

D<sup>re</sup>se **Véronique Viette** | Directrice ADMED Laboratoires

## PROTÉINE ÉPIDIDYMAIRE HUMAINE DE TYPE 4 [HE4]: UN MARQUEUR TUMORAL PROMETTEUR

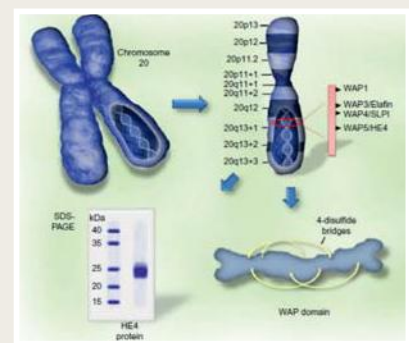
### Protéine HE4 (WFDC2) et carcinome de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est le plus mortel de tous les cancers gynécologiques ce qui s'explique en partie par le fait que dans la majorité des cas, ces cancers sont diagnostiqués à un stade avancé.

Le CA125, marqueur tumoral reconnu et cliniquement accepté à l'heure actuelle ne détecte que la moitié des cancers des ovaires de stade précoce. Ainsi, moins de 30% des cancers ovariens sont détectés au stade I/II et la mortalité liée à cette pathologie n'a diminué que de 12% depuis 1973 [1].

La protéine épидидymaire humaine de type 4 (HE4) appartient à la famille des protéines acides du lactosérum (WAP – whey acidic protein) renfermant quatre ponts disulfure. HE4 est connu en tant que WFDC2 (WAP four-disulfide core domain 2) ou WAP5. Ce gène a été cloné en 1991 et identifié dans des cellules épithéliales de l'épididyme humain distal et donc référencé comme spécifique de l'épididyme. La protéine HE4 est donc liée à la fertilité mais, elle est aussi retrouvée dans l'épithélium des voies respiratoires supérieures (trachée).

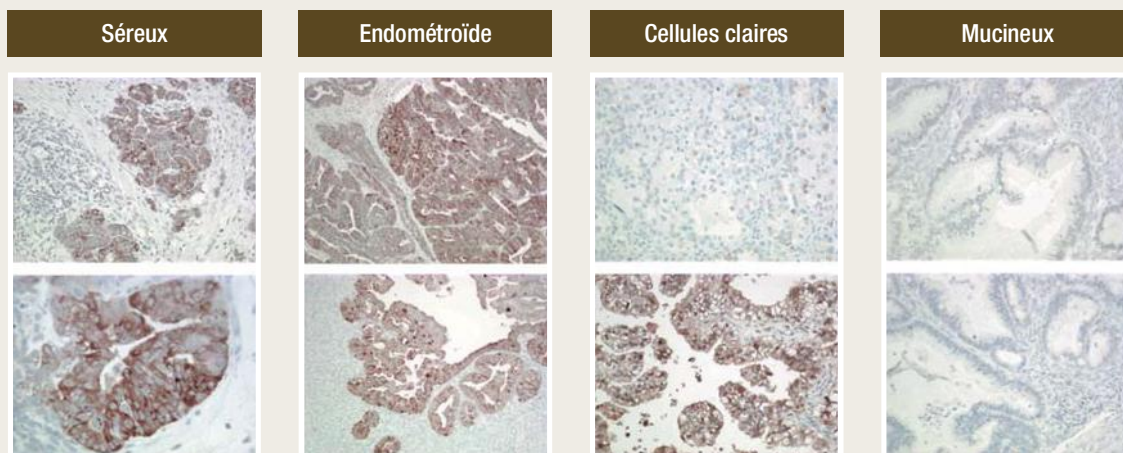
Ainsi, HE4 se profile comme un marqueur complémentaire au CA125 pour la détection précoce et/ou la classification en stade clinique du carcinome de l'ovaire.



