

Dijagnostička vrijednost i ispitivanje optimalne granične vrijednosti TB HE4 i CA125, te ROMA indeksa kod sumnje na malignu bolest - naši rezultati

Snježana Hrabrić Vlah

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC Rijeka

Rijeka 20.09.2018.



Karcinom jajnika

Epitelni karcinomi jajnika (90%)

serozni (CA125, ...) (50%)

endometrioidni (AFP) (10-25%)

mucinozni (CEA, CA19-9) (5-10%)

mješani epitelni tumori, ...

Neepitelni tumori jajnika

tumori specijalizirane strome

granuloza - stromalni tumori (inhibin B, AMH)

androblastom, Sertoli-Leydigovi stanični tumori, ...

Tumori spolnih stanica

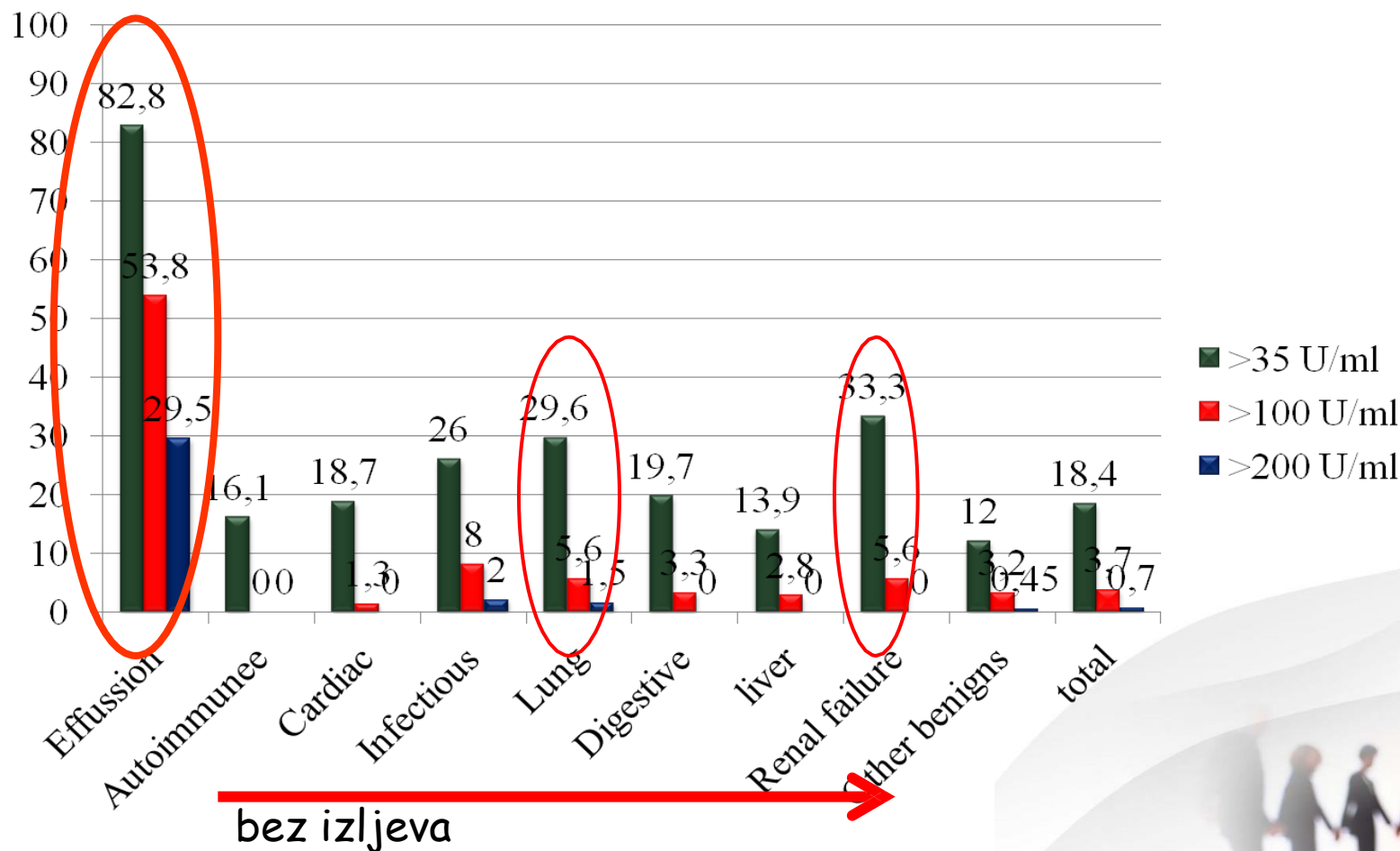
koriokarcinom (β -HCG) embrionalni karcinom (β -HCG)

teratom, ...

