

## Marcatori biochimici per del tumore ovarico: CA-125 e HE4

Il tumore ovarico è una delle maggiori cause di morte in donne con tumori ginecologici.

Il rischio di sviluppare un tumore ovarico aumenta con l'età e la maggior parte dei casi si riscontrano in donne di età superiore ai 50 anni.

In Europa la sopravvivenza media a 5 anni dalla diagnosi è circa del 37% e, nonostante i miglioramenti delle tecniche chirurgiche e farmacologiche, la mortalità non si è significativamente ridotta.

All'esordio la malattia può decorrere asintomatica e nel tempo possono presentarsi dei sintomi non specifici quali addome disteso e dolente, problemi gastrointestinali e spossatezza.

La diagnosi precoce di questo tumore è pertanto un elemento essenziale per ridurre la prognosi infausta e migliorare la qualità della vita della paziente: infatti se la diagnosi viene effettuata nel I o II stadio dello sviluppo tumorale la sopravvivenza a 5 anni raggiunge il 85-90% dei casi mentre al III e IV stadio è inferiore al 19%.

Il tumore ovarico si presenta in tre **tipi istologici**:

- Epiteliale
- Stromale
- A cellule germinali.

Il più comune istotipo, circa 80% dei tumori ovarici, è rappresentato da quello epiteliale.

L'**istotipo epiteliale** può essere classificato in:

- Sieroso
- Mucinoso
- Endometroide,
- A cellule chiare
- Indifferenziato

La **stadiazione** del tumore ovarico si basa sulla sua aggressività e sulla sua diffusione.

La definizione delle categorie T, N, ed M, corrispondenti alla stadiazione chirurgica FIGO (International Federation of Gynecology And Obstetrics), si basa su classificazioni cliniche e istopatologiche con l'ausilio tecniche di "imaging" e di tecniche chirurgiche laparoscopiche o laparotomiche.

I **linfonodi regionali** vengono identificati in:

- Ipogastrici ( includendo gli otturatori)
- Iliaci comini
- Iliaci esterni
- Sacrali laterali
- Para aortici
- Inguinali.

**SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE DELLO STADIO DEL TUMORE:** T (Tumor) N (Nodes) M (Metastasis)  
(VII edizione 2009)

CATEGORIA	STADIO	
<b>TX</b>		Tumore primitivo non valutabile
<b>T0</b>		Nessuna evidenza di tumore primitivo
<b>T1</b>	<b>I</b>	Tumore limitato ad una o a entrambe le ovaie
<b>T1a</b>	<b>IA</b>	Tumore limitato ad una ovaia; capsula intatta, non tumore sulla superficie ovarica, non cellule maligne in liquidi ascitico o in lavaggio peritoneale
<b>T1b</b>	<b>IB</b>	Tumore limitato ad entrambe le ovaie, capsula intatta, non tumore sulla superficie ovarica, non cellule maligne in liquidi ascitico o in lavaggio peritoneale.

<b>T1c</b>	<b>IC</b>	Tumore limitato ad una o ad entrambe le ovaie con una delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrazione della capsula</li> <li>• Tumore presente sulla superficie ovarica</li> <li>• Presenza di cellule maligne in liquido ascitico o in lavaggio peritoneale.</li> </ul>
<b>T2</b>	<b>II</b>	Tumore che coinvolge una o entrambe le ovaie ed estensione pelvica
<b>T2a</b>	<b>IIA</b>	estensione e/o impianto in utero e/o in tuba(e), non cellule maligne in liquido ascitico o in lavaggio peritoneale.
<b>T2b</b>	<b>IIB</b>	Estensione ad altri tessuti pelvici, non cellule maligne in liquido ascitico o in lavaggio peritoneale.
<b>T2c</b>	<b>IIC</b>	Estensione pelvica (2a o 2b) con presenza di cellule maligne in liquido ascitico o in lavaggio peritoneale
<b>T3 e/o N1</b>	<b>III</b>	Tumore che coinvolge una o entrambe le ovaie con metastasi peritoneali o linfonodi regionali positivi confermate istologicamente
<b>T3a</b>	<b>IIIA</b>	Riscontro microscopico di metastasi peritoneali pelviche
<b>T3b</b>	<b>IIIB</b>	Riscontro macroscopico di metastasi peritoneali pelviche di 2 cm o di dimensioni minori
<b>T3c</b>	<b>IIIC</b>	Riscontro di metastasi peritoneali pelviche di 2 cm o di dimensioni maggiori, e/o metastasi ai linfonodi regionali
<b>M1</b>	<b>IV</b>	Metastasi a distanza (escludendo quelle peritoneali)

La stadiazione è importante perché indica diversa prognosi e trattamenti.

