

Livello sierico del CA125 prima dello sviluppo del cancro dell'ovaio

H. KOBAYASHI¹, H. OOI¹, Y. YAMADA¹, M. SAKATA¹, R. KAWAGUCHI¹,
S. KANAYAMA¹, K. SUMIMOTO², T. TERAO²

SERUM CA125 LEVEL BEFORE THE DEVELOPMENT OF OVARIAN CANCER

H. Kobayashi, H. Ooi, Y. Yamada, M. Sakata, R. Kawaguchi,
S. Kanayama, K. Sumimoto, T. Terao

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University,
Shijo-cho, Kashihara, Nara, Japan

² Members of the Shizuoka Cohort Study on Ovarian Cancer
Screening, Shizuoka, Japan

Int. J. of Gynecol. and Obstet. 99: 95-99, 2007
0020-7292/\$ - see front matter

© 2007 International Federation of Gynecology and Obstetrics



RIASSUNTO

Background: Poco si conosce della storia naturale del cancro dell'ovaio, riguardo alla modificazione del livello sierico del CA125.

Metodi: Il Shizuoka Cohort Study on Ovarian Cancer Screening (SCSOCS) Trial contiene circa 100.000 dati sul marker tumorale sierico CA125, ottenuti prospetticamente in oltre 70.000 donne. Abbiamo rivisto le cartelle cliniche e raccolto i campioni di siero da 2 mesi a 9,4 anni prima dell'intervento chirurgico.

Risultati: In 596 (95%) delle 419 pazienti con cancro dell'ovaio, un campione di sangue era disponibile prima (in media, 4,1 anni) della diagnosi della neoplasia. Le modificazioni del livello del CA125 prima della diagnosi del tumore potevano essere chiaramente divise in due gruppi, a seconda della lunghezza dei seguenti intervalli: nel 47% (107/228) delle pazienti con cancro dell'ovaio di tipo non-sieroso, questi si sviluppano secondariamente a livelli lievemente elevati del CA125 (>35 U/mL, ma <65 U/mL), con un intervallo medio di 3,8 anni. D'altro canto, nel 75% (126/168) delle pazienti con cancri dell'ovaio di tipo sieroso, il tumore sembra svilupparsi improvvisamente da un livello di CA125 normale (<35 U/mL), con un intervallo medio di 1,4 anni ($P = 0,011$).

Conclusioni: Un livello lievemente elevato di CA125 è tipicamente presente molti anni prima della diagnosi della neoplasia, specialmente nelle pazienti con cancro dell'ovaio di tipo non-sieroso, mentre il cancro di tipo sieroso può mostrare una rapida progressione, forse attraverso una carcinogenesi de novo.

Introduzione

La storia naturale dello sviluppo del cancro dell'ovaio non è nota. Rimane anche non determinato se i cancri dell'ovaio si sviluppino da tumori benigni o borderline maligni oppure originino *de novo* dall'epitelio superficiale dell'organo. Notevole interesse ha suscitato la prospettiva della identificazione precoce del cancro dell'ovaio, sia nella popolazione generale che in quelle ad alto rischio, mediante lo screening di donne

asintomatiche (1). Nell'ultimo decennio, le strategie di screening che utilizzano il marcatore sierico CA125 (*Carcinogenic Antigen 125*) e l'ecografia transvaginale sono state perfezionate, e dati incoraggianti sono emersi per quanto concerne l'influenza dello screening sulla sopravvivenza in questo tipo di tumore (1). Esplorazione rettovaginale, ecografia, e determinazione del livello sierico di CA125 sono tre modalità attualmente usate nello screening del cancro dell'ovaio, sebbene al riguardo non tutte le linee-guida raccomandino lo screening nella popolazione generale (2). Altri lavori hanno riportato che il più efficace metodo di screening del cancro dell'ovaio è l'ecografia transvaginale (3). Attualmente, tuttavia, lo screening del cancro

dell'ovaio nella popolazione generale per mezzo dell'ecografia, come pure del test ematico del CA125, è una tecnica sperimentale (4). Sviluppi nella individuazione precoce del cancro dell'ovaio stanno emergendo, e includono test ematici che potrebbero portare a identificare neoplasie asintomatiche allo stadio iniziale (5).

Il cancro dell'ovaio si accompagna praticamente sempre ad aumento del livello sierico del CA125. Sebbene la prevalenza del CA125 nelle pazienti con cancro dell'ovaio confermato sia stata accertata, scarse sono le nostre conoscenze sulla storia naturale delle pazienti, per quanto riguarda la variazione del livello di questo marker, prima che la neoplasia venga diagnosticata.

Per conoscere quando, prima della diagnosi di cancro dell'ovaio, il livello sierico del CA125 si modifica, abbiamo valutato una raccolta di campioni di sangue, messa insieme prospetticamente. Lo *Shizuoka Cohort Study on Ovarian Cancer Screening (SCSOCS) Programme* dispone di oltre 100.000 campioni di siero, raccolti nel periodo 1985-2002. Una revisione delle cartelle cliniche dell'SCSOCS ha identificato 419 donne con cancro dell'ovaio, di cui erano disponibili i campioni di siero ottenuti prima della diagnosi.

Metodi

Disegno dello studio e revisione delle cartelle cliniche

Per istituire una nuova strategia di screening del cancro dell'ovaio, lo SCSOCS Trial è stato avviato nel settembre 1985, quale parte del *Cancer Registration System* istituito nel gennaio 1982. Il trial è stato condotto in 202 ospedali della Prefettura di Shizuoka, Giappone. Le partecipanti risiedevano in 35 comuni. I casi di cancro dell'ovaio venivano accertati mediante linkage computerizzato dei dati e delle informazioni provenienti dallo *Shizuoka Cancer Registry (SCR)*. La ricerca dell'SCR copre tutta la durata del trial, a cominciare dal gennaio 1982 (cioè, 3 anni prima dell'inizio dello studio SCSOCS). Le donne che si recavano in ospedale per una visita ginecologica, incluso lo screening del cancro, venivano invitate a partecipare al trial SCSOCS. I criteri di eleggibilità a questa parte dello SCSOCS includevano l'essere asintomatiche, avere un'età compresa tra 45 e 85 anni, ed essere residenti nella prefettura di Shizuoka. Da settembre 1985 a dicembre 2002 hanno preso parte all'indagine un totale di circa 70.000 donne. Criteri di esclusione erano: 1) una storia di ovariectomia bilaterale, e 2) un cancro diagnosticato in qualsiasi momento prima della registrazione. Le dimensioni della popolazione della Prefettura che sarebbe stata eleggibile per lo screening è di circa 850.000 persone. Ad ogni donna arruolata veni-

vano praticati un esame pelvico, la determinazione del CA125 sierico, e un'ecografia transvaginale (a volte transaddominale) eseguita da uno specialista ginecologo. Ogni partecipante compilava un questionario standard, comprendente età, parità, stato civile, uso di ormoni, storia di abitudine al fumo presente o passata, e familiarità per neoplasie.

