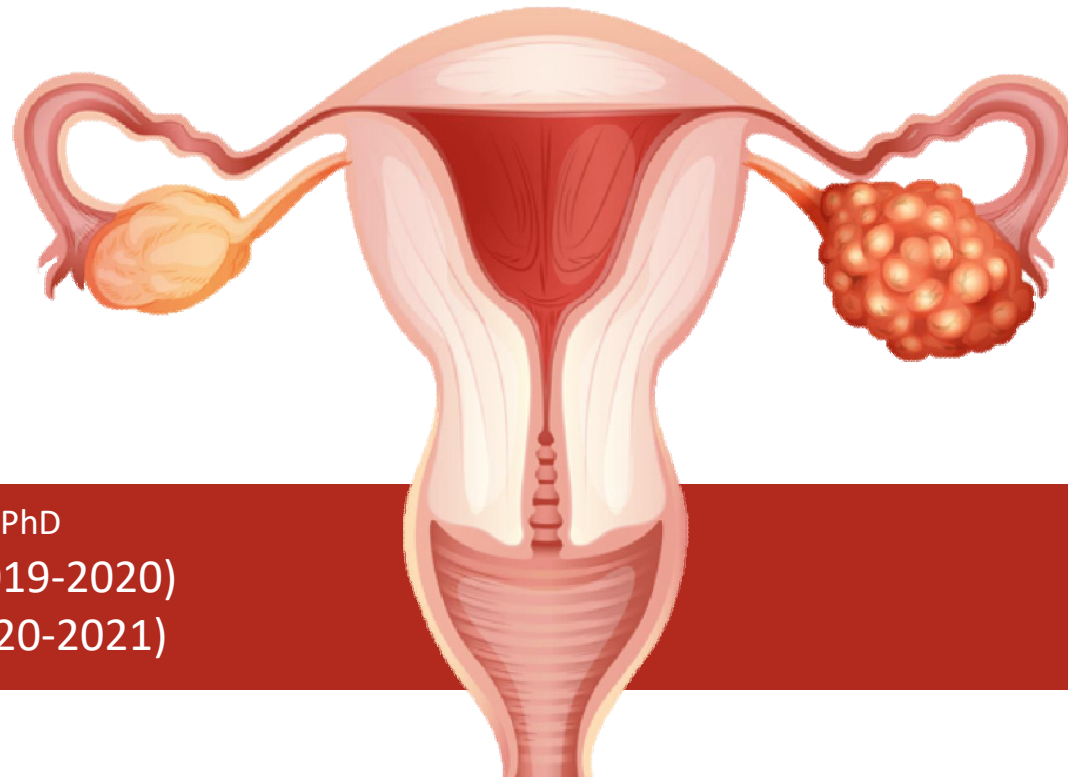

CA-125 : Comparaison de méthodes et implication clinique



Emilie Catry, PharmD, PhD
CHU UCL Namur (2019-2020)
CNDG Gosselies (2020-2021)

CORATA
1^{er} octobre 2021
Paris (FR)

Le cancer ovarien

- “ 1,3-2 % de la population féminine générale
- “ La plus haute mortalité de toutes les pathologies gynécologiques malignes
- “ 8^{ième} cause de décès parmi les femmes au niveau mondial
- “ Pathologie hétérogène comprenant différents types et sous-types histologiques



Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology, J Gynecol Oncol, 2015

Berek JS et al, Int J Gynaecol Obstet, 2018

Zhang M et al, BBA Rev Cancer, 2021

Le cancer ovarien

Stades précoces	
Stade IA	Cancer limité à un ovaire ou une trompe. Pas de cellules tumorales en surface de l'ovaire ou de la trompe, ni dans le péritoine.
Stade IB	Cancer limité aux deux ovaires ou aux deux trompes. Pas de cellules tumorales en surface des ovaires ou des trompes, ni dans le péritoine.
Stade IC	Cancer limité à un ou deux ovaires (une ou deux trompes)
Stade IC1	Rupture chirurgicale
Stade IC2	Rupture pré-opératoire ou cellules tumorales à la surface de l'ovaire ou de la trompe
Stade IC3	Cellules tumorales dans le lavage péritonéal
Stade IIA	Atteinte d'un ou deux ovaires (ou trompe) associée à une extension pelvienne sous le détroit supérieur (utérus, trompe, ovaire)
Stades avancés	
Stade IIB	Extension aux autres organes pelviens
Stade III	Atteinte de l'abdomen ou des ganglions
Stade IIIA	Atteinte ganglionnaire ou abdominale microscopique
Stade IIIA1	Atteinte ganglionnaire isolée (IIIA1i <10mm ; IIIA1ii >10mm)
Stade IIIA2	Atteinte microscopique abdominale +/- ganglionnaire
Stade IIIB	Atteinte abdominale <2cm +/- ganglionnaire
Stade IIIC	Atteinte abdominale >2cm +/- ganglionnaire
Stade IVA	Épanchement pleural avec une cytologie positive
Stade IVB	Métastase parenchymateuse ou extra-abdominale

