

31 GENNAIO 2013 – 31 GENNAIO 2015
24 MESI DI ARRUOLAMENTO CONSECUTIVO

2 CENTRI: OSPEDALE S. ANNA E OSPEDALE MAURIZIANO

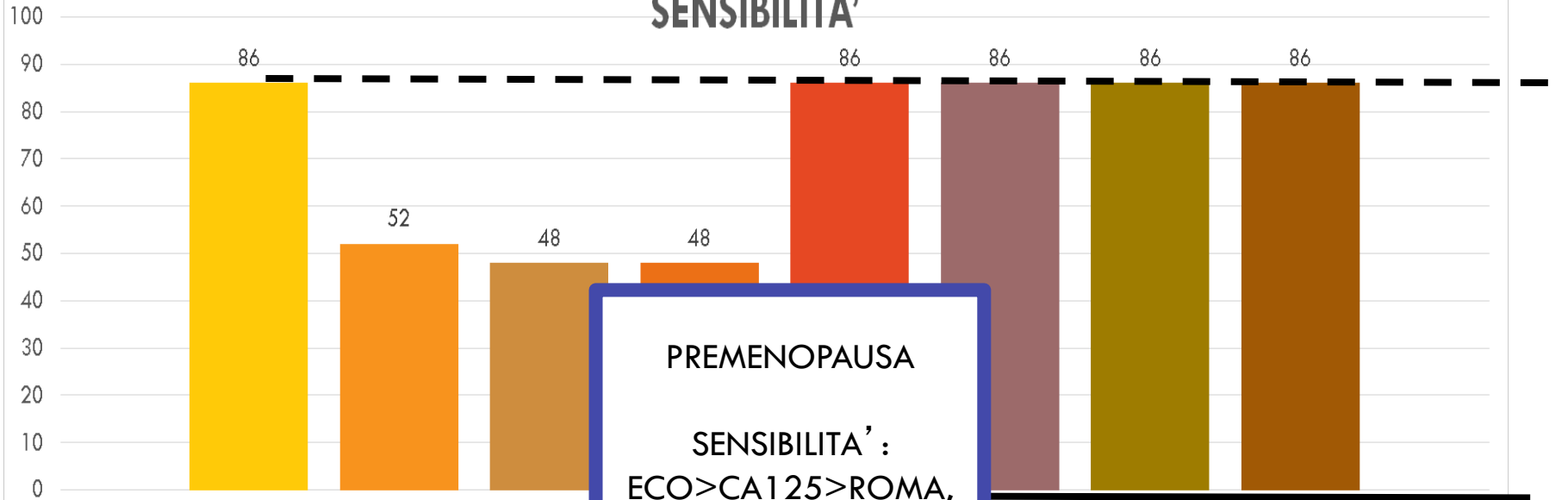
Pazienti con diagnosi clinica di massa ovarica,
dimostrata ecograficamente e categorizzata
utilizzando le IOTA Simple Rules

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Pz. trattate per patologie maligne
- Pz. sottoposte a chemioterapia
- Pz. con precedente chirurgia per massa annessiale o Ca in situ della cervice
- Pz. sottoposte a salpingo-ooforectomia monolaterale
- Pz. gravide

