

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A HE4 szérum daganatjelző szerepe a petefészekrák kórismezésében

LANGMÁR ZOLTÁN DR.,¹ NÉMETH MIKLÓS DR.,²

¹Semmelweis Egyetem II. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

²Fővárosi Szent István és Szent László Kórház, Nőgyógyászati Onkológiai Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÓ A petefészekrák kórismezésében a CA125 szérum daganatjelző a legszélesebb körben használt jelzőfehérje mind az elkülönítő kórismézést, mind a betegek követését tekintve. Szűrővizsgálatra azonban ez sem használható, mivel érzékenysége és fajlagossága nem kellően nagy. Ennek megfelelően a kutatások célja olyan biomarkerek keresése, amelyek – akár a már ismert daganatjelzőkkel együtt – alkalmasak lehetnek a petefészekrák korai felismerésére vagy akár népességi szűrésére is. Utóbbi egyelőre még várat magára, de az elkülönítő kórismezésében több daganatjelző használhatóságát is vizsgálták. Az újabb kutatások során az emberi mellékhere szövetében azonosított HE4-fehérje emelkedett szintjeit észlelték a petefészekrákos betegek szérumában. A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a HE4 szintjének mérésével, együtt a CA125 meghatározásával, hatékonyabb és pontosabb műtét előtti kórismezés lehetséges a petefészek-elváltozások vizsgálatakor, illetve a daganatjelző alkalmas a betegek követésére és a kezelés hatékonyságának megítélésére is. Az időközben kifejlesztett, a HE4 és CA125 értékei alapján működő algoritmus (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm – ROMA) segítségével a betegek a petefészekrák szempontjából kis és nagy kockázatú csoportba sorolhatók. Ez lehetőséget ad arra, hogy a tényleges műtéti ellátást olyan intézetben végezzék, ahol a személyi és tárgyi feltételek biztosan rendelkezésre állnak a petefészekrákos betegek megfelelő kezeléséhez. Számos tanulmányban bizonyították, hogy a petefészekrákban szenvedő betegek gyógyulási esélyei sokkal jobbakké, ha az elsődleges ellátást nőgyógyászati onkológiai központban végzik.

Kulcsszavak: HE4, CA125, petefészekrák, kórismezés, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm

Levelezési cím:

Dr. Langmár Zoltán
Semmelweis Egyetem
II. Számú Nőgyógyászati Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78/A
E-posta: langmarzoltan@hotmail.com

BEVEZETÉS A nőgyógyászati rákbetegségek közül a petefészekrákban szenvedőknél a legnagyobb a halálozási arány. A betegek gyógyulási esélye leginkább attól függ, hogy a betegséget milyen stádiumban fedezik fel. Sajnos egyelőre nem állnak rendelkezésünkre olyan módszerek, amelyek lehetőséget adnának a kezdeti petefészekrák kórismezésére. Emiatt a betegséget általában előrehaladott állapotában ismerik fel, amikor a gyógyulási esély kicsi. A petefészekrákos betegek 5 éves túlélése – stádiumtól függetlenül – kevesebb mint 50%. A rosszindulatú petefészek-daganatok kórismezésében a CA125 a legszélesebb körben használt daganatjelző, ennek érzékenysége azonban alacsony: értéke a kezdeti petefészekrákoknál sokszor még az élettani tartományban van. Emellett számos, gyakran előforduló kórképben (pl. endometriosis) a CA125 szérumszintje emelkedett, így a fajlagossága sem megfelelő ahhoz, hogy a korai kórismezésben használható legyen. Elsősorban a petefészekrák miatt kezelt betegek követésére, illetve a kezelés hatékonyságának megítélésére használható (1–2). Számos tanulmányban bizonyították, hogy a rosszindulatú petefészek-daganatban szenvedő betegek gyógyulási esélyei sokkal jobbakké, ha már az elsődleges sejtcsökkentő műtétet, illetve a stádium megállapítását is olyan központban végzik, ahol a kiterjesztett műtétekben jártas nőgyógyászok dolgoznak (3–6). Ahhoz, hogy a betegek ilyen intézetekbe kerüljenek, már a műtét előtti kivizsgálásnál, a petefészekrák valószínűsége szerint meghatározott kockázati csoportokba kellene őket sorolni. Sajnos erre a CA125 szintjének meghatározása – önmagában – nem alkalmas (2). A nemrégiben bevezetett HE4-daganatjelzővel végzett együttes vizsgálatok érzékenysége és a fajlagossága azonban jóval nagyobb, ezért ajánlják a kétféle módszer együttes alkalmazását a petefészek-daganatok vizsgálatakor az ún. ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) kockázatmeghatározás céljából.

