



ONCO Bulletin



IDENTIFICAZIONE DI BIOMARCATORI DEL CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO NEL PLASMA E NELLE SECREZIONI CERVICO-VAGINALI: IL SUPPORTO DI PROTEOMICA E MACHINE LEARNING PER UNA DIAGNOSI NON INVASIVA

Amalia Forte, Ph.D.

Il carcinoma dell'endometrio è il tumore maligno ginecologico più comune nei Paesi ad alto reddito, e la sua incidenza è in aumento. I dati più recenti a livello globale riportano oltre 400.000 casi incidenti e 97.000 decessi¹, mentre, per quanto riguarda l'Italia, i dati più recenti pubblicati dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) stimano che nel 2022 vi siano stati 10.200 nuovi casi, ovvero il 5,5% di tutti i tumori femminili, rappresentando così la terza neoplasia più frequente nelle donne nella fascia di età compresa tra i 50 e i 69 anni.

È stato inoltre valutato che attualmente vi siano in Italia 122.600 donne che convivono con una diagnosi di tumore del corpo dell'utero².

Infine, per quanto riguarda la mortalità per carcinoma dell'endometrio nel nostro Paese, per il 2021 sono stati stimati circa 3.100 decessi².

I **principali fattori di rischio** delle forme di carcinoma dell'endometrio legate all'iperestrogenismo sono rappresentati da:

- nulliparità,
- menopausa tardiva,
- diabete,
- obesità,
- ipertensione.
- terapia ormonale sostitutiva a base di estrogeni non adeguatamente controbilanciata da progestinico².

Le forme di carcinoma dell'endometrio non dipendenti da iperestrogenismo invece possono essere associate a precedente radioterapia pelvica o a precedente uso di tamoxifene².

Il **sintomo più frequente** del carcinoma dell'endometrio è il sanguinamento uterino anomalo, la cui precocità fa sì che la maggior parte dei carcinomi dell'endometrio sia diagnosticata

quando la lesione è ancora confinata all'utero. Le caratteristiche cliniche e molecolari del carcinoma dell'endometrio ne definiscono le classi di rischio (attualmente 4, da rischio basso ad alto) e il trattamento adiuvante³.

Quando diagnosticato in fase precoce, il carcinoma dell'endometrio può essere trattato tramite isterectomia curativa, con oltre il 90% delle donne ancora in vita a 5 anni dall'intervento. Al contrario, gli esiti per le pazienti con diagnosi di carcinoma dell'endometrio avanzato o metastatico sono infausti, con stime di sopravvivenza a 5 anni del 15%⁴, e, pertanto, una diagnosi precoce è cruciale per avere buoni esiti in termini di sopravvivenza. Al manifestarsi dei primi sintomi di malattia, seguono indagini cliniche di diverso tipo, che includono ecografia transvaginale e isteroscopia con biopsia endometriale. Si tratta di indagini invasive e che inducono ansia nelle potenziali pazienti. Inoltre, solo il 5-10% delle donne che presentano sintomi riceve effettivamente una diagnosi di carcinoma dell'endometrio in seguito alle indagini diagnostiche. In base a questi elementi, si rende necessario identificare un approccio che renda la diagnosi di questa patologia semplice, non invasiva, economicamente conveniente e soprattutto accurata, assicurando allo stesso tempo la vasta maggioranza di donne che non risultano essere affette dal carcinoma.

Uno studio condotto da Njoku K *et al.*, recentemente pubblicato sulla prestigiosa rivista *eBiomedicine*, si è focalizzato sull'identificazione di potenziali biomarcatori del carcinoma dell'endometrio presenti nel **plasma** e nelle secrezioni cervico-vaginali delle pazienti⁴. Il plasma è in generale considerato interessante per la rilevazione di biomarcatori associati ad un tumore grazie alla sua accessibilità e semplicità di prelievo; tuttavia, la sua utilità può essere limitata dalla bassa concentrazione nel sangue di molecole associate al tumore, specie se esso è di piccole dimensioni o in una fase iniziale. In riferimento all'ambito ginecologico, ci sono invece evidenze crescenti che i tumori endometriali secernono biomolecole ad essi correlate attraverso il collo dell'utero nel tratto genitale inferiore, dove possono essere raccolte utilizzando metodologie di campionamento non

invasive. In questo contesto, lo studio di Njoku K *et al.* ha valutato i **profili proteomici** delle **secrezioni cervico-vaginali** e del plasma per valutarne la capacità di discriminare tra i casi di carcinoma dell'endometrio e i controlli sani. A questo scopo sono stati raccolti campioni plasmatici e di secrezioni cervico-vaginali (tramite un lavaggio delicato utilizzando il dispositivo *Delphi-screener*) da donne sintomatiche in post-menopausa con (n=53) o senza (n=65) carcinoma dell'endometrio. L'età mediana dei soggetti era di 57 anni, e l'etnia prevalentemente caucasica. Attraverso tecniche di analisi del proteoma basate su cromatografia liquida e spettrometria di massa sono state ottenute mappe proteomiche digitalizzate per ciascun campione ed è stato utilizzato un approccio basato su *machine learning* per identificare le proteine con maggiore potere discriminante tra i due gruppi di soggetti.

