

Wartość oznaczeń HE4 we wczesnej diagnostyce raka jajnika

The Value of HE4 estimation in early ovarian cancer diagnosis

© GinPolMedProject 4 (30) 2013

Artykuł poglądowy/Review article

KRZYSZTOF KUŁAK, GRZEGORZ POLAK, WIESŁAWA BEDNAREK,
KAROLINA FRĄSZCZAK, JAN KOTARSKI

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Krzysztof Kułak

I Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii UM Lublin

ul. Staszica 16, 20-081 Lublin

Tel. +48 81 532 78 47, e-mail: krzysztof.kulak@gmail.com

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 1453/1649

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 6

Piśmiennictwo/References 21

Received: 16.07.2013

Accepted: 08.10.2013

Published: 15.12.2013

Streszczenie

Wczesne rozpoznanie raka jajnika stanowi niezmiernie istotny problem diagnostyczny, dlatego też poszukiwanie nowych, bardziej czułych i specyficznych biomarkerów ma na celu umożliwienie wczesnego rozpoznania tej choroby. HE4 (*human epididymis protein 4*) jest glikoproteiną ulegającą zwiększonej ekspresji w tkankach raka jajnika. Ocena jego stężenia w surowicy krwi wykazuje podobną czułość i specyficzność do oznaczeń CA 125 (*cancer antigen 125*), jednak jest znacznie rzadziej podwyższone w przypadku łagodnych zmian jajnika. HE4 jest więc biomarkerem, który w istotny sposób uzupełnia oznaczenia CA 125 w diagnostyce różnicowej łagodnych i złośliwych zmian jajnika. ROMA (*risk of malignancy algorithm*) łączy w sobie możliwość diagnostyczne CA 125 i HE4 z uwzględnieniem statusu menopauzalnego pacjentki w celu różnicowania patologii jajnika. Został on zaakceptowany przez FDA (*Food and Drug Administration*), jako narzędzie umożliwiające właściwe kierowanie pacjentek do specjalistów ginekologii onkologicznej. Szczególną cechą HE4 jest zwiększenie czułości CA 125 w zakresie diagnozy wczesnych stadiów raka jajnika. Celem pracy jest omówienie aktualnego piśmiennictwa dotyczącego zastosowania HE4 w diagnostyce raka jajnika.

Słowa kluczowe: HE4, CA 125, Rak jajnika, ROMA

Summary

Early diagnosis of ovarian cancer proves still very difficult. The search for novel biomarkers in many papers aims in enabling an early diagnosis of the disease. HE4 (human epididymis protein 4) is overexpressed in ovarian cancer tissues. Evaluation of its serum levels proves to have similar specificity and sensitivity to CA 125 (cancer antigen 125), but its less frequently elevated in benign gynecologic pathologies. HE4 is an valuable addition to CA 125 in the diagnosis differentiating benign ovarian tumors from malignant masses. ROMA (risk of malignancy algorithm) combines diagnostic capabilities of CA 125 and HE4, with the differentiation of patients in pre- and postmenopausal groups. ROMA was approved by the FDA (Food and Drug Administration) as a diagnostic algorithm enabling appropriate referral of high risk of ovarian cancer patients to gynecologic oncologists. HE4 can increase the sensitivity of CA 125 for detection of early ovarian cancer. The aim of this paper is the review of evidence from current literature presenting HE4 as a valuable diagnostic tool aiding gynecologist in accurate and early ovarian cancer diagnosis.

Key words: HE4, CA 125, Ovarian cancer, ROMA

WSTĘP

W Polsce w 2010 roku odnotowano 2547 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe jajnika, jednocześnie obserwując ponad 2500 zgonów z tego powodu [1]. Osiemdziesiąt procent zachorowań na raka jajnika występuje po 50. roku życia, przy czym ponad 50% zachorowań diagnozuje się między 50. a 69. rokiem życia. Współczynnik przeżyć pięcioletnich u chorych na raka jajnika w 2005 roku wyniósł w Polsce 42% [1], co stanowi konsekwencję wysokiego stadium zaawansowania choroby w momencie postawienia rozpoznania.