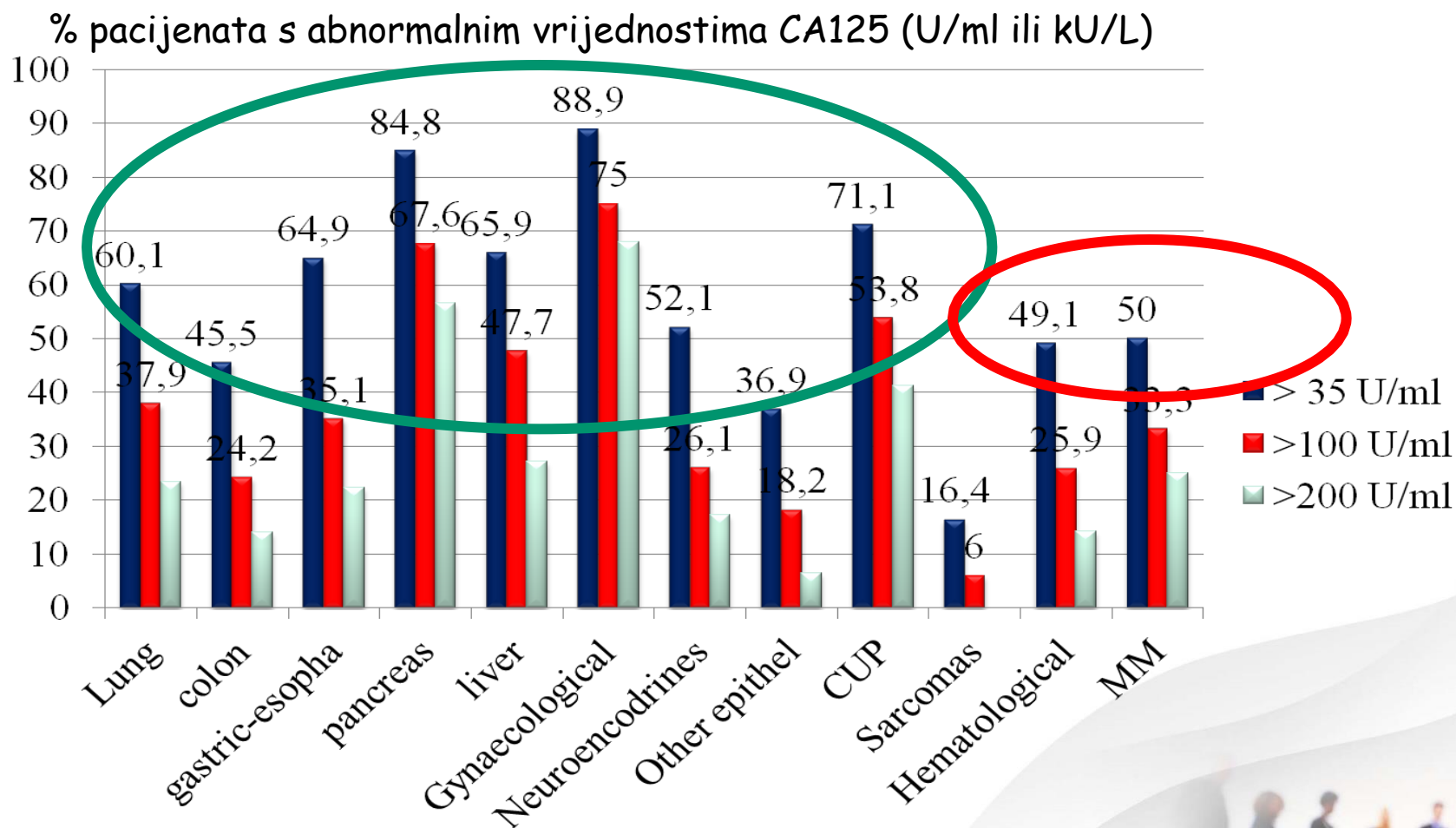


CA125 - benigne bolesti

% pacijenata s povišenim vrijednostima CA125 (U/ml ili kU/L)