Se l'esame ecografico era normale e il valore del CA125 ≤ 35 U/mL, non veniva svolta alcuna ulteriore azione. Le donne ritornavano ogni anno per ripetere l'ecografia (richiamo). Quelle con reperti ecografici o impressione clinica di neoplasia benigna ritornavano per una nuova esecuzione dell'ecografia ogni 3-6 mesi. Le ecografie erano praticate da un ginecologo in un ospedale regionale, e le immagini inviate per una appropriata valutazione medica. Le donne con reperti ecografici anormali (impressione clinica di neoplasia maligna) e/o valori di CA125 aumentati (≥ 35 U/mL) erano avviate a una ulteriore appropriata valutazione medica e a visita chirurgica da parte di un oncologo ginecologo. Prima dell'intervento, esse venivano sottoposte a un'altra ecografia per confermare i reperti. Quando i livelli del CA125 erano al di sopra della soglia e l'ecografia pelvica era negativa, le donne erano invitate per un nuovo screening dopo circa 6 mesi (richiamo precoce). Se livelli del CA125 ed ecografia erano considerati normali, l'intervallo per i successivi re-screening (richiamo di routine) era di 1 anno, per cui le donne venivano reinvitate a distanza di un anno (3°, 4° o 5° re-screening). I ricercatori responsabili della determinazione dei livelli del CA125 erano a conoscenza delle condizioni cliniche delle partecipanti. Tutte le donne del gruppo di intervento, incluse quelle che in precedenza non avevano risposto, erano reinvitate ogni anno, a meno che chiedessero di non esserlo più.

Una diagnosi di malattia comprendente un cancro in una partecipante veniva controllata mediante riscontro con la cartella clinica dell'ospedale in cui tale diagnosi era stata formulata. Nell'SCSOCS si è osservato che la validità delle masse ovariche benigne e maligne era conforme a quanto registrato negli ospedali locali. I cancri indice erano definiti carcinomi epiteliali primari dell'ovaio. Le cartelle cliniche, le ecografie delle ovaie, e altre indagini radiografiche e anatomopatologiche venivano riviste dagli investigatori. La diagnosi anatomopatologica era rivista retrospettivamente da specialisti, tutti esperti anatomopatologi.

In caso di morte, la causa veniva confermata rivedendo le cartelle cliniche ospedaliere e i verbali di autopsia. Lo stato delle pazienti perse al follow-up era controllato periodicamente con il Registro dei Decessi di Shizuoka, in modo che nessun caso di morte passasse inosservato. I casi incidenti di cancro dell'ovaio che si verificavano nell'intera coorte erano identificati me-

dante linkage delle registrazioni nell'SCR. Questo registro copre l'intera popolazione di Shizuoka, e include le diagnosi di cancro dell'ovaio e la data di morte. I nuovi casi di cancro venivano generalmente registrati subito dopo la diagnosi. L'accuratezza degli ingressi in questo registro è stata documentata nel 96% dei casi.

Nel dicembre 2002, il codice venne rotto e fu eseguita una ricerca presso SCSOCS e SCR per determinare le diagnosi sia maligne che non-maligne. Questi registri comprendevano gli ingressi di tutte le pazienti ricoverate e di tutte le diagnosi di cancro, attraverso la Prefettura di Shizuoka. Le pazienti in cui, stando alle informazioni ricavate dall'anamnesi e dalle cartelle cliniche a disposizione del ricercatore, il cancro era stato diagnosticato in un qualsiasi momento prima della registrazione, erano escluse dallo studio. Per ottenere informazioni sullo stato in vita dei casi registrati, l'SCR ha usato i 3 passi seguenti: 1) collazione con il file annuale delle morti per neoplasie, 2) collazione con il file dei certificati di morte di Shizuoka, e 3) conferma dello stato in vita dei casi attraverso l'invio ai registri dei residenti degli uffici dei municipi locali.

Il protocollo era stato rivisto e approvato dal comitato di revisione istituzionale della Facoltà di Medicina dell'Università di Hamamatsu. Il consenso informato per la codifica e la conservazione dei quadri ecografici, e per la revisione delle cartelle cliniche da parte del personale competente era eliminato da questa istituzione. Per proteggere la riservatezza delle pazienti, i loro nomi e le informazioni personali esclusive non erano registrati o rilasciati. Le date del campionamento e delle analisi variavano dal 1985 al 2002.

Determinazione del CA125

I livelli del CA125 sono stati determinati nel siero con un metodo ELISA (Celector, Malvern, PA) eseguito su un immunoanalizzatore automatico (Roche Diagnostics, Tokyo). In questo sistema, nelle donne sane il limite superiore (95° percentile) del CA125 è di 35 U/mL.

Esame ecografico

L'ecografia è stata eseguita usando un approccio transvaginale (soprattutto dopo il 1990) e/o transaddominale in occasione dell'esame della prevalenza o della prima incidenza. Nel trial, lo screening era ecografico al primo esame, con richiamo per una valutazione completa in caso di sospette anomalie. L'intenzione era quella di misurare il diametro di ogni ovaio in tre piani, e di documentare la morfologia ovarica. Questa era considerata normale se l'ovaio era uniformemente ipoecogeno e a margine liscio. Le morfologie anormali erano subclassificate come cisti semplice

(unica, a parete sottile, anecogena, senza setti o proiezioni papillari) o complessa (morfologia ovarica anormale, differente da quella della cisti semplice). L'interpretazione era la seguente: 1) *ovaio normale*: diametro maggiore <4 cm, con morfologia normale, oppure ovaie non visualizzate ma senza apparenti anomalie pelviche; 2) *impressione clinica di malattia benigna*: lunghezza dell'ovaio >4 cm, con morfologia semplice; 3) *impressione clinica di malattia maligna*: lunghezza dell'ovaio >4 cm, con morfologia complessa. Il trattamento comprendente l'intervento chirurgico era a discrezione dello specialista (oncologo ginecologo).