Podstawowy schemat leczenia tego nowotworu sprowadza się do operacyjnej resekcji wszystkich makroskopowo widocznych ognisk choroby (z jednoczesną resekcją makroskopowo niezmienionej sieci większej i wyrostka robaczkowego, jako najczęstszych miejsc przerzutowania) oraz następczej chemioterapii. Najlepsze efekty leczenia obserwowane są, gdy zarówno leczenie operacyjne, jak i następczą chemioterapię przeprowadza specjalista ginekologii onkologicznej [2]. Niestety, wciąż jednak nie wszystkie pacjentki są właściwie diagnozowane, a przez to nie poddawane pierwotnej operacji przez ginekologa onkologa. Sytuacja ta wynika zarówno z nieprawidłowego rozpoznania przed i śródoperacyjnego oraz ze względu na brak dostatecznie czułych i specyficznych metod diagnostyki przedoperacyjnej umożliwiających właściwe różnicowanie zmiany w jajniku. W celu zapewnienia właściwego postępowania z pacjentką z prawdopodobnym rozpoznaniem raka jajnika, w tym kierowaniem jej do specjalistów, wprowadzono w 1990r w USA współczynnik RMI – „*risk of malignancy index*”, który został zatwierdzony przez FDA (*Food and Drug Assotiation*). RMI ocenia prawdopodobieństwo wystąpienia raka jajnika na podstawie statusu menopauzalnego, oceny ultrasonograficznej zmiany oraz stężenia CA 125 (*cancer antigen 125*) w surowicy krwi [3]. W różnych badaniach RMI wykazuje czułość wykrywania zmian jajnika na poziomie od 71%-88%, a specyficzność dla nowotworu złośliwego sięga w niektórych pracach od 74% do 97% [4], co niestety pozostawia konieczność szukania metod bardziej czułych zachowujących specyficzność.

ROLA BIOMARKERÓW W DAGNOSTYCE RAKA JAJNIKA

Odkrycie specyficznych i czułych biomarkerów może mieć największy wpływ na wczesną diagnozę raka jajnika, co przełoży się na skuteczność leczenia tego nowotworu. Wykrycie raka jajnika we wczesnym stadium zaawansowania (FIGO I) wiąże się bowiem z pięcioletnim przeżyciem sięgającym 90%. Taki wynik możliwy jest przy radykalnym zabiegu operacyjnym oraz właściwej chemioterapii. Pomimo obiecujących badań klinicznych prowadzonych w USA i Wielkiej Brytanii nie ma ustanowionego schematu *skreeningu* w kierunku raka jajnika. Profilaktyczne operacje obustronnego wycięcia przydatków rekomendowane są pa-

INTRODUCTION

In Poland in 2010, there were 2,547 new cases of ovarian cancer, with the number of deaths from this disease more than 2,500 [1]. Eighty percent of ovarian cancer cases occur after 50 years of age, among which more than 50 % of cases are diagnosed between 50 and 69 years. Five-year survival ratio in patients with ovarian cancer in 2005 in Poland amounted to 42 % [1], which is a consequence of high stage of disease advancement at the time of its diagnosis.

Basic scheme of treating the cancer consists in surgical resection of all grossly visible disease outbreaks (with concurrent resection of macroscopically unchanged omentum and appendix, as the most common sites of metastasis) and subsequent chemotherapy. The best treatment effects are observed when both surgery and subsequent chemotherapy are performed by specialist in gynaecological oncology [2]. Unfortunately still not all the patients are properly diagnosed and therefore not subjected to primary surgery by a gynaecologist oncologist. This situation is due both to incorrect diagnosis before surgery and intraoperative diagnosis and due to the lack of sufficiently sensitive and specific diagnostic methods enabling appropriate preoperative differentiation of lesions in the ovary. In order to ensure the proper conduct of a patient with probable diagnosis of ovarian cancer, including referring her to a specialist, in 1990 in the USA ratio RMI - „*risk of malignancy index*” was introduced, which was approved by the FDA (*Food and Drug Association*). RMI assesses the likelihood of ovarian cancer based on menopausal status, ultrasound assessment of lesions and serum CA 125 (*cancer antigen 125*) [3]. In various studies RMI demonstrated ovarian cancer lesions detection sensitivity at the level of 71 % -88 % , and the specificity for malignant tumour in certain studies from 74 % to 97 % [4] , which unfortunately makes it still necessary to search for more sensitive, specificity retaining methods.