CA125 - maligne bolesti



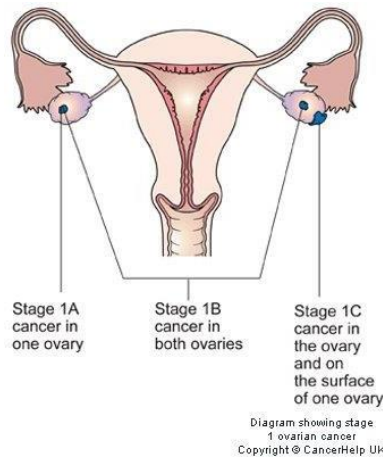
CA125

10 -15 % karcinoma jajnika ne pokazuje porast CA125, posebno u početnoj fazi oboljenja

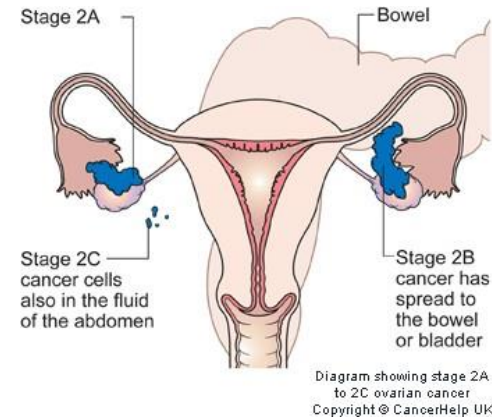
Mucinozni tumori - CA125 niža ili unutar cutoff vrijednosti (CEA, CA 19-9)



