

Ovariální marker HE4

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,
dovolujeme si Vám oznámit, že naše laboratoř uvedla nový test HE4 do nabídky ovariálních markerů (Lidský epididymální protein) HE4 je test určený ke kvantitativnímu stanovení lidského epididymálního proteinu 4 (HE4) v lidském séru. HE4 je slibný nádorový marker, který má široké diagnostické využití u pacientek s nádorovým onemocněním vaječníků.

NÁDORY VAJEČNÍKŮ A VŠE CO S NIMI SOUVISÍ

Nádory vaječníků představují v České republice asi 15–20 % (některé prameny uvádějí dokonce až 30 %) všech gynekologických zhoubných nádorů a na mortalitě těchto onemocnění se podílejí více než 45 %. Po karcinomu endometria jsou tak nádory vaječníků druhou nejčastější gynekologickou malignitou a jejich výskyt stoupá; ČR se řadí na 4. místo v Evropě s největším výskytem.

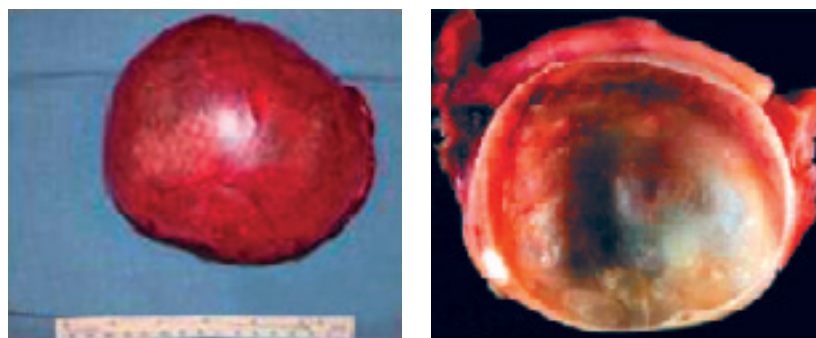
Z hlediska přežití patří nádory vaječníků mezi maligní onemocnění s nejvyšší úmrtností. Hlavním důvodem špatné prognózy je pozdní diagnóza onemocnění daná zejména absencí časných klinických příznaků. Výsledkem je, že asi 70–75 % případů je diagnostikováno pozdě; prognóza přežití více než 1 rok pak činí pouze asi 10–30 % nemocných. Je-li ale onemocnění diagnostikováno včas (tj. karcinom je omezen pouze na ovaria), prognóza je příznivá (90 % žen s touto diagnózou přežije).

Zhoubné (maligní) nádory vaječníků (viz obr. 1) tvoří velmi různorodou skupinu. Zdaleka nejčastějším typem jsou tzv. **epitelové karcinomy**, které vznikají v povrchových (epitelových) buňkách vaječníků. Představují asi 90 % všech ovariálních karcinomů a dělí se dále na karcinomy serózní (ty převládají), mucinózní a adenokarcinomy. Ostatní typy nádorů vaječníků (germinativní a stromální karcinomy) jsou vzácné. Pro maligní nádory vaječníků je typické zakládání druhotných ložisek – metastáz.

Na rozdíl od mnoha dalších zhoubných nádorů bývá rakovina vaječníků jen vzácně objevena v počátečním stadiu (st. I). Nádor totiž dlouhou dobu nevyvolává žádné příznaky a dokonce ani při běžné gynekologické prohlídce nemusí být objeven. Klinické projevy přicházejí bohužel pozdě a nejsou pro toto onemocnění příznačné, např. pocit nepohody v břiše, nadýmání, pálení žáhy, únava aj. Jak nádor roste, metastázuje do jiných vnitřních orgánů, zejména do dělohy, na povrch střev, jater a do peritonea a jeho derivátů. Tato ložiska často produkují tekutinu, která se hromadí v břišní dutině (tzv. ascites). Metastázy později procházejí i přes bránici do hrudní dutiny (kde může rovněž docházet k produkci tekutiny, tzv. pleurálního výpotku) a pronikají i do plic. Mezi pokročilé klinické příznaky onemocnění patří např. zvětšování objemu břicha (dané produkcí tekutiny i růstem vlastního nádoru) a často i dýchací obtíže (postižení plic metastázami).