PREMENOPAUSA

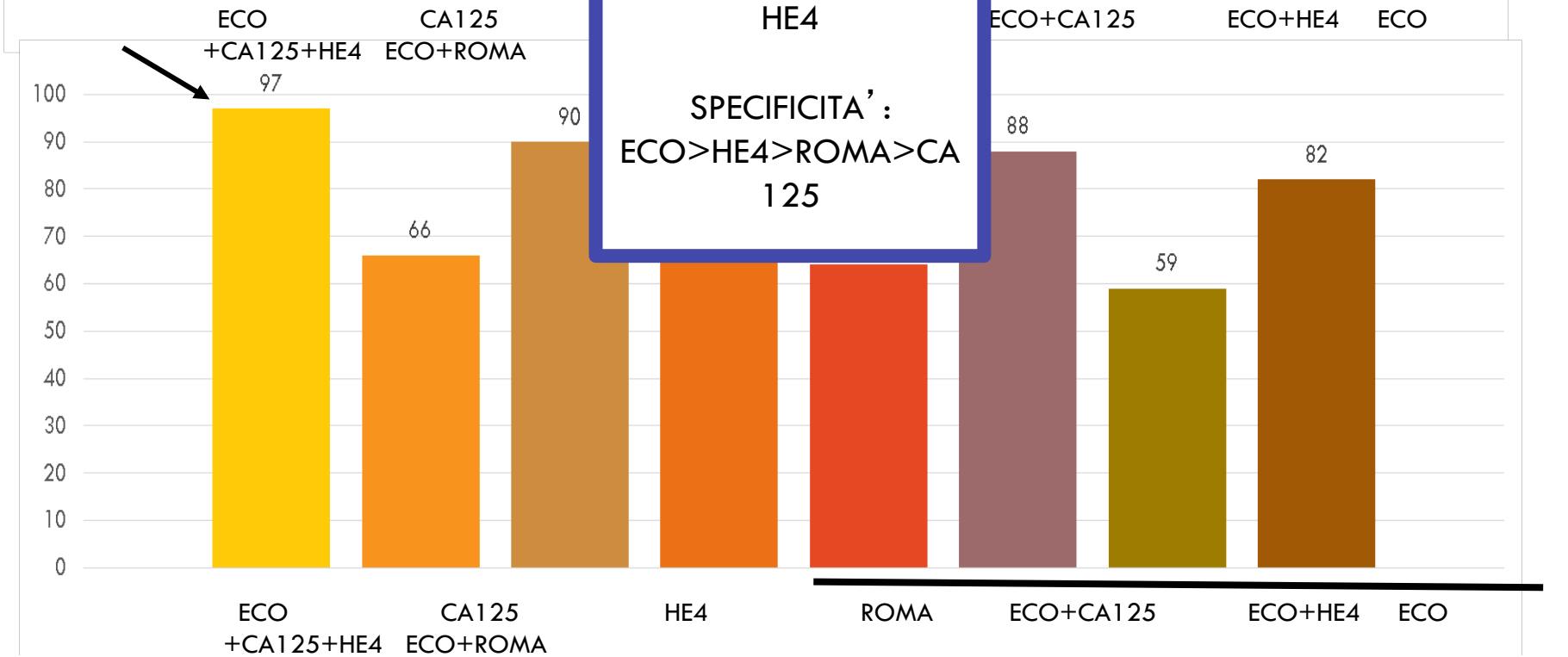
SENSIBILITA'



