

Masse ovariche in menopausa: iter diagnostico

S.G. VITALE, A. CATAVORELLO, R. GIUCA, C. FALDUZZI, F.A. GULINO, S. POLIZZI, E. FRANZÒ, A. BELLIA, E. GIUFFRIDA, G. GANGAROSSA, M. PANELLA

RIASSUNTO: Masse ovariche in menopausa: iter diagnostico.

S.G. VITALE, A. CATAVORELLO, R. GIUCA, C. FALDUZZI, F.A. GULINO, S. POLIZZI, E. FRANZÒ, A. BELLIA, E. GIUFFRIDA, G. GANGAROSSA, M. PANELLA

L'età postmenopausale è un periodo della vita della donna durante il quale il rischio di carcinoma ovarico aumenta considerevolmente, dato che il range di età maggiormente interessato risulta essere tra i 50 e i 70 anni. Di conseguenza, un corretto ed accurato iter diagnostico delle masse ovariche è di fondamentale importanza per poter distinguere una patologia di natura benigna da una maligna e per poter impostare il trattamento più adeguato al fine di migliorare anche la prognosi. Il nostro studio ha come finalità quella di chiarire le modalità più corrette di diagnosi di patologie ovariche in menopausa, per mezzo di una revisione della letteratura su tale argomento. Ad oggi, la metodica più accurata nella diagnostica delle masse ovariche è l'indagine ecografica, soprattutto se associata all'utilizzo del colorDoppler, che permette la visualizzazione e la valutazione della vascolarizzazione delle neoformazioni. Il ricorso ad altre indagini, quale il dosaggio sierico del CA. 125, è risultato invece poco utile ai fini di un miglioramento dell'accuratezza diagnostica. La laparoscopia ha dimostrato maggiore accuratezza, rispetto all'ecografia transvaginale, nella diagnosi di endometriomi. Si auspica che in un prossimo futuro si possano perfezionare metodiche d'indagine tali da permettere una diagnosi più agevole e tempestiva, riducendo così la percentuale di falsi negativi o positivi, oltre che di trattamenti chirurgici non necessari.

KEY WORDS: Masse ovariche - Postmenopausa - Ecografia transvaginale - Color Doppler - CA 125.
Ovarian masses - Postmenopause - Transvaginal sonography - Color Doppler - CA 125.

SUMMARY: Ovarian masses in menopause: diagnostic workup.

S.G. VITALE, A. CATAVORELLO, R. GIUCA, C. FALDUZZI, F.A. GULINO, S. POLIZZI, E. FRANZÒ, A. BELLIA, E. GIUFFRIDA, G. GANGAROSSA, M. PANELLA

The postmenopausal age is a period of the woman's life in which the risk of ovarian cancer is significantly increased, as the age range most affected appears to be between 50 and 70. Therefore, a correct and accurate diagnostic workup of ovarian masses is very important to distinguish a benign disease from a malignant one, and to set the most appropriate treatment in order to improve the prognosis too. Our study has the aim to clarify the most correct management of ovarian pathology in postmenopausal age, through a review of the literature on this topic. At present, the most accurate method in the diagnosis of ovarian masses is the ultrasound test, especially if supplemented by the use of colorDoppler, which allows the visualization and the assessment of the vascularity of tumors. The use of other investigations, such as serum CA. 125 dosage, is only slightly helpful for improving diagnostic accuracy. Laparoscopy has shown more accuracy than transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometriomas. It is hoped that in the near future we can refine the methods of investigation to allow a smooth and timely diagnosis, reducing the rate of false negative or positive, as well as not needed surgical treatments.

Premessa

Le masse ovariche costituiscono il 10-20% di tutta la patologia ginecologica. In età fertile, la maggior par-

te delle masse risulta essere benigna, dal 5 al 35% sono maligne (1,2). In età menopausale, invece, il 30% delle masse annessiali risultano essere maligne (3).