THE ROLE OF BIOMARKERS IN OVARIAN CANCER DIAGNOSTICS

The discovery of specific and sensitive biomarkers may have the greatest impact on ovarian cancer early diagnosis, which will translate into effective treatment of this disease. Detection of ovarian cancer in early stage (FIGO I) is closely connected with the five-year survival reaching 90%. Such a result is possible with radical surgery and appropriate chemotherapy. Despite the promising clinical trials in the U.S. and the U.K there is no established screening pattern for ovarian cancer. Prophylactic bilateral removal of adnexa is recommended to patients who had mutations in BRCA1 , BRCA2 or Lynch syndrome at the end of their reproductive plans.

cientkom, u których stwierdzono mutację *BRC1A1*, *BRC1A2* lub zespół Lyncha po zakończeniu planów rozrodczych.

Wykorzystanie oznaczenia CA 125, jako markera skreeningowego u pacjentek w okresie rozrodczym jest mało użyteczne, ponieważ antygen ten jest wydzielany nie tylko przez komórki guza, ale też przez zapalnie zmienioną tkankę otrzewnową. Poziom CA 125 we krwi może być podwyższony w wielu łagodnych schorzeniach, jak: endometrioza, adenomioza, mięśniaki macicy, stany zapalne w obrębie otrzewnej czy nawet w czasie normalnej miesiączki, co znacznie obniża jego specyficzność. Stężenie CA 125 w surowicy krwi jest podniesione u 50% do 60% pacjentek w I stadium choroby (FIGO) i u 90% w stadium III/IV. Strategia stratyfikacji ryzyka zmiany złośliwej, w której podwyższone CA 125 wskazuje na konieczność wykonania przezpochwowej ultrasonografii pozwala na osiągnięcie pozytywnej wartości predykcyjnej, w której trzy wykonane operacje pozwolą na potwierdzenie jednego raka jajnika [5]. Przy tej strategii dalej istnieje konieczność zwiększenia czułości diagnostycznej, ponieważ mimo wszystko CA 125 pominię 20% przypadków raka jajnika. Użycie większego panelu biomarkerów, w tym HE4 (*human epididymis protein 4*) może stanowić rozwiązanie problemu wczesnej diagnostyki raka jajnika. Konieczność poszukiwania bardziej czułych biomarkerów, umożliwiających wczesne rozpoznanie choroby stanowi jedną z najbardziej obiecujących możliwości poprawy wyników leczenia.

BIAŁKO HE4

HE4 jest glikoproteiną o masie molekularnej 25 kDa, pełniącą funkcję inhibitora proteaz, odkrytą w roku 1991 przez Kirchhoffa i wsp. [6]. Białko to promuje migrację i adhezję komórek raka jajnika, a w próbach *in vitro* jego eliminacja u myszy transgenicznych pozbawionych genu HE4 skutkowała zahamowaniem wzrostu masy guza [7]. W badaniach Galgano i wsp. [8] wykonano kompleksową ocenę porównującą ekspresji mRNA i białka HE4 w tkankach zdrowych i nowotworowych. Stwierdzono, że zdrowy nabłonek gruczołowy w gruczole piersiowym, jajniku, endometrium, najądrzu, tarczycy, nerce, przysadce, prostaty, dystalnych kanalikach nerkowych, błonie śluzowej jelita i układzie oddechowym wykazuje dodatnią ekspresję HE4. Wśród tkanek nowotworowych najwyższą ekspresję zaobserwowano w tkankach raka jajnika. Natomiast niższą ekspresję, jednak wciąż obecną, zaobserwowano w nowotworach złośliwych płuca, endometrium, piersi, przewodu pokarmowego i nerki. Spośród wszystkich lokalizacji największą ekspresję wykazały tkanki raka jajnika u kobiet oraz raka płuc u mężczyzn. Badania Drapkin i wsp. [9] porównały za pomocą immunohistochemii ekspresję HE4 w złośliwych guzach jajnika, łagodnych zmianach jajnikowych i nowotworach złośliwych przełyku, żołądka, pęcherzyka żółcio-