A HE4 SZEREPE A PETEFÉSZEKRÁK KÓRISMÉZÉSÉBEN HE4 (WFGDC2) fehérjét elsőként Kirchoff és munkatársai (7) azonosították az emberi mellékhere szövetéből. Hellström és munkatársai (8) antitesteket fejlesztettek ki, amelyek segítségével lehetővé vált a szérumszintek pontos meghatározása. Ezt követően bizonyították, hogy petefészekrákos betegeknél

a HE4-fehérje emelkedett szérumszintjei észlelhetők. Előrehaladott petefészekdaganat esetében a HE4-fehérje nagyobb érzékenységgel jelezte a petefészekrákot, mint a CA125 önmagában (53,3 illetve 46,7%) (8).

Moore és munkatársai (9) újabb biomarker használhatóságát vizsgálták a petefészekrák kórismézésében, mind önmagukban, mind együttesen alkalmazva. A tanulmány célja az volt, hogy olyan daganatjelzőt találjanak, amellyel, a CA125-tel együtt alkalmazva, nagyobb érzékenység és fajlagosság érhető el, lehetőséget adva arra, hogy a petefészekrák szempontjából nagy kockázatú betegeket a rosszindulatú petefészekdaganatok kezelésére szakosodott intézetekbe irányítsák. Összesen 233 betegnél határozták meg a CA125, az SMRP, a CA72-4, az aktivin-A, az inhibin, az osteopontin, az EGFR és a HER-2/neu szérumszintjeit. A betegek közül 67-en szenvedtek petefészekrákban, 166 betegnél pedig jóindulatú elváltozást találtak. A vizsgálatokban csak az SMRP és a HE4 esetében igazoltak magasabb érzékenységet (43% 95%-os fajlagosság mellett), mint a CA125 szintjének meghatározásakor. A HE4 és a CA125 együttes meghatározásával pedig nagyobb érzékenységet állapítottak meg bármelyik másik daganatjelző egyedüli vagy együttes meghatározásához képest. Ugyanezen szerzők a későbbiekben egy előretekintő, több központi vizsgálatot folytattak, és egy, a petefészekrák valószínűségének (predictive probability – PP) meghatározására alkalmas algoritmust (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm – ROMA) is kifejlesztettek, amely a betegek változókorai állapotát, valamint a HE4 és a CA125 szérumszintjeit veszi figyelembe. A petefészekrák valószínűségét 352 jóindulatú petefészek-elváltozásban és 179 petefészekrákban szenvedő betegnél határozták meg, akiknél a későbbiekben műtétet végeztek. A petefészekrák kockázata szempontjából kis és nagy kockázati csoportot különítettek el. Az eredmények alapján megállapították, hogy az algoritmus használatával, vagyis a betegek kockázati csoportokba sorolásával hatékonyabb műtét előtti kórismézési és betegirányítási lehetséges (9–10).

Huhtinen és munkatársai (11) bizonyították, hogy a két daganatjelző együttes használatával – endometriosis jelenléte esetén – egyértelműbben értelmezhetők a CA125 emelkedett értékei, amelyek az alacsony fajlagossághoz, illetve a hamisan pozitív leletekhez járulnak hozzá.

A HE4 alkalmazhatóságáról rendkívül jelentős bizonyítékokat szolgáltatott *Nolen és munkatársai* (12) tanulmánya. A szerzők 65 különféle biomarker szintjét vizsgálták 281 jóindulatú elváltozásban és 433 petefészekrákban szenvedő betegnél, mind önmagában, mind kettős, illetve hármas csoportokban. A 65 daganatjelző közül mindössze 34 esetben igazolták, hogy jelentős különbségek vannak a szérumszintekben jóindulatú és rosszindulatú elváltozások esetén. Az előrehaladott stádiumú petefészekrákoknál a HE4 meghatározásakor észlelték a legmagasabb érzékenységet, és csak a CA125 és a HE4 együttesével tudtak elérni jelentős

emelkedést az érzékenységet illetően, 85%-os fajlagosság mellett (74,2% korai stádium, 91,7% előrehaladott stádium esetén) (12).

A HE4 szerepét több más szerző is vizsgálta, és mindegyik tanulmányban bizonyították a korábbiak során közölt eredményeket, különösen a együttesekkel kapcsolatosakat (13–14).

Anastasi és munkatársai (13) a petefészekrák miatt kezelt betegek követésekor is tanulmányozták a HE4 szintjeit. Megfigyelték, hogy a HE4 szérumszintjének emelkedése átlagosan 5–8 hónappal előzi meg a CA125 emelkedését. Ennek használatára egyelőre nincs bizonyítva, ugyanis ismeretes, hogy az ismételt gyógyszeres kezelés korábbi megkezdése nem javítja a túlélést.

