

HE4 PER IL CARCINOMA OVARICO: PUÒ SALVARE LA VITA

Paola Macca – Irene Carunchio

Il carcinoma ovarico è la sesta causa più comune di morte nella popolazione mondiale femminile e la sua incidenza aumenta con l'età della paziente e in particolare nella menopausa. Nonostante i tanti studi effettuati e i progressi conseguiti sia da un punto di vista farmacologico che chirurgico, il cancro alle ovaie è responsabile per il 5% di tutte le morti per cancro nelle donne e in Europa la sopravvivenza media a 5 anni dalla diagnosi è circa del 37%. Questo elevato tasso di mortalità viene principalmente attribuito al ritardo nella diagnosi: è il tumore con più difficile approccio in quanto, non evidenziando sintomatologie specifiche (è chiamato nel mondo anglosassone "the silent killer" cioè "l'assassino silenzioso"), viene nella maggioranza dei casi scoperto tardi. Se la diagnosi viene effettuata nel I o II stadio dello sviluppo tumorale, la sopravvivenza a cinque anni supera l'85% dei casi; una diagnosi al III e IV stadio ha invece una sopravvivenza inferiore al 15%. (3) In assenza di una efficace strategia di screening, le procedure diagnostiche generalmente adottate per la diagnosi dei tumori epiteliali ovarici prevedono l'esame clinico, l'esecuzione di ecografia pelvica per via transvaginale e, nei casi con lesioni annessiali sospette, la determinazione del CA-125.

Il CA-125 presenta valori elevati in circa il 90% dei tumori ovarici e correla con il volume della massa tumorale e la sua stadiazione; questa caratteristica fa del Ca-125 un eccellente marcatore per monitorare la risposta alle terapie. Il suo utilizzo ha tuttavia delle limitazioni in quanto risulta positivo solo nel 50%-60% delle forme precoci del tumore ovarico e può risultare elevato in altre condizioni patologiche non tumorali specialmente nelle donne in pre-menopausa.

Il suo valore predittivo positivo è del 10% e diventa del 20% quando si associa alla valu-

tazione ecografica della pelvi. È per questo che nessuna società scientifica raccomanda, ancor oggi, lo screening del carcinoma ovarico nella popolazione generale.

The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin ha pubblicato nel 2007 la seguente notizia: "Le donne con tumore ovarico, la cui cura è stata affidata a medici con grande esperienza e avanzata pratica operatoria nel trattamento di questa malattia, quali i ginecologi oncologi, hanno raggiunto livelli di sopravvivenza superiori a quelli ottenuti quando il trattamento del paziente viene effettuato da personale non specialistico".

Dal momento che la maggior parte delle masse addensanti sono benigne, è importante determinare a livello pre-operatorio se una paziente è ad alto rischio di tumore ovarico allo scopo di assicurarne una corretta gestione.

Agli inizi degli anni Novanta del secolo scorso venne identificata una proteina, con funzione di inibitore delle proteasi, il cui mRNA è stato localizzato nelle cellule epiteliali dell'epididimo, suggerendo un suo ruolo nella maturazione delle cellule spermatiche (5).

La proteina prodotta da questo gene è identificata con la sigla HE4 (the human epididymis secretory protein 4); nella sua forma glicosilata matura è approssimativamente di 20-25 kD e consiste di un singolo peptide contenente due regioni WFDC (Whey Acidic Four-Disulphide Core).

Fa parte della famiglia delle glicoproteine, è espressa, in condizioni fisiologiche, dalle cellule epiteliali del tratto respiratorio superiore, dal pancreas e dalle cellule epiteliali dell'apparato riproduttore, maschile e femminile (1). Alla fine degli anni Novanta fu dimostrata la sovrapproduzione di questa proteina nei tessuti prelevati da carcinoma ovarico e questo suggerì la pos-

sibilità di utilizzarla come marker tumorale. Nel 2003 è stato pubblicato il primo lavoro in cui si utilizzava il dosaggio dell'HE4 come test diagnostico in grado di discriminare in maniera precoce tra cancro dell'ovaio, cisti o masse ovariche benigne e carcinoma endometriale. La concentrazione sierica dell'HE4 varia in maniera significativa con l'età e con particolari situazioni fisiologiche: mentre tende ad aumentare con l'avanzare dell'età, i suoi livelli sono significativamente ridotti durante la gravidanza. D'altra parte le fasi del ciclo mestruale, l'eventuale presenza di endometriosi e l'uso di contraccettivi non influenzano la produzione di questa proteina (5).

