

PUNTI CRITICI

Modalità e fattori prognostici

Periodicità

Strumenti

Algoritmo

Classificazione e rilievo complicanze

Esigenze della paziente

ANAMNESI ED ESAME CLINICO:

Valutazione dei sintomi della paziente

- dolore
- disturbi respiratori
- disturbi dell'alvo
- disturbi della minzione

Esame obiettivo

- visita ginecologica
- visita digito-rettale
- palpazione addominale
- palpazione delle stazioni linfonodali

Metodiche di follow-up

MARKER TUMORALI:

Dosaggio sierico periodico del Ca125:

- Antigene espresso nei tessuti di origine mesoteliale
 - Rialzo in caso di patologie benigne (mestruazioni, gravidanza, endometriosi etc..)
 - Rialzo in caso di carcinoma dell'ovaio (90% dei casi) *Tuxen et al. 1995*
 - ottima correlazione con la risposta al trattamento *Mogensen et al, 1992*
 - ottima correlazione con la comparsa di recidiva
- (94% dei casi precede di 4 mesi la diagnosi strumentale)

Rustin et al. 2001

Sensibilità Ca125 periodico in FU: 62% + Anamnesi Sens: 100%
Specificità Ca125 periodico in FU: 93% Esame clinico Spec: 95%

Metodiche di follow-up

INDAGINI STRUMENTALI:

TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA :

- Sensibilità: 47% (migliora nei LN retroperitoneo, masse addominali, metastasi epatiche e spleniche e peggiora nelle infiltrazioni omentali, mesenteriche e negli impianti peritoneali.
 - TC strato sottile e con m.d.c.: 84%)
- Specificità: 87% (TC strato sottile e con m.d.c.: 88%)
- Accuratezza: 63% (TC strato sottile e con m.d.c.: 86%)
- PPV: 84%
- PPN: 53%

NB: un esame TC negativo **non esclude** una recidiva **macroscopica** o **microscopica** < 1-3 cm

Metodiche di follow-up

ULTRASUONI :

- **bassa sensibilità** nell'identificare una malattia **microscopica** (6.8%) o **macroscopica** a livello del peritoneo e/o dello omento se di dimensioni minori di 2 cm (8.6%)

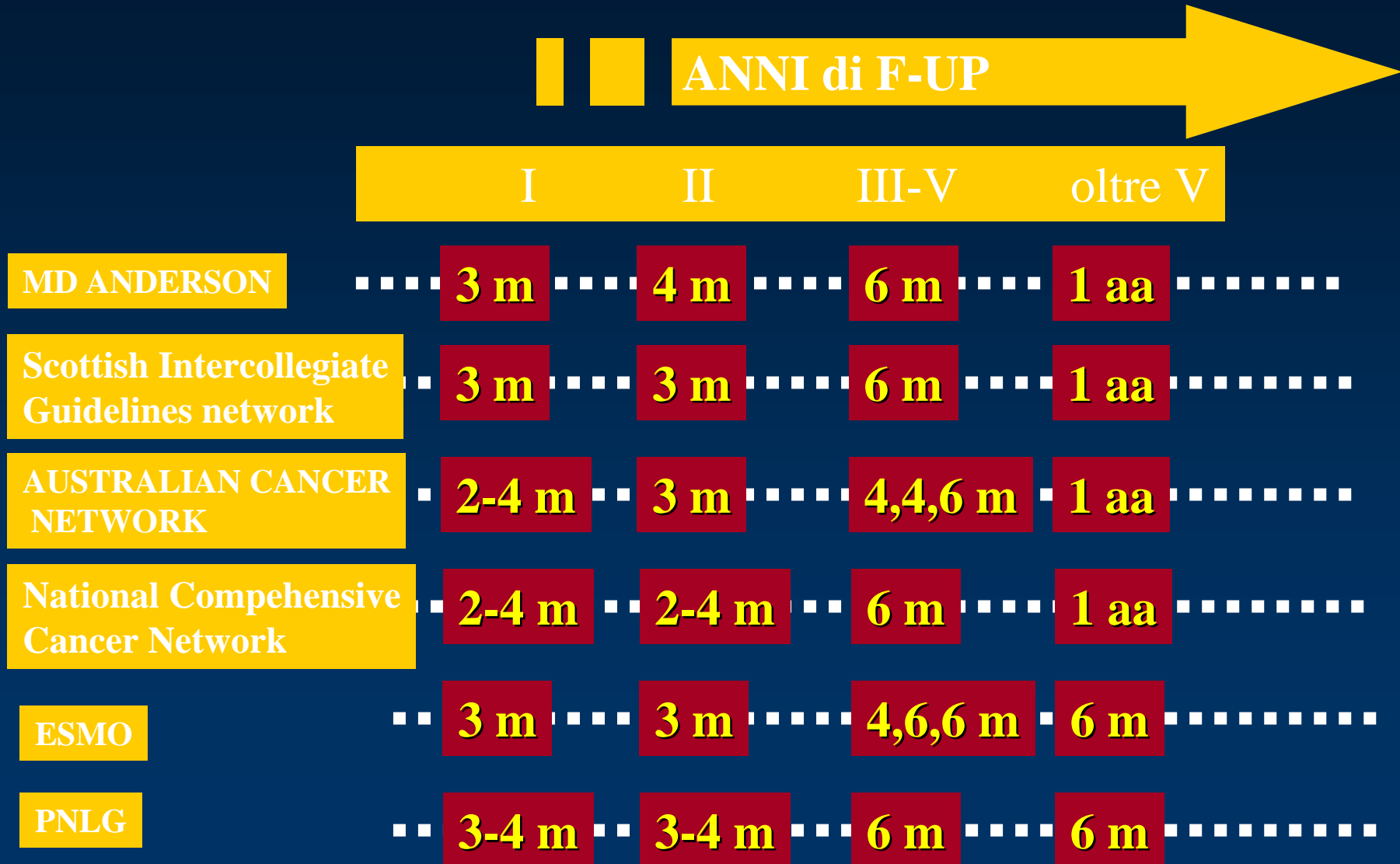
RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE :

