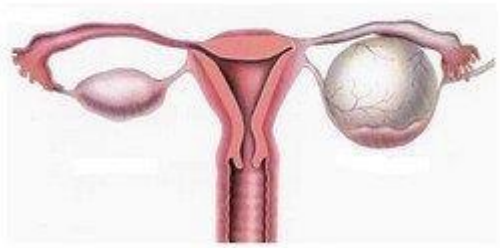
HE4 et indice Roma

Dr D. Maisin



Cliniques universitaires
SAINT-LUC
UCL BRUXELLES

Plan

Introduction: Rappel masse ovarienne

Comparaison HE4 et Ca125

Dosage HE4 et valeurs normales

Index Roma

Conclusions

Masse ovarienne: Cancer de l

Incidence :

rare : 7ième position des cancers les plus fréquents chez la femme

7 à 8/ 100 000 (4,7 / 100 000 si <50 ans et 29,6/100 000 si 50-64 ans)

+/- 240 000 nouveau cas/ an dans le monde

Diagnostic tardif : dans 75 % des cas

1ière cause de décès dans les cancers gynécologiques

Survie à 5 ans globale de : 45 %

Facteurs de risques: âge, cancer du sein et ovaire dans la famille, Mutation BRCA1(+/- dans 20% des cancers), nulliparité, infertilité , endométriose. Fréquence et type histologique variable en fonction de la race.

Masse ovarienne: Cancer de l

Classification FIGO (International Federation of gynecology and obstetric): I à IV, basée sur l'envahissement du cancer de l'ovaire

Stade I et II: asymptomatique, découverte fortuite mais curable dans 80-90% des cas

Stade III et IV: symptomatique, traitement lourd et non curable (curable 15 à 20% des cas)

Classification histologique WHO :

90% des cancers de l'ovaire sont des « EOC »: Epithelial ovarian cancer

- Tumeurs séreuses (50%)
- Tumeurs mucineuses (36%)
- Tumeurs endometrioides
- Tumeurs à cellules claires
- Tumeurs de Brenner

Mise au point d

Ca125 : marqueur tumoral considéré comme « le gold standard » dans le cancer de l'ovaire depuis plus de 30 ans (associé à l'échographie endovaginale et complété par echo abdominale)

Mais: utilisé seul le Ca125 a une faible sensibilité : 50% d'élévation au stade précoce de la maladie et une faible spécificité .

=> Recherche d'autres marqueurs

HE4

Index roma (association, Ca125, He4 et statut de ménopause)