Tra le neoformazioni benigne frequente è il riscontro di cistoadenomi ovarici, generalmente asintomatici, diagnosticati quando hanno raggiunto diametri medi di 5 cm. I tipi istologici più comuni sono i cistoadenomi sierosi ed i mucinosi: assieme costituiscono più del 40% di tutte le neoplasie ovariche benigne.

Le cisti sierose ovariche sono estremamente frequenti nella popolazione, anche dopo la menopausa.

Le cisti mucinose sono molto meno frequenti, circa il 25% delle neoplasie ovariche. Si verificano soprattutto verso la metà della vita adulta e sono rare prima della pubertà e dopo la menopausa.

I tumori ovarici *borderline* sono caratterizzati da proliferazione cellulare ed atipia nucleare in assenza di infiltrazione o di invasione stromale. Di solito si presentano ad un'età media inferiore rispetto all'età di presentazione dei tumori ovarici maligni ed in genere vengono diagnosticati in stadi precoci e hanno una buona prognosi.

La patologia maligna interessa in genere le donne di età compresa tra i 50 e i 70 anni. Il carcinoma ovarico è la quinta causa di morte per cancro nelle donne a livello mondiale; infatti, a causa della scarsità di sintomi che provoca in fase iniziale e dell'assenza di uno screening per questo tumore, nella maggior parte dei casi le pazienti giungono alla diagnosi con un tumore già in fase avanzata (4). In alcuni casi può presentarsi con sintomatologia algica aspecifica e di intensità variabile.

I tumori ovarici che originano dall'epitelio di superficie (90% dei casi) si classificano in: sierosi, mucinosi, endometrioidi, a cellule chiare, carcinomi indifferenziati ed, infine, in alcune forme inclassificabili (5).

Importanti fattori di rischio sono: età superiore ai 60 anni; menarca precoce; menopausa tardiva; nulliparità; storia personale o familiare di tumore al seno o alle ovaie; positività per i geni BRCA1 o BRCA2 (4).

Tra i fattori protettivi si riconosce, invece, la somministrazione della pillola estroprogestinica (6).

La prognosi del cancro ovarico dipende dallo stadio di malattia al momento della diagnosi.

L'esecuzione di routine dell'ecografia transvaginale, i miglioramenti tecnici degli strumenti ecografici e l'alta qualità delle immagini hanno portato ad un'augmentata individuazione occasionale di masse annessiali. Tale riscontro necessita di un approfondimento diagnostico, al fine di escludere una patologia maligna.

Materiali e metodi

Abbiamo effettuato una ricerca MEDLINE, visionando la letteratura a partire dal 1994, utilizzando come parole chiave: "ovarian masses", "postmenopausal women", "transvaginal ultrasound", "color Doppler", "CA.125", "laparoscopy".

La letteratura attuale consiste fondamentalmente di studi osservazionali, studi caso-controllo, studi prospettici, *reviews*.

Discussione

Qualunque massa annessiale individuata in età postmenopausale si associa ad un elevato rischio di neoplasia maligna rispetto all'età fertile nella quale la patologia benigna è di gran lunga più frequente.

Il primo approccio diagnostico deve comprendere: dati clinici ed anamnestici; visita ginecologica; ecografia pelvica e/o transvaginale.

Indagini di 2° livello sono: dosaggio sierico del CA.125; RMN; PET; laparoscopia.

Dati clinici e anamnestici: è importante indagare sulla storia familiare e personale della paziente e sulla sintomatologia, che può essere molto varia. La paziente può presentare dolore addominale o pelvico generalmente sordo, senso di pienezza addominale, incremento del volume addominale, sazietà precoce, spastatezza (7,8).

Visita ginecologica: l'esplorazione bimanuale permette di apprezzare la misura, la consistenza, la sede e la mobilità di utero ed annessi (4).