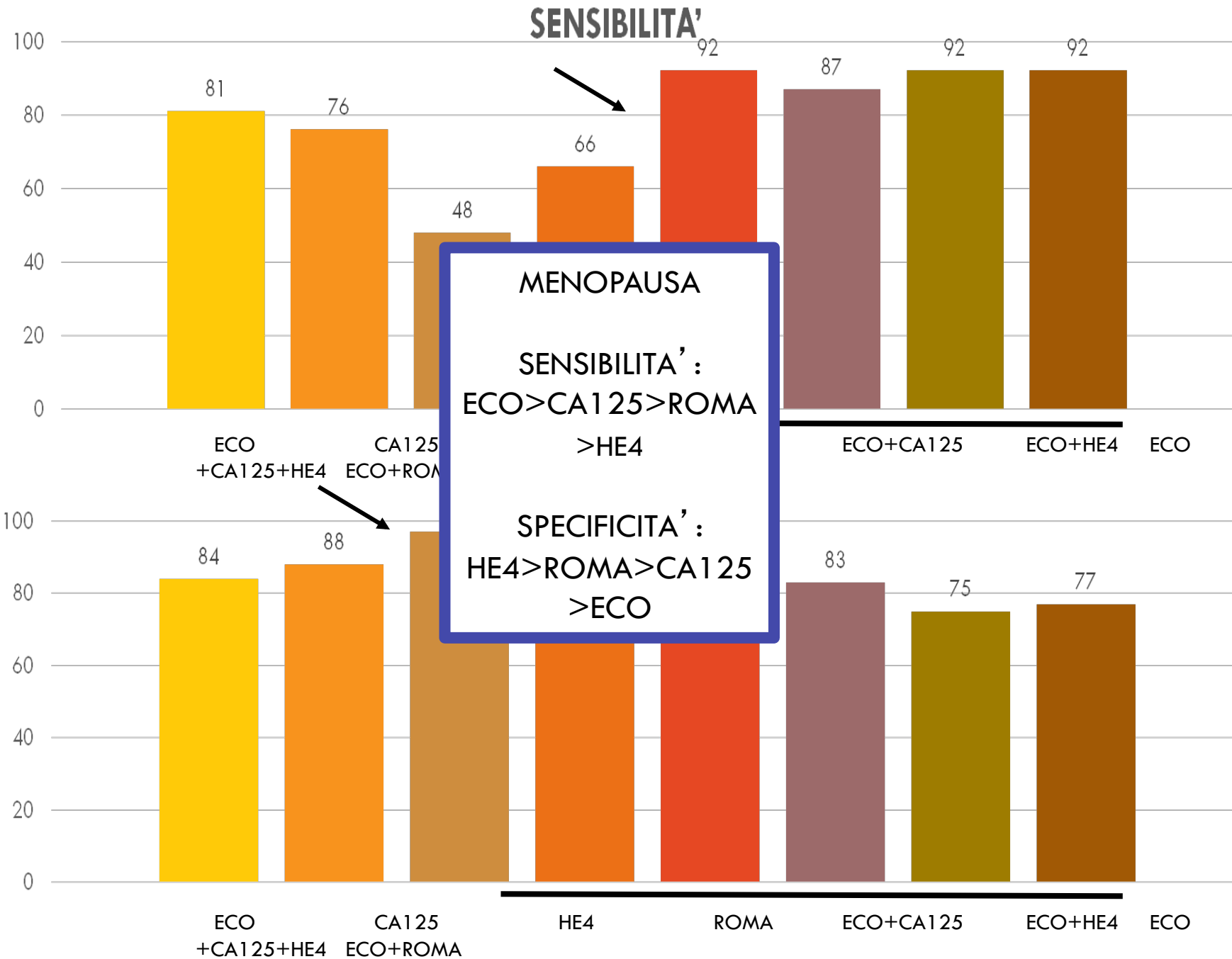
PREMENOPAUSA

SENSIBILITA' :
ECO>CA125>ROMA,
HE4

SPECIFICITA' :
ECO>HE4>ROMA>CA
125



MENOPAUSA



VARIAZIONE BIOLOGICA DELLA PROTEINA 4 DELL' EPIDIDIMO UMANO (HE4) IN UNA POPOLAZIONE DI RIFERIMENTO

Priolo G.*, Martinasso G.*, Cattaneo F.*, Lucchiari M.*, Grillo C.", Attamante L.°, Cavallero C.°, Zola P.°, Mengozzi G.*

A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
Laboratorio di Biochimica Clinica - Presidio Molinette/ Presidio OIRM Sant' Anna"
Divisione di Ginecologia ed Ostetricia ad Indirizzo Oncologico - Presidio OIRM Sant' Anna°

SCOPO DEL LAVORO

Per un nuovo marcatore tumorale, è importante determinarne la variazione biologica in una popolazione di riferimento. I dati attualmente disponibili in letteratura considerano principalmente i valori di HE4 riscontrati in pazienti affette da forme patologiche benigne o maligne ma le informazioni riguardo i livelli nella popolazione generale sono ancora limitate.

Nel nostro lavoro si è presa in esame una popolazione sana, indicativa del nostro bacino di utenza, e, nell' ambito di questa abbiamo determinato i valori di HE4 riscontrabili al fine di verificare i limiti di normalità forniti dalla letteratura e dalle ditte produttrici dei kit. In particolare abbiamo cercato di verificare se anche nella nostra popolazione il cut-off attualmente in uso (70pmol/L per le donne in pre-menopausa e 140pmol/L per le donne in post-menopausa) sia effettivamente in grado di discriminare il normale dal potenzialmente patologico.

MATERIALI E METODI

La popolazione da noi esaminata è costituita da donatrici afferenti alla Banca del Sangue, regolarmente controllate sia dal punto di vista clinico che laboratoristico. Per ogni soggetto si sono ricavate informazioni anamnestiche di base (età, altezza, peso, BMI, livelli di creatinina, contraccezione mediante uso di estro progestinici, fumo).

Sui sieri di 180 donne di età compresa tra 20 e 65 anni (137 soggetti in fase pre-menopausale, 43 in post-menopausa) è stato effettuato il dosaggio dell' HE4 e del Ca 125 mediante ricorso alla piattaforma automatizzata Cobas "6000" della ditta Roche S.p.A. Milano.

La metodica in uso prevede la determinazione quantitativa del CA125 e dell' HE4 su siero mediante ricorso ad una tecnica ECLIA.

I dati ricavati dalla nostra popolazione sono stati suddivisi in due categorie in base allo stato menopausale dei soggetti donatori ed analizzati mediante parametri di statistica descrittiva.

RISULTATI

La popolazione è risultata, come atteso, negativa per i valori di CA125 (valori medi pari a 16,7 U/mL a fronte di un cut-off di 35).

Per quanto riguarda l' HE4 globalmente si sono riscontrati valori medi pari a 46.8 pmol/L concordanti con quelli di riferimento forniti dalla letteratura.