The use of CA 125 as a screening marker in the patients having childbearing potential is of little use since the antigen is secreted not only by tumour cells but also by inflamed peritoneal tissue. The level of CA 125 in the blood may be elevated in many benign diseases such as endometriosis, adenomyosis, uterine fibroids, inflammation within the peritoneal or even during normal menstruation, which significantly reduces its specificity. The concentration of CA 125 in serum is elevated in 50 % to 60 % in patients with stage I disease (FIGO) and in 90 % in stage III/IV. The strategy of stratification of malignancy risk, in which elevated CA 125 indicates to the need to perform transvaginal ultrasonography, allows achieving a positive predictive value, in which three performed surgeries will allow to confirm one ovarian cancer [5]. With this strategy, there is still a need to increase diagnostic sensitivity because after all, CA 125 skips 20% of cases of ovarian cancer. The use of larger panel of biomarkers, including HE4 (human protein epididymis 4) can be a solution to the problem of ovarian cancer early diagnosis. The need to seek more sensitive biomarkers that allow early diagnosis of the disease is one of the most promising opportunities to improve treatment results.

PROTEIN HE4

HE4 is a glycoprotein with a molecular mass of 25 kDa, which acts as protease inhibitor, discovered in 1991 by Kirchhoff et al [6]. This protein promotes migration and adhesion of ovarian cancer cells, and *in vitro* assays its elimination in transgenic mice lacking the HE4 resulted in inhibition of tumour weight increase [7]. In Galgano et al studies [8] a comprehensive evaluation was performed comparing mRNA and HE4 proteins in normal and tumour tissues. It was found that a healthy glandular epithelium in the mammary gland, ovary, endometrial, epididymis, thyroid, kidney, pituitary gland, prostate, distal tubules, intestinal mucosa and the respiratory system show a positive expression of HE4. Among cancer tissues the highest expression was observed in ovarian cancer tissues. Lower but still present expression was observed in lung, endometrial, breast, gastrointestinal tract and kidneys cancer. From among all locations, the highest expression was shown by the tissues of ovarian cancer in women and lung cancer in men. Research Drapkin et al [9] have compared by immunohistochemistry the expression of HE4 in malignant tumours of the ovary, ovarian benign and malignant tumours of the oesophagus, stomach, gall bladder, and duodenum, colon, pancreas, liver, spleen, lymph nodes, skeletal muscle, heart muscle and lungs.

wego, dwunastnicy, jelita grubego, trzustki, wątroby, śledziony, węzłów chłonnych, mięśnia szkieletowego, mięśnia sercowego i płuc. Stwierdzono, że większość nowotworów złośliwych nie wywodzących się z jajnika nie wykazywała dodatkowej ekspresji glikoproteiny, z dodatnią ekspresją ograniczoną do nowotworów jajnika i płuc. Co ciekawe, badacze stwierdzili różnice w ekspresji HE4 pomiędzy różnymi typami histologicznymi raka jajnika. Wykazali ekspresję HE4 w 93% tkanek raka surowiczego, 100% endometrioidalnego, 50% jasnokomórkowego oraz brak ekspresji w tkankach postaci śluzowej tego nowotworu.

HE4 JAKO BIAŁKO SEKRECYJNE

Hellstrom i wsp. [10] oceniali możliwość wykorzystania HE4 jako markera raka jajnika wykrywalnego w surowicy krwi. Używając przeciwciał monoklonalnych porównali czułość oznaczenia HE4 w porównaniu do antygenu CA 125. W pracy tej odnotowano, że poziom HE4 był znacznie rzadziej podwyższony u pacjentek z łagodnymi zmianami jajnika w porównaniu z CA 125. Pojawiły się też doniesienia o podwyższonych stężeniach HE4 w surowicy w raku płuc [11] i przewlekłej niewydolności nerek [12]. Obydwa te schorzenia muszą być uwzględniane przy diagnostyce różnicowej kierującej się niezależnym podwyższonym stężeniem HE4 w surowicy.