Ecografia transvaginale e colorDoppler: nonostante non sia ancora stato dimostrato un ruolo definitivo nello screening del cancro ovarico, l'ecografia transvaginale è attualmente eseguita di routine in molte donne in postmenopausa asintomatiche (9) e rimane il *gold standard* nella valutazione delle masse annessiali (10). Ha un ruolo fondamentale nella diagnosi delle cisti ovariche perché permette di valutare le caratteristiche morfo-strutturali della cisti ed in particolare il suo contenuto, la presenza di vegetazioni o papille, di setti e, infine, lo spessore e la regolarità della parete. I criteri ecografici di benignità sono: l'assenza di setti maggiori di 3 mm, l'assenza di vegetazioni o parti solide all'interno della formazione e la presenza di bordi regolari. Immagini ecografiche che depongono per la presenza di parti solide o semisolidi sono spesso correlate alla malignità. Infatti, ben il 66,2% delle cisti con componenti solide risultano maligne (11). Proiezioni papillari sono considerate un forte segno di malignità, ma possono essere riscontrate anche in tumori benigni, quali gli adenofibromi, con il rischio di falsi positivi di malignità (12).

È stato dimostrato che l'utilizzo del colorDoppler incrementa l'accuratezza diagnostica dell'ecografia *B-mode* nella diagnosi di malignità di masse annessiali, in quanto consente di raggiungere un valore di specificità significativamente più alto (0.91 vs 0.82, $P < 0,01$) (13). Le lesioni maligne di solito producono un aumento significativo del flusso al segnale color Doppler, secondario all'angiogenesi.

Il Gruppo IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis*) ha suggerito l'uso di una valutazione soggetta-

tiva semiquantitativa del flusso per descrivere le caratteristiche vascolari delle masse ovariche (14).

Una classificazione relativa alla vascolarizzazione tumorale valutata con il colorDoppler tiene conto della quantità di flusso e vi attribuisce diversi punteggi:

- score 1: nessun flusso sanguigno rilevabile;
- score 2: flusso minimo;
- score 3: flusso moderato;
- score 4: altamente vascolarizzato.

Tumori maligni spesso mostrano un aumento del loro flusso non solo alla periferia della massa, come si è visto con lesioni benigne, ma anche nelle regioni centrali, all'interno di setti e di aree solide. La neovascolarizzazione all'interno delle neoplasie è costituita da vasi anomali, privi di muscolatura liscia e con *shunt* artero-venosi multipli, con conseguente flusso a bassa impedenza (indice di pulsatilità <1.0 ed indice di resistenza <0.4) ed alto livello di velocità media massima (>15 cm/s) (15).

CA.125: all'ecografia transvaginale è stata spesso associata la valutazione dei livelli sierici del CA.125, un determinante antigenico che si trova sia in condizioni benigne che maligne. Il CA.125 non deve essere usato come strumento di screening o quando non è stata identificata una massa (16). In una paziente in postmenopausa con una massa pelvica, un valore maggiore di 35 U/mL dovrebbe spingere ad un'ulteriore valutazione (17). I livelli di CA.125 sono elevati nell'80% dei tumori ovarici epiteliali. Solo il 50% dei tumori in stadio I presenta elevati livelli di CA.125 (18).

Un recente studio ha dimostrato la superiorità dell'esame ecografico rispetto al dosaggio del CA.125 nella diagnosi differenziale tra lesioni annessiali benigne e maligne, sia in premenopausa che in età postmenopausale.

Inoltre, l'aggiunta del dosaggio del CA.125 in un

momento successivo all'ecografia, non migliorerebbe la performance diagnostica (19).

Nonostante i recenti miglioramenti della diagnostica per immagini, l'attuale uso dell'ecografia transvaginale, con o senza l'aggiunta del colorDoppler, combinato con il dosaggio di *marker* sierici, non è sempre adeguato per distinguere tra tumori ovarici benigni, *borderline* e maligni (20).

RMN e PET: utilizzate per la stadiazione del tumore, in futuro potrebbero avere un ruolo sempre maggiore nella valutazione delle masse annessiali. (21).