Diagnostic au stade 1 : < 25 %

Taux de survie à 5 ans : 90 %

Taux de survie à 5 ans : 70 %

Diagnostic au stade 3 : > 50 %

Diagnostic au stade 4 : > 25 %

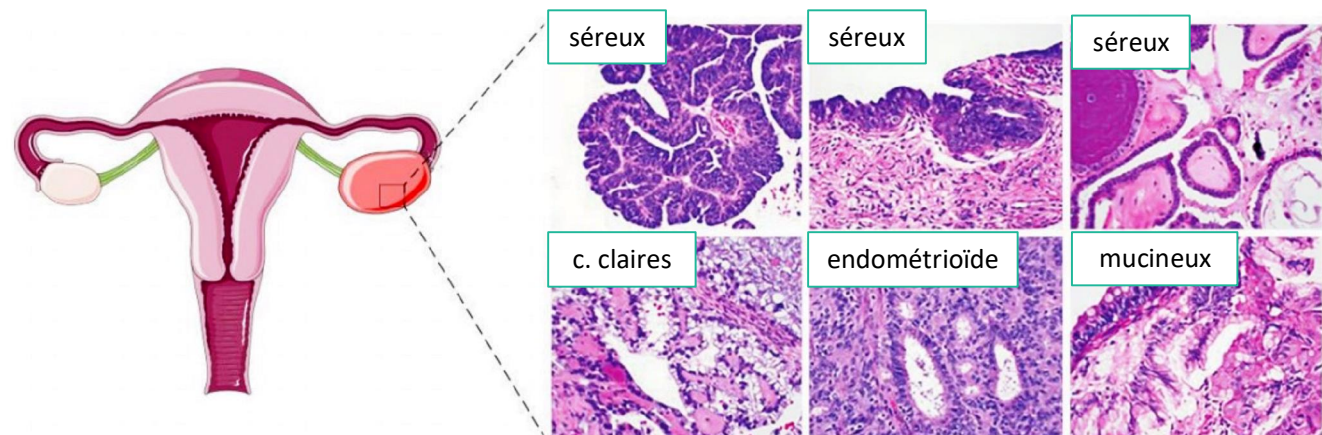
Taux de survie à 5 ans : < 30 %

Le cancer ovarien

- Différents tissus histologiques ⇒ différents (sous-) types de tumeurs ovariennes
- Classification WHO

- Cancer ovarien épithélial (95 %)**
= Adénocarcinome ovarien

	High-Grade Serous Carcinoma	Low-Grade Serous Carcinoma	Endometrioid Carcinoma	Clear Cell Carcinoma	Mucinous Carcinoma
Percentage of all ovarian carcinomas	70%	<5%	10%	6–10%	3–4%
Site of origin	Fallopian tube	Endosalpingiosis/ Fallopian tube	Endometriosis	Endometriosis	Teratoma/ Unknown



Berek JS et al, Int J Gynaecol Obstet, 2018
 Lheureux S et al, CA Cancer J Clin, 2019
 De Leo A et al, Diagnostics, 2021
 WHO Classification of Tumours : Female Genital Tumours, 2020

Le cancer ovarien

- “ Différents tissus histologiques ⇒ différents (sous-) types de tumeurs ovariennes
- “ Classification WHO

- “ **Cancer ovarien non-épithélial (5 %)**

Germ cell tumours	Sex cord–stromal tumours
Dysgerminoma	Granulosa-cell tumour
Endodermal sinus tumour (yolk sac tumour)	Fibroma
Embryonal carcinoma	Thecoma
Polyembryoma	Fibrothecoma
Ovarian choriocarcinoma	Sertoli–Leydig cell tumours
Teratoma Immature (solid, cystic, both) Mature (solid, cystic)	Sertoli cell
Monodermal Struma ovarii Carcinoid	Gynandroblastoma
Mixed forms	