Niska masa cząsteczkowa białka, pozwala na jego filtrację przez kłębuszki nerkowe, czego wynikiem jest jego obecność w moczu. Stężenie HE4 w moczu jest podwyższone u pacjentek chorych na raka jajnika, w porównaniu do kobiet z łagodnymi zmianami, czy u zdrowej populacji [13]. Ta obserwacja może pozwolić na określenie nieinwazyjnej metody diagnostycznej pozwalającej na monitorowanie pacjentek chorych lub diagnozę raka jajnika.

Istnieje wiele czynników, które mają wpływ na stężenie HE4 w surowicy krwi. Wraz z wiekiem jego poziom znacząco rośnie [14]. Z tego względu Urban i wsp. [15] zaproponowali progowy model wartości odcięcia stężenia HE4 dla każdej dekady życia, co pozwala na zachowanie specyficzności na poziomie 95%. W ciąży obserwowane są niższe stężenia HE4 w porównaniu z kobietami nie ciężarnymi w odpowiedniej grupie wiekowej [14]. Nikotynizm oraz późne menarche zwiększają stężenia HE4 we krwi [15]. W przeciwieństwie jednak do CA 125 na stężenie HE4 nie mają wpływu: faza cyklu płciowego, obecność endometriozy oraz przyjmowanie antykoncepcji hormonalnej [16].

Stężenie HE4 we krwi jest znacznie rzadziej podwyższone w łagodnych schorzeniach takich jak endometrioza, torbiele proste, dojrzałe potworniaki jajnika niż CA 125 [17]. Stężenie CA 125 jest podwyższone w 67% przypadków endometriozy, natomiast poziom HE4 tylko w 3%. Wartość diagnostyczna oznaczeń stężenia HE4 w różnicowaniu łagodnych i złośliwych

It was found that the majority of malignancies derived from ovarian glycoprotein showed positive expression with expression limited to the positive ovarian cancer and lung cancer. Interestingly, the researchers have also found differences in the expression of HE4 between different histological types of ovarian cancer. They found expression of HE4 in 93% tissues of serum, endometrioma 100 %, 50%, clear cell carcinoma, and no expression in the tissues in lining forms of this cancer.

HE4 AS SECRETORY GLYCOPROTEIN

Hellstrom et al [10] evaluated the possibility of using HE4 possible as a marker for ovarian cancer detectable in serum. Using monoclonal antibodies they compared the sensitivity of HE4 assays compared to CA 125 antigen. It was noted in this study that the level of HE4 was significantly less elevated in patients with benign ovarian lesions compared with CA 125. There were also reports of elevated serum HE4 concentrations in lung cancer [11] and chronic renal failure [12]. Both of these conditions must be taken into account in the differential diagnosis guided by independent elevated serum HE4.

Low molecular protein weight, allows its filtration through the glomerulus renalis, resulting in its presence in the urine. HE4 concentration in urine is elevated in patients with ovarian cancer when compared to women with benign lesions or in the healthy population [13]. This observation may allow the definition of non-invasive diagnostic method that allows you to monitor patients with this disease or patients or to diagnose the ovarian cancer.

There are many factors that affect the concentration of HE4 in serum. With age, its level increases considerably [14]. Therefore, Urban et al [15] proposed a threshold model HE4 for cutting of HE4 for each decade of life, which allows maintaining specificity at 95%. During pregnancy lower concentrations of HE4 compared with women not pregnant in the age group [14] are observed. Smoking and late menarche increases the concentration of HE4 in blood [15]. However, in contrast to CA 125, the concentration of HE4 is not affected by phase of the menstrual cycle, the presence of endometriosis and the adoption of hormonal contraception [16].