- Sensibilità: 77.7% (Applicabile in caso di TC neg. e rialzo del marcatore)
- Specificità: 87%

TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI (PET) :

- Sensibilità: 83% (..ma **diminuiscono** nella donne **clinicamente asintomatiche** che presentano **ricidiva**, rispettivamente a 71% e 65% equiparandosi al **dosaggio esclusivo** del Ca125)
- Specificità: 83%

Struttura del follow-up : scadenze



Struttura del follow-up: metodiche adottate




EO e visita pelvica Ca125 (EV I) CT-US se ind.clinica o Ca125 RX torace e biochimica se ind. clinica

Guideline	EO e visita pelvica	Ca125 (EV I)	CT-US se ind.clinica o Ca125	RX torace e biochimica se ind. clinica	Other notes
MD ANDERSON	*	*	*		Mg ²⁺ se cisplatino se > 6 cicli
Scottish Intercollegiate Guidelines network	*	*	*		RM 90% sens.
AUSTRALIAN CANCER NETWORK	*	*	*		
National Comprehensive Cancer Network	*	*	*	*	Cons genetica se familiarità
ESMO	*	*	*		
PNLG	*	*	*		

Lo stato dell'arte

- Attualmente si definisce corretto il follow-up che si compone di :
 - ✓ anamnesi patologica prossima
 - ✓ esame obiettivo generale e pelvico : permette di diagnosticare una recidiva in sede pelvica, presente nel 60% dei casi di ripresa di malattia¹
 - ✓ dosaggio del Ca125 : il suo incremento costituisce il primo indicatore di recidiva in circa il 70% delle pazienti e può anticipare l'evidenza clinica di circa 4 mesi¹
 - ✓ esami strumentali radiologici : es. ecografia TV, ecografia addome completo, TAC o RMN o PET



Dosaggio Ca 125 + esame clinico generale + visita ginecologica = identificazione del 90% delle pazienti con recidiva²

1. PNLG – Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico Cap. 8 : p69-73
2. Rustin GJS et al . Tumor markers. Ann Oncol 1993; 4 (Suppl 4): 71-77

Lo stato dell'arte

- Scopo del follow - up¹ :
 - ✓ verificare lo stato della malattia
 - ✓ diagnosticare precocemente la recidiva
 - ✓ valutare eventuali complicanze dei trattamenti eseguiti



- Non esistono studi clinici controllati in grado di definire un comportamento standard in questo ambito

Come viene eseguito il follow -up?

