

Il laboratorio nel cancro dell'ovaio: e pur si muove!

Simona Ferraro, Mauro Panteghini

Cattedra di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche 'Luigi Sacco', Università degli Studi, Milano

Recentemente, abbiamo assistito a un'importante ridefinizione del ruolo della determinazione nel siero dell'antigene carboidratico 125 (CA-125) nell'algoritmo decisionale per la diagnosi e la gestione del cancro dell'ovaio (CO), così come raccomandato dalle linee guida pubblicate a cura del "National Institute for Health and Clinical Excellence" (NICE) anglosassone (1). Come era però abbastanza prevedibile, la decisione clinica basata sulle concentrazioni di CA-125 per la diagnostica del CO, sia di primo (pazienti sintomatiche) che di secondo livello (pazienti ad alto rischio), ha causato un marcato aumento del numero dei dosaggi eseguiti nei laboratori anglosassoni, senza peraltro che fosse disponibile una definitiva evidenza dell'efficacia diagnostica delle strategie raccomandate (2). In particolare, non sono ancora disponibili dati incontrovertibili che dimostrino un significativo accorciamento del tempo di diagnosi, né un chiaro miglioramento nei "trend" di sopravvivenza delle pazienti, essendo questi gli "end-point" clinici più importanti.

Ancor prima dei risultati riportati da un audit in Gran Bretagna, la semplice pubblicazione delle linee guida ha stimolato una vivace discussione tra specialisti di Medicina di Laboratorio e ginecologi e ginecologi-oncologi, che ha rappresentato un'opportunità importante di confronto tra problematiche diagnostiche e aspettative derivate dal dosaggio dei biomarcatori (3-5). L'intento di questo numero di *Biochimica Clinica* è quello di dedicare la maggior parte dello spazio per proseguire, stavolta su base nazionale, la discussione, con la presentazione di esperienze e il coinvolgimento di esperti clinici e di laboratorio, considerando anche le possibili ricadute dovute all'introduzione di nuovi biomarcatori da poco disponibili in affiancamento o al posto del CA-125. In accordo anche alla più recente letteratura, è ormai chiaro infatti che le prestazioni diagnostiche del dosaggio del CA-125 sostanzialmente disattendono le aspettative cliniche, in particolare quella di una precoce ed efficace identificazione della neoplasia (6). D'altra parte, la disponibilità nella pratica clinica del dosaggio nel siero della proteina 4 dell'epididimo umano

(HE4) su differenti piattaforme analitiche automatizzate pare in grado di poter aumentare l'abilità diagnostica del contributo del laboratorio nell'identificazione del CO (anche se, come risulterà evidente, il condizionale è ancora d'obbligo). Una nostra recente revisione sistematica della letteratura, qui integralmente riproposta, ha fornito i primi incontrovertibili dati sulla superiorità diagnostica di HE4 rispetto a CA-125 (6). Tuttavia, la stessa rassegna ha messo in luce, oltre a importanti limiti nel disegno dei singoli studi clinici finora pubblicati, con rischio di "bias" informativo non trascurabile, i limiti di praticabilità dell'esame. Innanzitutto, mancano dati relativi a robuste valutazioni metodologiche, che dimostrino l'equivalenza o meno dei risultati ottenuti con le varie metodologie di dosaggio, che possa permettere l'utilizzo di livelli decisionali comuni. Nonostante, infatti, il saggio sia ormai disponibile anche su alcuni analizzatori di immunochimica mancano totalmente dati relativi al confronto tra risultati intermetodo e, cosa più importante, non esistono obiettivi analitici oggettivamente definiti (7). Inoltre, l'indicazione di effettuare la determinazione simultanea di entrambi i marcatori (CA-125 e HE4), mantenendo CA-125 come marcatore di riferimento o includendoli entrambi in algoritmi diagnostici, non solo non sembra "evidence-based", ma si pone anche in antitesi con gli obiettivi di costo-efficacia che un laboratorio dovrebbe sempre perseguire (8).