Questi i risultati dello studio:

- il profilo proteico derivante dalle secrezioni cervico-vaginali è in grado di distinguere in maniera più accurata i casi di carcinoma dell'endometrio da quelli di controllo rispetto al profilo proteico derivante dai campioni plasmatici;
- sulla base del profilo proteico derivante dall'analisi delle secrezioni cervico-vaginali dei due gruppi di soggetti analizzati nello studio (con e senza carcinoma dell'endometrio), è stato definito un pannello costituito da 5 biomarcatori proteici (HPT, LG3BP, FGA, LY6D e IGHM) che ha predetto il carcinoma dell'endometrio con un'AUC pari a 0,95 (0,91-0,98), una sensibilità del 91% (83%-98%) e una specificità dell'86% (78%-95%);
- di converso, sulla base del profilo proteico derivante dall'analisi del plasma dei due gruppi di soggetti analizzati nello studio (con e senza carcinoma dell'endometrio), è stato definito un pannello costituito da 3 biomarcatori proteici plasmatici (APOD, PSMA7 e HPT) che ha predetto il carcinoma dell'endometrio con un'AUC pari a 0,87 (0,81-0,93), una sensibilità del 75% (64%-86%) e una specificità dell'84% (75%-93%).
- Lo studio ha inoltre ripetuto l'analisi per l'identificazione di potenziali biomarcatori proteici dopo aver stratificato i campioni di plasma e di secrezioni cervico-vaginali da pazienti

con carcinoma dell'endometrio in base allo stadio della patologia (precoce, stadio I FIGO, e avanzato, stadio II-IV FIGO). Anche in questo caso, l'analisi delle secrezioni cervico-vaginali ha prodotto risultati più accurati rispetto all'analisi dei campioni plasmatici. In particolare, l'analisi dei profili proteici nelle secrezioni cervico-vaginali ha portato all'identificazione di pannelli proteici costituiti da 3 biomarcatori (HPT, LY6De C5) in grado di predire il carcinoma endometriale di stadio I, con un'AUC di 0,92 (0,87-0,97), e di pannelli proteici costituiti da 5 biomarcatori (APOE, GGCT, CFAB, LY6D e CEAM5) in grado di predire il carcinoma endometriale in stadio avanzato, con un'AUC pari a 0,96 (0,92-1,00).

I progressi nel campo delle tecnologie ad alta capacità di analisi, come la valutazione del proteoma in una matrice biologica, che consente l'identificazione di migliaia di proteine contemporaneamente in un campione attraverso l'acquisizione degli

spettri di massa, unitamente all'uso dell'intelligenza artificiale per lo sviluppo di robusti modelli predittivi, hanno dato un impulso notevole al settore della ricerca sui biomarcatori tumorali. Lo studio condotto da Njoku K *et al.* fin qui descritto ha evidenziato come sia possibile sfruttare il naturale sfaldamento dei tumori endometriali per sviluppare un potenziale approccio innovativo non invasivo per il rilevamento del carcinoma dell'endometrio basato sulla definizione di un profilo proteico unico presente nelle secrezioni cervico-vaginali delle donne affette da tale tumore.

Il profilo di 5 biomarcatori proteici identificato ha un eccellente livello di accuratezza (AUC: 0,95), ancor maggiore (AUC: 0,96) se si prendono in considerazione solo i casi di carcinoma endometriale in stadio avanzato.

Si attende la conferma della validità di tale approccio con uno studio che includa coorti più ampie di soggetti.

BIBLIOGRAFIA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May; 71 (3): 209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/12/2022_AIOM_NDC-web.pdf
3. Ouh YT, Oh Y, Joo J, et al. Assessing the New 2020 ESGO/ESTRO/ESP Endometrial Cancer Risk Molecular Categorization System for Predicting Survival and Recurrence. *Cancers (Basel).* 2024 Feb 27; 16 (5): 965. doi: 10.3390/cancers16050965.
4. Njoku K, Pierce A, Chiasserini D, et al. Detection of endometrial cancer in cervico-vaginal fluid and blood plasma: leveraging proteomics and machine learning for biomarker discovery. *EBioMedicine.* 2024 Mar 20; 102: 105064. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105064.