Plan

Introduction: Rappel masse ovarienne

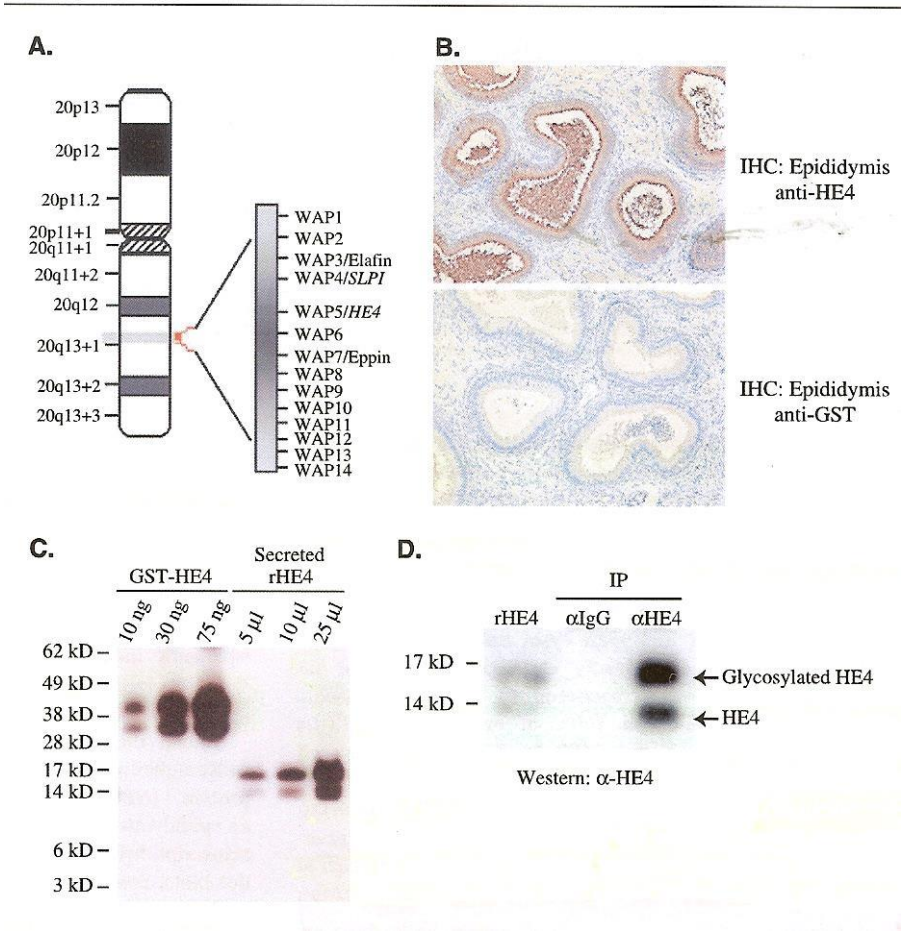
Comparaison HE4 et Ca125

Dosage HE4 et valeurs normales

Index Roma

Conclusions

	Ca125	HE4 (Human Epididymal protein 4)
Molécule	MUC16 ; chr 19p13.2 Mucine. Glycoprot transmembranaire. PM: 200 à 2000KDa Polymorphisme important Rôle: dans la régulation de la croissance cellulaire, de la différenciation, de l'inflammation ….. Demi vie: 5 à 10 j	WFDC2; chr 20q13 2 domaines Wap et 4 « disulfide core domain protein 2 ». Polypeptide riche en cystéine. PM : 25kD (forme glycosylée) 5 isoformes . Rôle: inbibiteur des protéases, maturation du sperme Demi vie: ?
Localisation	Surface des cellules mésothéliales: pleurales, péricardiques, péritonéales, endométriales, ovarienne, ……	Epithelium de l'épididyme -Tractus génital (col, endomètre, trompe) - Epithelium respiratoire - +/- au niveau rein, prostate, sein
Pathologie ovarienne (90% sont EOC: carcinomes epithéliaux ovariens, distribution et incidence variable (races)	Forme anormalement glycosylée Secrétée par : - 80% EOC de type séreux - 75% EOC endométrioides - EOC mucineux	Forme glycosylée Secrétée par : - +/- 93 % EOC séreux - 100% EOC endométrioides - +/- EOC (50%) cellules claires - 0% EOC mucineux
Pathologie maligne autre	Adénocarcinome : sein, poumon, estomac, colorectal, pancréas, col , endomètre…..	Adénocarcinome : l'endomètre, col, trompes de Fallope, poumon, sein? rein?, ….



HE4, découvert par Kirchhoff en 1991; étude des protéines secrétées par
l
Le gène se situe sur le chromosome 20q13 dans une région qui contient 14 gènes codant pour les protéines WAP (Whey acidic protéin)

Cancer Res 2005; 65:2162-2169

Table 1. HE4 protein expression in normal human tissues

Normal tissues	Positive/tested	Histological description
Esophagus	0/2	
Stomach	0/4	
Gallbladder	0/5	
Duodenum	0/6	
Colon	0/6	
Pancreas	0/4	
Liver	0/5	
Spleen	0/5	
Lymph node	0/7	
Skeletal muscle	0/4	
Cardiac muscle	0/4	
Lung	1/4	Proximal respiratory epithelium
Trachea	5/5	Respiratory epithelium and minor salivary glands
Thyroid	0/6	
Kidney	5/6	Focal in a minority of tubules
Brain	0/4	
Breast	4/5	Predominantly in secretions with focal reactivity in a minority of ducts
Ovary	0/7	Negative in OSE; positive in metaplastic, ciliated CICs
Fallopian tubes	10/10	
Endometrium	4/4	
Cervix	4/4	Endocervical glands only
Epididymis	5/5	Strongest staining in duct of the epididymis, weaker staining in efferent ducts
Testes	0/4	
Prostate	4/7	Weak, focal glandular epithelial staining

Cancer Res 2005; 65: 2162-2169

	CA125	HE4
Pathologie autre	Endométriose kyste ovarien bénin Hépatite, cirrhose, inflammation du petit bassin , ….	Rare tumeurs bénignes de l Études complémentaires en cours
EOC	Pas en screening (sauf High-risk; BRCA mutat.) ΔΔ masse ovarienne (seconde intention) Suivi du cancer de l'ovaire: Gold standard efficacité du traitement et risque de récidives (lead time) ? -[ ] corrèle avec la taille et le stade	Pas en screening masse ovarienne Approuvé par FDA pour: suivi du cancer de l efficacité du traitement et risques de récidives Résistance au traitement (platinum)
Dosage	Immunodosage (immunométrique) Pas de standard International Ac Monoclonaux: OC125, M11 et autres Interf: Ac heterophiles CVA	Immunodosage (immunométrique). Pas de standard international Ac Monoclonaux: 2H5, 3D8 et 2H5 Interf: Ac heterophiles CVA
Matrice	Sérum et plasma (EDTA)	Sérum et plasma (EDTA) Urine (fujirebio)

Table 2
Comparison of CA125 *vs.* HE4 in benign gynecologic diseases.

Benign disease	CA125 Menopausal status		HE4 Menopausal status	
	Pre	Post	Pre	Post
Ovarian cyst	15%	13%	6%	13%
Germ cell tumors	19%	25%	2%	0%
Cystadenomas	20%	22%	20%	19%
Benign, non-specified	35%	18%	5%	14%
Endometriosis/endometrioma	72%	18%	3%	6%
Abscess/PID/hydrosalpinx	40%	33%	13%	13%
Menstruation	Elevated	–	Not elevated	–
First trimester pregnancy	Elevated	–	Not elevated	–
Infertility	Elevated	–	Not elevated	–

Granato T Clinica Chimica Acta 446 (2015) 147-155

	CA125	HE4
Pathologie autre	Endométriose kyste ovarien bénin Hépatite, cirrhose, inflammation du petit bassin , ….	Rare tumeurs bénignes de l Études complémentaires en cours
EOC	Pas en screening (sauf High-risk; BRCA mutat.) ΔΔ masse ovarienne (seconde intention) Suivi du cancer de l'ovaire: Gold standard efficacité du traitement et risque de récidives (lead time) ? -[ ] corrèle avec la taille et le stade	Pas en screening masse ovarienne Approuvé par FDA pour: suivi du cancer de l efficacité du traitement et risques de récidives Résistance au traitement (platinum)
Dosage	Immunodosage (immunométrique) Pas de standard International Ac Monoclonaux: OC125, M11 et autres Interf: Ac heterophiles CVA	Immunodosage (immunométrique). Pas de standard international Ac Monoclonaux: 2H5, 3D8 et 2H5 Interf: Ac heterophiles CVA
Matrice	Sérum et plasma (EDTA)	Sérum et plasma (EDTA) Urine (fujirebio)