Nel loro contributo, Sandri e i colleghi dell'Istituto Europeo di Oncologia (9) forniscono una rilettura critica di alcuni dei punti più rilevanti del percorso diagnostico raccomandato dal documento del NICE, in particolare commentando utilità e limiti della misura del CA-125, che nei percorsi decisionali raccomandati assume un ruolo centrale. Considerando la diagnostica di primo livello, che si propone l'identificazione precoce di tumori ancora di piccole dimensioni, si sottolinea la necessità di ottimizzare l'interpretazione del marcatore, prima di favorirne la diffusione del dosaggio. A supporto, recenti studi di screening hanno in via preliminare dimostrato come una valutazione delle variazioni del CA-125

Corrispondenza a: Simona Ferraro, Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Ospedale 'Luigi Sacco', via G.B. Grassi 74, Milano. Tel. 0239042743, Fax 0250319835, E-mail ferraro.simona@hsacco.it

Ricevuto: 04.03.2013

Accettato: 04.03.2013

ottenute su prelievi seriali e/o l'utilizzo di algoritmi di rischio possano incrementare le prestazioni diagnostiche (10, 11). Nel percorso diagnostico di secondo livello si affaccia la possibilità di affiancare al dosaggio di CA-125 quello di HE4 per migliorare il valore predittivo positivo del marcatore di riferimento. Alla luce delle evidenze emerse dopo la pubblicazione delle linee guida del NICE, si prospetta, tuttavia, la possibilità, almeno in alcune condizioni cliniche, di sostituire CA-125 con HE4.

Gion e Maggino (12) ci aiutano a definire lo stato dell'arte dei marcatori tumorali utilizzati nel CO, discutendone caratteristiche biologiche e prestazioni diagnostiche, e chiarendo le reali possibilità di derivarne strumenti clinici efficaci. Partendo dai dati epidemiologici, si possono facilmente definire gli obiettivi di accuratezza diagnostica (sensibilità e specificità) utili per ottenere valori predittivi positivi considerati costo-efficaci (13). In base ai dati ottenuti, è facile dimostrare come i biomarcatori attualmente disponibili, impiegati singolarmente, in combinazione o integrati in algoritmi diagnostici, sono lontani dal fornire le prestazioni diagnostiche desiderate. Lo scenario clinico in cui si utilizza il marcatore è estremamente critico in questo senso. Per esempio, aver cura di spostare la valutazione del marcatore da un contesto di screening di popolazione asintomatica a una casistica selezionata di donne con massa pelvica ad alto rischio per CO permette di aumentare la prevalenza della malattia e quindi di migliorare le prestazioni del marcatore.

Anastasi et al. (14) descrivono un approccio multidisciplinare alla diagnosi del CO con il contributo di esperti nelle diverse discipline mediche. In particolare, viene sottolineato quanto sia attualmente rilevante il contributo della diagnostica per immagini nella gestione della patologia, nella stadiazione del tumore, nella selezione dei pazienti da sottoporre a chirurgia citoriduttrice e nel monitoraggio della recidiva. In affiancamento all'"imaging", in tutte queste situazioni viene considerato il contributo fornito dal laboratorio. Il lavoro rappresenta un ottimo esempio di ciò che si osserva nei centri di riferimento specializzati, che avvalendosi di un approccio multidisciplinare alla patologia come quello proposto, possono ottenere significativi miglioramenti degli "outcome" clinici nelle pazienti da loro seguite.

I contributi sperimentali pubblicati affrontano, seppur in maniera parziale, alcune delle problematiche diagnostiche e metodologiche più sopra anticipate. Nell'articolo di Brugia et al. (15) sono comparate le prestazioni diagnostiche di CA-125 e HE4 in un contesto a relativamente bassa prevalenza di malattia, con risultati, seppur in via preliminare, abbastanza indicativi di una significativa superiorità di HE4. Leon et al. (16) confrontano due saggi di misura di HE4, uno manuale e uno automatizzato, che utilizzano gli stessi anticorpi nel "sandwich" immunologico. Nonostante ciò, è interessante notare la non perfetta corrispondenza tra i due metodi, con differenze significative di segno opposto a seconda che si considerino valori di HE4 fisiologici-"borderline" oppure francamente patologici. Infine,

Michienzi et al. (17) valutano l'abilità dei due marcatori (CA-125 e HE4) nell'evidenziare l'insorgenza di recidiva della malattia neoplastica, facendo riferimento sia alla valutazione delle concentrazioni assolute dei marcatori rispetto alla soglia decisionale che ai loro incrementi seriali.