Analisi statistica

Le variabili categoriche venivano valutate con il test del chi-quadrato. Il tempo intercorrente tra un livello di CA125 normale (<35 U/mL), leggermente elevato (≥ 35 U/mL ma <65 U/mL) o elevato (>65 U/mL) e la diagnosi di cancro dell'ovaio veniva calcolato in base alla data della misurazione del livello normale, leggermente elevato o elevato, e quella della diagnosi.

Per testare le differenze tra categorie per quanto riguarda il tempo medio tra determinazione del livello sierico e diagnosi, è stato usato il *t* di Student.

Risultati

Popolazione delle pazienti

Durante il programma SCSOCS, la diagnosi di cancro dell'ovaio è stata posta in 419 donne, di cui erano disponibili i precedenti livelli sierici del CA125. Un totale di 396 pazienti (95%) delle 419 con cancro dell'ovaio rispondevano a tutti i criteri di inclusione. Ventitré pazienti sono state escluse per inadeguatezza dei dati, segni insufficienti per una diagnosi istologica, o assenza di campione di siero prelevato prima della diagnosi. Le caratteristiche cliniche della popolazione dello studio sono presentate nella Tabella 1. Differenze significative per quanto riguarda età, parità, stato civile, uso di ormoni, storia di abitudine al fumo in atto o pregressa, e familiarità per cancro non vi sono non soltanto nel gruppo sieroso e in quello non-sieroso, ma anche nelle categorie usate per separare i valori del CA125 (normale, leggermente elevato, elevato). L'età media (\pm DS) alla diagnosi era di 56,0 \pm 8,1 (range, 45-85) anni. I primi campioni di siero disponibili di ogni paziente erano stati ottenuti in media 4,1 anni (range, 2 mesi-9,4 anni) prima della diagnosi. Delle 168 pazienti che presentavano un cancro dell'ovaio di tipo sieroso, più della metà (55%) avevano, al momento della diagnosi iniziale della neoplasia, un stadio di malattia FIGO (*Fédération Internationale de Gynécologie*

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DELLE DONNE CON CANCRO DELL'OVAIO DI TIPO SIEROSO E NON-SIEROSO.

Caratteristiche	Cancro dell'ovaio		P
	Sieroso	Non-sieroso	
No. di pazienti	168	228	
Età, anni			
Mediana	59,1	53,7	0,287
Range	45-85	45-84	
Parità			0,393
0	38 (23)	48 (21)	
1	57 (34)	78 (33)	
2	43 (26)	57 (25)	
≥3	20 (12)	23 (10)	
non nota	10 (6)	22 (10)	
Stato civile			0,149
Coniugata	143 (85)	189 (83)	
Nubile	17 (10)	25 (11)	
Non noto	8 (5)	14 (6)	
Uso di ormoni			0,176
Sì	3 (2)	7 (3)	
No	148 (88)	201 (88)	
Non noto	17 (10)	20 (9)	
Storia di fumo presente o passato			0,260
Fumatrice	8 (5)	14 (6)	
Ex-fumatrice	15 (9)	23 (10)	
Mai fumatrice	128 (76)	166 (73)	
Non nota	17 (10)	11 (5)	
Familiarità per neoplasie			0,181
Sì	5 (3)	9 (4)	
No	146 (87)	198 (87)	
Non nota	17 (10)	21 (9)	

gie et Obstétrique) III/IV; 228 pazienti che rispondevano ai criteri di inclusione nello studio presentavano un cancro dell'ovaio di tipo non-sieroso. In confronto, nella maggioranza (61%) delle pazienti la malattia era allo stadio iniziale (stadio FIGO I/II) (dati non mostrati).

La distribuzione dei valori del CA125 nelle pazienti con cancro dell'ovaio al momento della diagnosi pri-

maria, è stata confrontata con quella della coorte delle donne esenti dalla neoplasia. L'entità degli aumenti dei valori del CA125 era chiaramente in relazione con il cancro ovarico. Il database dei valori del CA125 nella coorte dei soggetti non affetti dal tumore dimostra che nelle donne in postmenopausa i valori erano leggermente più bassi del cutoff del 95° percentile (25 U/mL), rispetto a quelle in premenopausa (35 U/mL) (dati non mostrati).

Tempo intercorso tra misurazione del livello sierico del CA125 e diagnosi di cancro dell'ovaio

Gli intervalli tra riscontro di un livello di CA125 leggermente elevato e diagnosi di cancro dell'ovaio al momento dell'intervento chirurgico potevano essere divisi nettamente in due gruppi, a seconda del sottotipo istologico (Fig. 1). Alla misurazione del CA125 nel corso del trial SOCS, livelli normali sono stati riscontrati in 75 (33%) delle 228 pazienti con cancro ovarico di tipo non-sieroso, inclusi i carcinomi mucinosi ($n = 76$), endometrioide ($n = 61$), e a cellule chiare ($n = 9$) (Fig. 1, grafico superiore), e in 126 (75%) delle 168 con cancro ovarico di tipo sieroso (Fig. 1, grafico inferiore), rispettivamente. Nel corso del follow-up, 107 pazienti (47%) con cancro ovarico non-sieroso mostravano livelli leggermente elevati del CA125, contro 15 (9%) con cancro ovarico sieroso. I rimanenti 46 campioni (20%) di pazienti con cancro ovarico non-sieroso e i 27 (16%) di quelle con cancro sieroso avevano mostrato un livello aumentato improvvisamente prima dell'intervento chirurgico.

Nelle 228 pazienti con cancro dell'ovaio di tipo non-sieroso, l'intervallo tra il riscontro di un livello di CA125 leggermente elevato e la diagnosi all'atto dell'intervento chirurgico è di $3,8 \pm 1,3$ anni (media \pm DS). Al contrario, nelle 168 pazienti con cancro dell'ovaio di tipo sieroso il corrispondente valore è di $1,4 \pm 0,3$ anni ($P = 0,011$). Inoltre, l'intervallo medio tra il livello leggermente elevato e quello elevato è, nelle pazienti con cancro dell'ovaio non-sieroso e sieroso, di 1,8 e 1,1 anni, rispettivamente. Infine, gli intervalli tra il riscontro di un livello elevato e la diagnosi di cancro dell'ovaio nelle pazienti con il tipo non-sieroso ($1,4 \pm 0,4$ anni) e quello sieroso ($0,3 \pm 0,1$ anni) della neoplasia ovarica erano statisticamente differenti nei due gruppi ($P = 0,028$). La modificazione del livello del CA125 prima della diagnosi di cancro dell'ovaio potrebbe essere quindi separata chiaramente in due gruppi, secondo la lunghezza dei seguenti intervalli: nel 47% (107/228) delle pazienti con carcinomi non-sierosi, questi si sviluppano secondariamente a livelli leggermente elevati del marker, con un intervallo medio di 3,8 anni. D'altro canto, il 75% (126/168) di quelle con cancro dell'ovaio di tipo sieroso sembrano svilup-