En effet, chez les femmes pré-ménopausées, le CA125 manque de spécificité du fait de sa tendance à augmenter dans de nombreuses pathologies bénignes gynécologiques et non-gynécologiques alors que le HE4 n'est pas augmenté dans ces situations.

### Cancer ovarien

Le carcinome ovarien est une maladie hétérogène qui peut être classée en différents sous-types dont certains expriment le HE4 et d'autres pas [2]. Le carcinome séreux présente 90-100% d'immunoréactivité dans cette étude de Drapkin et le type endométrioïde 100% de réactivité alors que les carcinomes à cellules claires ne sont réactifs que dans 50% des cas et que les carcinomes de type mucineux ne réagissent pas. Le HE4 est donc un biomarqueur de certains sous-type de carcinomes de l'ovaire (séreux et endométrioïdes) qui représentent la vaste majorité des tumeurs malignes des ovaires.



Exemples d'expression du HE4 [3].

La combinaison CA 125 et HE4 fournit un indicateur plus précis de malignité que chacun des deux marqueurs considérés individuellement [4]. Ainsi, le dosage du HE4 peut être utilisé pour prédire le risque de cancer épithélial ovarien à l'aide d'une formule mathématique nommée ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Cet algorithme qui combine les marqueurs HE4 et CA 125 permet de classer les femmes dans des groupes à hauts ou à faibles risques [5].

L'équipe de R.G. Moore a travaillé sur le développement d'un outil permettant la classification de patientes en groupe à faible ou à fort risque de développer un cancer de l'ovaire pour permettre une meilleure prise en charge de ces patientes par des équipes spécialisées. Un modèle utilisant la combinaison des marqueurs HE4 et CA125 a ainsi été utilisé pour établir le risque de cancer épithélial de l'ovaire chez des patientes présentant une masse pelvienne [6].

L'étude de Moore présente une sensibilité de 88.7% et une spécificité de 74.7% sans utilisation de l'imagerie et sans distinction d'âge ou de statut ménopausique. L'avantage d'un algorithme utilisant des bio marqueurs est sa nature objective et l'omission de mesures subjectives, ceci facilite la reproductibilité des résultats d'un centre à un autre.

#### Adenocarcinome endométrioïde de l'utérus

Actuellement, la détection de rechutes, réalisée via les symptômes cliniques et l'utilisation d'imageries pour les cancers endométrioïdes de l'utérus ne détecte que les stades avancés de la maladie.

Dans l'étude de R.G. Moore, le HE4 apporte un gain de sensibilité de 17.1% pour une spécificité de 95% chez les patients classés en stade I par rapport au CA125 [7]. En associant CA125 et HE4, l'augmentation en sensibilité est de 20.9% pour un seuil de spécificité à 95% par rapport au CA125 seul.

Ces résultats suggèrent que le HE4 est un marqueur sensible et probablement plus efficace que le CA125 pour détecter les rechutes de manière précoce, pour le suivi des réponses aux traitements, comme indicateur pronostic et pour une évaluation pré-opératoire des patients atteints de cancers de l'endomètre.