Příčina vzniku nádorů vaječníků není dostatečně známa, významná role se přisuzuje vlivu ženských pohlavních hormonů, estrogenů (užívání hormonální antikoncepce, které blokuje ovulaci, vede ke snížení rizika nádorového bujení). Jsou známy i dědičné formy nádorů vaječníků. Těmi jsou ohroženy nejvíce ženy s mutací genů BRCA-1 a BRCA-2. Tyto nádory postihují mladší ženy (do 40 let věku). Obecně se karcinomy vaječníků objevují nejčastěji u žen ve věku mezi 50 a 75 lety.

Obr. 1. Benigní (kystom, vlevo) a maligní (vpravo) nádor vaječniku



Od zhoubných nádorů je třeba odlišit benigní nádory, které představují velké procento tkáňových hyperplazií v oblasti vaječníků. Patří sem jednak tzv. kystomy, nádory často značné velikosti (20–30 cm v průměru), tvořené tenkou slupkou a obsahující tekutinu či hlen (viz obr. 1), a tzv. ovariální cysty, které dosahují velikosti až 10–12 cm a na rozdíl od kystomů nevyžadují většinou operační řešení (po určité době samy zmizí).

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA NÁDORŮ VAJEČNÍKŮ A HE4

V současné době je pro nádory vaječnicků nejpoužívanějším markerem CA 125. Je exprimován u asi 80 % epitelových karcinomů serózního typu v pokročilém stádiu; ve stádiu I (tj. v počátečním stádiu) u asi 30–50 %. Zvýšená koncentrace CA 125 byla nicméně prokázána i u jiných karcinomů (mléčné žlázy, pankreatu, plic, žlučových cest aj.) a také u benigních onemocnění (endometrióza), chronických onemocnění jater, selhání ledvin, v těhotenství aj. Proto neustávají snahy nalézt nové biomarkery, které by pomohly odlišit ženy s karcinomem od žen bez zhoubného nádoru, měly by dobrou senzitivitu při vysoké specifitě a zejména by zlepšily detekci nádoru v časném stádiu. Jedním z nejperspektivnějších markerů, který se v poslední době objevil je HE4.

HE4 (Human Epididymal Protein-4, lidský epididymální protein 4) je protein, který byl poprvé identifikován v epitelu distální oblasti nadvarlete; původně se předpokládalo, že se jedná o inhibitor proteázy účastnící se procesu zrání spermií. Následně bylo zjištěno, že HE4 je v malém množství produkován také některými dalšími tkáněmi včetně respiračního epitelu a gonád. Důležité však je, že HE4 byl detekován ve vysokých hladinách v séru pacientek s karcinomem vaječnicků; exprimován je zejména nádory serózního typu, ale i ostatními epitelovými karcinomy včetně adenokarcinomů. Řada publikovaných studií ukázala následující zjištění:

- HE4 je slibný marker pro časnou detekci zhoubných nádorů vaječnicků s potenciálem odlišit ženy s karcinomem od žen zdravých nebo s benigním onemocněním (viz níže).
- uvádí se, že až u **32 % žen, u nichž nebyla zvýšena hladina CA 125, ale měly maligní nádor, byla detekována zvýšená koncentrace HE4**
- HE4 vykazuje vysokou senzitivitu v časných (st. I/II) stádiích onemocnění, což z něj činí **vhodný marker pro detekci raných fází karcinomu ovaria**, kdy je prognóza pacientek příznivá. Nejnovější publikované studie hovoří dokonce o **nárůstu koncentrace HE4 až tři roky před klinickou diagnózou ovariálního karcinomu (Garnet L. A. et al, 2009)**
- je-li tento marker použit samostatně k detekci nádorů vaječnicků, vykazuje **nejvyšší senzitivitu (při vysoké specifitě) ze všech známých biomarkerů ovariálního karcinomu**
- je-li použit v **kombinaci s ostatními markery** (zejména CA 125) senzitivita panelu se zvyšuje ve srovnání s použitím jednotlivých markerů (viz též ROMA níže)
- nárůst hodnot HE4 lze využít ke sledování průběhu choroby u pacientek s ovariálním karcinomem, její progresi a sledování účinnosti terapie, resp. návratu onemocnění