- ✓ **INTENSIVO** : si programmano valutazioni cliniche e strumentali predefinite ad intervalli di tempo prestabiliti
- ✓ **NON INTENSIVO** : in occasione dei controlli clinici predefiniti le indagini diagnostiche strumentali o di laboratorio vengono eseguite sulla base di segni e sintomi della paziente



- può essere applicato a due diversi gruppi di pazienti

Popolazione target a rischio di recidiva



Pazienti recidivate come monitoraggio della malattia

Il follow-up in una popolazione target a rischio di recidiva ma asintomatica

Pazienti asintomatiche che sono state sottoposte a chirurgia ed a chemioterapia adiuvante e/o di I linea che non presentano segni clinici di malattia



- il follow-up può essere concettualmente assimilato al principio dello screening⁴

- ✓ malattia comune con una mortalità importante
- ✓ fase preclinica con un'alta prevalenza e diagnosticabile
- ✓ un test con alta specificità e sensibilità
- ✓ la diagnosi precoce aumenta l'efficacia del trattamento riducendo la mortalità
- ✓ la popolazione standard deve essere definita in base ad una prevalenza sufficiente per la diagnosi

4. Cole P, Morrison AS : Basic issues in population screening for cancer. J Natl Inst 1980; 64 (5) : 1236-72

Il follow-up in una popolazione target

- ✓ *malattia comune con una mortalità importante*
- ✓ *fase preclinica con un'alta prevalenza e diagnosticabile*
- ✓ *un test con alta specificità e sensibilità*
- ✓ *la diagnosi precoce aumenta l'efficacia del trattamento riducendo la mortalità*
- ✓ *la popolazione standard deve essere definita in base ad una prevalenza sufficiente per la diagnosi*

1. "malattia comune con una mortalità importante"

Sedi e tempo alla recidiva

✓ il 75% delle pazienti si presentano alla diagnosi con una malattia avanzata (stadio FIGO III e IV)⁵



• alte percentuali di recidiva → Mortalità elevata

Stage	Patients (n)	Mean age (years)	Overall survival (%) at					Hazards ratio* (95% CI)
			1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	
Ia	421	50.3	98.3	96.0	93.5	91.8	89.9	Reference
Ib	46	51.6	97.7	97.7	92.7	84.7	84.7	1.7 (0.8–3.6)
Ic	436	51.4	96.7	91.6	85.1	82.8	80.0	1.9 (1.3–2.8)
IIa	55	54.2	96.3	90.8	83.3	75.2	69.9	3.3 (1.9–5.8)
IIb	108	54.8	98.1	88.4	78.4	71.2	63.7	3.9 (2.5–6.0)
IIc	154	54.7	95.3	86.0	79.4	75.5	66.5	3.5 (2.3–5.3)
IIIa	118	52.5	93.8	81.5	73.6	61.1	58.5	4.2 (2.7–6.4)
IIIb	264	56.9	87.1	68.8	56.7	47.9	39.9	7.6 (5.3–10.8)
IIIc	1330	58.0	81.7	58.8	44.7	35.9	28.7	10.5 (7.6–14.4)
IV	396	59.0	67.6	41.0	24.6	19.7	16.8	17.8 (12.7–24.9)

FIGO Annual Report on the results of the treatment in Gynaecological Cancer – vol 24 (2001)

Sedi e tempo alla recidiva

Tempo alla recidiva :

