2014

Rete Oncologica Piemonte e Valle D'Aosta

UTILIZZO DEI BIOMARCATORI CIRCOLANTI NELL'APPROCCIO ALLA MASSA PELVICA

A cura del gruppo di studio Tumori Ginecologici:

Aroasio Emiliano
Barbero Maggiorino
Bellotti Giovanna Paola
Buosi Roberta
Carnino Flavio
Destefanis Marinella
Enria Raffaella
Franchini Loredana
Ghiringhello Bruno
Jura Roberto
Martra Francesca
Menato Guido
Ponzone Riccardo
Puppo Andrea
Rigault Irene
Trifoglio Oria
Sirotovà Zuzana
Vendola Nicoletta
Viora Elsa
Zavallone Laura
Ballario Paola
Beldì Debora
Bombaci Sebastiano
Camanni Marco
Chiappa Andrea
Di Costanzo Gianna
Ferrero Annamaria
Ghione Nicola
Iskra Liliana
Marenco Davide
Melano Antonella
Pontiglio Enrica
Prestipino Josephine
Ravarino Nicoletta
Tessa Maria
Scapoli Paola
Urgesi Alessandro
Vigone Alessandro
Volpi Eugenio Oreste

Coordinatore Prof. Paolo ZOLA

Nel caso di pazienti con sospetta massa pelvica il trattamento elettivo è quello chirurgico, inoltre diversi studi clinici hanno dimostrato che, se l'exeresi è praticata da un ginecologo oncologo, la prognosi migliora. La necessità di differenziare tra massa pelvica di origine maligna e benigna assume una importanza molto rilevante in quanto, l'invio della paziente con massa di probabile origine maligna in un centro specializzato, influenza decisamente la prognosi.

Dopo la ridefinizione del ruolo del Ca125 nell'algoritmo decisionale per la diagnosi e la gestione del carcinoma dell'ovaio fatta deal NICE (UK) nel 2011 ed il ridimensionamento dell'utilità di altri marcatori (Cea, Ca72.4, Ca19.9, Afp, bHcg)(1) il numero dei dosaggi di Ca125 è aumentato notevolmente (in UK) ma una successiva pubblicazione di Crawford (2) nel 2012 ha messo in luce che gli "end point clinici": diminuzione del tempo per la diagnosi e miglioramento della sopravvivenza non sono dimostrati.

Inoltre il Ca125 non raggiunge un significativo livello di precocità nell'evidenziare la neoplasia ovarica (3); una recente revisione sistematica della letteratura di Ferraro nel 2013 (3) ha dimostrato che la proteina 4 dell'epididimo umano (HE4) ha una efficacia diagnostica superiore al Ca125 e, se applicata ad una casistica selezionata come quella delle pazienti con massa pelvica, la sensibilità e la specificità aumentano ancora. In particolare ad una sensibilità simile vi è un aumento notevole della specificità che, nella gestione iniziale delle pazienti con massa pelvica, avrebbe il vantaggio di portare ad una diminuzione (4) degli interventi laparoscopici.

In uno studio osservazionale del 2012 (5) Brugia analizza i valori serici di Ca125 e HE4 in pazienti portatrici di massa pelvica accertata con esame ginecologico ed ultrasonografico, in cui la diagnosi istologica è stata posta dopo intervento chirurgico; in questa casistica selezionata la prevalenza della malattia è aumentata e conseguentemente le prestazioni diagnostiche dei marcatori sono migliori, nel particolare la sensibilità del Ca125 è 61,1% contro quella del 94.4% di HE4 mentre la specificità e 82.8% per il Ca125 e 91% per HE4, da notare che nella malattia benigna la percentuale di falsi positivi è 17,3% per il Ca125 e 9% per HE4. In un recente studio Moore (6) paragona due modelli predittivi il RMI (Risk of Malignancy Index) con il ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) che utilizza sia il Ca125 che l'HE4 ed espone queste conclusioni rigorosamente supportate dai tests statistici applicati:

- il dosaggio dell'HE4 è complementare a quello del Ca125 e non aumenta in modo falsamente positivo, come accade per il Ca125 nelle lesioni ginecologiche di tipo benigno delle pazienti in premenopausa
- la modifica dell'algoritmo a favore del HE4 in questo gruppo di pazienti (premenopausa) ne aumenta la specificità

- il 20% dei tumori ovarici non esprime Ca125, in questo gruppo l'HE4 è aumentato in più del 50% dei casi
- negli stadi iniziali l'HE4 ha una sensibilità maggiore del Ca125
- ad una specificità (SP) prefissata al 75% l'algoritmo ROMA possiede una sensibilità (SN) del 94,3% ed un valore predittivo negativo (NPV) del 97%

Altri autori mostrano risultati concordanti (7,8,9,10,11,12).

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. 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.
4. Moore RG, Bast RC Jr. How do you distinguish a malignant pelvic mass from a benign pelvic mass? Imaging, biomarkers, or none of the above. J Clin Oncol 2007;25:4159-61.
5. 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.
6. Moore, R. G. *et al.* Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203, 228.e1–6.
7. Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, et al. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. J Clin Lab Anal 2009;23:331-5.
8. Karlsen, M. A. *et al.* Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127**,** 379–383.
9. Nolen, B. et al. Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. Gynecol. Oncol. 2010;117, 440–445.

10. Huhtinen, K. et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. Br J Cancer 2009; 100, 1315–1319.

11. Abdel-Azeez, H. A., Labib, H. A., Sharaf, S. M. & Refai, A. N. HE4 and mesothelin: novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2010; 11, 111–116.

12. Moore, R. G. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecol. Oncol. 2009; 112, 40–46.

La tecnologia per l'esecuzione è presente a: Torino, Borgomanero, Cuneo, Alba, Asti.