Livelli sierici di HE4 maggiori di 150 pM si riscontrano nel 78% delle pazienti con tumore ovarico, nel 42% dei pazienti con carcinoma ai polmoni, nel 25% di neoplasie dell'endometrio, e nel 16% di tumori gastrointestinali (4). Oggi l'HE4 è un marcatore, approvato dalla FDA, in grado di fornire un significativo contributo ai mezzi diagnostici attualmente disponibili nella diagnosi e follow-up del tumore ovarico, sensibile e predittivo per la diagnosi di masse pelviche in stadio 1 e 2, ma ancor più per la differenziazione tra endometriosi e cancro endometrioide in abbinamento al dosaggio del CA-125.

In particolare negli studi condotti su questo marcatore a livello nazionale e internazionale, che mettevano a confronto pazienti con tumore ovarico con donne sane o con patologie ovariche benigne, si evidenzia che HE4 viene espresso nel tumore ovarico con una sensibilità e una specificità superiore al solo utilizzo di CA-125. Elevati livelli di HE4 ed elevati livelli di CA-125 potrebbero suggerire la presenza di un carcinoma ovarico, mentre un elevato livello del solo CA-125 senza una corrispondenza con un elevato livello di HE4 potrebbe altresì indicare una condizione benigna; la presenza di un HE4 aumentato e di un CA-125 normale potrebbe invece suggerire la presenza di altri tipi di carcinoma (1,2).

Inoltre il dosaggio di HE4, in associazione con il CA-125, può essere inserito nel pannello

delle analisi preliminari previste in caso di fecondazione assistita, al fine di tutelare la paziente e lo stesso medico dalla possibile insorgenza di una patologia maligna a seguito dei cicli ormonali previsti dalla procedura di fecondazione.

Il dosaggio HE4 viene effettuato nel laboratorio BIOS con kit ELISA in una fase solida (sandwich diretto non competitivo che usa due anticorpi monoclonali murini). Il prelievo di sangue può essere effettuato tutti i giorni e il dosaggio viene eseguito quindicinalmente. In accordo con le linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), si considerano patologici i valori di HE4 superiori a 150 pM.

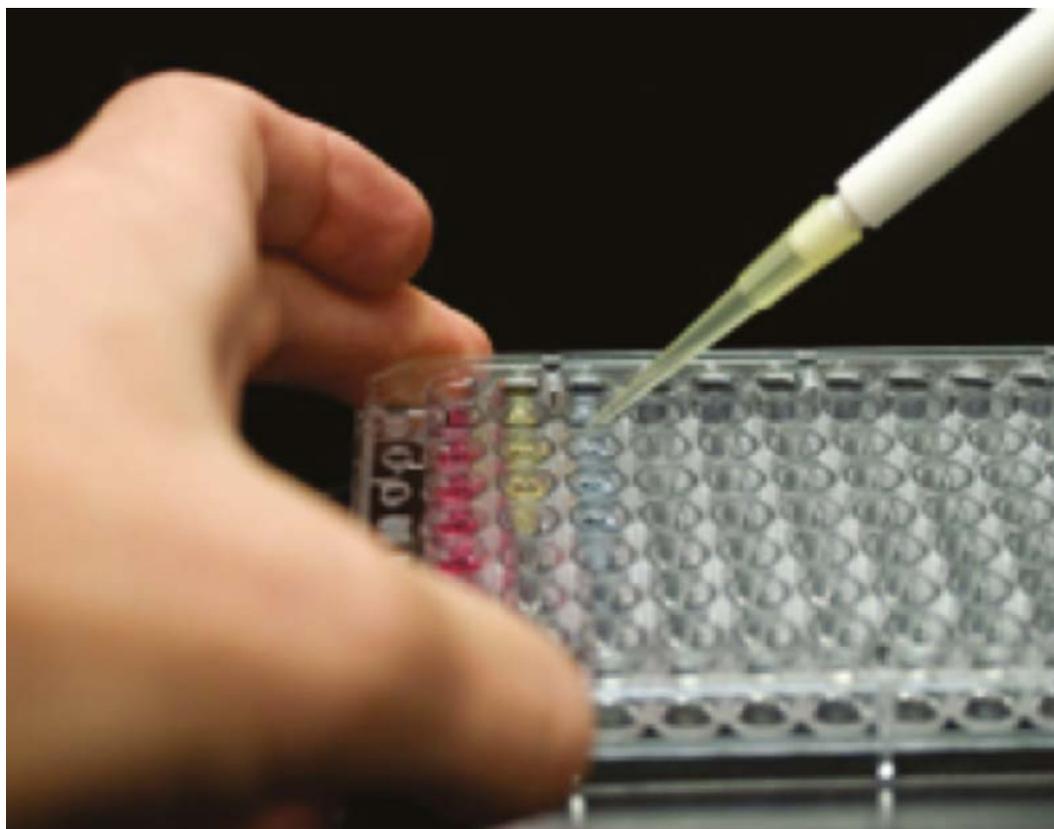
Il cancro all'ovaio è dovuto alla proliferazione incontrollata delle cellule dell'organo, il più delle volte a partenza dalle cellule epiteliali (ovvero non da quelle che producono gli ovuli). Il 90% delle neoplasie ovariche maligne originano dalle cellule epiteliali che rivestono superficialmente le ovaie e sono identificati come tumori epiteliali.