Laparoscopia: è stata dimostrata la possibilità di diagnosi laparoscopica, in caso di tumori ovarici benigni e *borderline*, ed una maggiore accuratezza diagnostica della laparoscopia rispetto alla scansione transvaginale, in particolare in caso di endometriomi. La diagnosi laparoscopica sembra essere sicura ed accurata e la gestione conservativa laparoscopica di masse annessiali benigne è sicura e con bassa morbilità (22).

Conclusioni

L'iter diagnostico delle masse ovariche in età postmenopausale ha come scopo principale quello di discriminare la natura benigna da quella maligna delle stesse. Ad oggi, l'utilizzo combinato di diverse metodiche migliora senza dubbio la possibilità di effettuare una diagnosi corretta. In particolare, l'indagine ultrasonografica, associata al colorDoppler, risulta essere al momento la metodica più sensibile e specifica, anche se non priva di rischi di falsa positività. In futuro si spera di poter perfezionare l'uso di metodiche diagnostiche ottimali, quali la RMN e la PET, al fine di migliorare la capacità di discriminazione tra masse benigne e maligne.

Bibliografia

1. Schultz KA., Ness KK., Nagarajan R., et al. Adnexal masses in infancy and childhood. Clin Obstet Gynecol 2006;49:464-479.
2. Stepanian M., Cohn DE. Gynecologic malignancies in adolescents. Adolesc Med Clin 2004;15:549-568.
3. Kinkel K., Lu Y., Mehdizade A., et al. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization – meta-analysis and Bayesian analysis. Radiology 2005;236:85-94.
4. Givens V., Mitchell G., Harraway-Smith C., et al. Diagnosis and Management of Adnexal Masses. Am Fam Physician 2009;80:815-820,821-822.
5. Gubbels JAA., Claussen N., Kapur AK., et al. The detection, treatment, and biology of epithelial ovarian cancer. J Ovarian Res 2010, 3:8.
6. Modessit SC., Pavlik EJ., Ueland FR., et al. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumor less than 10 centimeters in diameter. Obstet Gynecol 2003;102:594-599.
7. Goff BA., Mandel L., Muntz HG., et al. Ovarian carcinoma diagnosis. Cancer 2000;89:2068-2075.
8. Friedman GD., Skilling JS., Udaltsova NV., et al. Early symptoms of ovarian cancer: a case control study without recall bias. Fam Pract 2005;22:548-553.
9. Holbert TR. Screening transvaginal ultrasonography of postmenopausal women in a private office setting. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1669-1704.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of adnexal masses. Obstet Gynecol 2007;110:201-214.
11. Osmers RGW., Osmers M., Von Maydell B., et al. Evaluation of ovarian tumors in the postmenopause by transvaginosonography. Eur J Obstet Gynecol Reprod 1998;77:81-8.

12. Valentin L. Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2004;18:A1-A7.
13. Guerriero S., Alossa S., Garau N., et al. Ultrasonography and color Doppler-based triage for adnexal masses to provide the most appropriate surgical approach. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:401-6.
14. Timmerman D., Valentin L., Bourne TH., et al. 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.
15. Valentin L. Pattern recognition of pelvic masses by gray-scale ultrasound imaging: the contribution of Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:338-347.
16. Jacobs IJ., Skates SJ., MacDonald N., et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207-10.
17. Jacobs I., Oram D., Fairbanks J., et al. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922-9.
18. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994;55:S4-S14.
19. Valentin L., Jurkovic D., Van Calster B., et al. Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:345-354.
20. Fauvet R., Boccaro J., Dufournet C., et al. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multi-center study. *Ann Oncol* 2005;16:403-410.
21. Zor E., Stokkel MP, Ozalp S., et al. F18-FDG coincidence-PET in patients with suspected gynecological malignancy. *Acta Radiol* 2006;47:612-617.
22. Theodoris D., Zepiridis L., Mikos T., et al. Comparison of diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound with laparoscopy in the management of patients with adnexal masses. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:767-773.