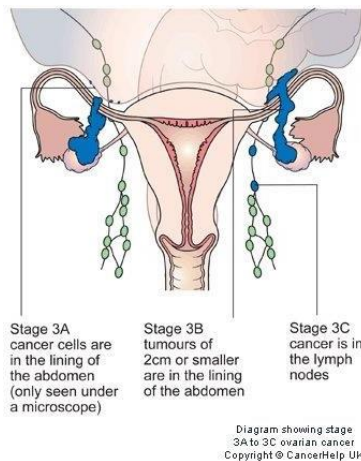
CA125 - karcinom jajnika



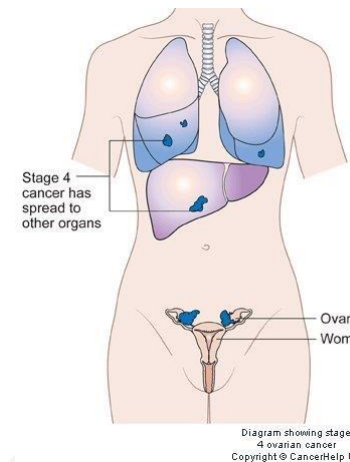
I
50%



II
75%



III
95%



IV
95%

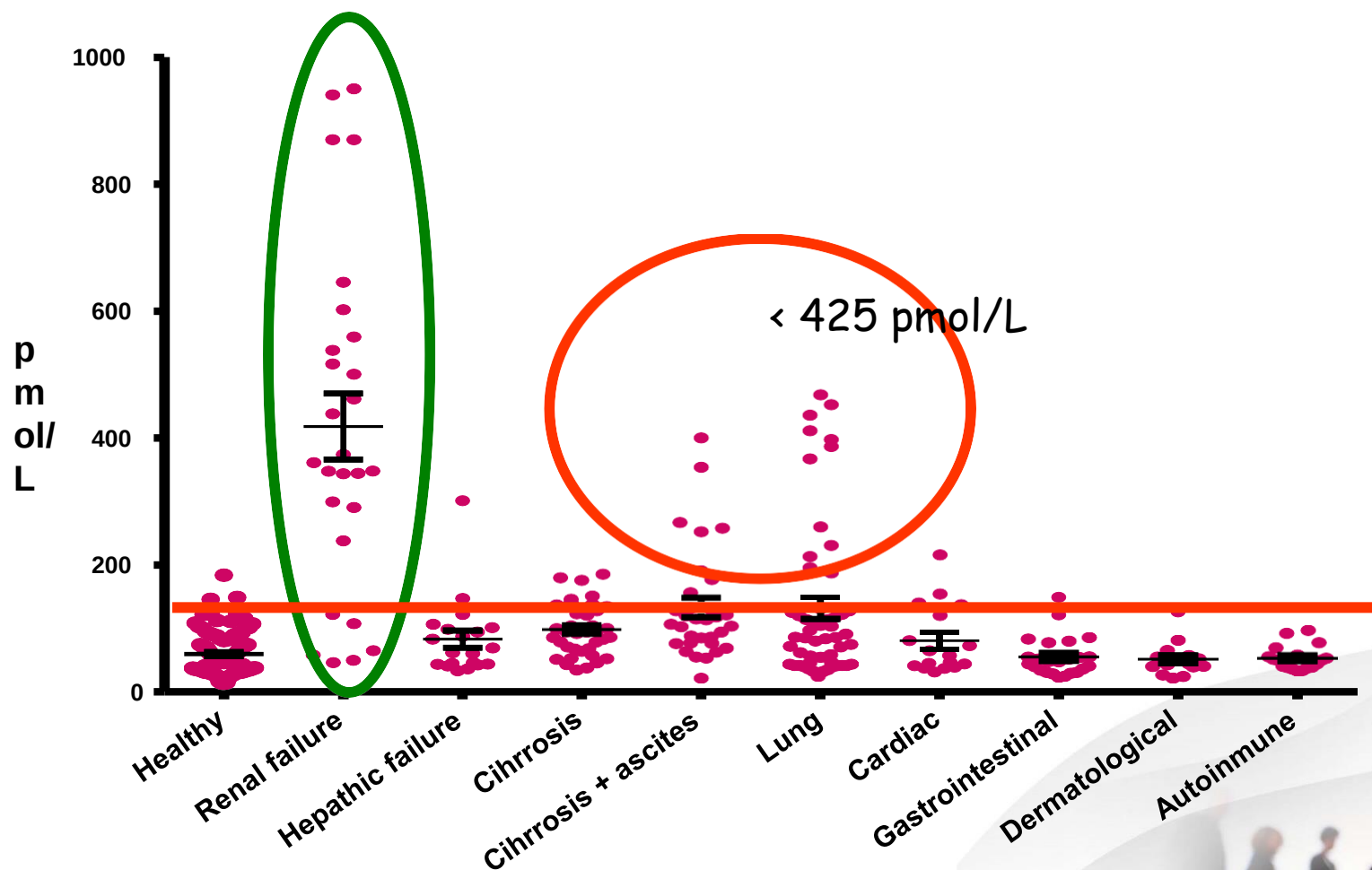
CA 125 povišen u postmenopauzi - velika vjerovatnost

HE4 (humani epididimalni protein 4)

- niska ekspresija u epitelu respiratornog i reproduktivnog trakt, uključujući i jajnik
- visoka ekspresija kod seroznih karcinoma (93%) jajnika, endometrioidnih tumora (100%) i klarocelularnih (50%) tumora jajnika
- ne oslobađa se kod mucinoznih karcinoma i tumora zametnih stanica
- ekspresija je opažena 5 - 6 mjeseci prije ekspresije CA125
- obećavajući biljeg u procjeni rizika epitelnih karcinoma jajnika