	CA125	HE4
Valeurs de références	≤ 35 KU/L Variable selon les techniques	≤ 150 pm/l Variable selon les techniques Valeurs augmentent avec l'âge 7% à 9% < chez Homme Cut off pré et post Ménopause ? Pas de consensus
Interférences	Cycle hormonale ? (phase lutéale et menstruations) Grossesse (premier trimestre ↑) (Semble diminuer avec l'âge ?)	-Insuffisance rénale: ↑ inversement proport à la GFR (↑ créa nine) - Age (polynominale) - Cigare e (↑20-30%) - Atteinte hépatique ?
Stabilité	Variable selon les inserts - 8 h à 24 h max à t ambiante - 2 à 7 jours au frigo , sinon congeler	Variable selon les inserts - 5h à 24h max à t ambiante - 2 à 4 jours au frigo, sinon congeler
Etude scandinave(2014)	- 3 j au frigo ou t ambiante - Stable congélation-décongélation (abott)	-3 j au frigo ou t ambiante - Stable congélation-décongélation
CVw ; CVg	Westgard: 24,7 % ; 54,6% Cartei (2013) : 15,9% ; 26,6 % (M) Braga (2014): 9,1% ; 10,6%	Braga (2014): CVw: PréM : 12,1% ; CVg : 15,7 % PostM : 6,5 %
II (taux d'individualité)	< 0,6	< 0,6

Table 2
Synopsis of biological and lifestyle factors influencing HE4 concentrations in serum.

	Lowe et al. [1]	Anastasi et al. [14]	Escudero et al. [17]	Urban et al. [2]	Bolstad et al. [18]	Park et al. [13]	Moore et al. [15]	Nagy et al. [20]	Urban et al. [12]	Yang et al. [21]
Gender (female)			+[a]		+					
Age	+		+	+	+	+	+		+	+
Age at menarche	+									
Menstrual cycle (follicular phase)		−								
GFR			+		+			+		
Parous	+[b]									
BMI					−					
Smoking				+	+				+	
Caffeine consumption	+[b]									

GFR, glomerular filtration rate; BMI, body mass index.
[a] +, positive association; −, negative association.
[b] Statistically significant only in univariate linear regression ($P = 0.03$ and $P = 0.04$, respectively).

Ferraro S, Clinica Chimica Acta 438 (2015)171-177

	CA125	HE4
Valeurs de références	≤ 35 KU/L Variable selon les techniques	≤ 150 pm/l Variable selon les techniques Valeurs augmentent avec l'âge 7% à 9% < chez Homme Cut off pré et post Ménopause ? Pas de consensus
	Cycle hormonale ? (phase lutéale et menstruations) Grossesse (premier trimestre) (Semble diminuer avec l'âge ?)	-Insuffisance rénale: ↑ inversement proport à la GFR (↑ créa nine) - Age (polynominale) - Cigare e (↑20-30%) - Atteinte hépatique ?
Stabilité	Variable selon les inserts - 8 h à 24 h max à t ambiante - 2 à 7 jours au frigo , sinon congeler	Variable selon les inserts - 5h à 24h max à t ambiante - 2 à 4 jours au frigo, sinon congeler
Etude scandinave(2014)	- 3 j au frigo ou t ambiante - Stable congélation-décongélation (abott)	-3 j au frigo ou t ambiante - Stable congélation-décongélation
CVw ; CVg	Westgard: 24,7 % ; 54,6% Cartei (2013) : 15,9% ; 26,6 % (M) Braga (2014): 9,1% ; 10,6%	Braga (2014): CVw: PréM : 12,1% ; CVg : 15,7 % PostM : 6,5 %
II (taux d'individualité)	< 0,6	< 0,6

Braga F Clin Chem Lab Med 2014; 52(11):1625-1631

Protocole rigoureux (Fraser and Harris): conditions pré-analytiques , sélection rigoureuse population

28 femmes: 14 préménopauses

14 ménopausées

Age: 25-68 ans (2 >60 ans)

Prélèvement à heure fixe: à jeun, entre 9-9h30; En préménopause , femme avec cycle régulier, prélèvement chaque mois durant 4 mois entre le 12 ième et 14 ième jour. Même phlébotomiste.

Echantillons centrifugés et congelés à -80 °

Analyse: même jour, même personne en duplicate sur modular (ECLIA). Résultats analysés par ANOVA

Exclusion: IR, maladie chronique, maladie gynécologique bénigne ou maligne, contraceptif, alcool, cigarette