V případě přítomnosti tkáňové hyperplazie (nádoru) v oblasti vaječnicků je primárním cílem diagnostiky určení, zda se jedná o zhoubné či benigní onemocnění, resp. jaké je riziko výskytu maligního nádoru. To je důležité pro zajištění odpovídající léčby (např. chirurgického zákroku). S cílem zdokonalit diagnostiku u takových pacientek s tkáňovou hyperplazií byl za použití kombinace metod ARCHITECT HE4 a ARCHITECT CA 125 II *) vyvinut **Algoritmus pro odhad rizika zhoubného onemocnění vaječnicků, tzv. ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)**. Ten se používá ke stanovení rizika epitelového karcinomu vaječnicků u pacientek před a po menopauze, u nichž je přítomna tkáňová hyperplazie a mají se podrobit chirurgickému zákroku (viz. tab. 1, obr. 2).

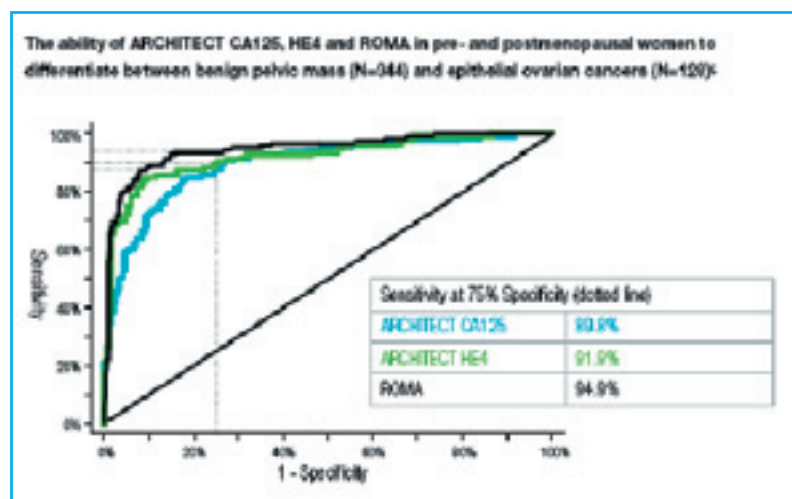
Tab. 1. Hodnoty rizika zhoubného onemocnění vaječnicků (ROMA)

indikující pravděpodobnost výskytu epitelového karcinomu vaječnicků (EOC)

hodnoty ROMA (%) u žen před menopauzou	hodnoty ROMA (%) u žen po menopauzou
> 7,4% vysoké riziko přítomnosti EOC	> 25,3% vysoké riziko přítomnosti EOC
< 7,4% nízké riziko přítomnosti EOC	< 25,3% nízké riziko přítomnosti EOC

Obr. 2. ROMA algoritmus slouží ke stanovení rizika výskytu epitelového karcinomu vaječnicků (EOC) u pacientek před a po menopauze.

Z hodnot je patrné, že senzitivita panelu HE4 + CA125 použitá k výpočtu ROMA je vyšší než při použití markerů samostatně.



Výsledky ROMA algoritmu musí být interpretovány v kombinaci s dalšími klinickými metodami (ultrazvukové vyšetření, CT, biopsie aj.)