Il tumore ovarico è più aggredibile quando si trova in stadi precoci, quindi un'accurata stadiazione è fondamentale per avere maggiori possibilità di sopravvivenza.

### **CA-125**

E' il marcatore tumorale oggi in uso per il tumore ovarico, è raccomandato per effettuare diagnosi differenziali in presenza di masse pelviche, per monitorare l'efficacia di trattamenti farmacologici e per valutare l'eventuale comparsa di secondarismi.

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 Ca125 un eccellente marcatore per monitorare la risposta alle terapie.

Il CA-125 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 premenopausa.

### **HE4**

**L'HE4** (Human Epididymis Protein 4) È una proteina 11kDa precursore della proteina secretoria epididimale E4 che viene espressa in modo eccessivo nel carcinoma ovarico. I tessuti ovarici normali presentano livelli minimi di espressione genica e produzione di HE4.

HE4 è un nuovo biomarcatore che, in base ai risultati di una recente revisione sistematica della letteratura che prende in esame 15 studi (Ferraro et al), appare superiore al CA-125 in termini di capacità diagnostica per l'identificazione della presenza di tumore ovarico. Sempre dallo stesso lavoro si evince per HE4 una sensibilità del 79% ed una specificità del 93%, contro una sensibilità del 79% ed una specificità del 78% di CA-125.

L'HE4 può inoltre essere utilizzato per monitorare le metastasi e la progressione della malattia e si presenta elevato in alcune neoplasie ovariche CA-125 negative.

### **Bibliografia**

- Roett MA and Evan R. *Ovarian Cancer: an overview*. Am Fam Physician. 2009;80:609-616.
- Cho KR and Shih IM. *Ovarian Cancer*. Annu Rev Pathol: Mech Dis. 2009;4:287-313.
- Johns Hopkins Pathology. Ovarian Cancer. <http://ovariancancer.jhmi.edu/typesca.cfm>, accessed 11/16/2011.
- American Cancer Society. Ovarian Cancer: How is ovarian cancer staged. <http://www.cancer.org/Cancer/OvarianCancer/DetailedGuide/ovarian-cancer-staging>, accessed 11/16/2011.
- Buys SS et al. *Effect of screening on ovarian cancer mortality*. JAMA 2011;395:2295-2303.

- Menon U, et al. *Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)*. Lancet **2009**;10:327-40.
- Paulsen T. et al. *Improved short-term survival for advance ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals*. Int J Gynecol Cancer. **2006**;16 (Suppl 1):11-17
- 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.
- Moore RG et al. *Use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass*. Gynecol Oncol **2008**;108:402-408.
- 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.
- Yurkovetsky Z et al. *Development of a multimarker assay for the early detection of ovarian cancer*. J Clin Oncol. **2010**; 28:2159-21668.
- Hellstrom I et al. *The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma*. Cancer Res. **2003**;63:3695-3700.
- Allard J et al. *Use of a novel biomarker HE4 for monitoring patients with epithelial ovarian cancer*. J Clin Oncol. **2008**;26 (May 20 Suppl);abstract 5535.
- Moore RG, et al. *A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass*. Gynecol Oncol **2009**;112:40-6.
- Kim YH, Whang DH, Park J, et al. *Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA 125 for detecting ovarian cancer: a prospective case-control study in a Korean population*. Clin Chem Lab Med **2011**;49:527-34.
- Molina R, Escudero JM, Auge JM, 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, Steiber P, Hertlein L 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
- Ferraro S, Braga F, Lanzoni M, Boracchi P, Biganzoli EM, Panteghini M. *Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review*. J Clin Pathol 2013;66:273-81.