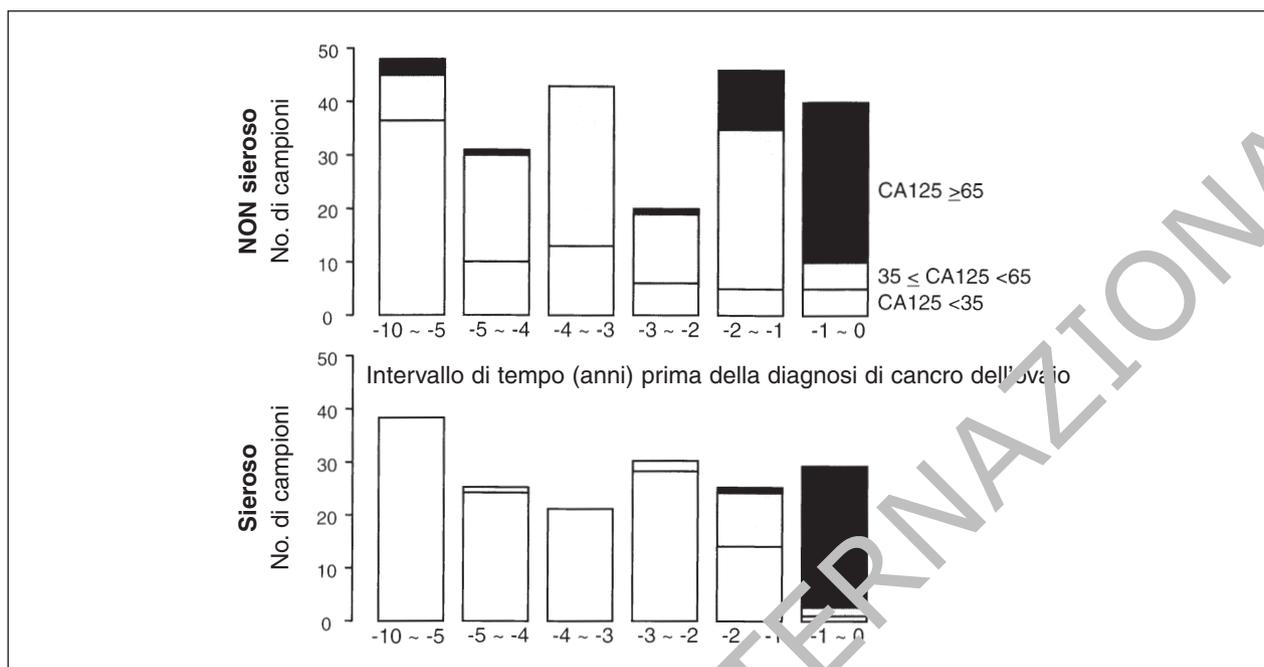


Fig. 1 - Intervallo di tempo tra la misurazione del CA125 (numero di campioni e categorie) e la diagnosi di cancro dell'ovaio in occasione dell'intervento chirurgico. Grafico superiore, cancro dell'ovaio di tipo non-sieroso (n = 228); grafico inferiore, cancro dell'ovaio di tipo sieroso (n = 168). Colonne vuote, livello di CA125 <math>< 35</math> U/mL; colonne piene, CA125 sierico ≥ 65 U/mL.

parlo improvvisamente da un livello di CA125 normale, con un intervallo medio di 1,4 anni.

Discussione

Nel presente studio, abbiamo esaminato la storia naturale del livello sierico del CA125 identificato casualmente prima dello sviluppo del cancro dell'ovaio, rilevando che l'intervallo tra il primo riconoscimento di un lieve aumento di questo parametro e la diagnosi della malattia in occasione dell'intervento chirurgico era significativamente più breve nelle pazienti con tumori di tipo sieroso, rispetto a quelle con tumori non-sierosi (1,4 vs 3,0 anni; $P = 0,011$), forse quale risultato del seguente aspetto della storia naturale della neoplasia. Questo quadro è in accordo con il dato ben noto (1) che circa la metà dei cancri dell'ovaio (prevalentemente di tipo non-sieroso) prendono origine secondariamente da preesistenti cisti di aspetto benigno o endometrioidiche, mentre la restante metà sembra svilupparsi improvvisamente da un ovaio di aspetto normale. Presi insieme, questi dati ci permettono di avanzare l'ipotesi che i cancri dell'ovaio di tipo sieroso possano mostrare una rapida progressione, rispetto a quelli di tipo non sieroso.

I reperti clinici indicano che nello sviluppo di un cancro non-sieroso dell'ovaio ci sono almeno tre fasi. La prima fase è asintomatica, e le donne non presenta-

no clinicamente masse ovariche. Nella seconda fase, quella del lieve aumento del CA125, è presente il dato di laboratorio, ma senza manifestazioni cliniche immediate. La terza fase, quella dell'aumento del CA125 a valori superiori a 65 U/mL, è contrassegnata dalla presenza di un maggiore sospetto di cancro ovarico e dalla comparsa di segni e sintomi che portano alla presentazione clinica e alla diagnosi. Ciò appare in accordo con due possibili vie di sviluppo del cancro dell'ovaio: sequenza adenoma-carcinoma per il cancro non-sieroso, e carcinogenesi *de novo* per quello sieroso.