Nell' ambito della nostra popolazione il valore del marcatore tende ad aumentare con l' età (media 44.5 pmol/L nei soggetti fino a 40 anni, 49.5 pmol/L oltre i 40 anni) anche se in modo non significativo. Non si sono registrate variazioni in funzione del BMI, del valore della creatinina, dell' assunzione di farmaci estro-progestinici e della fase mestruale.

Significativamente rilevante è risultato essere l' incremento del biomarcatore nelle donne fumatrici.

Considerando i valori da noi riscontrati nei soggetti normali e ricavando da essi un livello di cut-off indicativo abbiamo provato a confrontare questi ultimi con quelli suggeriti dalla letteratura. Per quanto riguarda le donne in pre-menopausa il valore da noi riscontrato (66,7 pmol/L) correla con quello proposto (70 pmol/L) dalla letteratura mentre per i soggetti in post-menopausa si è ottenuto un valore pari ad 84,2 pmol/L che si discosta notevolmente dal valore attualmente in vigore (140 pmol/L).

Diagramma dei valori della concentrazione sierica di CA125 nelle donne in pre e post-menopausa

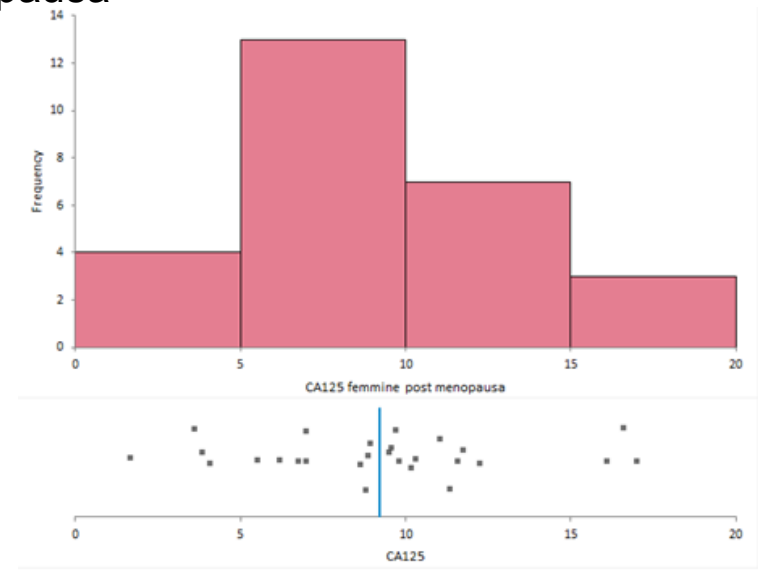
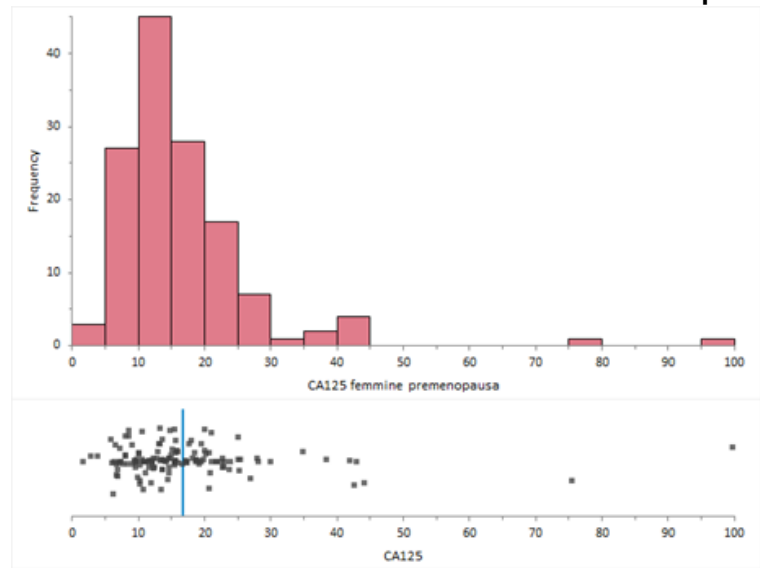
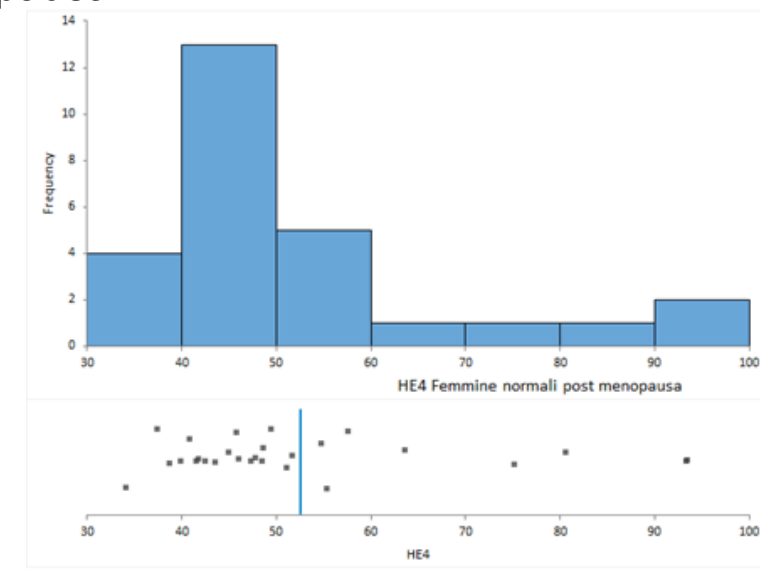
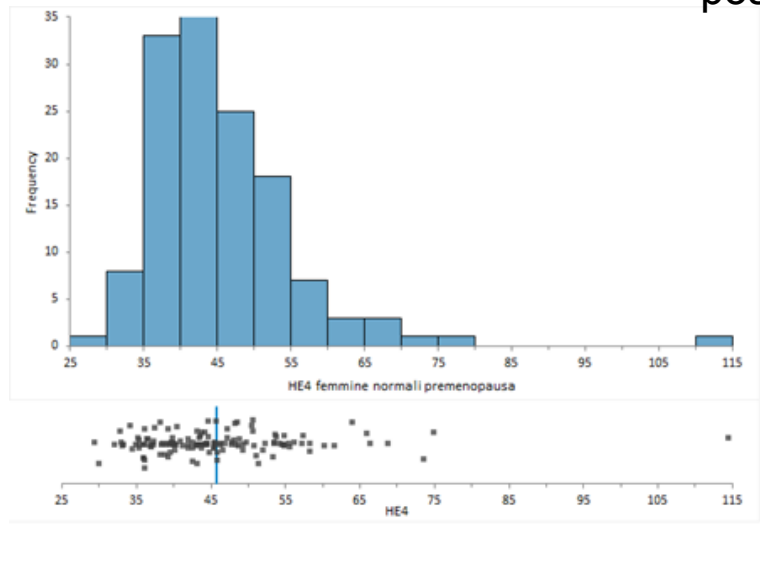


