

■ DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE TUMEFAZIONI ANNESSIALI

Maurizio Silvestri

UOC Ostetricia e Ginecologia, PO Spoleto (PG)

Nei paesi occidentali si stima che una donna abbia dal 5 al 10 % di probabilità di essere sottoposta a un trattamento chirurgico per una tumefazione annessiale e, nel 13-21% dei casi, tale tumefazione risulterà maligna all'esame istologico [1]. Il rischio complessivo di morte per carcinoma ovarico è pari all'1,42 % [2].

Di fronte a una tumefazione annessiale dobbiamo chiederci prima di tutto se è funzionale o meno. Le tumefazioni funzionali, infatti, di solito regrediscono spontaneamente entro tre cicli mestruali [3], mentre le altre necessitano d'intervento chirurgico.

Per le tumefazioni non funzionali è importante avere a disposizione indagini che possano orientarci verso una diagnosi di probabile benignità o malignità: quelle benigne possono essere trattate in centri di chirurgia ginecologica con provata esperienza in chirurgia laparoscopica mentre, se dovessimo sospettarne la malignità, la paziente deve essere inviata in un centro di ginecologia oncologica. Queste ultime pazienti, se operate in centri di riferimento oncologico da chirurghi ginecologi con competenze oncologiche, avranno una migliore prognosi per quanto riguarda la morbilità e la mortalità e un aumento dell'intervallo libero da malattia (Consensus statement NIH 1994).

Nelle donne asintomatiche contrarie all'intervento e portatrici di una tumefazione annessiale non funzionale, senza dati di laboratorio sospetti e con reperto ecografico di benignità, può anche essere proposto un approccio conservativo con controlli clinici, laboratoristici ed ecografici periodici.

L'anamnesi, l'obiettività clinica, la diagnostica per immagini e gli esami di laboratorio aiuteranno lo specialista a orientarsi nella diagnosi.

■ Anamnesi

Nella storia personale della paziente va ricercata la presenza di carcinoma della mammella o del colon e nei parenti di I grado la presenza di carcinoma della mammella, del colon oppure dell'ovaio.

Nelle donne con anamnesi familiare e/o personale positiva sospetteremo la mutazione del gene BRCA 1 o 2, che può associarsi alla sindrome HBOC (Hereditary Breast/Ovarian Cancer). Soggetti con mutazioni del gene BRCA 1 hanno un aumento del rischio del 65-85% di sviluppare un cancro mammario e del 39-46% per il cancro ovarico; in caso di mutazione del BRCA 2, invece, l'aumento del rischio sarà del 45-85% per il cancro mammario e del 10-27% per il cancro ovarico [4, 5].

Importante è anche l'età e lo stato menopausale: solo il 13% dei carcinomi ovarici si verifica in donne con meno di 45 anni [6, 7], mentre una tumefazione ovarica in postmenopausa è maligna nel 45% dei casi [8].

La visita ginecologica bimanuale permette la diagnosi di tumefazioni annessiali di diametro inferiore a 5 cm soltanto nel 35-43% dei casi [9, 10] e, se apprezzate, bisognerà valutarne la consistenza, la regolarità dei margini e la fissità alle strutture adiacenti. Vanno, inoltre, ricercati i segni di ascite, la presenza di piastrone omentale e di adenopatie nelle stazioni linfonodali esplorabili.

■ Diagnostica per immagini

◆ Ecografia

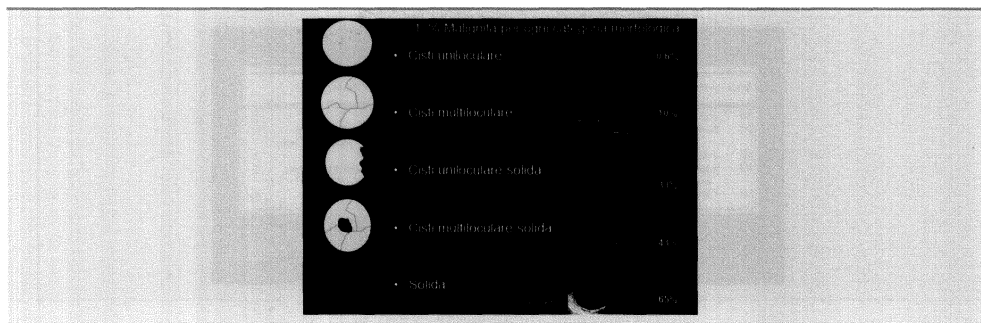
L'ecografia transvaginale è l'esame principale nel programma diagnostico delle lesioni espansive giudicate incoerenti con la normale fisiologia dell'ovaio.