Lheureux S et al, CA Cancer J Clin, 2019

WHO Classification of Tumours : Female Genital Tumours, 2020

Seckl M et al, Gynaecological Oncology for the MRCOG, 2018

Le cancer ovarien

” Stratégie :

Identifier des biomarqueurs qui permettent le diagnostic du cancer ovarien au stade **précoce** de la pathologie avec de hautes performances cliniques

” Challenge :

→ **Cancer silencieux**

→ Symptômes **peu évocateurs** → Valeur prédictive positive très faible



BLOATING



DIFFICULTY EATING



PELVIC /
ABDOMINAL PAIN



URINARY
FREQUENCY

Le cancer ovarien

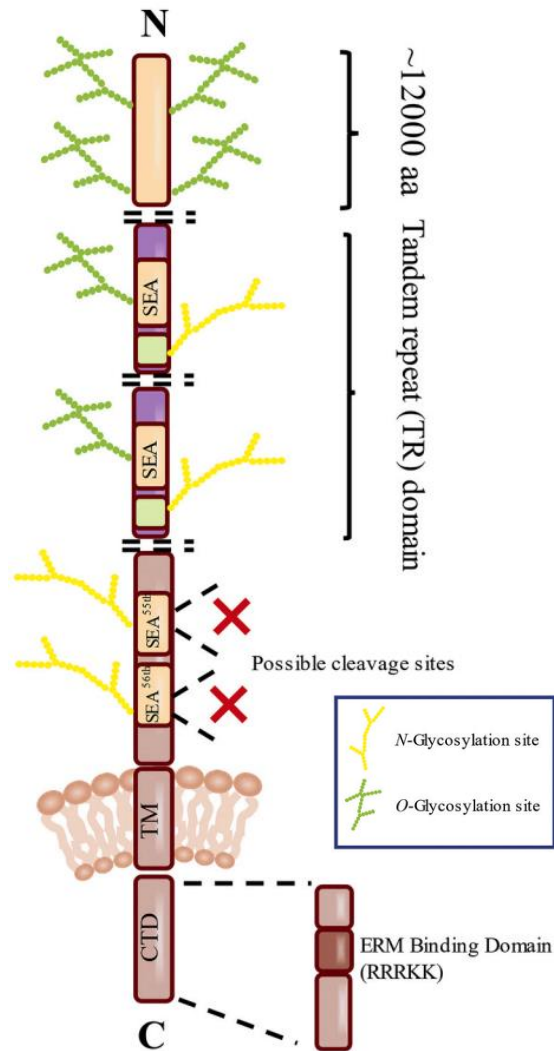
“ Biomarqueur cancéreux :

Toute molécule ou altération biochimique qui peut être mesurée et utilisée de manière effective dans un scénario clinique de détection, de diagnostic, de pronostic de cancer et de prédiction de réponse thérapeutique

“ Les performances cliniques :

Prévalence de la pathologie
Sévérité de la pathologie
Prévalence d'autres pathologies pouvant augmenter le taux du biomarqueur

CA-125



“ Biomarqueur le plus utilisé dans le **suivi** et le **diagnostic** d'un cancer ovarien

“ Glycoprotéine transmembranaire de type mucine (**MUC16**) de haut PM

“ **Implication ?**

Prolifération et dissémination des cellules cancéreuses
Inhibition des réponses immunitaires anti-cancéreuses

“ **Cut-off de 35 U/mL**

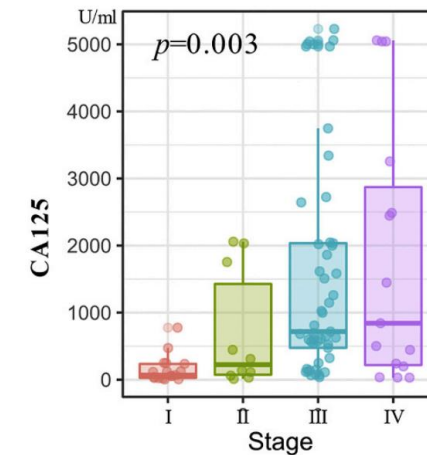
Limite supérieure pour un taux « normal »

1 % chez les femmes en bonne santé
82 % chez les femmes ayant un cancer ovarien

Bast RC et al, NEJM, 1983

Performant, le CA-125 ?