Come dichiarato, l'intento principale della rivista è stato quello di stimolare un ulteriore dibattito, relativo al contributo che il laboratorio può fornire in questa grave e difficilmente diagnosticabile malattia. Speriamo di aver contribuito almeno a creare un retroterra comune e il più possibile aggiornato sull'argomento, riportando esperienze che avevano l'intento di aggiungere evidenze alla discussione. Come già la Terra per Galileo, anche il Laboratorio "si muove" e quello che *Biochimica Clinica* ha cercato di fare è di verificarne in maniera oggettiva e senza facili entusiasmi le potenzialità.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Guidance. Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Cardiff, UK: National Collaborating Centre for Cancer, 2011.
2. Crawford M. Tumour markers in common epithelial cancers – practice and potential. Proceedings of UK NEQAS Participants' Meeting. Edinburgh, UK, 24-26 September 2012:15.
3. Gulland A. Women with symptoms of ovarian cancer should have a CA125 test, says NICE. *Br Med J* 2011;342:d2695.
4. Sturgeon CM, Duffy MJ, Walker G. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines for early detection of ovarian cancer: the pivotal role of the clinical laboratory. *Ann Clin Biochem* 2011;48:295-9.
5. Olaitan A. NICE on ovarian cancer. Recommendations for detection in primary care are flawed. *Br Med J* 2011;342:d3022.
6. Ferraro S, Braga F, Lanzoni M, et al. Serum human epididymis protein 4 vs. carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Pathol* 2013;66:273-81. Ripubblicato in *Biochim Clin* 2013;37:179-89.
7. Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. *Clin Chem* 2008;54:e1-10.
8. Plebani M. Il trasferimento delle conoscenze sui nuovi biomarcatori: dalla ricerca all'i-phone. *Biochim Clin* 2010;34:583-4.
9. Sandri MT, Bottari F, Franchi D. "The recognition and initial management of ovarian cancer": un'analisi commentata del documento preparato dal National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE). *Biochim Clin* 2013;37:220-8.
10. Menon U, Kalsi J, Jacobs I. The UKCTOCS experience--reasons for hope? *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(suppl 1):S18-20.
11. Rosenthal AN. Ovarian cancer screening in the high-risk population--the UK Familial Ovarian Cancer Screening

- Study (UKFOCSS). *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(suppl 1):S27-8.
12. Gion M, Maggino T. Biomarcatori nella diagnosi del carcinoma dell'ovaio: dialogo fra un patologo clinico e un ginecologo oncologo. *Biochim Clin* 2013;37:208-13.
 13. Menon U, Jacobs IJ. Ovarian cancer screening in the general population: current status. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(suppl 1):3-6.
 14. Anastasi E, Granato T, Longo F, et al. Indicazioni per un approccio multidisciplinare alla gestione del carcinoma ovarico. *Biochim Clin* 2013;37:214-9.
 15. Brugia M, Goteri G, Suppressa S, et al. Antigene carboidratico 125 (CA-125) vs. proteina 4 dell'epididimo umano (HE4) in una popolazione di donne con massa pelvica. *Biochim Clin* 2013;37:190-4.
 16. Leon AE, Squarcina E, Maggino T, et al. Confronto tra due metodi per la misura nel siero della proteina 4 dell'epididimo umano (HE4) nella diagnosi di carcinoma ovarico. *Biochim Clin* 2013;37:200-7.
 17. Michienzi S, Falzarano R, Viggiani V, et al. La proteina 4 dell'epididimo umano (HE4) come marcatore di recidiva di carcinoma dell'ovaio. *Biochim Clin* 2013;37:195-9.