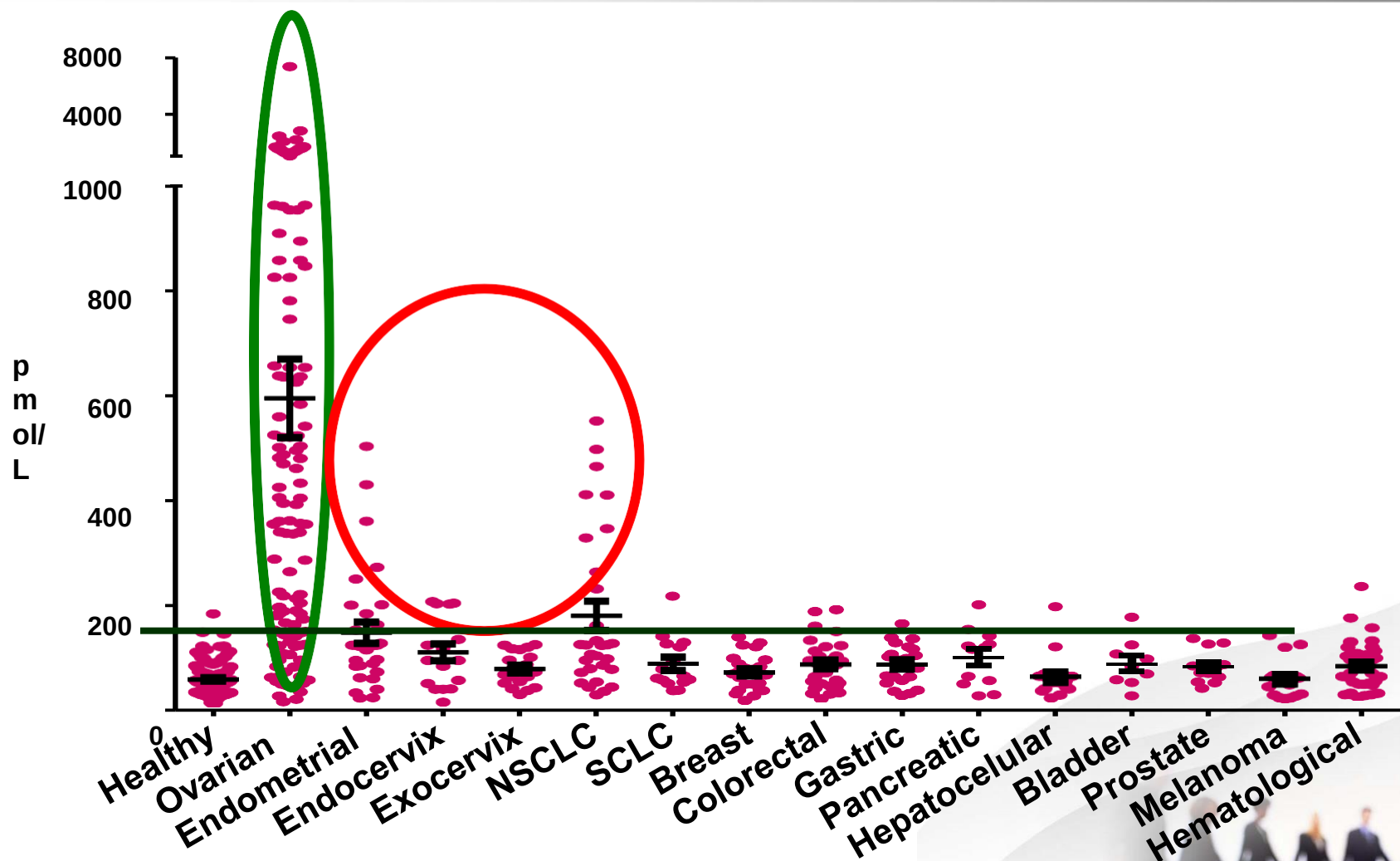


HE4 - benigne bolesti



Escudero et al. *Cl Chem* 2011; 57: 1534-1544
Molina et al. *Tumor Biol.* (2011) 32:1087-1095

HE4 - maligne bolesti





1. Cilj ispitivanja

- procijeniti dijagnostičku vrijednost HE4 biljega
- ispitati koliko dobro može pomoći istovremeno određivanje tumorskih biljega HE4 i CA125 u razlikovanju malignih od benignih bolesti jajnika