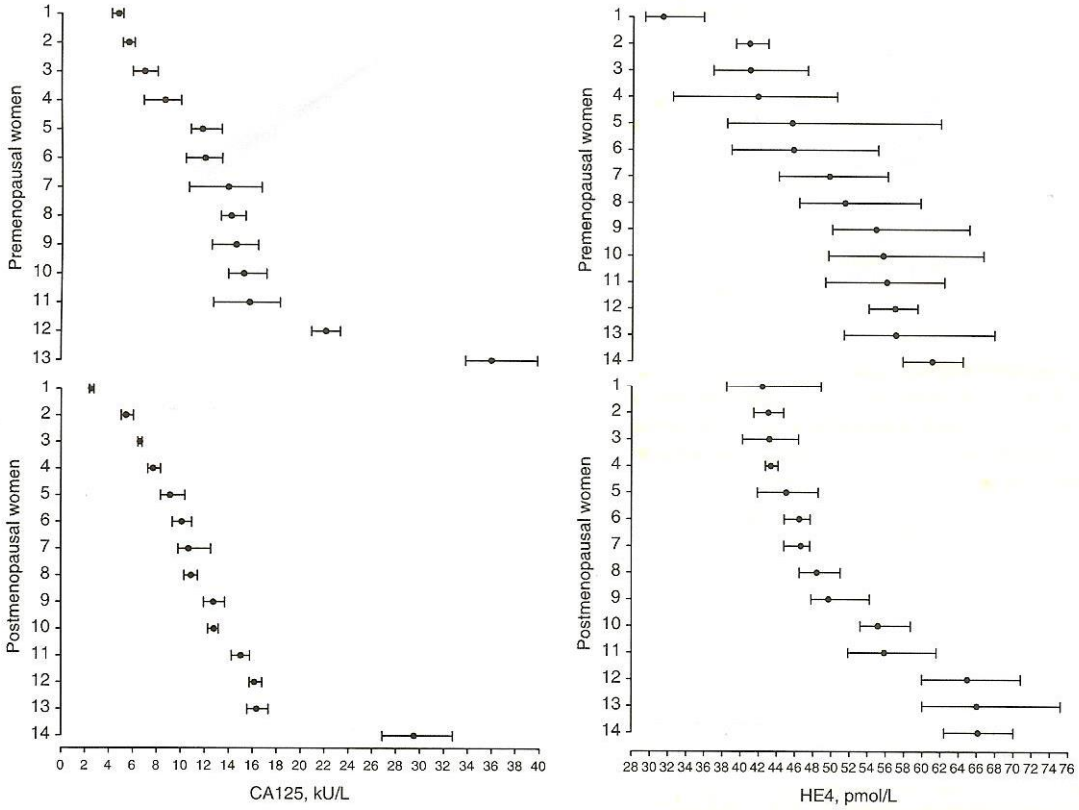
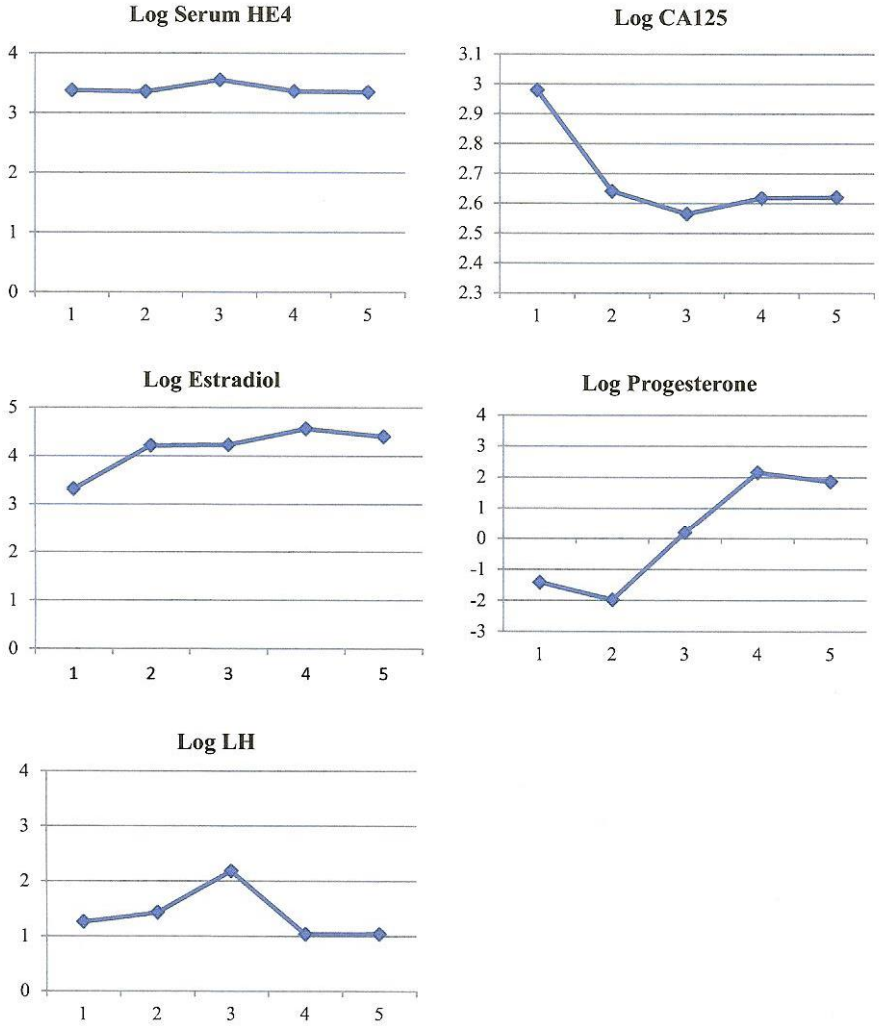


Figure 1 Individual mean and absolute range of carbohydrate antigen 125 (CA125) and human epididymis protein 4 (HE4) values in studied subjects.

CVw pour HE4, 2x plus élevée en préménopause. Le comportement biologique du HE4 est différent (fonction ovarienne?)

Braga F Clin Chem Lab Med 2014; 52(11):1625-1631

FIGURE 1
Plots of serum levels throughout the menstrual cycle



Graphs display log plots of serum levels for human epididymis protein 4, cancer antigen 125, estradiol, progesterone, and luteinizing hormone at 5 points in time throughout the normal menstrual cycle.

