

Introduzione

Il carcinoma ovarico è uno dei più gravi carcinomi della donna. Il rischio di sviluppare questo carcinoma cresce con l'età e la maggioranza dei carcinomi ovarici è riscontrata in donne con più di 50 anni. Nonostante le nuove procedure di trattamento la mortalità rimane elevata, soprattutto a causa della ritardata diagnosi della malattia. Oltre il 70% dei carcinomi ovarici sono infatti diagnosticati allo stadio III, quando le speranze di trattamento efficace si sono ridotte del 70%. La diagnosi è infatti resa difficoltosa dalla non specificità della sintomatologia correlata.

Ruolo del CA 125

Il CA 125 è uno dei marcatori più utilizzati per il carcinoma ovarico. Il CA125 è raccomandato dalla maggioranza delle società scientifiche per la diagnosi differenziale delle masse pelviche sospette, per il monitoraggio del trattamento ed il controllo della recidiva. Ulteriori raccomandazioni includono il CA125 come marcatore per le donne con mutazione BRCA1/2 in fase di prognosi. L'uso del CA125 non è raccomandato come test di screening per a causa della insufficiente specificità. Il CA 125 può infatti risultare elevato nelle endometriosi, in gravidanza, in presenza di cisti emorragiche o altre patologie infiammatorie pelviche, in particolare nelle donne in pre-menopausa. Poiché il CA125 non è sufficientemente specifico e sensibile per la diagnosi precoce del carcinoma ovarico numerosi studi si sono concentrati nella sua combinazione con altre informazioni diagnostiche derivanti da dosaggi seriali, altri biomarcatori o dalla diagnostica per immagine. Alcuni studi hanno dimostrato l'utilità della valutazione dell'andamento dei livelli di CA 125 in dosaggi seriali. Anche il ruolo degli accertamenti ecografici è di grande importanza, pur in mancanza di precisi *cut-off* diagnostici.

HE4 e Indice ROMA

L'HE4 si è dimostrato il più promettente nuovo marcatore ematico per il carcinoma ovarico. Moore e colleghi hanno dimostrato che l'HE4 è il più sensibile marcatore fra quelli oggi allo studio, superando le performance del CA 125. L'HE4 può inoltre essere utilizzato per la diagnosi di recidiva. In studi successivi Nolen e colleghi hanno dimostrato che il dosaggio combinato di CA 125 ed HE4 ottiene i risultati migliori dei singoli test e supera in performance diagnostiche tutte le combinazioni possibili di altri marcatori. La combinazione è in grado infatti di discriminare le forme benigne da quelle maligne meglio di qualsiasi altra tecnica testata.

Bibliografia essenziale

Clarke-Pearson DL Screening for ovarian cancer. *New Engl J Med.* 2009;361:170-177.

Moore RG et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index (RMI) for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:228.e1-6.

Menon U et al. Prospective study using the Risk of Ovarian Cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7919-26.

Moore RG et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011;118:280-8

Ruggeri G et al. HE4 and epithelial ovarian cancer: comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm. *Clin Chim Acta* 2011;412:1447-53.

Molina R et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumor Biol.* 2011;32:1087-95.

Lenhard M et al. The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clin Chem Lab Med* 2011; DOI 10.1515/CCLM.2011.709

La combinazione di HE4 e CA125 può essere utilizzata per una analisi del rischio di carcinoma ovarico, utilizzando il *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)*. L'indice ROMA stima la probabilità di carcinoma ovarico nelle donne con massa pelvica sospetta, utilizzando il dosaggio combinato di CA125 ed HE4. L'algoritmo ROMA utilizza differenti strategie di calcolo per le donne in pre-menopausa e quelle in menopausa, con differenti valori *cut-off*. Le donne con indice ROMA superiore al *cut-off* hanno un aumentato rischio di carcinoma ovarico e dovrebbero essere valutate attentamente in ambito ginecologico. Numerosi studi hanno dimostrato che l'indice ROMA ha performance migliori rispetto all'approccio RMI tradizionalmente utilizzato. In particolare:

- Moore e colleghi hanno dimostrato che per le donne valutate in un contesto ginecologico-oncologico l'indice ROMA ha una sensibilità dell'81% ed con una specificità del 75%. Nelle donne in menopausa la sensibilità cresce fino al 92%.
- Kim e colleghi hanno concluso che il dosaggio combinato di HE4 e CA 125 può migliorare l'accuratezza nella diagnosi di carcinoma ovarico.
- Ruggieri e colleghi hanno concluso che l'indice ROMA è dotato di buona accuratezza nel discriminare le donne ad elevato rischio di carcinoma ovarico.

In conclusione la combinazione di CA125 ed HE4 costituisce ad oggi il miglior strumento diagnostico per diagnosticare il carcinoma ovarico, consentendo di stratificare il rischio di questa patologia nelle donne con massa pelvica sospetta.