Kriterij za HE4 pmol/L*

• godine	95th perc.
< 40	60,5
40 - 49	76,2
50 - 59	74,3
60 - 69	82,9
> 70	104

*studija u KC u Njemačkoj N=358

- Cutoff CA125 < 35 kIU/L

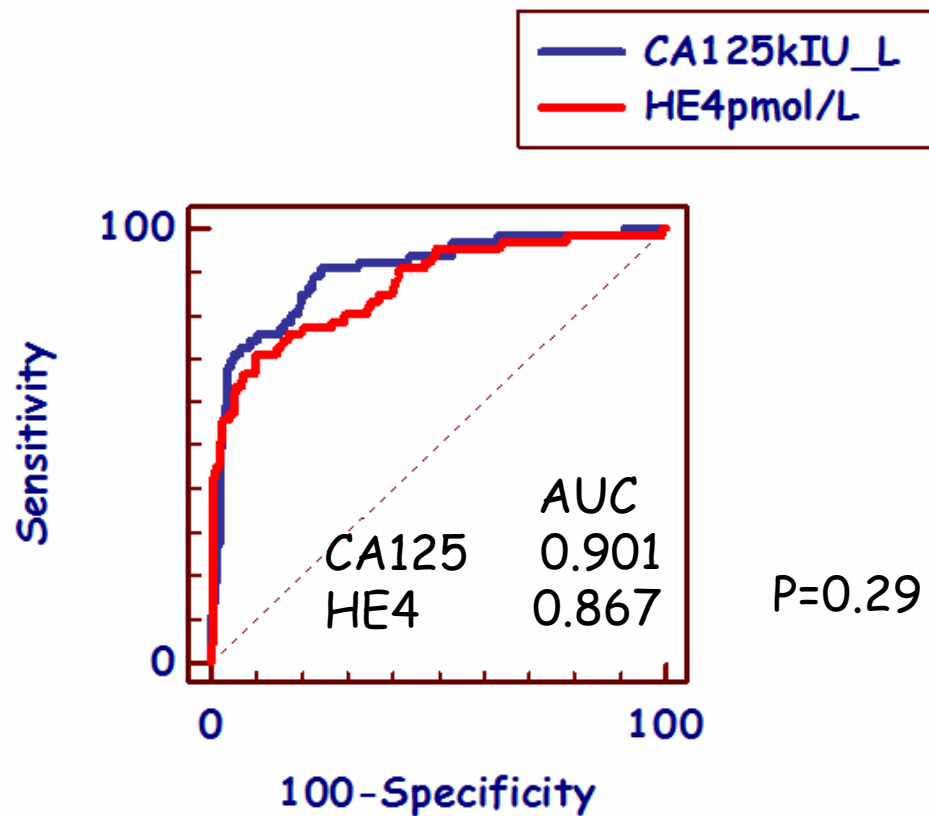
Studija - naši rezultati

- N=284 ž
 - 100 zdravih ispitanica
 - 118 ispitanica s benignim bolestima (endometrioza, ciste jajnika, miomi)
 - 66 bolesnica s malignim bolestima (zloćudna novotvorina jajnika, maternice, retroperitoneje, cerviksa)
- Starosna dob - median = 57g. (17-92 g.)
- Konc. CA125 i HE4 - ECLIA, Cobas E601, Roche Diagnostics

Rezultati

	N	CA125 kIU/L	HE4 pmol/L
		median 95% CI	median 95% CI
zdrave žene (18-83g.)	100	13.4 11.3-14.1	53.4 50.1-55.6
benigne ginek. bolesti(17-91)	118	18.5 15.4-24.7	83.8 78.6-86.3
maligne ginek. bolesti(34-84)	66	187 137-250.9	176.1 126.7-254.2

ROC krivulja



Rezultati

	CA125 kIU/L		HE4 pmol/L	
	%	95% CI	%	95% CI
Osjetljivost	80.3	68.7-89.1	87.9	77.5-94.6
Specifičnost	82.3	76.6-87.1	56.8	50.5-63.5

• Osjetljivost HE4 (87,9%) + Specifičnost CA125 (82%) - zadovoljavajuća dijagnostička vrijednost

- Pojedinačno HE4 - Osjetljivost 72.9%



Tumori jajnika

- Rano otkrivanje karcinoma je ograničeno
- Odgovarajući izbor tumorskih biljega kao i optimalni izbor granične vrijednosti (cutoff)
- Razgraničenje maligne od benigne bolesti





2. Cilj ispitivanja

- Optimalna graničnu vrijednost HE4, CA125 i ROMA indeksa ?
- Menopauzalni status žena
- Maligna ili benigna bolest jajnika



ROMA (Risk of ovarian malignancy algorithm)