CA125, cancer antigen 125; *HE4*, human epididymis protein 4; *LH*, luteinizing hormone.

Moore et al. HE4 in the menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol 2017.

Légère augmentation du He4 au moment de l'ovulation. Ceci est statistiquement significatif mais pas cliniquement significatif

<u>Jour du cycle:</u>

Draw1: 2 ou 3

Draw2: 8,9 ou10

Draw3: après le pic LH

Draw 4et 5: phase lutéale

Assessment of serum He4 throughout the normal menstrual cycle

Moore and al 2017

American journal of obstetrics and gynecology

	CA125	HE4
RCV: différence significative entre 2 dosages consécutifs RCV = 2(1/2) x Z x (CVA² + CVW²)1/2	Importance de la cinétique du marqueur Westgard : 50 % …. Cartei (2013) 41% Braga : (2014) 25,8%	Braga: Pré M: 33,5%; Post M: 18,3% (l'interprétation du HE4 devrait être différente en Pré M et Post M)
Sensibilité et spécificité clinique (OC)	Faible sensibilité Stade précoce de la maladie (50%, FIGO I) Faible spécificité	Faible sensibilité Spécificité meilleure
Données Littérature: LR: Likelihood ratio: LR + > 10 (maladie) LR- < 0,1 (rejet du diagnostic)	Variable selon les études Pooled S : 79% (95% CI :77- 82) Pooled Sp: 78% (95% CI :76- 80) Calcul de probabilité de la maladie après le test, partant d'une probabilité avant le test LR+: 4,15 LR-: 0,27	(Méta-analyse; Ferraro 2013) Pooled S: 79% (95%CI: 76- 81) Pooled Sp: 93% (95% CI: 92-94%) LR+: 13,01 LR-: 0,23
Algorithmes (discrimination entre OC et tumeurs bénignes)	RMI Roma Moore (2009) CPH-1 (copenhagen index; Karlsen 2015) Efficacité : Variable selon les études	Roma Efficacité: Variables selon les études (Méta-analyse ; Wang 2014) Roma: Sensibilité augmentée aux stades précoces par rapport à HE4 et CA125; légère diminution de la spécificité par rapport à HE4. NPV élevée CPH-1

Plan

Introduction: Rappel masse ovarienne

Comparaison HE4 et Ca125

Dosage HE4 et valeurs normales

Index Roma

Conclusions

Dosage du HE4

Fujirebio Diagnostics :

EIA et CLEIA (chimiluminescence enzyme immunoassay; Lumipulse)

Abbott (architect):

CMIA (chimiluminescence)

Roche (cobas)

ECLIA (Electrochimiluminescence)

HE4

Valeurs de référence chez la femme (pM/L) (95th percentile) :

Age (années)	He4 (roche)	He4 (Fujiebio EIA)	He4 (Abott. Tumor Biol 2012)
<40	60.5	81.6	50.3
40-49	76.2	110.6	52.6
50-59	74.3	104.4	57.7
60-69	82.9	113.0	62
≥70	104	233.3	72.6

Augmentation du HE4 avec l
polynominale.

Tendance à augmenter par tranche de 10 ans

Table 1
Laboratory test used to detection of HE4.

Manufacturer kit	Standard range pmol/L	Limit of detection pmol/L	Precision % CV	Cut-off pmol/L
Manual EIA Fujrebio®	15–900	15	≤15	<150
Automated CMIA Abbott®	20–1500	0.18	≤10	<70 premenopausal <140 postmenopausal
Automated ECLIA Roche®	15–1500	15	≤10	<140

T Granato ; Clinica chimica acta 446(2015)147-155

Table 3 Analytical goals for carbohydrate antigen 125 (CA-125) and human epididymis protein 4 (HE4) measurement derived from data on biological variation.

Parameter	Imprecision (CV),%			Bias,%			Total error,%		
	O	D	M	O	D	M	O	D	M
CA-125	≤2.3	≤4.5	≤6.8	≤±1.7	≤±3.5	≤±5.2	≤±5.5	≤±11.0	≤±16.5
HE4 PreM	≤3.0	≤6.0	≤9.1	≤±2.5	≤±5.0	≤±7.4	≤±7.5	≤±14.9	≤±22.4
HE4 PostM	≤1.6	≤3.2	≤4.9	≤±2.3	≤±4.7	≤±7.0	≤±5.0	≤±10.0	≤±15.1

D, desirable quality level; M, minimum quality level; O, optimal quality level; PostM, post-menopausal women; PreM, pre-menopausal women.

Braga F Clin Chem Lab Med 2014
52(11):1625-1631

Verification of the harmonization of HE4 assays

Simona Ferraro and al clin Chem Lab Med 2016; 54(10): 1635-1643

Etudes:

115 échantillons ont été comparés sur les 3 automates (Architect i2000, Lumipulse G1200, Roche Modular E170 tous traçable par rapport à EIA de Fujirebio (méthode de référence).

Dosage même jour, même lot de réactif et calibrateur pour chaque technique.

Conclusion:

Alignement entre EIA et Abott (CMIA)

EIA et Roche (ECLIA) bon alignement si valeurs < 250 pmol/l, mais sous-estimation de roche pour les concentrations en HE4 élevées. (Biais de -28%)

EIA et Lumipulse (CLEIA) présence d'un biais positif pour toutes les valeurs (25,3%) pour lumipulse.