Diagramma dei valori della concentrazione sierica di HE4 nelle donne in pre e post-menopausa





SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino Centralino: tel. +39.011.6331633 P.I./Cod. Fisc. 10771180014
www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: - Molinette, Dermatologico S. Lazzaro, S. Giovanni Antica Sede - centr. tel. +39.0116331633
- Centro Traumatologico Ortopedico, Istituto Chirurgico Ortopedico Regina Maria Adelaide - centr. tel. +39.0116933111
- Infantile Regina Margherita, Ostetrico Ginecologico S. Anna - centr. tel. +39.0113134444

**Dipartimento Medicina di Laboratorio
S.C. Biochimica Clinica**

Direttore: ff Giulio Mengozzi
mail: gmengozzi@cittadellasalute.to.it
tel. 011.633.6381 - fax 011.676052

Prof. n° 29816
Del 23-3-2015
Titolarità S I A

**Ai Direttori di SS.CC.
Ai RID Area Sanitaria
Ai Coordinatori Infermieri**

OGGETTO: Appropriately richiesta biomarcatore HE4

Nell'ambito della riorganizzazione delle attività di laboratorio e per l'ottimizzazione della gestione delle richieste di biomarcatori oncologici, si comunica che a far data dal 01/04/2015, presso la **SC Biochimica Clinica "Baldi e Riberi" del Presidio Molinette**, sarà richiedibile il dosaggio di **HE4 (glicoproteina 4 dell'epididimo umano), marcatore tumorale riconducibile al carcinoma dell'ovaio**.

Il carcinoma dell'ovaio rappresenta la forma di neoplasia dell'apparato riproduttivo femminile con maggior incidenza di mortalità, e' la quinta causa di morte per cancro nelle donne ed è tra le patologie oncologiche di diagnosi più difficile. A causa della scarsa ed aspecifica sintomatologia nelle fasi iniziali, nel 70% dei casi il tumore viene diagnosticato in stadio già avanzato quando le possibilità di guarigione sono ormai compromesse. Attualmente la diagnosi è basata primariamente sull'esame clinico, sull'ecografia trans-vaginale e sulla determinazione della concentrazione sierica dell'antigene carboidratico 125 (Ca125). Tuttavia, i livelli sierici di questo marcatore possono risultare elevati anche in situazioni fisiologiche, in patologie non tumorali ed in altre neoplasie.