Lo IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) ha standardizzato la metodologia di studio consigliando i parametri ultrasonografici da rilevare, uniformandone così la terminologia.

Dopo avere stabilito l'origine (ovarica, tubarica o extra-annessiale), il numero, la mono o bilateralità, dobbiamo descrivere se il tessuto ovarico che le circonda è normale (segno di non invasività della lesione) [11].

Dei parametri morfologici (**Figura 1**) si riporterà la natura del contenuto (liquido o solido), la regolarità della parete interna e dei contorni esterni, il numero delle concamerazioni, la presenza di setti (completi e incompleti), di parti solide e di papille, cioè di proiezioni solide interne della parete di altezza ≥ 3 mm. La presenza di papille aumenta il rischio di malignità; se presenti, occorre definirne il numero e la distribuzione, misurarne la base e l'altezza e analizzarne la vascolarizzazione.

Figura 1. Rischio di malignità associato alla descrizione morfologica

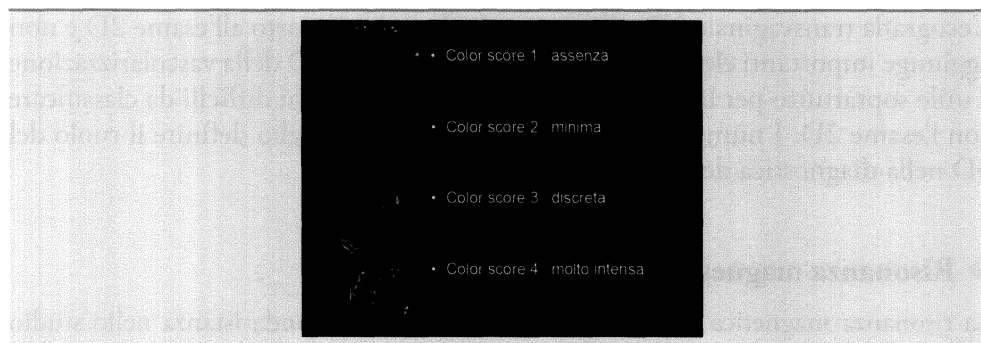


Fonte: per gentile concessione Università Cattolica, Roma.

Va riportata la presenza di liquido nel Douglas oppure di ascite.

Le neoplasie presentano di solito una ricca e irregolare vascolarizzazione, la cui valutazione soggettiva (semiquantitativa con analisi color e power doppler a livello di papille, setti, parete e componenti solide) determina il color score (punteggio da 1 a 4 a seconda se il flusso è assente, minimo, moderato o massivo) (**Figura 2**), che rafforza l'ipotesi diagnostica già formulata con la scala dei grigi [3].

Figura 2. Color score



Fonte: per gentile concessione Università Cattolica, Roma.

Altro aspetto da valutare è la presenza o meno di un cono d'ombra come nelle cisti dermoidi.

Lo studio dei suddetti parametri ecografici consente a un operatore esperto di formulare una diagnosi di benignità o malignità ecografica con un'accuratezza del 90% [3].

Lo IOTA propone di utilizzare delle *simple rules* per classificare ecograficamente la tumefazione annessiale benigna o maligna. Queste (**Figura 3**) si basano sul riconoscimento di 5 caratteristiche ecografiche predittive di malignità (aspetti M) e 5 di benignità (aspetti B).

Figura 3. Simple rules

Rules for predicting a malignant tumor (M-rules)		Rules for predicting a benign tumor (B-rules)	
M1	Irregular solid tumor	B1	Unilocular
M2	Presence of ascites	B2	Presence of solid components where the largest solid component has a largest diameter < 7 mm
M3	At least four papillary structures	B3	Presence of acoustic shadows
M4	Irregular multilocular solid tumor with largest diameter ≥ 100 mm	B4	Smooth multilocular tumor with largest diameter < 100 mm
M5	Very strong blood flow (color score 4)	B5	No blood flow (color score 1)

Ultrasound Obstet Gynecol 2008

Fonte: per gentile concessione Università Cattolica, Roma.

La presenza di una o più caratteristiche M senza le B la farà classificare **maligna**; se invece sono presenti una o più caratteristiche B senza le M la tumefazione sarà classificata come **benigna**.

In presenza di caratteristiche sia M che B non potranno applicarsi le *simple rules* e questa analisi sarà inconcludente.

◆ Ecografia tridimensionale

L'ecografia transvaginale 3D, allo stato attuale, è di supporto all'esame 2D e non aggiunge importanti elementi per la diagnosi. L'analisi 3D della vascolarizzazione è utile soprattutto per la valutazione di quelle tumefazioni difficili da classificare con l'esame 2D. I numerosi studi in corso potranno meglio definire il ruolo del 3D nella diagnostica delle tumefazioni annessiali.