Abott et roche bonne corrélation pour les valeurs aux alentours du cut-off de 140 pmol/l

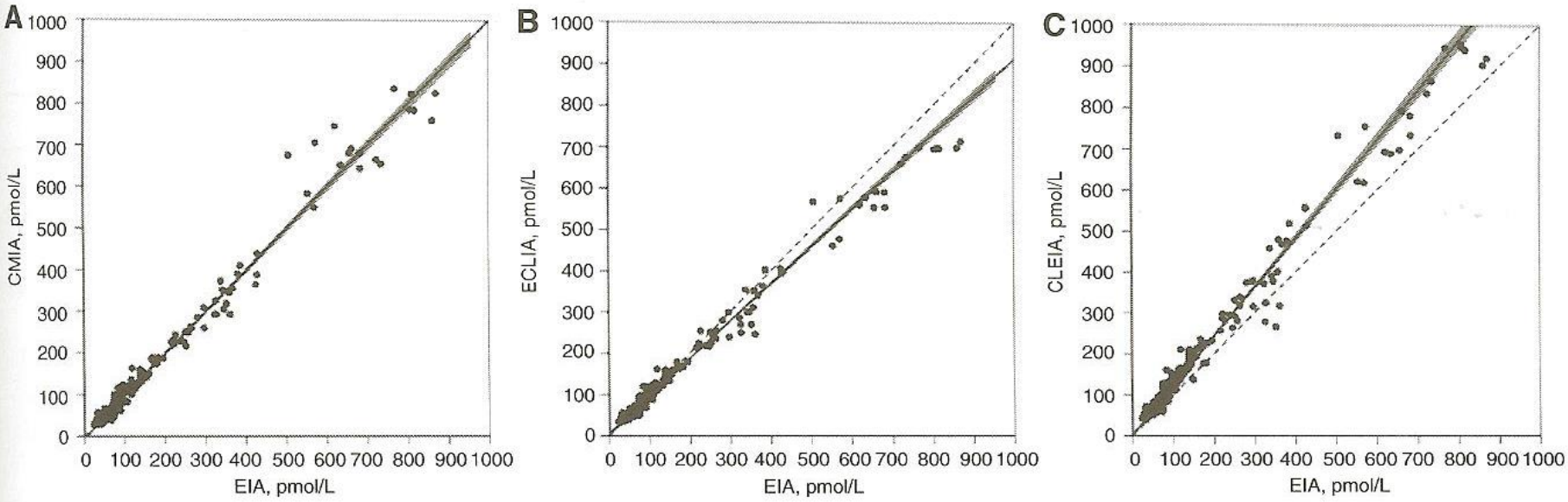


Figure 2: Passing-Bablok regressions from comparisons of HE4 automated assays to the EIA method.
The estimated fits and agreement according to Lin's CCC were: panel A: CMIA=1.01 (95% CI: 0.98–1.03) EIA–4.8 pmol/L (95% CI: –7.5/–2.6); CCC, 0.99 (95% CI: 0.99–1.00); panel B: ECLIA=0.91 (95% CI: 0.89–0.93) EIA+5.7 pmol/L (95% CI: 4.2–8.0); CCC, 0.98 (95% CI: 0.98–0.99); panel C: CLEIA=1.20 (95% CI: 1.17–1.24) EIA+2.4 pmol/L (95% CI: –0.6/4.9); CCC, 0.97 (95% CI: 0.96–0.98). Grey areas around the regression lines describe 95% CI and dashed lines identify $y=x$.

Raisons ?

Pas de standardisation , référence par rapport à EIA

Techniques sont différentes : signaux de détection différents

Ac sont différents: : 2H5 Ac de capture

3D8 Ac de détection dirigé contre 2 épitopes , un linéaire et un dépendant de la conformation au niveau de la partie C-WFDC du domaine de la protéine He4

12A2 Ac de détection dirigé contre la partie amino (N)-WFDC de la protéine He4

3D8 et 12A2 reconnaissent des variants différents (V0-V4) de la molécule HE4. Ces variants s'expriment de façon Variable dans les maladies bénignes de l'ovaire et dans les tumeurs.