- Procjena rizika od karcinoma jajnika kod žena sa sumnjivom masom u zdjelici
- ROMA index se preračunava na osnovu rezultata HE4, CA125 i statusa menopauze
- Preračunava prediktivnu vjerojatnost pronalaska karcinoma jajnika
- ROMA algoritam -koristan kada nije došlo do porasta HE4, dok CA125 je povišen



Izračun Prediktivnog indeksa (PI)

Premenopauza

$$PI = -12,0 + 2,38 * \ln(HE4) + 0,0626 * \ln(CA125)$$

Postmenopauza

$$PI = -8,09 + 1,04 * \ln(HE4) + 0,732 * \ln(CA125)$$

$$ROMA (\%) = \exp(PI) / (1 + \exp(PI)) * 100$$

LN = natural logaritam

$\exp(PI) = e^{PI}$

Fujirebio Diagnostics, Inc



Grupiranje pacijenata

Premenopauza

$ROMA \geq 11,4 \% =$ visoki rizik od CA jajnika

$ROMA < 11,4 \% =$ niski rizik od CA jajnika

Postmenopauza

$ROMA \geq 29,9 \% =$ visoki rizik od CA jajnika

$ROMA < 29,9 \% =$ niski rizik od CA jajnika

Studija je uključivala 384 pacijenata (194 pre i 190 post menopauza) s prisutnom masom u zdjelici

R. Molina Tumor Biol. 2011 (32):1087-1095



Studija - naši rezultati

- N=284 ž
 - 102 ispitanice u premenopauzi
 - 182 ispitanice u postmenopauzi
- Starosna dob razgraničenja je 51 g.
- Konc. CA125 i HE4
- Izračun ROMA indeksa



Studija - naši rezultati

- Maligne bolesti (zloćudna novotvorina jajnika, maternice, cerviksa, retroperitoneje)
 - 14% (14/102) ispitanica u premenopauzi
 - 29% (52/182) ispitanica u postmenopauzi



Rezultati

		Optimalna granična vrijednost	Osjetljivost % (95% CI)	Specifičnost % (95% CI)
Premenopauza (N=102)	CA125 kIU/L	110.3	57.1 (28.9-82.3)	94.3 (87.2-98.1)
	HE4 pmol/L	97.3	50.0 (23.0-77.0)	94.3 (87.2-98.1)
	ROMA	> 19.2*	85.7 (57.2-98.2)	76.1 (65.9-84.6)
Postmenopauza (N=182)	CA125 kIU/L	76.7	75.0 (61.1-86.0)	97.7 (93.4-99.5)
	HE4 pmol/L	122.3	73.1 (59.0-84.4)	93.1 (87.3-96.8)
	ROMA	> 26.2*	96.2 (86.8-99.5)	85.4 (78.1-91.0)

*> Visoki rizik

**Moore RG i suradnici, Gynecol Oncol, 2009, 112:40-6. ROMA indeks

U dva klinička centra Španjolska i Njemačka

N=896 ispitanica

196 zdravih ispitanica

387 ispitanice s benignim bolestima 313

ispitanica s malignim bolestima

Premenopauza: 84% zdravih HE4 < 70 pmol/L

Postmenopauza: 97% zdravih HE4 < 140 pmol/L

HE4 95. percentil

Premenopauza

92 pmol/L

Postmenopauza

121 pmol/L

ROMA indeks**

Premenopauza

≥ 11.4%*

Postmenopauza

≥ 29.9%*

*> Visoki rizik

**Results of the multicenter evaluation study performed by Roche

In the prospective study a total of 384 patients



Zaključak

- ROMA indeks veća osjetljivost i specifičnost u postmenopauzi
- HE4 i CA125 veća osjetljivost u postmenopauzi - veća vjerojatnost maligne bolesti
- HE4, CA125 - specifičnost u obje grupe visoka - rezultati ispod cutoff-a velika vjerojatnost da maligna bolest **nije** prisutna

HE4 i CA125

- visoka koncentracija HE4 i CA125 - karcinom jajnika
- visoka konc. CA125 bez porasta HE4 - uglavnom benigne promjene na jajniku - menopauzalni status
- porast HE4 bez porasta CA125 - karcinom jajnika (isključiti lažno povišene nalaze)





Zahvaljujem na pažnji