- “ ↑ chez 50-60 % des patientes aux stades I et II
- “ ↑ chez 90 % des patientes aux stades III et IV
- “ Bonne corrélation entre le stade et la concentration sérique



“ Faux positifs

- 1 % de la population saine
- 5 % des patientes avec menstruations ou une autre pathologie

CA-125
<ul style="list-style-type: none">• Cancer de l'endomètre• Cancer du sein• Kystes fonctionnels de l'ovaire• Endométriose• Adénomyose• Léiomyomes utérins• Grossesse• Menstruation• Cirrhose hépatique• Ascite• Diverticulose• Epanchement pleural• Péritonite• Pancréatite• Insuffisance cardiaque• Insuffisance rénale• Status postopératoire

Zhang M et al, BBA Rev Cancer, 2021

Funston G et al, PLOS Med, 2020

Sarivalasis A et al, Rev Med Suisse, 2013

Performant, le CA-125 ?

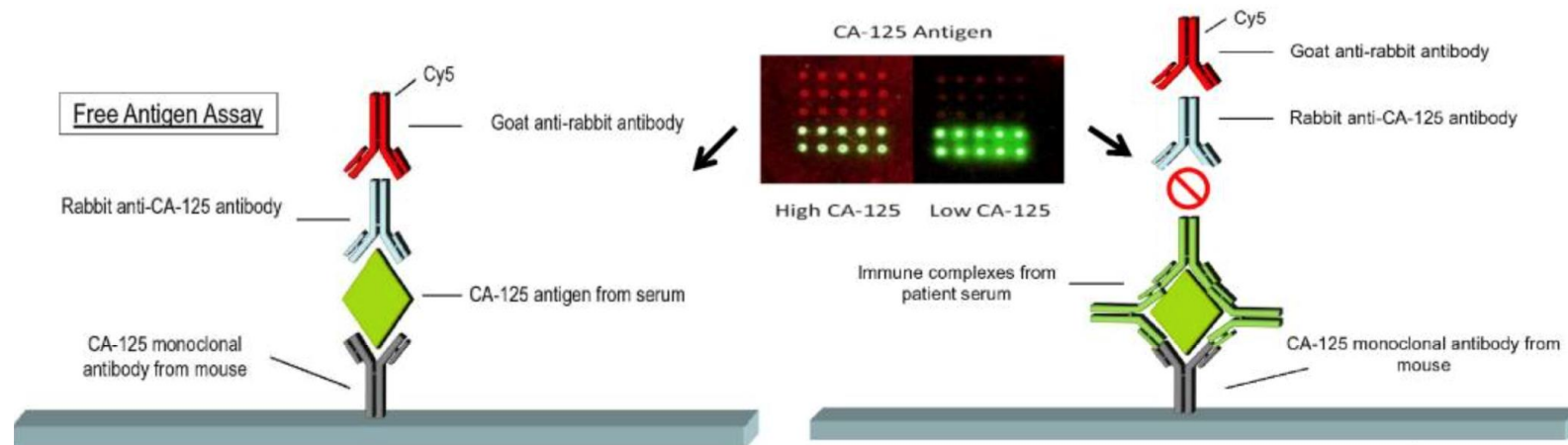
“ Faux négatifs

→ CA-125 < 35 U/ml chez 20 % des patientes avec un cancer ovarien

→ Formation de complexes immuns circulants ?

✗ Interférence dans la détection

✗ ↓ CA-125 sérique



Performant, le CA-125 ?

Cancer	Group	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	AUC (95% CI)
Ovarian	All ages	10.1 (9.1–11.2)	99.8 (99.7–99.8)	77.0 (72.8–80.8)	93.8 (93.6–94.0)	0.92 (0.90–0.93)
	<50 years	3.4 (2.5–4.3)	99.7 (99.7–99.8)	80.1 (75.7–84.0)	92.7 (92.3–93.1)	0.86 (0.82–0.91)
	≥50 years	15.2 (13.6–16.8)	99.7 (99.7–99.8)	80.1 (75.7–84.0)	94.5 (94.3–94.8)	0.93 (0.92–0.95)
Ovarian: invasive	All ages	8.8 (7.8–9.8)	99.9 (99.9–99.9)	84.9 (80.8–88.5)	93.7 (93.5–93.9)	0.94 (0.92–0.96)
	<50 years	13.8 (12.4–15.4)	99.9 (99.8–99.9)	86.5 (82.2–90.0)	94.4 (94.2–94.7)	0.88 (0.82–0.95)
	≥50 years	13.8 (12.4–15.4)	99.9 (99.8–99.9)	86.5 (82.2–90.0)	94.4 (94.2–94.7)	0.95 (0.93–0.97)
Non-ovarian	All ages	12.3 (11.2–13.5)	98.0 (97.9–98.1)	29.1 (26.6–31.6)	94.4 (94.2–94.6)	0.68 (0.66–0.69)
	<50 years	20.4 (18.5–22.4)	97.2 (97.0–97.4)	29.7 (27.0–32.4)	95.5 (95.2–95.7)	0.62 (0.58–0.67)
	≥50 years	20.4 (18.5–22.4)	97.2 (97.0–97.4)	29.7 (27.0–32.4)	95.5 (95.2–95.7)	0.70 (0.69–0.72)