#### Différenciation entre tumeur de l'ovaire et kystes endométriosiques

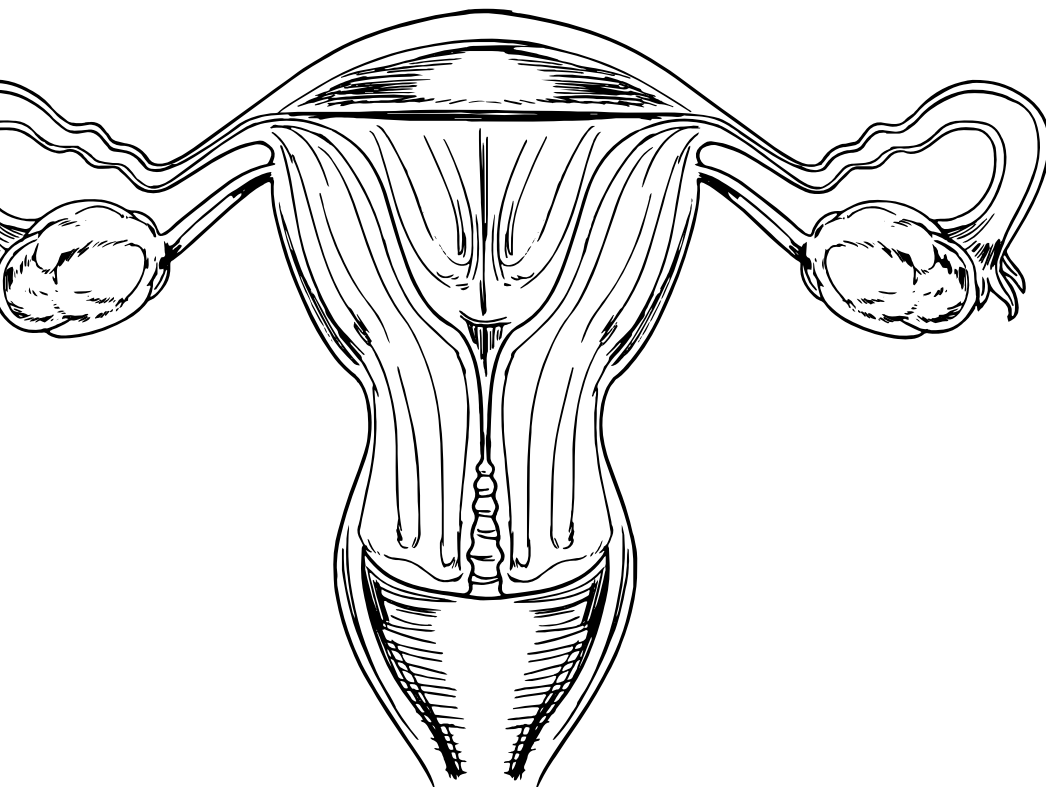
Il est connu que les femmes souffrant d'endométriose ont un risque accru de développer un cancer de l'ovaire. Étant donné que le CA125 présente de nombreux faux-positifs dans les cas d'endométriose, l'utilisation d'un marqueur permettant la distinction entre pathologie bénigne et maligne représente un intérêt certain.

L'article publié par K. Huhtinen montre l'utilité du HE4 en tant qu'outil de diagnostic différentiel [8]. Une augmentation du HE4 et du CA125 suggère la présence d'un cancer de l'ovaire alors qu'une élévation du CA125 sans élévation du HE4 est en faveur d'un endométriome ovarien ou d'autres pathologies bénignes. Et finalement, une augmentation du HE4 sans élévation du CA125 évoque l'éventuelle présence d'un cancer de l'ovaire ou d'un autre type tel que par exemple un cancer de l'endomètre.

#### Conclusions

HE4 est un nouveau marqueur tumoral permettant la détection du cancer de l'ovaire dans ses premiers stades cliniques et une meilleure distinction entre maladie maligne et bénigne.

L'utilisation du HE4 comme marqueur tumoral pour d'autres types de cancer doit encore être explorée dans des essais randomisés de grande taille. De même, les performances liées à l'utilisation de plusieurs marqueurs pour la détection de cancers chez des patients asymptomatiques doit encore être étudiée.



## Bibliographie

(1) Données de la base de l'épidémiologie du cancer: <http://www.-dep.iarc.fr>

(2) R. Drapkin et al. HE4 is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005; 65(6): 2162-9.

(3) E. Anastasi et al. Ovarian tumor marker HE4 is differently expressed during the phases of the menstrual cycle in healthy young women. *Tumour Bio.* 2010; 31(5): 411-5.

(4) R.G. Moore et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology* 2008; 108: 402-8.

(5) K. Huhtinen et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *British J. Cancer* 2009; 100: 1315-9.

(6) R.G. Moore et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology* 2009; 112: 40-6.

(7) R.G. Moore et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecologic Oncology* 2008; 110: 196-201.