Stage	Patients (n)	Mean age (years)	Relapse-free survival (%) at					Hazards ratio* (95% CI)
			1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	
Ia	244	47.8	97.9	95.6	92.2	91.2	88.4	Reference
Ib	27	48.6	96.1	91.9	87.7	87.7	87.7	1.6 (0.6–4.3)
Ic	244	50.2	95.8	88.8	84.2	81.8	79.4	1.7 (1.0–2.8)
IIa	27	53.2	85.2	70.4	66.7	62.7	57.7	3.8 (1.9–7.7)
IIb	50	53.3	95.9	75.1	73.0	66.5	66.5	3.5 (1.9–6.6)
IIc	97	54.0	90.5	72.8	66.0	56.9	55.4	4.4 (2.7–7.4)
IIIa	55	49.4	94.4	78.8	68.8	60.7	55.8	3.9 (2.2–7.0)
IIIb	112	54.2	90.7	66.1	48.3	39.3	32.3	6.9 (4.3–11.1)
IIIc	545	55.6	79.1	49.4	36.9	30.8	27.0	9.9 (6.5–15.0)
IV	110	57.6	75.7	37.9	20.9	18.4	18.4	11.5 (7.3–18.3)

FIGO Annual Report on the results of the treatment in Gynaecological Cancer – vol 24 (2001)

Sedi e tempo alla recidiva

• Totale RECIDIVE⁶ : 94/192 (48,9%)

✓ <i>Pelvi</i>	45 (47.9 %)
✓ <i>Addome</i>	42 (44.7 %)
✓ <i>Linfonodi</i>	13 (13.8 %)
✓ <i>A distanza</i>	20 (21.2 %)

Tempo alla recidiva :

✓ <i>71 mesi</i>	45,3% NED
✓ <i>30 mesi</i>	5,7 % decedute per cause concomitanti
✓ <i>18 mesi</i>	48,9% recidiva



<i>SNC</i>	6
<i>Fegato</i>	4
<i>Linfonodi</i>	4
<i>Polmoni</i>	2
<i>Ossso</i>	2
<i>Milza</i>	2

Sedi e tempi di recidiva dopo second – look negativo nei tumori epiteliali dell’ovaio in stadio avanzato in uno studio italiano

Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Zola P, Landoni F. et al “Analysis of failures after negative second-look in patients with advanced ovarian cancer : an Italian multicenter study” Gynecol Oncol 1998; 68 : 150-5

Il follow-up in una popolazione target

- ✓ *malattia comune con una mortalità importante*
- ✓ *fase preclinica con un'alta prevalenza e diagnosticabile*
- ✓ *un test con alta specificità e sensibilità*
- ✓ *la diagnosi precoce aumenta l'efficacia del trattamento riducendo la mortalità*
- ✓ *la popolazione standard deve essere definita in base ad una prevalenza sufficiente per la diagnosi*

Il follow-up in una popolazione target

Il Ca125 è un indice precoce di ripresa di malattia, ovvero prima che questa possa dare sintomatologia : fase pre-clinica



E' necessario capire se un rialzo del Ca125 è sufficiente per decidere di trattare la paziente

Diagnosi di recidiva

- Il dosaggio del Ca 125

✓ è attualmente in corso un trial multicentrico che coinvolge il **MRC** (UK Medical Research Council) e l'**EORTC** nella valutazione dell'impatto del monitoraggio del Ca125 sull'overall survival :

Pazienti in **remissione completa** al termine della prima linea di CHT,
< 3 anni dal termine del trattamento e Ca125 normale



Ca125 > 2 volte il il limite maggiore
del range della normalità



RANDOMIZZAZIONE



Il medico viene informato e la
paziente immediatamente trattata
(entro 4 settimane)

Il medico non viene informato ed
il monitoraggio prosegue normalmente

Il follow-up in una popolazione target

- ✓ *malattia comune con una mortalità importante*
- ✓ *fase preclinica con un'alta prevalenza e diagnosticabile*
- ✓ *un test con alta specificità e sensibilità*
- ✓ *la diagnosi precoce aumenta l'efficacia del trattamento riducendo la mortalità*
- ✓ *la popolazione standard deve essere definita in base ad una prevalenza sufficiente per la diagnosi*

3. "un test con alta specificità e sensibilità"

Diagnosi di recidiva

- La visita ginecologica e l'E.O. generale :

Risultano il metodo meno costoso e meno invasivo per la diagnosi di recidiva

"Clinical surveillance of gynecologic cancer patients"

Barnhill D, O'Connor D et al. Gynecol Oncol 46 : 275-280, 1992

Distribuzione a 94 ginecologi oncologi di un **questionario** composto da 15 domande riguardanti la gestione dell'ambulatorio f.u. in pazienti già trattate per carcinoma ovarico (CHIR + CHT).