Moore és munkatársai (15) egy nemrégiben megjelent tanulmányban a ROMA- és a képpalkotó leletet, valamint a CA125 értékét magába foglaló ún. malignitási index (Risk of Malignancy Index – RMI) szerepét tanulmányozták, illetve hasonlították össze 12 amerikai központban. Az érzékenységet 75%-os fajlagosság mellett határozták meg. A korai stádiumok felismerésében különösen jelentős különbség mutatkozott a ROMA és az RMI érzékenysége között (85,3, illetve 64,5%). Figyelembe véve, hogy ha a kockázatot ROMA segítségével határozzuk meg, akkor nem szükséges magas szintű képpalkotó eljárásokat alkalmazni, és ezek az eredmények még inkább jelentősnek mondhatók a betegek irányítása szempontjából (15–17).

ÖSSZEGZÉS A MINDENNAPI GYAKORLAT SZÁMÁRA A legújabb tanulmányok alapján bizonyították, hogy a HE4 és a CA125 szintjének meghatározásán alapuló kockázatmeghatározás hatékony módszer a petefészek-elváltozások műtét előtti vizsgálatában.

A kockázati csoportba sorolás segítségével elkülöníthetők azok a betegek (nagy kockázatú csoport), akik nagyobb valószínűséggel szenvednek petefészekrákban, így a kezelés olyan központban javasolható, ahol a legjobb gyógyulási eredmények érhetők el, megfelelően kiterjesztett műtétek elvégzésével.

Bizonyították továbbá, hogy a HE4 szintjének meghatározása olyan esetekben is segíti a petefészekrák kórisméjének felállítását, amelyeknél a CA125 szintje nem lenne emelkedett – ez az esetek mintegy 20%-át jelenti.

A HE4 és a CA125 szintjének együttes meghatározása különösen korai stádiumú esetekben jár az érzékenység jelentős emelkedésével.

Bizonyították, hogy endometriosis esetén a HE4 szintje nem emelkedik, így ezeket a betegeket nem szükséges nőgyógyászati onkológiai központokba irányítani vagy feltétlenül költségképes képpalkotó vizsgálatokat végeztetni – pusztán az emelkedett CA125-érték miatt.

Az ígéretes eredmények és a rendelkezésre álló bizonyítékok ellenére sem lehet azonban figyelmen kívül hagyni azt, hogy a daganatjelzők szintjét – más rosszindulatú elváltozásokhoz hasonlóan –, illetve az algoritmus által meghatározott kockázatot csak a beteg részletes kórelőzménye és a már rendelkezésre álló vagy még szükségesnek tartott egyéb leletek ismeretében lehet értékelni, és nem szabad szűrőmódszerként alkalmazni.

IRODALOM

1. Moore RG, Bast RC jr: Biomarkers for ovarian cancer. In: Bast RC jr, Markman M (eds): Ovarian cancer. Remedica Press, UK, 2009:35–6.
2. Li J, Dowdy S, Tipton T, Podratz K, Lu WG, Xie X, Jiang SW. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. *Expert Rev Mol Diagn* 2009;9(6):555–66.
3. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, Trimble EL, Bodurka DC, Bristow RE, Carney M, Warren JL. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(3):172–80. PubMed PMID:16449677.
4. Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Tretli S, Tropé C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:11–7.
5. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, Otter R, van der Zee AG. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106(3):589–98.
6. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 2005;99(2):447–61.
7. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991;45(2):350–7.
8. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, Drescher C, Urban N, Hellström KE. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63(13):3695–700.
9. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, Kurman RJ, Bast RC, Skates SJ. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(3):228.e1–6.
10. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, Gajewski W, Kurman R, Bast RC Jr, Skates SJ. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):40–6.
11. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H, Setälä M, Härkki P, Jalkanen J, Fraser J, Mäkinen J, Auranen A, Poutanen M, Perheentupa A. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100(8):1315–9.
12. Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni A, De Geest K, Lomakin A, Bast RC Jr, Lokshin A. Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2010;117(3):440–5.
13. Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, Gennarini G, Frati L, Reale MG. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumour Biol* 2010;31(2):113–9.
14. Wang S, Dong L, Li H, Wang M. The Application of HE4 in Diagnosis of Gynecological Pelvic Malignant Tumor. *Clin Oncol Cancer Res* 2009;6:72–4.
15. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, Steinhoff M, Messerlian G, DiSilvestro P, Granai CO, Bast RC Jr. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108(2):402–8.
16. Moore RG, MacLaughlan S. A novel approach for the risk assessment of a pelvic mass for ovarian cancer. *Female Patient* 2009;34:31–7.
17. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, Steinhoff M, Messerlian G, DiSilvestro P, Granai CO, Bast RC Jr. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108(2):402–8.

Füst Milán

A MAGYAROKHOZ (RÉSZLET)

Óh jól vigyázz, mert anyád nyelvét bízták rád a századok

S azt meg kell védened. Hallgass reám. Egy láthatatlan lángolás

Teremté meg e nagy világot s benned az lobog. Mert néked is van lángod:

Szent e nyelv! S több kincsed nincs neked! Óh csodás nyelv a magyar.

Révület fog el, ha rá gondolk is.

Ne hagyj hát, hogy elmerüljön, visszasüllyedjen a ködbe, melyből származott.”