HE4 concentration in blood is much less elevated in benign conditions such as endometriosis, simple cysts, mature ovarian teratomas, than in case of CA 125 [17]. The concentration of CA 125 is elevated in 67 % of cases of endometriosis, while the level of HE4 in only 3 %.

zmian jajnika została oceniona w obszernej metaanalizie, w której stwierdzono czułość na poziomie 74%, a specyficzność 87% [18].

ROMA – RISK OF MALIGNANCY ALGORITHM

Zatwierdzony przez FDA „*Risk of malignancy algorithm*” (ROMA) jest matematycznym algorytmem łączącym wartość diagnostyczną oznaczeń stężeń CA 125 i HE4 w surowicy krwi w odniesieniu do statusu menopauzalnego. Używany jest on w celu różnicowania łagodnych od złośliwych zmian jajnika. W randomizowanym wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym u 531 pacjentek oceniając stężenia CA 125 i HE4 wyliczano wartość PI (*Predictive Index*) wykorzystując odrębne algorytmy dla kobiet przed- i pomenopauzalnych. Na podstawie PI szacowano PP (*predicted probability*) to jest prawdopodobieństwo stwierdzenia zmiany złośliwej wyrażonej od 0 do 100% [19]. ROMA okazał się lepszym predyktorem w grupie pacjentek w wieku reprodukcyjnym (specyficzność 75%, czułość 92,3%) niż u pacjentek po menopauzie (specyficzność 76,5%, czułość 74,8%). PP większe niż 13,1% u pacjentek w wieku reprodukcyjnym świadczyło o wysokim ryzyku zmiany złośliwej. Natomiast u pacjentek po menopauzie punkt odcięcia dla wysokiego ryzyka ustalono na 27,7%. Przy użyciu tego algorytmu 93,8% pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika zostało prawidłowo sklasyfikowanych, jako pacjentki wysokiego ryzyka i zakwalifikowanych do wysłania do odpowiedniego ośrodka referencyjnego celem dalszego leczenia [19]. Gdy uwzględniono te punkty odcięcia i stratyfikację pacjentek na grupy wysokiego i niskiego ryzyka wartości czułości i specyficzności dla ROMA wyniosły odpowiednio 84,6% i 81,2% [20]. W kolejnym wieloośrodkowym badaniu, w którym oceniono przydatność algorytmu w grupie 472 pacjentek (89 przypadków raka jajnika) ROMA osiągnął średnią czułość 94% i specyficzność 75%. W grupie pacjentek w wieku reprodukcyjnym czułość osiągnęła 100%. Całkowita ujemna wartość predykcyjna wyniosła 98% [21]. Po zakończeniu powyższego badania populacyjnego FDA zaaprobowало ROMA, jako algorytm różnicujący łagodne zmiany jajnika od złośliwych.

WNIOSKI

1. Ocena stężenia HE4 w surowicy krwi stanowi istotne uzupełnienie dla oznaczeń CA 125 w diagnostyce raka jajnika. U zdrowych kobiet w okresie rozrodczym ocena HE4 istotnie zwiększa czułość oznaczeń CA 125, nie obniżając jego specyficzności.
2. Użycie algorytmu ROMA pozwala ze znaczną czułością i specyficznością różnicować łagodne zmiany jajnika od złośliwych. Jednak wciąż istnieje potrzeba nowych randomizowanych badań potwierdzających w pełni skuteczność HE4, jako markera raka jajnika.

The diagnostic value of determinations of HE4 in the differentiation of benign and malignant ovarian cancer was evaluated in a comprehensive meta-analysis, which stated a sensitivity of 74% and specificity of 87% [18].