Negli ultimi 20 anni è stato pubblicati un numero enorme di studi di coorte e di trial randomizzati riguardanti metodi di screening per l'identificazione del cancro dell'ovaio, quali l'ecografia e la determinazione del CA125, sia da sole che in combinazione (7-9). L'accresciuto vantaggio, in termini di sopravvivenza, per le pazienti in cui il cancro viene diagnosticato allo stadio iniziale indica che lo screening per identificare la malattia nella sua prima fase potrebbe influenzare la mortalità (6). Il CA125 sembrerebbe essere uno strumento assai sensibile per identificare il cancro ovarico allo stadio avanzato. Inoltre, la determinazione preoperatoria del CA125 è un metodo molto utile per distinguere le masse benigne e maligne del bacino (7). Nelle donne in postmenopausa che presentano una massa pelvica, la misurazione del CA125 può essere utile nel predire che è più probabile che si tratti di un tumore maligno, piuttosto che di una neoplasia beni-

gna, sia quando si visita la paziente che quando si deve prendere una decisione, o in entrambi questi casi (8). Tuttavia, l'identificazione del cancro dell'ovaio allo stadio I con lo screening del CA125 è più problematica, in quanto con questa tecnica viene individuato il 50% soltanto delle neoplasie ovariche. Così, una revisione sistematica di tutti gli studi pubblicati ha concluso che le evidenze non sono sufficientemente solide per sostenere l'utilità dello screening del cancro ovarico nelle donne asintomatiche (7, 9).

Recentemente è stato pubblicato che la combinazione degli spettri di massa generati dalle nuove tecnologie proteomiche, quali la ionizzazione per deassorbimento laser a superficie potenziata – tempo di fuga (SELDI-TOF, *Surface Enhanced Laser Desorption Ionisation – Time Of Flight*) e gli algoritmi informatici basati sull'intelligenza artificiale, è stata usata per scoprire un piccolo set di valori di proteine-chiave e distinguere le pazienti normali da quelle con cancro dell'ovaio (10). Il programma multicentrico SCSOCS è disegnato per valutare possibili nuovi marker biologici

in grado di identificare il cancro dell'ovaio allo stadio iniziale. Attualmente vengono compiuti tentativi di rivedere le presenti strategie di screening e di incorporarvi marker biologici più sofisticati. Il trial prospettico SCSOCS è una grande, unica risorsa che ha fornito l'occasione di prendere in esame lo sviluppo di nuovi marker biologici prima della comparsa della malattia chirurgica nelle pazienti con cancro dell'ovaio. In un prossimo futuro, l'analisi del quadro proteomico potrebbe alla fine trovare applicazione negli screening clinici, quale supplemento alla elaborazione e alla valutazione diagnostiche.

Nel presente studio, abbiamo valutato la storia naturale del cancro dell'ovaio per mezzo della misurazione del CA125 sierico. La modificazione del livello di questo marker ci permette di ipotizzare che la presenza di valori elevati del CA125 aumenti il rischio di cancro dell'ovaio di tipo non-sieroso, e che il tumore di tipo sieroso mostri invece una rapida progressione attraverso una cancerogenesi *de novo*, forse nel giro di un anno.

Bibliografia

1. MENON U, JACOBS I. *Screening for ovarian cancer*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002;16:469-82.
2. O'ROURKE J, MAHON SM. A comprehensive look at the early detection of ovarian cancer. Clin J Oncol Nurs 2003;7:41-7.
3. VAN NAGELL JR JR, GALLION HH, PAVLIK EJ, DEPRIEST PD. *Ovarian cancer screening*. Cancer 1995;76(10 Suppl):2086-91.
4. DEPRIEST PD, DESIMONE CR. *Ultrasound screening for the early detection of ovarian cancer*. J Clin Oncol 2003;21 (10 Suppl):194-9.
5. ANDERIESZ C, QUINN MA. *Screening for ovarian cancer*. Med J Aust 2003;178:655-6.
6. HORIUCHI A, ITOH K, SHIMIZU M, NAKAI I, YAMAZAKI T, KIMURA K, et al. *Toward understanding the natural history of ovarian carcinoma development: a clinicopathological approach*. Gynecol Oncol 2003;88:309-17.
7. FIELDS MM, CHEVLEN E. *Ovarian cancer screening: a look at the evidence*. Clin J Oncol Nurs 2006;10:77-81.
8. CHU CS, RUBIN SC. *Screening for ovarian cancer in the general population*. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2006;20:307-20.
9. GARNER EI. *Advances in the early detection of ovarian carcinoma*. J Reprod Med 2005;50:447-53.
10. ARDEKANI AM, LIOTTA LA, PETRICCOIN III EF. *Clinical potential of proteomics in the diagnosis of ovarian cancer*. Expert Rev Mol Diagn 2002;2:312-20.

E. Merz

ULTRASUONI IN OSTETRICA E GINECOLOGIA

NOVITÀ EDITORIALE

Indice

Principi generali

Criteri per la descrizione di una massa agli ultrasuoni

Ecografia addominale

Aree di applicazione e tecnica diagnostica

Anatomia della pelvi femminile

Modificazioni ovariche ed endometriali durante il ciclo mestruale

Malformazioni congenite del tratto genitale

Disturbi infiammatori pelvici

Masse vaginali

Masse uterine

Masse ovariche

Masse tubariche

Modificazioni secondarie associate ai tumori ginecologici

Anomalie ecografiche del medio ed alto addome

Posizionamento dei dispositivi contraccettivi intrauterini

Procedure con ago guidate dall'ecografia addominale

Ecografia addominale postoperatoria

L'ecografia nel monitoraggio della risposta al trattamento

Ecografia intraoperatoria

Aspetti tecnici ed applicazioni dell'ecografia intraoperatoria

Ecografia perineale e introitale

Valutazione del tratto urinario inferiore con l'ecografia perineale e introitale

Ecografia transvaginale

Sviluppo e ruolo attuale dell'ecografia transvaginale

Sonde ad ultrasuoni, orientamento dell'immagine e tecniche d'analisi

Anatomia della pelvi femminile nell'ecografia transvaginale

Variazioni uterine ed ovariche durante il ciclo mestruale

Cambiamenti ecografici nel ciclo stimolato ed individuazione di disturbi mestruali

Anomalie del tratto genitale

Malattia infiammatoria della pelvi

Masse vaginali

Masse uterine

Masse ovariche

Masse tubariche

Masse extragenitali

Ruolo dell'ecografia nel follow-up dei tumori ginecologici maligni

Localizzazione dello IUD (Intrauterine Device)

Sonoisterosalpingografia

Uso dell'ecografia transvaginale come guida alle procedure con ago sottile sulla pelvi

Ecografia transvaginale nello studio delle complicanze postoperatorie

Ecografia transvaginale nella valutazione della risposta terapeutica

Ecografia ginecologica nella programmazione della radioterapia per i tumori ginecologici maligni

Eco-Doppler transvaginale

(Color Doppler e Doppler pulsato) Principi di base e applicazioni pratiche dell'eco-Doppler transvaginale in ginecologia

Eco-Doppler transvaginale nella valutazione dell'infertilità e dei tumori ginecologici