- 100% visita ginecologica
- 99% E.O. addominale
- 97% E.O. linfonodale
- 84% pap test
- 69% visita senologica

Diagnosi di recidiva

- Il dosaggio del Ca 125

“Use of Ca125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels”

Rustin GJ, Marples M et al. J Clin Oncol 2001 Oct 15; 19 (20) : 4054 - 7

88 pazienti con alti livelli di Ca125 persistenti (> 23 U/ml)

Valutazione dosaggio del Ca125 raddoppiato rispetto al nadir con concomitante esame clinico e/o radiologico



- *il metodo ha dimostrato di avere una sensibilità del 94%*

Un dosaggio del Ca 125 entro i limiti della norma non è però in grado di escludere la presenza del tumore

Diagnosi di recidiva

- Il dosaggio del Ca 125

Vari studi tentano di definire meglio la progressione di malattia in base al dosaggio del Ca125 :

✓ *Rustin et al* hanno analizzato i dosaggi del Ca125 al termine della chemioterapia adiuvante in 255 donne : il raddoppiarsi del valore rispetto al limite più alto considerato normale ha dimostrato avere una **sensibilità** dell'**85.9%** e **specificità** del **91.3%** nell'indicare la progressione di malattia

✓ lo schema di monitoraggio dei valori del Ca125 nel follow-up routinario è stato definito come necessario ad ogni visita di follow-up : una volta ogni 3 mesi per i primi 36 mesi dal termine della chemioterapia. Successivamente ogni 6 mesi ed annualmente dopo i 5 anni dal trattamento

Rustin GJ, Nelstrop AE et al. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to Ca125 : A North Thames Ovary Group Study – Ann Oncol 1996 ; 7: 361 – 366

Vergote I, Rustin GJ et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer] – GCIG J Natl Cancer Inst (Bethesda) 2000;92 : 1534-5

Diagnosi di recidiva

- Indagini radiologiche

La recidiva di malattia è spesso asintomatica fino a quando le dimensioni della massa tumorale non sono di volume considerevole. Lo scopo delle indagini strumentali è quindi quello di identificare malattie di volume più piccolo di quello valutabile con l'esame clinico o in grado di determinare un rialzo del Ca125.



Non si è rivelata sufficientemente sensibile nella diagnosi di masse di piccolo volume :

in uno studio di De Rosa et Al¹¹, che la correla alla successiva verifica istologica eseguita in corso di second-look chirurgico risulta avere una **sensibilità** del **47%** ed una **specificità** dell'**87%**, una accuratezza diagnostica dell'84%.

DeRosa V, Mangoni di Stefano M et al. Computed tomography and second look surgery in ovarian cancer patients. Correlation, actual role and limitations of CT scan. Eur J Gynecol Oncol 16: 123-129, 1995

Diagnosi di recidiva

- Indagini radiologiche

RMN

"Treated ovarian cancer : comparison of MR imaging with serum Ca125 level and physical examination – a longitudinal study"

Low R, Saleh F, Song S et al. Radiology 221 : 519 -528, 1999

- ✓ 69 pazienti dal 1992 al 1997
- ✓ Valutazione dosaggi Ca125, RMN e visita ginecologica
- ✓ E' stata considerata la risposta clinica completa solo se periodo libero da malattia di almeno 2 anni



- *sensibilità del 91%*
- *specificità del 89%*
- *accuratezza del 90%*

BIAS :

- Assenza della prova istologica al second-look
- L'esecuzione della RMN è stata programmata in modo non uniforme nel tempo

Diagnosi di recidiva

- Indagini radiologiche

PET

FDG = 2 (18F) – fluoro – 2 – deoxy – D – glucosio

"FDG PET in the diagnosis of recurrent ovarian cancer"

Zimny M, Siggelkow W, Schroder W et al – 2001; Gynecol Oncol 83 : 310 - 315

- ✓ 54 pazienti in corso di F.U.
- ✓ 106 PET : 58 in pazienti con sospetto di recidiva (Gruppo A)
48 in pazienti con E.O. negativo, Ca125 nella norma e TC negativa