Il dosaggio della glicoproteina 4 dell'epididimo umano (HE4) rappresenta un ausilio nella diagnosi poiché la glicoproteina viene iper-espressa molto frequentemente ed è presente in circa il 30% dei tumori negativi per CA125. Il nuovo marcatore presenta un'elevata specificità poiché i suoi livelli non aumentano in presenza di cisti o masse ovariche benigne e la sua sensibilità è superiore a quella del CA125 anche negli stadi precoci della malattia. L'utilizzo appropriato di tale marcatore ha però significato soltanto se inquadrato in un ambito più ampio che comprenda come elemento di discriminazione primaria il ricorso all'indagine ecografica e l'eventuale dosaggio del Ca 125. Si ritiene pertanto, fondamentale la compilazione della **RICHIESTA DOSAGGIO MARCATORE HE4 (Mod 50)**, in allegato, e verranno accettate soltanto le richieste accompagnate da tale modulo.

Il documento è scaricabile anche dal portale www.cittadellasalute.to.it LABORATORIO ANALISI LABORATORIO BIOCHIMICA CLINICA/CENTRO PRELIEVI BALDI E RIBERI - MOLINETTE.

L'analisi è richiedibile mediante gli attuali sistemi informatici con le seguenti modalità:

Analisi	Codice DNLAB	Cod TrakCare	DNWEB	Provetta/Materiale	Metodo	Intervallo di riferimento
HE4 Glicoproteina 4 dell'epididimo umano	80540	L80540	Esami specialistici Marcatore Tumorali	T. blu elettrico (con gel separatore) Siero	ECLIA automatizzato	Premenopausa < 70 pmol/L Postmenopausa < 140 pmol/L

I dosaggi verranno eseguiti in regime di routine, tutti i giorni dal lunedì al venerdì.

I risultati saranno disponibili dopo 4 giorni lavorativi.

Per ogni ulteriore chiarimento e informazione, si prega di fare riferimento a:

Dott.ssa G. Priolo S.C. Biochimica Clinica tel. 011 6336308
Dirigente Reperibile S.C. Biochimica Clinica tel. 011 6336668/7240

Rimanendo a disposizione per ogni chiarimento ulteriormente necessario, è gradita l'occasione per ringraziare per la sempre cortese collaborazione e per porgere cordiali saluti.

Il Direttore ff SC Biochimica Clinica
Dott. Giulio Mengozzi



SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino Centralino: tel. +39.011.6331633 P.I./Cod. Fisc. 10771180014
www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: - Molinette, Dermatologico S. Lazzaro, S. Giovanni Antica Sede - centr. tel. +39.0116331633
- Centro Traumatologico Ortopedico, Istituto Chirurgico Ortopedico Regina Maria Adelaide - centr. tel. +39.0116933111
- Infantile Regina Margherita, Ostetrico Ginecologico S. Anna - centr. tel. +39.0113134444

**Dipartimento Medicina di Laboratorio
S.C. Biochimica Clinica**

Direttore: ff Giulio Mengozzi
mail: gmengozzi@cittadellasalute.to.it
tel. 011.633.6381 - fax 011.676052

Prot. n° /
Del /
Titolarità /

**A TUTTI GLI UTENTI
LORO SEDI**

OGGETTO: Appropriately richiesta biomarcatore HE4

Nell'ambito della riorganizzazione delle attività di laboratorio e per l'ottimizzazione della gestione delle richieste di biomarcatori oncologici, si comunica che a far data dal 01/04/2015, presso la **SC Biochimica Clinica "Baldi e Riberi" del Presidio Molinette**, sarà richiedibile il dosaggio di **HE4 (glicoproteina 4 dell'epididimo umano), marcatore tumorale riconducibile al carcinoma dell'ovaio**.

Il carcinoma dell'ovaio rappresenta la forma di neoplasia dell'apparato riproduttivo femminile con maggior incidenza di mortalità, e' la quinta causa di morte per cancro nelle donne ed è tra le patologie oncologiche di diagnosi più difficile. A causa della scarsa ed aspecifica sintomatologia nelle fasi iniziali, nel 70% dei casi il tumore viene diagnosticato in stadio già avanzato quando le possibilità di guarigione sono ormai compromesse. Attualmente la diagnosi è basata primariamente sull'esame clinico, sull'ecografia trans-vaginale e sulla determinazione della concentrazione sierica dell'antigene carboidratico 125 (Ca125). Tuttavia, i livelli sierici di questo marcatore possono risultare elevati anche in situazioni fisiologiche, in patologie non tumorali ed in altre neoplasie.