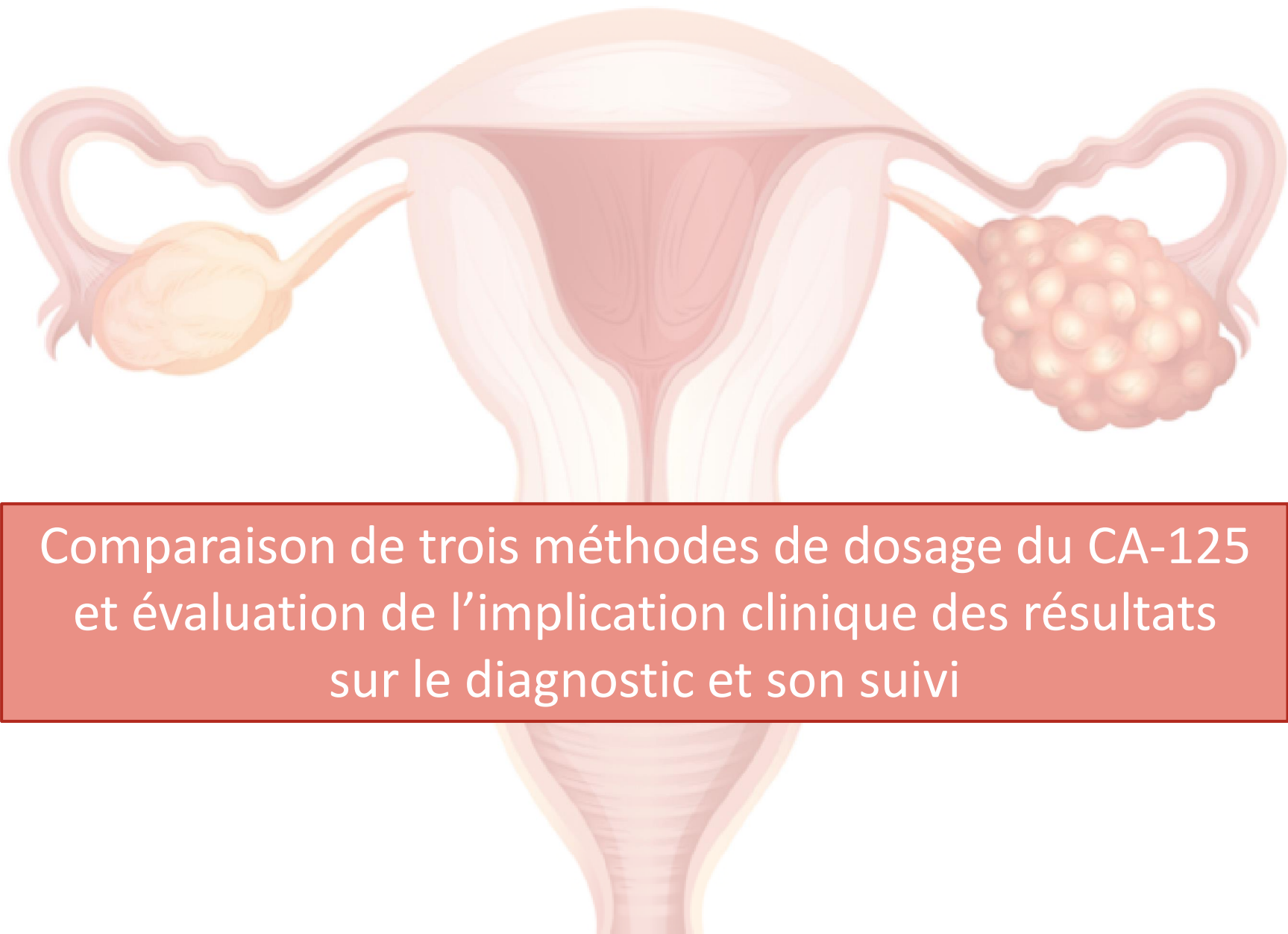
Stade 1

Sensibilité ↑ avec l'âge

Stades 2 → 4

Sensibilité ↑ avec l'envahissement

Sensibilité ↔ si cancer non-ovarien



Comparaison de trois méthodes de dosage du CA-125
et évaluation de l'implication clinique des résultats
sur le diagnostic et son suivi

Matériel & méthodes

- “ 92 échantillons de sérum issus de la routine
- “ CA-125 demandé par le prescripteur
- “ Age médian : 63 ans (95% IC 60 – 66)
- “ Informations cliniques reprises dans le dossier électronique des patientes
- “ Valeur de CA-125 mesurée sur trois automates
 - “ Ortho Clinical Diagnostics
 - “ Roche
 - “ Siemens
- “ Analyses réalisées sur deux sites du CHU UCL Namur (Godinne et Sainte Elisabeth)

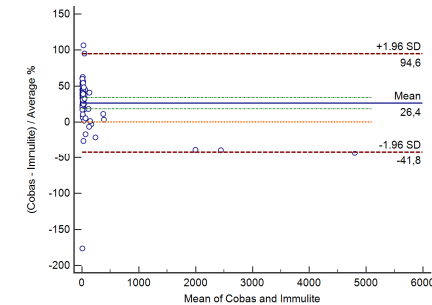
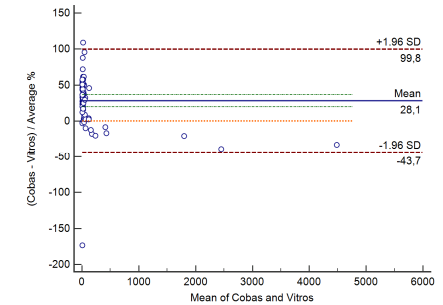
Matériel & méthodes

Analyseurs			
	Ortho Clinical Diagnostics	Roche Diagnostics	Siemens Diagnostics
Localisation	Site de Godinne	Site de Ste Elisabeth	Site de Ste Elisabeth
Automate	Vitros 5600	Cobas e601	Immulite 2000xpi
Matrice(s)	Sérum, plasma (hépariné ou EDTA)	Sérum, plasma (hépariné ou EDTA)	Sérum
Volume	25 µL	20 µL	50 µL