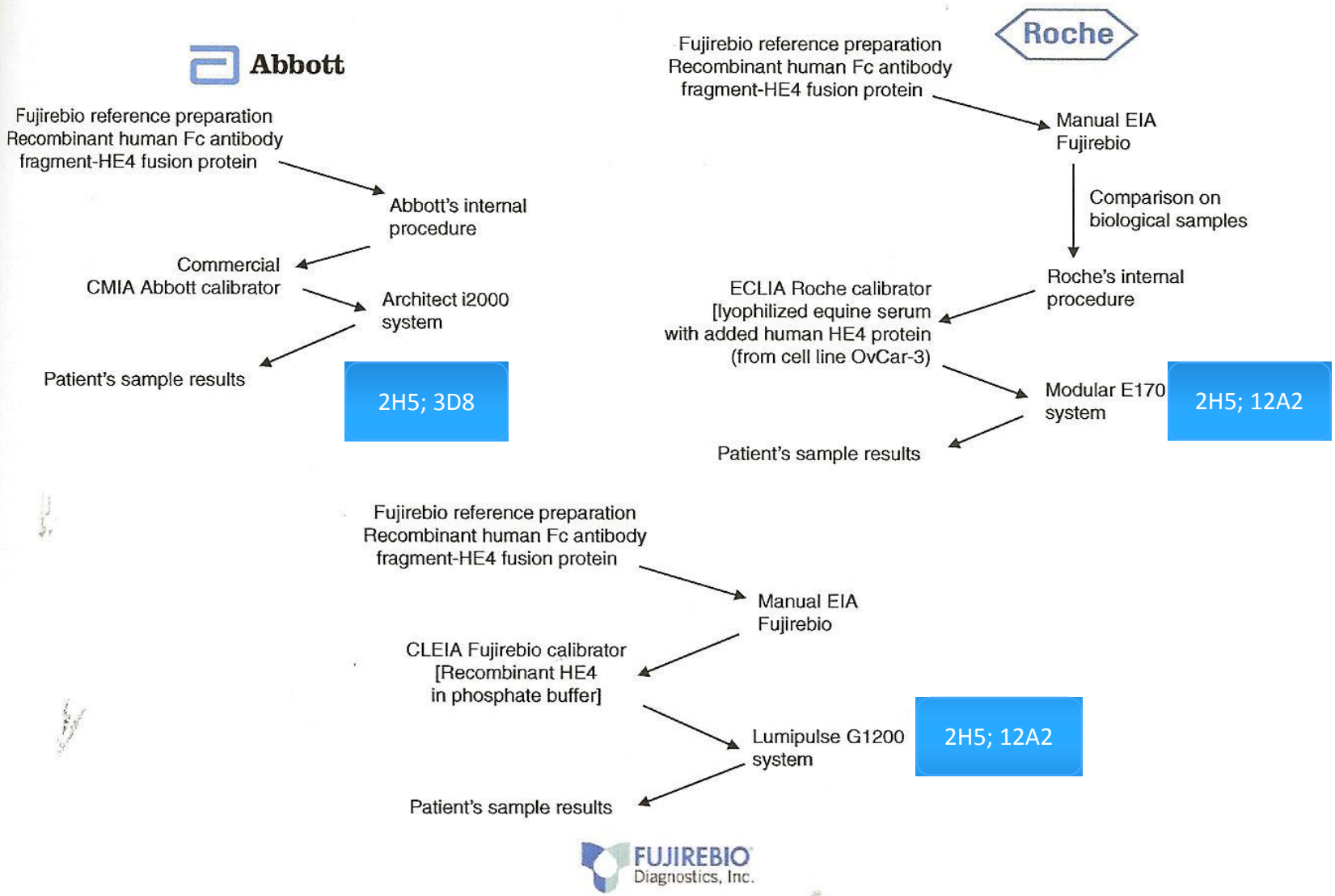


Figure 1: Traceability chains used by the three suppliers of HE4 automated assays to align the respective analytical systems to the Fujirebio reference preparation.

Plan

Introduction: Rappel masse ovarienne

Comparaison HE4 et Ca125

Dosage HE4 et valeurs normales

Index Roma

Conclusions

Roma (Moore and al gynecol oncol 2009)

L'algorithme Roma (Risk of Ovarian malignancy Algorithm) associe les marqueurs HE4 et Ca125 avec le statut de ménopause de la patiente pour permettre d un risque de malignité en présence d

On calcule avec les valeurs de HE4 et de Ca125 un index prédictif en tenant compte du statut de la ménopause de la femme:

Femmes pré-ménopausées:

IP=-12.0+(2.38xLn(HE4))+(0.0626xLn(CA 125)

Femmes ménopausées:

IP=-8.09+(1.04xLn(HE4))+(0.732xLn(CA 125)

Roma %:

PP=100xexp(IP)/(1+exp (IP))

$$\text{CPH-I} = -14.0647 + 1.0649 * \log2(\text{HE4}) + 0.6050 * \log2(\text{CA125}) + 0.2672 * \text{age}/10.$$

The predicted probability (PP) is as follows:

$$\text{PP} = e^{(\text{CPH-I})} / \left(1 + e^{(\text{CPH-I})}\right).$$

Table 1
Interpretation of ROMA results depending on the used and commercially available diagnostic tests.

	Elecsys HE4 + Elecsys CA125	HE4 EIA + ARCHITECT II CA125	HE4 ARCHITECT + CanAg CA125	ARCHITECT HE4 + ARCHITECT II CA 125
Premenopausal				
High-risk	≥11.4	≥13.1	≥12.5	≥7.4
Low-risk	11.4	13.1	12.5	7.4
Postmenopausal				
High-risk	≥29.9	≥27.7	≥14.4	≥25.3
Low-risk	29.9	27.7	14.4	25.3

Les valeurs seuils ont été établies pour une spécificité de 75%

Chedecka Roma an algorithm for ovarian cancer clinica chimica acta 440(2015) 413-151

ALGORITHME ROMA (ALGORITHME DU RISQUE DE MALIGNITÉ DE LA TUMEUR OVARIENNE) DESTINÉ À CALCULER LE RISQUE DE CANCER ÉPITHÉLIAL DE L'OVAIRE

L'assurance de résultats plus décisifs dans le traitement des patientes commence avec le nouvel outil de stratification des risques, le test combiné CA125 + HE4. Il s'agit d'un nouvel outil de diagnostic différentiel pour l'évaluation des femmes présentant une masse pelvienne afin de déterminer le traitement le plus approprié à chaque cas.

Saisissez ci-dessous votre niveau sanguin de CA125 et HE4** pour pouvoir utiliser l'échelle ROMA et calculer votre risque de cancer épithélial de l'ovaire. Sélectionnez si vous êtes en période préménopausale ou postménopausale pour déterminer votre risque.