Il dosaggio della glicoproteina 4 dell'epididimo umano (HE4) rappresenta un ausilio nella diagnosi poiché la glicoproteina viene iper-espressa molto frequentemente ed è presente in circa il 30% dei tumori negativi per CA125. Il nuovo marcatore presenta un'elevata specificità poiché i suoi livelli non aumentano in presenza di cisti o masse ovariche benigne e la sua sensibilità è superiore a quella del CA125 anche negli stadi precoci della malattia. L'utilizzo appropriato di tale marcatore ha però significato soltanto se inquadrato in un ambito più ampio che comprenda come elemento di discriminazione primaria il ricorso all'indagine ecografica e l'eventuale dosaggio del Ca 125. Si ritiene pertanto, fondamentale la compilazione della **RICHIESTA DOSAGGIO MARCATORE HE4 (Mod 50)**, in allegato, e verranno accettate soltanto le richieste accompagnate da tale modulo.

Il documento è scaricabile anche dal portale www.cittadellasalute.to.it LABORATORIO ANALISI LABORATORIO BIOCHIMICA CLINICA/CENTRO PRELIEVI BALDI E RIBERI - MOLINETTE

Analisi	Codice	Provetta/Materiale	Metodo	Intervallo di riferimento
HE4 Glicoproteina 4 dell'epididimo umano	80540	T. blu elettrico (con gel separatore) Siero	ECLIA automatizzato	Premenopausa < 70 pmol/L Postmenopausa < 140 pmol/L

I dosaggi verranno eseguiti in regime di routine, tutti i giorni dal lunedì al venerdì.

I risultati saranno disponibili dopo 4 giorni lavorativi.

Per ogni ulteriore chiarimento e informazione, si prega di fare riferimento a:

Dott.ssa G. Priolo S.C. Biochimica Clinica tel. 011 6336308
Dirigente Reperibile S.C. Biochimica Clinica tel. 011 6336668/7240

Rimanendo a disposizione per ogni chiarimento ulteriormente necessario, è gradita l'occasione per ringraziare per la sempre cortese collaborazione e per porgere cordiali saluti.

Il Direttore ff SC Biochimica Clinica
Dott. Giulio Mengozzi

Giulio Mengozzi



Dipartimento Medicina di Laboratorio
S.C. Biochimica Clinica
 Direttore: ff Giulio Mengozzi
 mail: gmengozzi@cittadellasalute.to.it
 tel. 011.633.6381 - fax 011.676052

SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino **Centralino:** tel. +39.011.6331633 **P.I./Cod. Fisc.** 10771180014
 www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: - Molinette, Dermatologico S. Lazzaro, S. Giovanni Antica Sede - centr. tel. +39.011.6331633
 - Centro Traumatologico Ortopedico, Istituto Chirurgico Ortopedico Regina Maria Adelaide - centr. tel. +39.011.6933111
 - Infantile Regina Margherita, Ostetrico Ginecologico S. Anna - centr. tel. +39.011.3134444

RICHIESTA DOSAGGIO MARCATORE HE4

ANAGRAFICA PAZIENTE

NOME: _____ COGNOME: _____

DATA DI NASCITA: _____ LUOGO DI NASCITA: _____

STATO MENOPAUSALE: MENOPAUSA ETÀ' MENOPAUSA _____
 PREMENOPAUSA

STRUTTURA/ENTE RICHIEDENTE

DENOMINAZIONE: _____

MEDICO RICHIEDENTE: _____

CONTATTO TELEFONICO: _____

GIUDIZIO ECOGRAFICO

TIPO DI MASSA OVARICA: _____

SOSPETTO DI MASSA BENIGNA SOSPETTO DI MASSA MALIGNA

IOTA SIMPLE RULES¹ (vedi terminologia sul retro).

		X			X
B1	Cisti uniloculare semplice		M1	Massa solida con margini irregolari	
B2	Presenza di componenti solide con diametro massimo < ai 7 mm		M2	Presenza di ascite	
B3	Presenza di coni d'ombra posteriori		M3	Presenza di almeno 4 papille	
B4	Massa multiloculare con diametro massimo < 100 mm		M4	Massa multiloculare-solida con diametro ≥ 100 mm	
B5	Vascularizzazione assente (color score = 1)		M5	Vascularizzazione abbondante (color score = 4)	

Nessuna regola applicabile

Data

Timbro e Firma

Refertazione dell'ecografia transvaginale per le masse annessiali secondo la terminologia IOTA2

Si definisce "lesione annessiale" la parte di ovaio o la massa annessiale che alla valutazione ecografica appaia estranea rispetto alla fisiologia dell'ovaio.