Ecografia transvaginale 3D e 4D

Ecografia transvaginale 3D e 4D e sue applicazioni in ginecologia

Ecografia transrettale

Ecografia transrettale: tecniche e applicazioni diagnostiche

Ecografia transuterina

Ecografia transuterina: tecniche e applicazioni diagnostiche

Ecografia mammaria

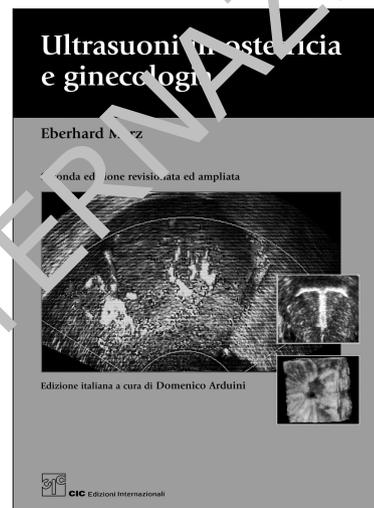
Diagnosi ecografica delle patologie mammarie

Ecografia mammaria 3D a 4D

Ecografia mammaria 3D e 4D

Appendice

Dimensioni normali degli organi e valori emodinamici nell'ecografia ginecologica



Seconda edizione
revisionata ed ampliata

Edizione italiana
a cura di Domenico Arduini

Volume cartonato
di 320 pagine
f.to cm 21x29
€ 85,00

per acquisti on line
www.gruppocic.com



CIC Edizioni Internazionali

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ LYBELLA compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA Una compressa rivestita con film contiene: clomadinone acetato 2 mg, etinilestradiolo 0,030 mg Per gli eccipienti, vedi paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Compresse rivestite con film. Compresse rivestite con film rotonde, leggermente rosate.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Contraccezione ormonale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

4.2.1 Somministrazione delle compresse Ciascuna compressa deve essere assunta ogni giorno alla stessa ora (preferibilmente alla sera) per 21 giorni consecutivi. La somministrazione deve essere sospesa per i successivi 7 giorni; una emorragia simil mestruale dovrebbe iniziare da due a quattro giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa. La somministrazione deve riprendere dopo i 7 giorni di sospensione, utilizzando un nuovo blister di LYBELLA, sia che l'emorragia sia terminata o continui ancora. Le compresse devono essere tolte dal blister e deglutite intere, se necessario con poca acqua, scegliendo quella contrassegnata dal corrispondente giorno della settimana. Le compresse vanno assunte giornalmente secondo la direzione della freccia.

4.2.2 Inizio della terapia Quando non sia stato assunto un altro contraccettivo ormonale (durante l'ultimo ciclo mestruale). La prima compressa deve essere assunta il primo giorno della mestruazione. Se la prima compressa è assunta il primo giorno della mestruazione, l'efficacia della contraccezione inizia a partire dal primo giorno di terapia e continua anche durante i 7 giorni di sospensione. La prima compressa può anche essere assunta dal 2° al 5° giorno del periodo mestruale sia che l'emorragia sia terminata o no. In questo caso occorrerà prendere ulteriori misure contraccettive per i primi 7 giorni di somministrazione. Se le mestruazioni sono iniziate da più di 5 giorni, occorre attendere il successivo periodo mestruale per iniziare la terapia con LYBELLA.

Passaggio a LYBELLA da un altro contraccettivo ormonale. Passaggio da un contraccettivo ormonale a 22 giorni o a 21 giorni: tutte le compresse del precedente contraccettivo devono essere assunte come di consueto. La prima compressa di LYBELLA deve essere assunta il giorno successivo. In questo caso non c'è intervallo fra i due trattamenti e non si deve attendere il successivo periodo mestruale per iniziare la terapia con LYBELLA. Non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva.

Passaggio da un contraccettivo ormonale in confezione da 28 compresse: LYBELLA deve essere iniziato dopo aver terminato l'ultima compressa "attiva" della confezione (cioè dopo aver assunto la 21^a o 22^a compressa). La prima compressa di LYBELLA deve essere assunta il giorno successivo. Non deve esserci intervallo tra i due trattamenti e non si deve attendere il successivo periodo mestruale per iniziare la terapia con LYBELLA. Non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva.

Passaggio da un contraccettivo solo progestinico (mini pillola): la prima compressa di LYBELLA deve essere assunta il giorno dopo la sospensione del contraccettivo progestinico. Nei primi sette giorni devono essere utilizzate altre misure contraccettive.

Passaggio da un contraccettivo ormonale iniettabile o ad impianto: si può iniziare con LYBELLA il giorno della rimozione dell'impianto od il giorno in cui era prevista l'iniezione successiva. Devono essere prese ulteriori misure contraccettive per i primi 7 giorni.

Dopo un raschiamento o un aborto nel primo trimestre Dopo raschiamento o aborto nel primo trimestre la somministrazione di LYBELLA può essere iniziata subito. Non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva.

Dopo il parto o dopo raschiamento o aborto nel secondo trimestre Dopo il parto, la somministrazione a madri che non allattano può essere iniziata dopo 21-28 giorni dal parto; in questo caso non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva. Se la somministrazione inizia dopo oltre 28 giorni dal parto, sono necessarie ulteriori misure contraccettive per i primi 7 giorni di trattamento con LYBELLA. Se la paziente ha avuto nel frattempo un rapporto, occorre escludere una possibile gravidanza prima di iniziare la terapia o attendere il successivo periodo mestruale.

Allattamento (vedi 4.6) LYBELLA non deve essere impiegato nelle donne che allattano.

Dopo l'interruzione di LYBELLA Dopo aver interrotto la terapia con LYBELLA, il primo ciclo mestruale potrebbe ritardare di circa 1 settimana.

4.2.3 Assunzione non corretta Se si è dimenticato di assumere una compressa, ma la si assume comunque entro 12 ore, non sono necessarie ulteriori misure contraccettive. Le successive compresse vanno assunte come di norma. Se sono passate più di 12 ore dalla dimenticanza, l'effetto contraccettivo è ridotto. La compressa dimenticata deve essere assunta immediatamente. Le compresse successive devono essere assunte all'ora usuale. Inoltre devono essere prese ulteriori misure contraccettive meccaniche, ad esempio i preservativi, per i successivi 7 giorni. In questi 7 giorni vanno oltre la fine della confezione in uso, la confezione successiva di LYBELLA deve essere iniziata subito dopo aver terminato la precedente, cioè senza interruzione alcuna (regola dei 7 giorni). Il flusso mestruale probabilmente non si verificherà se non al termine della seconda confezione. Comunque, una emorragia intermestruale o uno "spotting" potrebbe verificarsi durante l'assunzione delle compresse. Se il flusso manca al termine dell'assunzione della seconda confezione deve essere eseguito un test di gravidanza.

