



HE4 / ROMA

dans le cancer de l'ovaire

BIOPATHOLOGIE

Le diagnostic du cancer de l'ovaire repose sur l'examen clinique (examen abdominal et gynécologique) et l'imagerie (scanner, IRM : bilan d'extension). Le diagnostic est confirmé par l'analyse des prélèvements tissulaires réalisés par coelioscopie ou laparotomie.

Le diagnostic est souvent posé tardivement car l'examen clinique peut rester longtemps normal et les symptômes, lorsqu'ils s'expriment, sont peu spécifiques : asthénie, amaigrissement, altération de l'état général, douleurs dorsales, sensation de gonflement abdominal, douleurs de l'abdomen, envie urgente d'uriner. Or, la survie des patientes est directement liée à la précocité du diagnostic.

Au plan biologique, le principal marqueur est le CA125 sérique, mais il est de faibles spécificité et sensibilité.

Le dosage du CA125 n'est pas recommandé pour le dépistage du cancer de l'ovaire. Selon l'HAS, il est recommandé en bilan initial, surveillance et suivi de toutes les patientes ayant un cancer de l'ovaire.

HE4 est une glycoprotéine appartenant à la famille des WFDC2 (*Whey Acidic Four Disulfide Core protein*) anciennement WAP gene family, comportant des inhibiteurs de protéases.

HE4 est surexprimée chez les patientes ayant un cancer de l'ovaire, même dans les premiers stades (I et II) du cancer, principalement dans les cancers de type séreux, endométrioïdes et à cellules claires. Son expression est indépendante de celle du CA125, et effective dans 50 % des cancers qui n'expriment pas le CA125.



HE4 est plus sensible et plus spécifique que le CA125 et leur association offre la meilleure sensibilité de détection des cancers ovariens aux stades précoces et de leurs récives (Moore RG et al. Gynecol Oncol 2008).

Algorithme ROMA™ : Risk of Ovarian malignancy Algorithm (%)

L'algorithme ROMA évalue un risque de malignité, en associant les mesures sériques d'HE4, du CA125 et le statut ménopausal.

Il permet de classer les patientes selon leur niveau de risque de malignité, faible ou élevé, en tenant compte de leur statut ménopausal. Dans une étude de Moore RG (Gynecol Oncol 2009), ce risque a été correctement évalué pour 93,8 % des patientes.

INDICATIONS DU DOSAGE

- Aide au diagnostic précoce de cancer de l'ovaire
- Stratification du risque chez une femme ayant une masse pelvienne ou un kyste ovarien - Suivi des femmes ayant un cancer de l'ovaire : détection des récives



TECHNIQUE DE DOSAGE

Electrochimiluminescence, sur automate Cobas® Roche.

Pour l'algorithme ROMA, HE4 et CA125 doivent être dosés avec la même technologie, ce qui n'autorise pas l'intégration d'un résultat transmis de CA125. Le statut ménopausal doit impérativement être précisé. **La prescription doit préciser le calcul du ROMA pour qu'il soit effectué.**

INTERPRETATION pour cette technique de dosage

■ Chez la femme Préménopausée :

ROMA \geq 11,4 = haut risque de cancer de l'ovaire

ROMA $<$ 11,4 = faible risque de cancer de l'ovaire

■ Chez la femme Postménopausée :

ROMA \geq 29,9 = haut risque de cancer de l'ovaire

ROMA $<$ 29,9 = faible risque de cancer de l'ovaire

Pour la détection du cancer de l'ovaire : HE4 est plus performant que le CA 125, plus sensible et plus spécifique (notamment, il ne s'élève pas dans les endométrioses). Ce marqueur n'est toutefois pas totalement spécifique du tissu ovarien, ni du cancer de l'ovaire : il est surexprimé dans les cancers thyroïdiens, des glandes salivaires et de l'endomètre et son expression est forte à modérée dans les adénocarcinomes pulmonaires, mammaires et les mésothéliomes.

Chez les patientes présentant une masse pelvienne ou un kyste ovarien, le ROMA permet une meilleure évaluation du risque de cancer. Il permet de réduire le nombre d'interventions chirurgicales inutiles ou, *a contrario*, d'orienter rapidement une femme ayant un risque élevé vers une équipe spécialisée.

Dans le suivi des cancers de l'ovaire : HE4 est utile notamment dans les cas où le CA125 n'est pas informatif. Sa concentration sérique augmente 2 à 5 mois avant la récurrence clinique.

PRELEVEMENT

Prélever du sérum : 1 ml requis ; quantité minimale : 600 μ l.

Le sérum doit être séparé du caillot puis **congelé**.

COTATION

HE4 : 25€ HN

ROMA : 25€ HN (HE4) + B60 (CA125)

CONTACT

Christine Hamberger - Laboratoire Biomnis Ivry-sur-Seine : **01 49 59 16 57**

Biologiste responsable du secteur « marqueurs tumoraux ».

BIBLIOGRAPHIE

1. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Badgwell D, Lu Z, Allard WJ, Granai CO, Bast RC Jr, Lu K, Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2008;110(2):196-201.
2. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, Gajewski W, Kurman R, Bast RC Jr, Skates SJ, 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(1):40-6.
3. Jacob F, Meier M, Caduff R, Goldstein D, Pochechueva T, Hacker N, Fink D, Heinzlmann-Schwarz V, No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):487-91.
4. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, Kurman RJ, Bast RC, Skates SJ, 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(3):228.e-6.
5. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, Timmerman D, De Moor B, Vergote I, HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer.* 2011;104(5):863-70.
6. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, Nolen B, Pulsipher T, Modugno F, Marks J, Godwin A, Gorelik E, Jacobs I, Menon U, Lu K, Badgwell D, Bast RC Jr, Lokshin AE, Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2159-66.
7. Schummer M, Drescher C, Forrest R, Gough S, Thorpe J, Hellström I, Hellström KE, Urban N, *Gynecol Oncol.* 2012;125(1):65-9. Evaluation of ovarian cancer remission markers HE4, MMP7 and Mesothelin by comparison to the established marker CA125.
8. Bolstad N, Øijordsbakken M, Nustad K, Bjerner J, Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol.* 2012;33(1):141-8.