◆ Risonanza magnetica

La risonanza magnetica (RM) rappresenta l'esame di seconda istanza nello studio delle tumefazioni annessiali fornendoci ulteriori informazioni rispetto all'esame ecografico: criteri morfologici, intensità di segnale delle varie componenti (solide, contenuto sieroso o ematico), comportamento dopo somministrazione di gadolinio.

La RM rappresenta, inoltre, l'esame più appropriato per determinare la sede di origine di una tumefazione annessiale [12].

◆ Tomografia assiale computerizzata

La TAC di addome e pelvi con mezzo di contrasto è la modalità di scelta per studiarne l'estensione extra-ovarica poiché consente l'identificazione delle masse pelviche, di eventuali linfadenopatie, di depositi peritoneali e pelvici.

Il mezzo di contrasto è necessario per una distinzione più accurata tra parete intestinale e altre strutture addominopelviche. Inoltre la TAC, rispetto alle altre metodiche d'imaging, consente di individuare in maniera più accurata le calcificazioni intralesionali, molto caratteristiche di alcuni istotipi tumorali dell'ovaio [12].

◆ Tomografia a emissione di positroni

La PET è utile per il monitoraggio della terapia e l'eventuale ripresa dalla malattia. Il suo ruolo per orientare lo specialista verso una diagnosi di sospetta malignità è limitato dall'alto numero di falsi positivi (iperfissazione del radiofarmaco a carico di lesioni come cistoadenomi, endometriomi e fibromi) [13, 14].

■ Esami di laboratorio

Non esistono marker biochimici specifici per le tumefazioni annessiali; quelli a disposizione aiutano il medico al momento della diagnosi ma, soprattutto, nel follow-up dopo il trattamento di alcuni tumori ovarici maligni.

Nel sospetto di un tumore a cellule germinali si doseranno beta-hCG e alfa-fetoproteina, nei tumori stromali androgeni ed estrogeni.

Il CA-125 è superiore a 35 U/ml nel 90% dei tumori epiteliali ovarici non mucinosi in stato avanzato, nel 50% degli stessi allo stadio I [15], ma anche in caso di altre neoplasie (fegato, pancreas, endometrio) oppure di patologie benigne ginecologiche (endometriosi, PID, fibromi uterini).

Donne sane possono avere livelli elevati di CA-125 nelle differenti fasi del ciclo mestruale, in gravidanza oppure dopo isterectomia.

Questo marker ha minore valore predittivo nelle donne in età fertile. Il CA-125 superiore a 65 U/ml si associa a una patologia maligna dell'ovaio nel 49% dei casi quando è riscontrato in premenopausa e nel 98% quando è riscontrato in postmenopausa [16].

L'HE4 (Human Epididymis Protein 4: v.n. 0-150 pmoli/l) è un marker di malignità delle masse ovariche migliore del CA-125: la specificità è del 92% e la sensibilità del 72,9% [17].

CA-125 e HE4 raggiungono insieme una specificità del 95% e una sensibilità del 76,4% soprattutto se, per calcolare il rischio di malignità, viene applicato l'algoritmo ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), i cui valori prevedono in **premenopausa** ROMA $\geq 13,1\%$: alto rischio di trovare un tumore ovarico epiteliale; ROMA $< 13,1\%$: basso rischio di trovare un tumore ovarico epiteliale. In **postmenopausa** ROMA $\geq 27,7\%$: alto rischio di trovare un tumore ovarico epiteliale; ROMA $< 27,7\%$: basso rischio di trovare un tumore ovarico epiteliale.

◆ Criticità nella diagnostica ecografica delle tumefazioni annessiali

Occorre ribadire che l'esame ecografico non permette di porre diagnosi di benignità oppure di malignità delle tumefazioni annessiali.

Le criticità sono dovute principalmente a: **utilizzo di apparecchi inadeguati, errata metodologia nella conduzione dell'esame, scarsa esperienza dell'operatore.**

L'esperienza dell'operatore si ottiene dalla pratica quotidiana, dal confronto con altri colleghi e dalle conoscenze acquisite durante gli studi universitari e la frequenza di corsi specifici. L'operatore deve continuamente aggiornarsi.

In Italia la qualità dell'esperienza dell'operatore è di solito lasciata alla sua autovalutazione; pertanto, bisogna avere buon senso e, se si ritiene di non essere in grado di porre una corretta diagnosi, inviare la paziente in centri di riconosciuta esperienza.

Con l'applicazione di linee guida specifiche si può condurre l'esame con una metodologia standardizzata che indica quali sono i parametri ecografici da rilevare e ne uniforma la terminologia.