Choisir une plate-forme d'investigation:

- ○ HE4 EIA + ARCHITECT CA125 II
- ○ HE4 EIA + CanAg CA125
- ○ ARCHITECT HE4 + ARCHITECT CA125 II
- ◉ Elecsys HE4 + Elecsys CA125 II

En choisir une:

- ◉ Préménopause
- ○ Postménopause

A propos des valeurs de votre test:

Merci d'entrer vos valeurs avec deux décimales comme le montre cet exemple:28.65.

Valeur CA125 : 130

Valeur HE4 : 80

CALCULER

Risque : **22.0%**

http://romatools.he4test.com/calculator_row_en.htm

Table 3
CA125 and HE4 performance in ROMA.

Author	Study size	CA125 analytical method	HE4 analytical method	Specificity	Sensibility	NPV
Moore RG [73]	472	CMIA	EIA	75%	93%	90%
Karlsen MA [74]	1218	CMIA	CMIA	76%	94%	–
Van Gorp T [75]	432	EIA	EIA	77%	85%	83%
Jacob F [76]	160	EIA	EIA	86%	79%	–
Lenhard M [77]	535	CMIA	CMIA	95%	77%	–
Molina R [78]	527	CMIA	CMIA	88%	90%	96%
Montagnana M [79]	153	EIA	EIA	81%	74%	–
Ruggeri G [80]	259	CMIA	EIA	75%	96%	–
Ortiz-Munoz B [81]	279	ECLIA	ECLIA	91%	93%	98%
Anton C [82]	120	ECLIA	EIA	76%	74%	–

Sensibilité du Roma est augmentée aux stades précoces de la maladie mais diminution de la spécificité par rapport à HE4.
NPV
Granato T, Clinica chimica acta 446 (2015) 147-155

Table 4
Comparison of diagnostic performances of HE4, CA125 and ROMA by using recommended and ideal proposed cut-off values.

Tumor marker	Recommended cut-off values					Ideal proposed cut-off values				
	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Benign[a] positive (%)	EOC[b] positive (%)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Benign[a] positive (%)	EOC[b] positive (%)
HE4										
All	140 (pmol/l)	39.7	99.2	4/311 (1%)	84/210 (40%)	70 (pmol/l)	73.8	93.8	19/311 (6%)	142/210 (68%)
Premenopausal	140 (pmol/l)	33.9	99.7	1/264 (0.4%)	33/107 (31%)	70 (pmol/l)	80.6	96.2	14/264 (5%)	58/107 (54%)
Postmenopausal	140 (pmol/l)	50.0	97.8	3/47 (6%)	51/103 (49%)	84.8 (pmol/l)	71.4	93.3	5/47 (10.8%)	84/103 (82%)
CA125										
All	35 (U/ml)	64.3	77.6	104/311 (33%)	128/210 (61%)	60 (U/ml)	58.7	87.0	62/311 (20%)	125/210 (60%)
Premenopausal	35 (U/ml)	61.3	72.6	99/264 (37%)	65/107 (61%)	60 (U/ml)	54.8	83.7	59/264 (22%)	61/107 (57%)
Postmenopausal	35 (U/ml)	66.1	96.6	5/47 (11%)	63/103 (61%)	35 (U/ml)	66.1	96.6	3/47 (6%)	64/103 (62%)
ROMA										
Premenopausal	11.4%	62.9	88.9	38/264 (14%)	56/107 (52%)	13.4%	61.3	93.4	23/264 (9%)	58/107 (54%)
Postmenopausal	29.9%	66.1	98.9	1/47 (2%)	57/103 (55%)	18.7%	78.6	92.1	6/47 (13%)	69/103 (67%)

[a] Benign positive: percentage of positive cases above recommended cut-off values or modified cutoff values in all benign population.
[b] EOC positive: percentage of positive cases above recommended cut-off values or modified cutoff values in all EOC population.

Ying Xu Clinical biochemistry 2016 32-40

Plan

Introduction: Rappel masse ovarienne

Comparaison HE4 et Ca125

Dosage HE4 et valeurs normales

Index Roma

Conclusions

Conclusions

Points positifs

HE4 et Ca125 sont 2 marqueurs indépendants et complémentaires.

HE4 est plus spécifique que le Ca125 pour les EOC

HE4 seul peut faire le diagnostic différentiel entre une endométriose et une masse ovarienne bénigne

Roma a une NPV élevée (si négatif, exclusion de la maladie)

Points Négatifs:

Les résultats sont basés sur des études hétérogènes: populations sélectionnées différentes, types de tumeurs et stades d'extensions variables, analyseurs distincts, études statistiques peu comparables et hétérogènes.

Pas de marqueur tumoral idéal ! Aide précieuse pour le clinicien en ce qui concerne le diagnostic de l'EOC, le suivi , l'efficacité du traitement et la recherche de récidives.

Y-at-il une amélioration dans la détection des stades précoces de la maladie ?

	Ca125	HE4
Coût	Diagnostic : +/- 26 euros Suivi (INAMI) : +/- 5,52 euros	À charge du patient
Méthodes	- Suivi du patient avec la même - Importance du RCV -Résultats à remettre dans le biologique , thérapeutique	Technique dans le même laboratoire. contexte clinique, histologique ,radiologique du patient
Perspectives (Marqueurs indépendants)	Augmenter la sensibilité et la en incluant l'âge, Echo, ?	spécificité de l'algorithme Roma !! l'IR, tabac Modification du Cut-off ?
Etudes complémentaires	Prospectives nécessaires si test de diagnostic > à75% et une spécificité Coût ?	il faut une sensibilité >99,6% pour une PPV de 10%

MERCI pour votre Attention