Temps	37 min	18 min	2x 30 min
Méthodes	Chimiluminescence	Electrochimiluminescence	Chimiluminescence
Détection	HRP	Ruthénium	HRP ?
Anticorps	OC125 et M11	OC125 et M11	OV185 (M11-like) et Ac polyclonal
Seuil	> 35 U/mL	> 35 U/mL	> 21 U/mL
Interférences possibles	Biotine, ac hétérophiles, ...	Biotine, ac hétérophiles, ...	Biotine, ac hétérophiles, ...
		+ HE4 pour index ROMA	

Analyse descriptive

“ Evaluation et comparaison de méthodes

	Passing-Bablok		Bland-Altman
	Pente [IC 95 %]	Ordonnée à l'origine [IC 95 %]	Différence prop. (%) [$\pm 1,96 \cdot SD$]
Cobas vs Vitros	1,06 [0,97 - 1,30]	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> $X \neq 0$ Différence systématique </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> Biais proportionnel > 25 % </div>
Cobas vs Immulite	1,18 [1,09 - 1,32]		
Vitros vs Immulite	0,47 [-2,24 - 1,25]		



“ Concordance (coefficient Kappa)

	Inter-rater agreement (kappa)	Interprétation
Cobas vs Vitros	0,80	Forte
Cobas vs Immulite	0,88	Forte
Vitros vs Immulite	0,75	Modérée

Analyse descriptive

11 % des échantillons sont discordants aux seuils décisionnels (n=10/92)