4.2.4 Istruzioni in caso di vomito Se il vomito si verifica entro 3-4 ore dopo l'assunzione della compressa, la compressa deve essere considerata assunta. L'assorbimento può essere incompleto e non è assicurata un'adeguata contraccezione. In tal caso devono essere seguite le istruzioni sopra indicate nel paragrafo "Assunzione non corretta". L'assunzione di LYBELLA deve essere continuata. Tuttavia, devono essere prese ulteriori misure contraccettive meccaniche per il resto del ciclo.

4.3 Controindicazioni I contraccettivi orali combinati non devono essere utilizzati nelle condizioni sottelenate. Inoltre l'uso di LYBELLA deve essere interrotto immediatamente in caso di comparsa di una di queste situazioni: - trombosi venosa o arteriosa progressiva o in corso, (per esempio trombosi venosa profonda, embolia polmonare, infarto miocardico, ictus) - prodromi o segni di trombosi, tromboflebiti o sintomi embolici, per esempio attacco ischemico transitorio, angina pectoris - interventi chirurgici programmati (almeno 4 settimane prima dell'intervento) e per i periodi di immobilità, ad esempio dopo incidenti (es. apparecchi gestiti dopo un incidente) - diabete mellito con sofferenza vascolare - diabete non controllato - ipertensione non controllata o aumento significativo della pressione arteriosa (valori costantemente superiori a 140/90 mm Hg) - epatite, ittero, alterata funzionalità epatica fino a quando i valori di funzionalità epatica sono tornati normali - prurito generalizzato, colestasi, specialmente durante una precedente gravidanza o terapia estrogenica - sindrome di Dubin-Johnson, sindrome di Rotor, disturbi del flusso biliare - anamnesi di tumore epatico pregresso o in atto - dolore epigastrico grave, ingrossamento del fegato o sintomi di emorragia intraddominale (vedi sezione 4.8) - inizio o ricaduta di porfiria (tutte e 3 le forme, in particolare la porfiria acquisita) - presenza o anamnesi di tumori maligni ormono-sensibili per es. della mammella o dell'utero - gravi alterazioni del metabolismo lipidico - pancreatite o anamnesi di pancreatite se associata con ipertrigliceridemia grave - comparsa di emicrania o di attacchi più frequenti di cefalea di inusuale intensità - anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali (emicrania accompagnata) - disturbi sensoriali ad insorgenza acuta, es. disturbi della vista o dell'udito - disturbi motori (in particolare paresi) - aumento di frequenza di crisi epilettiche - depressione di grado severo - otosclerosi aggravatasi durante precedenti gravidanze - amenorrea da causa non accertata - iperplasia endometriale - sanguinamento genitale da causa non accertata - ipersensibilità al clomadinone acetato, all'etinilestradiolo o agli eccipienti. La presenza di un fattore di rischio grave o di fattori di rischio multipli per trombosi venosa o arteriosa possono costituire controindicazione (vedi sezione 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego Avvertenze Il fumo aumenta il rischio di severi effetti collaterali cardiovascolari se associato all'impiego dei contraccettivi orali combinati (COC). Il rischio aumenta con l'età e con il numero di sigarette ed è molto pronunciato nelle donne oltre i 35 anni di età. Le pazienti fumatrici oltre i 35 anni di età devono adottare altri metodi contraccettivi. La somministrazione di COC comporta un rischio aumentato di malattie severe, quali infarto miocardico, tromboem-