ROMA – RISK OF MALIGNANCY ALGORITHM

The „*Risk of malignancy algorithm*” (ROMA), approved by FDA, is a mathematical algorithm combining the diagnostic value of measurements of CA 125 and HE4 in serum in relation to menopausal status. It is used to differentiate benign from malignant ovarian cancer. In a randomized multicenter study of 531 patients, assessing the concentration of CA 125 and HE4, the value of PI (*Predictive Index*) separate algorithms for women pre-and postmenopausal were calculated. Based on the estimated PP, PI (*predicted probability*) i.e. the probability of a malignancy expressed from 0 to 100% [19] was assessed. ROMA proved to be better predictor in the group of patients at reproductive age (specificity 75%, sensitivity 92.3%) than in postmenopausal women (specificity 76.5%, sensitivity 74.8%). PP higher than 13.1% in patients at reproductive age indicated a high risk of malignancy. In contrast, postmenopausal patients the cut-off point for high-risk was established as 27.7%. Using this algorithm, 93.8% of patients with epithelial ovarian cancer were correctly classified as high-risk patients and were referred to appropriate reference centre for further treatment [19]. After taking into account these cut-off points and stratification of patients into high- and low-risk the values of sensitivity and specificity for ROMA amounted to 84.6% and 81.2%, respectively [20]. In another multi-centre study in which the usefulness of the algorithm in a group of 472 patients

(89 cases of ovarian cancer) ROMA achieved an average sensitivity of 94% and specificity of 75%. In the group of patients at reproductive age the sensitivity was 100%. Total negative predictive value was 98% [21]. After completion of this population study population FDA approved the ROMA algorithm as an algorithm differentiating benign from malignant ovarian lesions.

CONCLUSIONS

1. Evaluation of serum HE4 is an important complement to the determinations of CA 125 in the diagnosis of ovarian cancer. In healthy women at childbearing age rating HE4 significantly increases the sensitivity of CA 125 assays, without reducing its specificity.
2. Using ROMA algorithm enables differentiating benign from malignant ovarian with substantial sensitivity and specificity. However, there is still a need for new randomized studies to confirm fully the efficacy of HE4 as marker of ovarian cancer.

3. Niezależne oznaczenia stężenia HE4 w surowicy lub w moczu należy jednak różnicować z chorobami nerek czy płuc.
4. Przyszłość oznaczeń HE4 w diagnostyce raka jajnika wydaje się być coraz bardziej obiecująca.
3. Nevertheless, independent HE4 concentration assays in serum or urine should be differentiated from kidney or lung disease .
4. The future of HE4 assays in ovarian cancer diagnostics seems to be more and more promising.

Piśmiennictwo / References:

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. 2013. <http://onkologia.org.pl/nawotwory-jajnika-c56/>
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
3. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 9: 922-9.
4. Bast RC Jr, Skates S, Lokshin A et al. Differential diagnosis of a pelvic mass: Improved algorithms and novel biomarkers. *Int J Gynecol Cancer* 2012;10:5-8.
5. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R et al. Sensitivity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Onkol* 2009;10:327-40.
6. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R et al. A major human epididymis- specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991;45:350-7.
7. Lu R, Sun X, Xiao R et al. Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 419:274-80.
8. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006;19:847-53.
9. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65:2162-9.
10. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3695-700.
11. Iwahori K, Suzuki H, Kishi Y et al. Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer. *Tumour Biol* 2012;33:1141-9.
12. Hertlein L, Stieber P, Kirschenhofer A et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:2181-8.
13. Hellstrom I, Heagerty PJ, Swisher EM et al. Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms. *Cancer Lett* 2010;296:43-8.
14. Moore RG, Miller MC, Eklund EE et al. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:349:e1-7.
15. Urban N, Thorpe J, Karlan BY et al. Interpretation of single and serial measures of HE4 and CA 125 in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:2087-94.
16. Hallamaa M, Suvitie P, Huhtinen K et al. Serum HE4 concentration is not dependent on menstrual cycle or hormonal treatment among endometriosis patients and healthy premenopausal women. *Gynecol Oncol* 2012; 125:667-72.
17. Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA 125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:351:e1-8.
18. Lin J, Qin J, Sangvatanakul V. Human epididymis protein 4 for differential diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167:81-5.
19. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40-6.
20. Bandiera E, Romani C, Specchia C et al. Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:2496-506.
21. Moore RG, Miller C, Disilvestro P et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011;118:280-8.