		VITROS	Immulite	COBAS	
Seuil de positivité		<35	<21	<35	RENSEIGNEMENTS CLINIQUES
Numéro échantillon	1	NEG	NEG	POS	Endométriose
	2	NEG	POS	NEG	Carcinome ovarien de haut grade + envahissement
	3	NEG	POS	POS	Adénocarcinome d'origine ovarienne
	4	NEG	POS	POS	Pas d'antécédents. Nombreuses varices utérines et ovariennes. Ovaires assez volumineux.
	5	NEG	POS	POS	Adénocarcinome endométrial de grade 2
	6	NEG	POS	POS	Hystérectomie non radicale totale pour endométriose
	7	NEG	POS	NEG	Pas d'antériorité
	8	NEG	POS	POS	Antériorité sans précision
	9	NEG	POS	NEG	Adénocarcinome ovarien
	10	NEG	POS	POS	Cancer du sein avec métastases hépatiques (CA15.3 +++)

Discussion & Conclusion

“ 11 % des échantillons sont discordants aux valeurs seuils (n=10)

“ On retrouve parmi ces patientes :

→ 1 cancer non-ovarien

→ 4 cancers ovariens +/- envahissant (en fonction des stades)

→ 2 patientes souffrant d'endométriose

→ 1 patiente avec antériorité mais sans précision dans son dossier médical

→ 2 patientes sans antériorités

	VITROS	Immulite	COBAS
	< 35	< 21	< 35
# 7	21,5 (NEG)	21,5 (POS)	27,74 (NEG)
# 4	27 (NEG)	32,6 (POS)	45,31 (POS)

Résultat douteux

→ À investiguer ?

Patiente se présentant avec des douleurs abdominales aux urgences

Discussion & Conclusion

- “ Deux paramètres à prendre en compte pour les discordances :
 - Existence du biais entre le Cobas et les deux autres automates
 - Anticorps monoclonal différent pour l'Immulate

- “ Pas de standardisation entre les méthodes -- > contrôles ≠
 - Immune Pro > ThermoFisher > Immulate
 - Precicontrol Tumor Marker > Roche > Cobas
 - Tumormarker Control > Fujirebio > Vitros

- “ Réalisation du profil de précision sur différents niveaux (échantillons et/ou ctrls)
Suivi des patientes sur le long terme sans changement de méthode

- “ En cas de diagnostic *de novo*, une valeur isolée n'est pas suffisante
Algorithme décisionnel ?
Combinaison de plusieurs marqueurs biochimiques ?
Rule in / Rule out ?

Discussion & Conclusion

“ Combinaison avec d’autres biomarqueurs avec stratifications du risque

- **ROMA :**
CA-125 + HE4 + statut ménopause (Se 94%)

- **Multivariate index assays**

OVA1 : CA-125 + transferrine + Préalb + ApoA1 + β -microglobuline (Se 94%)

OVERA : CA-125 (II) + transferrine + HE4 + ApoA1 + FSH

OVA1 plus : Combinaison du OVA1 et OVERA
en pré-chirurgie d’une masse pelvienne

ROMA™ (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) uses CA125 value, HE4 value and menopausal status as an aid in estimating the risk of epithelial ovarian cancer in premenopausal and postmenopausal women presenting with pelvic mass. ROMA™ calculates a predictive probability of finding epithelial ovarian cancer on surgery.

CA 125 value

130 U/mL

Please enter a value within the approved range (6.42 to 5000 U/mL) according to the Elecsys® CA 125 II assay package insert from Roche. Please refer to the Elecsys® CA125 II package insert for additional information.

HE4 value


80 pmol/L

Please enter a value within the approved range (28.8 to 3847 pmol/L) according to the Elecsys® HE4 assay package insert from Roche. Please refer to the Elecsys® HE4 package insert for additional information.

Pre-menopausal Post-menopausal

Results

Risk: 22.0% High Risk

Low Risk  High Risk

Risk assessment for ROMA™ calculated using Elecsys CA 125 II and Elecsys HE4 results.