La porzione di parenchima ovarico residuo, se presente, va misurata separatamente rispetto alla lesione.

Sia della lesione che dell'ovaio vanno misurati i 3 diametri maggiori, su due piani perpendicolari.

La lesione annessiale va classificata come segue:

- ❖ **Uniloculare (UNI)** (cisti priva di setti, componenti solide o papille)
- ❖ **Multiloculare (MULTI)** (cisti con almeno un setto, ma nessuna componente solida misurabile e nessuna papilla)
- ❖ **Uniloculare-solida (UNI-SOL)** (cisti uniloculare con una componente solida misurabile o almeno una papilla)
- ❖ **Multiloculare-solida (MULTI-SOL)** (cisti multiloculare con una componente solida misurabile o almeno una papilla)
- ❖ **Solida (SOL)** (se la componente solida rappresenta almeno l'80% della lesione)

Della lesione vanno descritte sempre le seguenti caratteristiche:

- **Ecogenicità** prevalente del contenuto per le lesioni UNI-MULTI-UNISOL-MULTISOL
 - ❖ Anecogeno
 - ❖ Ipocogeno/Finemente corpuscolato (Low-level)
 - ❖ Vetro smerigliato (Ground-glass)
 - ❖ Trabecolato (emorragico)
 - ❖ Misto
- **Margine interno** per le lesioni UNI-MULTI-UNISOL-MULTISOL
- **Margine esterno** per le lesioni SOL
- Eventuale presenza di **papille** (numero, base e altezza di ciascuna), superficie liscia/irregolare e relativa vascolarizzazione (papilla = proiezione solida che dalla parete aggetta nella cavità cistica e ha un'altezza > 3 mm)
- Eventuale presenza di **setti** completi/incompleti, spessore massimo
- Numero di **loculi** (1-10, > 10) per le lesioni MULTI e MULTISOL
- Diametri della **componente solida** di maggiori dimensioni (3 diametri, su due piani perpendicolari) relativa vascolarizzazione per le lesioni UNISOL-MULTISOL e SOL
- **Vascularizzazione** della lesione (setti/parete cistica/porzioni solide della lesione) secondo Color Score qualitativo
 - ❖ Color Score 1 = assenza di vascolarizzazione
 - ❖ Color Score 2 = scarsa vascolarizzazione
 - ❖ Color Score 3 = discreta vascolarizzazione
 - ❖ Color Score 4 = abbondante vascolarizzazione
- Eventuale **cono d'ombra**

Va indicata l'eventuale **presenza di falda fluida nel Douglas** (maggior diametro antero-posteriore in mm nella sezione sagittale) e/o di ascite.

Vedi anche "Ecografia transvaginale in ginecologica - Manuale pratico" edito da EDRA ad agosto 2014 in collaborazione con AOGOI e distribuito gratuitamente da Bayer

Bibliografia di riferimento

1. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Amey L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, Paladini D, Van Calster B, Vergote I, Van Hulfet S, Valentin L. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 681-690
2. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements. To describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian, Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 500-505

****** ATTENZIONE !!! ******

**DA MERCOLEDI 01/04/2015 E' RICHIEDIBILE IL BIOMARCATORE HE4 PRESSO LA SC
BIOCHIMICA CLINICA**

**L'analisi sarà richiedibile su DNWeb e TrakCare con le modalità consuete come da
comunicazione inviata mediante protocollo.**

**ATTENZIONE!!! L'utilizzo appropriato di tale marcatore ha significato soltanto se
inquadrato in un ambito più ampio che comprenda come elemento di discriminazione
primaria il ricorso all'indagine ecografica e l'eventuale dosaggio del Ca125.**

**Si ritiene pertanto fondamentale la compilazione del MODULO RICHIESTA DOSAGGIO
MARCATORE HE4 (Mod. 50) e verranno accettate soltanto le richieste accompagnate da
tale modulo. Il documento è scaricabile anche dal portale www.cittadellasalute.to.it
\LABORATORIO ANALISI LABORATORIO BIOCHIMICA CLINICA\CENTRO PRELIEVI BALDI
E RIBERI MOLINETTE**