- *sensibilità del 83%*
- *specificità del 83%*



Gruppo B

- *sensibilità del 65%*
- *specificità del 86%*

• *La PET è in grado di distinguere tra la recidiva localizzata e diffusa
→ diversa decisione terapeutica*

- Indagini radiologiche

Diagnosi di recidiva

	TP	FN	TN	FP	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
FDG-PET	16	4	5	(1) ^a	80	100	84
Conventional imaging ^c	11	9	5	(1) ^b	55	100	64
CA125	15	5	5	0	75	100	80

TP, True positive; FN, false negative; TN, true negative; FP, false positive
^a One patient with both FN and FP findings is included in the FN category
^b One patient with both TP and FP findings is included in the TP category
^c CT and MRI

Confronto dei vari metodi diagnostici in caso di recidiva di carcinoma ovarico

- a differenza del Ca125, normalmente utilizzato nel F.U. e nella valutazione della risposta alla terapia, la PET ha il vantaggio di individuare la sede e la dimensione della recidiva
- solo la PET, indicando zone a metabolismo alterato, può individuare la recidiva dove la TC non è in grado di discernere tra recidiva e normali alterazioni anatomiche postchirurgiche
- la PET resta un esame costoso e che necessita di attrezzature più complesse delle metodiche classiche, il suo utilizzo aumenterà quindi quando sarà in grado di rendere inutili ulteriori indagini ed aiuterà il medico nella scelta terapeutica

*Torizuka T, Nobezawa S et al – Ovarian cancer recurrence : role of whole body PET using FDG
 Eur J of Nucl Medicine 2002 ; vol 29 N° 6 : 797 - 803*

Il follow-up in una popolazione target

- ✓ *malattia comune con una mortalità importante*
- ✓ *fase preclinica con un'alta prevalenza e diagnosticabile*
- ✓ *un test con alta specificità e sensibilità*
- ✓ *la diagnosi precoce aumenta l'efficacia del trattamento riducendo la mortalità*
- ✓ *la popolazione standard deve essere definita in base ad una prevalenza sufficiente per la diagnosi*

Il follow-up in una popolazione target

Stadi precoci (I – IIa)

ACTION
N: 448

ICON 1
N: 477

FOLLOW-UP

vs

CT

Carboplatino 1 : 21
5 AUC

Cis + Doxo + Ciclofosfamide
50 mg/m² 50 mg/m² 500 mg/m²

6 cicli



**OVERALL SURVIVAL A 5 ANNI: 82 % nel braccio della CT,
74 % nel braccio del follow-up**

Il follow-up in una popolazione target

- ✓ *malattia comune con una mortalità importante*
- ✓ *fase preclinica con un'alta prevalenza e diagnosticabile*
- ✓ *un test con alta specificità e sensibilità*
- ✓ *la diagnosi precoce aumenta l'efficacia del trattamento riducendo la mortalità*
- ✓ *la popolazione standard deve essere definita in base ad una prevalenza sufficiente per la diagnosi*

What Is Appropriate Follow-up After Primary Therapy?

- The ideal follow-up of asymptomatic women who have completed primary debulking surgery and chemotherapy and have no clinical evidence of disease is unclear.
- The follow-up of asymptomatic patients after primary therapy should include routine complete history, physical, rectovaginal pelvic exam, and CA 125. Although optimal intervals for monitoring have not been determined, current practice is to follow the patient every 3 to 4 months. After 2 years, less frequent followup intervals can be considered. CA 125 has been shown to be a reliable method of monitoring for early detection of recurrence in women whose CA 125 was elevated preoperatively.
- A rising CA 125 is a predictor of relapse; however, a negative CA 125 does not exclude the presence of disease.
- exams done on a routine basis have not been shown to improve the detection of recurrence. Their use should be individualized.

L'utilità reale del follow - up

Non esiste ancora un consensus definitivo per quanto riguarda :

- 1. il timing del follow-up*
- 2. i test da eseguire di routine*
- 3. la durata del follow - up*



- esiste però un problema di COSTI – BENEFICI importante*



L'interesse è crescente nel valutare la reale EFFICACIA del follow-up in termini di overall survival per arrivare, eventualmente, a destinarlo a selezionati gruppi di pazienti