La buona qualità dell'ecografia è condizionata dalla configurazione dell'apparecchio (sonde, unità centrale, software in dotazione, stampanti) e da come viene utilizzato.

L'ecografista deve conoscere i principi base della fisica degli ultrasuoni, sapere come ottimizzare l'immagine (fuochi, guadagni, frequenze, luminosità ecc.) e avere una buona conoscenza del software e delle potenzialità diagnostiche dell'apparecchio.

Alla base della qualità dell'esame ecografico c'è anche la manualità dell'operatore, necessaria per ottenere scansioni utili a risolvere particolari problemi diagnostici.

◆ Referto

I referti devono riportare le generalità della paziente, i dati anamnestici essenziali, eventuali fattori di rischio specifici, i fattori limitanti l'accuratezza dell'esame, il tipo di apparecchio usato, i parametri rilevati e le conclusioni diagnostiche; devono recare infine la data, il luogo di esecuzione dell'esame e la firma con il timbro dell'operatore.

■ Documentazione fotografica

La documentazione fotografica può supportare la diagnosi ecografica anche se, contrariamente a quanto avviene per l'imaging radiografico, l'imaging ecografico

ha una minore efficacia documentale. L'ecografia è un esame dinamico operatorio-dipendente e le immagini sono ottenute utilizzando piani di scansione praticamente infiniti e non sempre standardizzati. Tuttavia, anche se l'ecografista *può far vedere ciò che vuole*, è utile allegare al referto immagini significative e di buona qualità.

Raccomandazioni

1. Se si ritiene che la tumefazione annessiale sia funzionale va indicato nel referto quando eseguire un controllo e che, se la tumefazione dovesse persistere, se ne consiglia la rimozione.
2. Con una diagnosi di tumefazione annessiale non funzionale, ma tale da permettere di condividere con la paziente un approccio conservativo, è prudente avere il consenso della stessa a questa condotta. È necessario, inoltre, riportare nel referto quando effettuare i successivi eventuali controlli clinici, laboratoristici e di diagnostica per immagini.
3. In caso di sospetta malignità è utile riportare nel referto il consiglio di effettuare il trattamento in centri di riferimento oncologico.

◆ Riferimenti bibliografici

- [1] NIH Consensus Development Panel of Ovarian Cancer. *NIH consensus conference. Ovarian Cancer: screening, treatment, and follow-up*. JAMA 1995;273:491-7.
- [2] Ries LA, Melbert D, Krapcho M *et al.* (eds.). *SEER cancer statistics review, 1975-2004*. National Cancer Institute, Bethesda, Md.
- [3] Valentin L. *Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004;18:71-89.
- [4] Steikampf MO, Hammoud Kr, Blackwell RE. *Hormonal treatment of functional ovarian cysts: a randomized, prospective study*. Fertil Steril 1990;54:775-7.
- [5] King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. *Breast and ovarian cancer risk due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2*. Science 2003;302:643-6.
- [6] National Health and Medical Research Council. *Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer. Prepared by the Australian Cancer Network and the national Cancer centre (incorporating the Ovarian Cancer Program). Funded by the Department of Health and Ageing. A national health priority initiative. Australian government*. National Health and Medical Research Council 2004:205.
- [7] Carter J. *An update on ovarian cancer screening*. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1994;34:169-74.
- [8] Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr *et al.* *Relative frequency of primary ovarian neoplasm: a 10-years review*. Obstet Gynecol 1989;74:921-6.
- [9] Andolf E, Jorgensen C. *Cystic lesions in elderly women, diagnosed by ultrasound*. Br J Obstet Gynaecol. 1989;96:1076-9.
- [10] Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP. *Accuracy of the pelvic examination in detecting adnexal masses*. Obstet Gynecol 2000;96:593-8.
- [11] Hillaby K, Aslam N, Salim R, Lawrence A, Raju KS, Jurkovic D. *The value of detection of normal*

ovarian tissue (the 'ovarian crescent sign') in the differential diagnosis of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:63-7.

- [12] Gu P, Pan LL *et al.* CA125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009;71:164-74.
- [13] Nam EJ, Yun MJ *et al.* Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol* 2010;116:389-94.
- [14] Kitajima K, Murakami K *et al.* Present and future of FDG-PET/CT in ovarian cancer. *Ann Nucl Med* 2011;25:155-64.
- [15] Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumor- associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4:1-12.
- [16] Malkasian GD Jr, Knapp RC, Lavin PT *et al.* Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal patient with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:341-6.
- [17] Moore RG *et al.* The use of multiple novel multiple biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108(2):402-8.