bolia, ictus o tumori epatici. Altri fattori di rischio come l'ipertensione, l'iperlipidemia, l'obesità e il diabete aumentano distintamente il rischio di morbilità e di mortalità. In presenza di una delle condizioni o fattori di rischio di seguito indicati, il beneficio legato alla somministrazione di LYBELLA deve essere valutato in rapporto ai rischi e discusso con la paziente prima di iniziare la terapia. Se durante il trattamento si osserva peggioramento di una di queste forme morbose o dei fattori di rischio, la paziente deve contattare il medico. Il medico dovrà poi decidere se il trattamento debba essere sospeso. **Tromboembolia e altri disturbi vascolari** - I risultati di studi epidemiologici indicano una correlazione fra l'uso dei contraccettivi orali e l'aumento del rischio di trombosi e tromboembolia venosa e arteriosa come infarto del miocardio, ictus cerebrale, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Questi eventi sono rari. - L'uso di contraccettivi orali combinati (COC) comporta un aumento del rischio di tromboembolismo venoso (TEV) rispetto a chi non li usa. Il rischio di TEV è maggiore durante il primo anno di utilizzo di un contraccettivo orale combinato. Questo aumento del rischio di TEV è minore di quello associato alla gravidanza che è stimato in 60 casi ogni 100.000 gravidanze. L'esito di TEV è fatale nel 1-2% dei casi. Non è noto se LYBELLA incida sulla comparsa di questi eventi, al confronto con altri COC. Il rischio tromboembolico venoso è aumentato dai fattori seguenti: - età - anamnesi familiari positive (es. trombosi venosa o arteriosa in fratelli o genitori in età relativamente giovane) - Se si sospetta una predisposizione ereditaria è preferibile richiedere una visita specialistica prima di decidere l'uso di COC - immobilizzazione protratta (vedi sezione 4.3) - obesità (indice di massa corporea > 30 kg/m²) - il rischio di tromboembolia arteriosa aumenta con l'età - fumo - dislipoproteinemica - obesità (indice di massa corporea > 30 kg/m²) - ipertensione - distensione delle valvole cardiache - fibrillazione atriale - anamnesi familiari positive per tromboembolia arteriosa in fratelli o genitori in età relativamente giovane. Se si sospetta una predisposizione ereditaria è preferibile richiedere una visita specialistica prima di decidere l'impiego di COC. Altre condizioni mediche correlate alla circolazione sanguigna sono: - diabete mellito, - S.S. sindrome uremica emolitica, malattie infiammatorie croniche dell'intestino (morbo di Crohn, colite ulcerosa), anemia a cellule falciformi. In considerazione del rapporto beneficio/rischio si deve tener presente che un adeguato trattamento delle malattie sopra indicate può ridurre il rischio di trombosi. Fattori biochimici, che indicano una predisposizione ereditaria o acquisita alla trombosi venosa o arteriosa, sono: resistenza alla APC (proteina C attivata), iperomocitemia, carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S, anticorpi anti-fosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulanti). Biragione e in considerazione l'aumentato rischio tromboembolico durante il puerperio. Non esiste un'opinione condivisa sulla possibile relazione fra tromboflebiti superficiali e/o venosatiche e l'etiologia del tromboembolismo venoso. Sintomi di una trombosi venosa o arteriosa possono essere: - dolore e/o gonfiore ad una gamba - improvviso e forte dolore al braccio con o senza irradiazione al braccio sinistro - improvvisa dispnea, improvviso attacco di tosse da causa non nota - inattesa intensa e persistente cefalea - improvvisa perdita parziale o completa della vista, diplopia, disartria o afasia - vertigini, perdita di conoscenza che in alcuni casi può includere un attacco di epilessia focale - improvvisa debolezza o intorpidimento di un arto del corpo o di parte di esso - disturbi motori - dolore addominale acuto. Le donne che assumono COC devono essere informate che devono consultare il loro medico nell'evenienza di possibili sintomi di trombosi. LYBELLA deve essere sospeso in caso di sospetto di comparsa di trombosi. L'aumento della frequenza e dell'intensità di attacchi di emicrania durante l'assunzione di LYBELLA (che può essere segno prodromico di accidente cerebrovascolare) può essere motivo di sospensione immediata dell'uso di COC. **Tumori** Studi epidemiologici hanno evidenziato un aumento del rischio di tumore della cervice in relazione all'uso prolungato di contraccettivi orali in pazienti con infezioni da papilloma virus umano, ma è discusso il ruolo di altri fattori in tale evenienza (ad es. il numero di partners o l'uso di contraccettivi meccanici) (vedi anche "Controlli medici"). Una metanalisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che con l'uso di contraccettivi orali, esiste un lieve incremento del rischio di tumore mammario (RR= 1.24). L'aumento del rischio è transitorio e decresce gradualmente entro 10 anni dopo la sospensione del trattamento. Questi studi non danno indicazione delle cause. Il maggior rischio osservato può essere attribuito alla diagnosi precoce di tumore mammario nelle pazienti che assumono COC, agli effetti biologici dei COC, o ad entrambi i fattori. In rari casi, nelle pazienti che assumono contraccettivi orali, sono stati riscontrati tumori epatici benigni ed, in casi ancora più rari, tumori maligni. In casi isolati questi tumori hanno causato gravi emorragie intra-addominali. In caso di intenso dolore addominale che non regredisce spontaneamente, di epatomegalia o di segni di emorragia intra-addominale la possibilità di tumore epatico deve essere presa in considerazione e LYBELLA deve essere sospeso. **Altre condizioni** Sono stati osservati modesti aumenti della pressione arteriosa in molte pazienti che assumono contraccettivi orali ma gli incrementi clinicamente significativi sono rari. La correlazione fra uso di contraccettivi orali ed ipertensione clinicamente manifesta non è stata finora confermata. Se in corso di trattamento con LYBELLA l'incremento della pressione arteriosa fosse clinicamente rilevante, il medico dovrà sospendere LYBELLA ed instaurare una terapia anti-ipertensiva. La terapia con LYBELLA potrà essere ripresa dopo che la terapia anti-ipertensiva ha riportato i valori pressori nella norma. Nelle pazienti con anamnesi di herpes gestazionale può esservi recidiva durante assunzione di COC. Nelle pazienti con ipertrigliceridemia o con anamnesi familiari di ipertrigliceridemia aumenta il rischio di pancreatite in trattamento con COC. Disturbi epatici acuti o cronici possono richiedere l'interruzione del trattamento con COC fino a quando i valori di funzionalità epatica non si siano normalizzati. Recidive di ittero colestatico che si sia manifestato precedentemente in gravidanza o con uso di ormoni sessuali, richiedono l'interruzione del trattamento con COC. I contraccettivi orali possono modificare la resistenza periferica all'insulina o la tolleranza al glucosio. Pertanto, le pazienti diabetiche che utilizzano contraccettivi orali devono essere monitorate attentamente. In rari casi può comparire cloasma, in particolare nelle donne con storia di cloasma gravidico. Le pazienti con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole ed ai raggi ultravioletti durante l'uso di contraccettivi orali. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale. **Precauzioni** La somministrazione di estrogeni o COC può avere effetti negativi su alcune condizioni o patologie. Un'attenta osservazione medica è necessaria in questi casi: - epilessia - sclerosi multipla - tetania - emicrania (vedi sezione 4.3) - asma - insufficienza cardiaca o renale - chorea minor - diabete mellito (vedi sezione 4.3) - malattie del fegato (vedi sezione 4.3) - alterazioni del metabolismo lipidico (vedi sezione 4.3) - malattie auto-immuni (incluso il lupus eritematoso sistemico) - obesità - ipertensione (vedi sezione 4.3) - endometriosi - varici - flebiti (vedi sezione 4.3) - disturbi dell'emocoagulazione (vedi sezione 4.3) - mastopatia - miomi uterini - herpes gestazionale - depressione (vedi sezione 4.3) - malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn, colite ulcerosa, vedi sezione 4.3) **Controlli medici** Prima di prescrivere contraccettivi orali, deve essere effettuata una completa anamnesi personale e familiare, prendendo in considerazione le controindicazioni (vedi sezione 4.3) ed i fattori di rischio (vedi sezione 4.4) e deve essere effettuata una visita medica. Il controllo deve essere ripetuto almeno 1 volta l'anno durante l'uso di LYBELLA. È anche importante un controllo periodico dello stato generale di salute in quanto alcune controindicazioni (es. attacchi ischemici transitori) o alcuni fattori di rischio (es. anamnesi familiare di trombosi venosa o arteriosa) possono comparire per la prima volta nel corso della terapia con contraccettivi orali. La visita deve includere il controllo della pressione arteriosa, l'esame delle mammelle, dell'addome, la visita ginecologica, uno striscio vaginale, nonché appropriati test di laboratorio. Le pazienti devono essere informate che i contraccettivi orali, LYBELLA incluso, non proteggono dall'infezione HIV (AIDS) o da altre malattie a trasmissione sessuale. **Riduzione dell'efficacia** La dimenticanza di una compressa (vedi "Assunzione non corretta"), il vomito o malattie intestinali che comportano diarrea, la sommini-