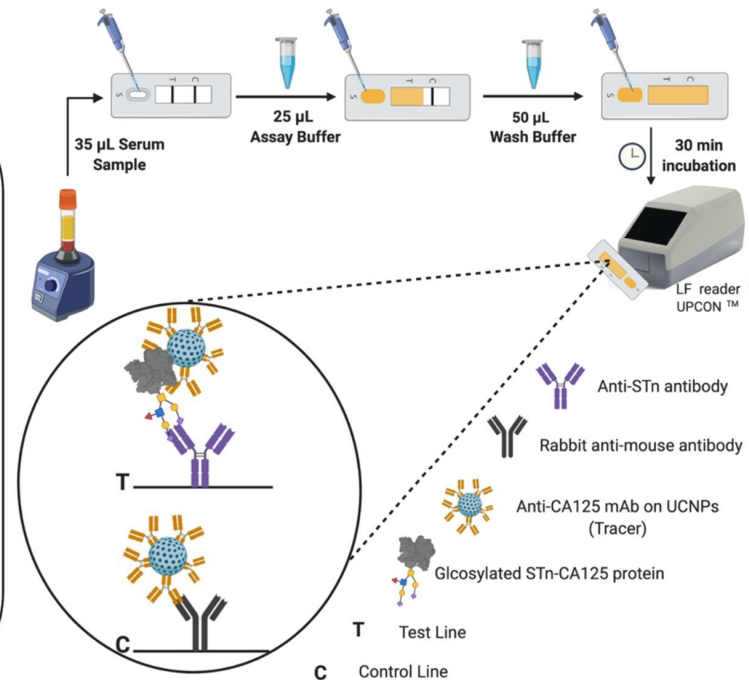
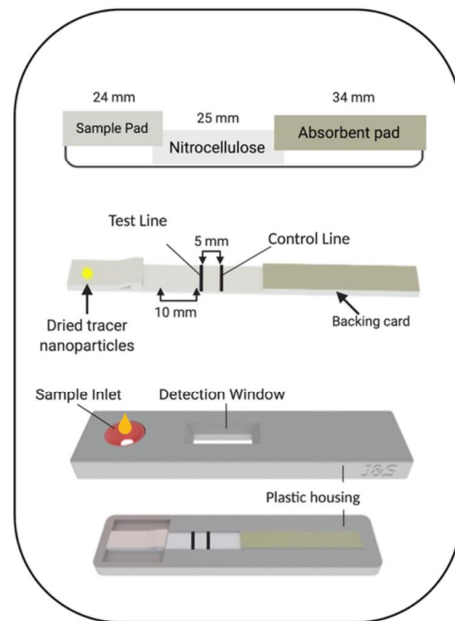
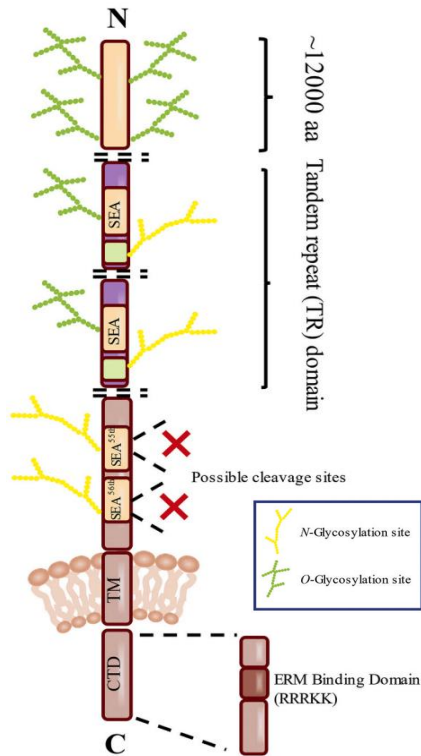
For postmenopausal women:
ROMA™ value $\geq 29.9\%$ = High risk of finding epithelial ovarian cancer*
ROMA™ value < 29.9% = Low risk of finding epithelial ovarian cancer*

For premenopausal women:
ROMA™ value $\geq 11.4\%$ = High risk of finding epithelial ovarian cancer*
ROMA™ value < 11.4% = Low risk of finding epithelial ovarian cancer*

Discussion & Conclusion

” Mesure du CA-125 glycosylé

- Glycosylation +++
- CA-125-STn glycosylé ↑ dans les cancers ovariens plus invasifs
- Corrélié à la masse tumorale et la maladie résiduelle après chirurgie



Discussion & Conclusion

“ CA-125 joue un rôle critique dans le pronostic du cancer ovarien

- Corrélation avec le stade de la pathologie
- Corrélation avec le taux de survie à 5 ans
- Corrélation avec la réponse post-chirurgie ou post-chimio

“ L'intérêt du CA-125 en 2021 ?

- Rôle dans la dissémination de la maladie (métastases)
- ↑ Treg et ↓ NK → Invasion des cellules cancéreuses
- Thérapie anti-cancéreuse ciblant le CA-125

Merci pour
votre attention !