Anche le cellule germinali (quelle che danno origine agli ovuli) possono però essere all'origine di una forma tumorale (tumori germinali); essi rappresentano il 5% circa delle neoplasie ovariche maligne, sono pressoché esclusivi dell'età giovane (infanzia e adolescenza) e sono differenziabili dagli altri tumori maligni dell'ovaio perché producono marcatori tumorali riscontrabili nel sangue (come l'alfaproteina o la gonadotropina corionica) diversi da quelli prodotti dai tumori di origine epiteliale.

I tumori stromali originano dallo stroma gonadico (tessuto di sostegno dell'ovaio). In teoria costituiscono un gruppo facilmente diagnosticabile dato che alla sintomatologia comune a tutti i tumori ovarici uniscono effetti ormonali (ovvero legati a una eccessiva produzione di ormoni sia femminili sia maschili, perché parte delle cellule è in grado di produrre testosterone). La maggior parte di questi tumori sono caratterizzati da una bassa malignità. Essi rappresentano il 4% circa delle neoplasie ovariche maligne.

DISTRIBUZIONE DEI VALORI DEL DOSAGGIO DI HE4

	Numero di soggetti	0-150 pM	150.1-300 pM	300.1-500 pM	> 500 pM
APPARENTEMENTE SANI					
FEMMINE (PREMENOPAUSA)	76	72	3	0	1
FEMMINE (POSTMENOPAUSA)	103	97	5	0	1
MALATTIA BENIGNA					
GRAVIDANZA	22	21	1	0	0
PATOLOGIA GINECOLOGICA BENIGNA	347	324	18	1	4
ALTRE PATOLOGIE BENIGNE	108	82	8	7	11
IPERTENSIONE/CARDIOPATIE CONGENITE	96	75	16	2	3
TUMORE					
TUMORE OVARICO	127	27	18	21	61
TUMORE MAMMARIO	46	40	4	2	0
TUMORE POLMONARE	50	29	15	6	0
TUMORE DELL'ENDOMETRIO	116	86	15	4	11
TUMORE GASTROINTESTINALE	56	47	8	0	1



Una recente classificazione, detta di Kurman, distingue il carcinoma ovarico in due gruppi, definiti tipo I e II. I tumori di tipo I insorgono da cellule ben differenziate, come i tumori borderline (cioè di confine tra malignità e benignità); alcuni di questi possono essere a lenta crescita (carcinomi sierosi di basso grado). I tumori di tipo I sono correlati con un certo tipo di mutazioni a carico di specifici geni (tra cui KRAS, BRAF, PTEN e b-catenina). I tumori di tipo II, al contrario, sono tumori di alto grado, piuttosto aggressivi, che insorgono direttamente dal tessuto epiteliale dell'organo, senza passare da una fase precancerosa. Questi tumori sono molto instabili dal punto di vista genetico e mostrano mutazioni del gene P53. I tumori ereditari legati ai geni BRCA1 e BRCA2 sono di tipo II.

[Per aumentare la sensibilità e la specificità delle due analisi, è stato introdotto l'utilizzo di un algoritmo specifico detto Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (R.O.M.A.) Attraverso la combinazione delle due analisi HE4 e CA125 viene eseguito il calcolo percentuale del rischio di carcinoma ovarico. Il R.O.M.A. è in grado di classificare le donne ad alto o a basso rischio di sviluppo della malattia maligna sulla base non solo dei dati dei due parametri indicati, ma anche specificamente sulla base della loro condizione di pre- o post- menopausa, ed è per questo che si richiede anche questo parametro assieme ai dati anagrafici delle pazienti.

Questo algoritmo è particolarmente utile nelle pazienti con livelli patologici di CA125 e fisiologici di HE4.] ■

Bibliografia

- 1) Van Gorp et al. HE4 and CA125 in ovarian cancer British Journal of Cancer (2011) 104(5), 863 - 870
- 2) Molina, et al., HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases Tumor Biol. (2011) 32:1087-1095
- 3) Ferraro 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 et al., HE4 (WFDC2) gene overexpression promotes ovarian tumor growth Scientific reports 4 : 3574
- 5) Archana et al., Oncology 2013 27(6):548-556

Presso la BIOS S.p.A. di Roma in via Domenico Chelini 39, è possibile eseguire il dosaggio HE4 tutti i giorni inclusa la domenica.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641