e del follow-up e pertanto dovrebbe essere misurato nelle donne con massa annessiale categorizzata come maligna dall'ecografia.

Dai dati analizzati è stato possibile realizzare una proposta di flowchart per la gestione della paziente in premenopausa con diagnosi clinica di massa annessiale.



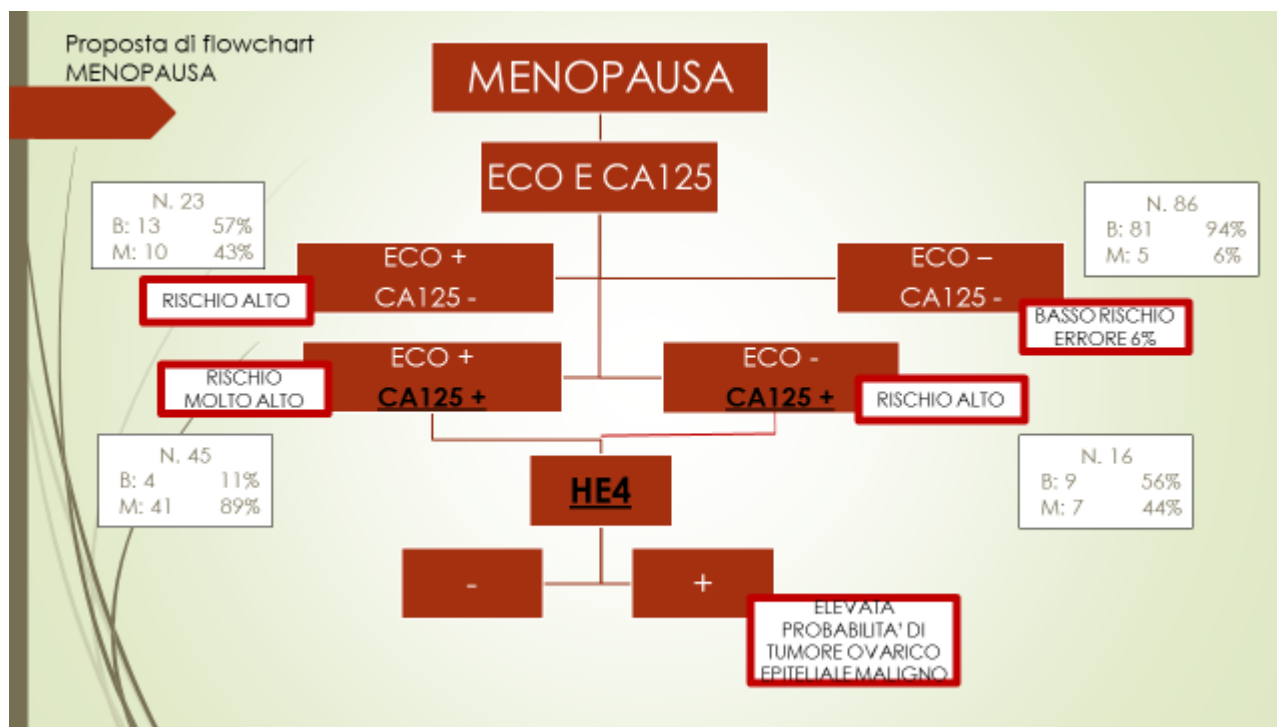
MENOPAUSA



MENOPAUSA			N	B	M	%	
ECO -	CA 125 -	HE4 -	85	80	5	94%	
ECO -	CA 125 +	HE4 -	12	9	3	75%	
ECO -	CA 125 +	HE4 +	4	0	4	-	
ECO -	CA 125 -	HE4 +	1	1	0	100%	
ECO +	CA 125 -	HE4 -	22	12	10	55%	(6 FIBROMI/FIBROTECOMI)
ECO +	CA 125 -	HE4 +	1	1	0	100%	
ECO +	CA 125 +	HE4 -	18	3	15	16,7%	
ECO +	CA 125 +	HE4 +	27	1	26	3,7%	(24 EOT, 1 MTS INTESTINALE, 1 NEOT)

In epoca menopausale la sensibilità maggiore risulta essere l'ecografia con l'aggiunta del CA125, mentre la specificità è maggiore con il solo HE4.

Da questi dati è stata proposta la seguente flow chart.



Prendendo spunto dallo studio, è stato proposto di rendere di routine il dosaggio del marcatore HE4 su tutto il territorio piemontese. La proposta, ancora in vaglio dalla regione Piemonte, consterebbe di un modulo in cui sono richiesti specifici dati ecografici. L'obiettivo di tale modulo è quindi effettuare il dosaggio del nuovo marcatore solo nelle pazienti in cui sia certa la presenza di una massa annessiale e questa sia stata valutata secondo specifici criteri ecografici. Tramite questo processo quindi si sottolinea l'importanza dell'ecografia transvaginale come esame dirimente e si rende necessaria la diffusione di una terminologia ecografica precisa e univoca (vedi di seguito). Inoltre tale procedura permetterà un'ulteriore raccolta dati e una valutazione successiva.

Si allegano:

1. modulo che deve accompagnare la richiesta di dosaggio HE 4
2. lettera inviata dal Laboratorio Analisi "Baldi Riberi" della AOU "Città della Salute e della Scienza" ai Direttori di SC

Sarà cura della segreteria alcuni giorni prima del prossimo incontro, previsto in data **07 maggio 2015**, **inviare una comunicazione con conferma del luogo e dell'OdG.**