



# *Genital Sistem Tümörlerinde ve Akciğer Kanserinde HE4'ün Tanısal Etkinliği*

**Prof. Dr. Z. Günnur Dikmen**  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
Merkez ve Acil Laboratuvarları

# CA125

- ▶ Fallop tüplerinde, serviks, endometrium, periton, plevra ve perikardda bulunan bir glikoprotein
- ▶ Pelvik kitlelerin ayırıcı tanısında “altın standart”
- ▶ Erken evrelerde sensitivitesi düşük
- ▶ Over Ca→“*silent killer*”
- ▶ Erken evrede hastaların ancak %20–30’u tanı alır (semptom yok)
- ▶ Hastaların %80–90’ı geç evrede tanı alır ve 5 yıllık sağ kalım oranları <%30
- ▶ Over kanserlerinin %20’sinde CA125 ekspresyonu yok!

# Human epididymis protein 4 (HE4)

- ▶ 25kD'luk asidik bir protein
- ▶ Epididim, proksimal hava yollarının respiratuvar epiteli, kadın genital sisteminde eksprese edilmektedir.
- ▶ Serum HE4 düzeyi, over, endometrium ve akciğer kanserinde diyagnostik bir belirteç olabilir.
- ▶ HE4 ve CA125 kombinasyonu ile over ve endometrium kanseri için spesifite ve sensitivitenin arttığı ileri sürülmektedir.



## Amaç:

- 1) Over kanserlerinde preoperatif dönemde ve benign jinelolojik olgularda HE4 ve CA 125 değerleri ile ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) indeksinin karşılaştırılması
- 2) Türk kadınlarında farklı yaşlar için HE4 için referans aralıklarının saptanması

# Materyal-Metod

- ▶ **96 benign jinekolojik patoloji**
  - ▶ (83 premenopozal, 13 post menopozal)  
(ort yaş:42 ± 10)  
11 adenoma, 21 endometriozis, 30 over kisti, 28 leomyom, 6 musinöz kist adenom
- ▶ **47 Over kanseri**
  - ▶ (14 premenopozal, 33 post menopozal)  
(ort yaş:56 ± 14)
- ▶ **106 sağlıklı Türk kadını**
  - ▶ (59 premenopozal, 47 postmenopozal)  
(yaş:20-80)

**Örnek türü:** Serum

**Ölçüm metodu:**

Kemiluminesan mikropartikül yöntemi  
(CMIA) (Abbott ARCHITECT )

## ROMA indeks algoritması

*Premenopozal kadınlar için*

*Prediktif indeks (PI) =*

$$-12.0+2.38 \times \ln(\text{HE4})+0.0626 \times \ln(\text{CA125})$$

*Postmenopozal kadınlar için*

*Prediktif indeks (PI)*

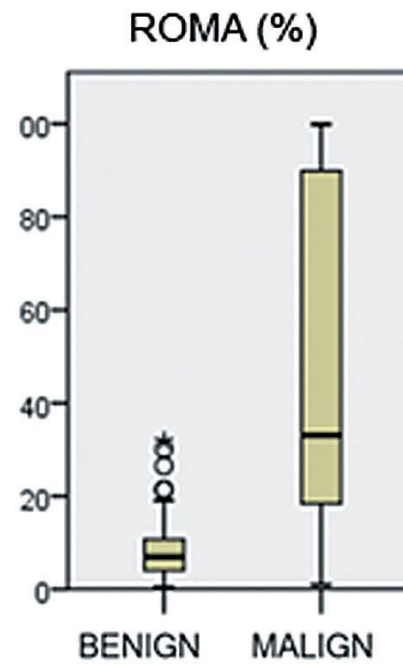
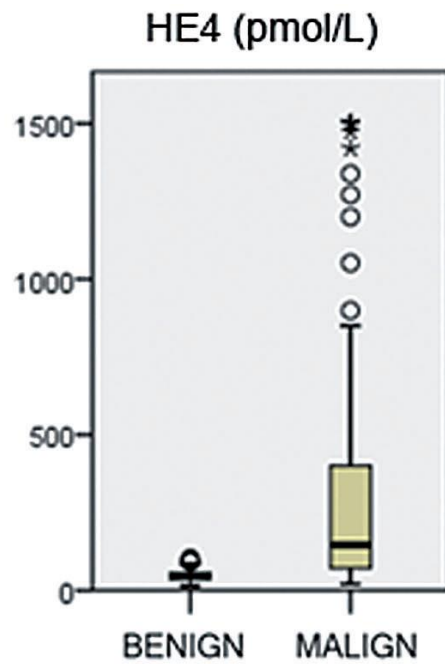
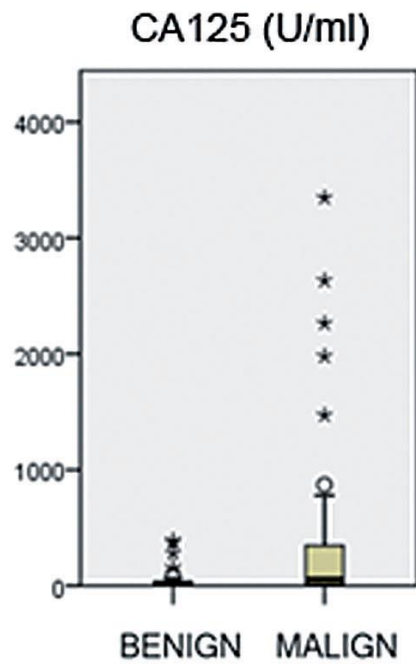
$$-8.09+1.04 \times \ln(\text{HE4})+0.732 \times \ln(\text{CA125})$$

**Eşik değeri:**

CA 125<35 U/mL

HE4<70 pmol/L

**BULGULAR**



Dikmen ZG, Colak A, Dogan P, Tuncer S, Akbiyik F. *Diagnostic performances of CA125, HE4, and ROMA index in ovarian cancer.* Eur J Gynaecol Oncol. 2015;36(4):457-62

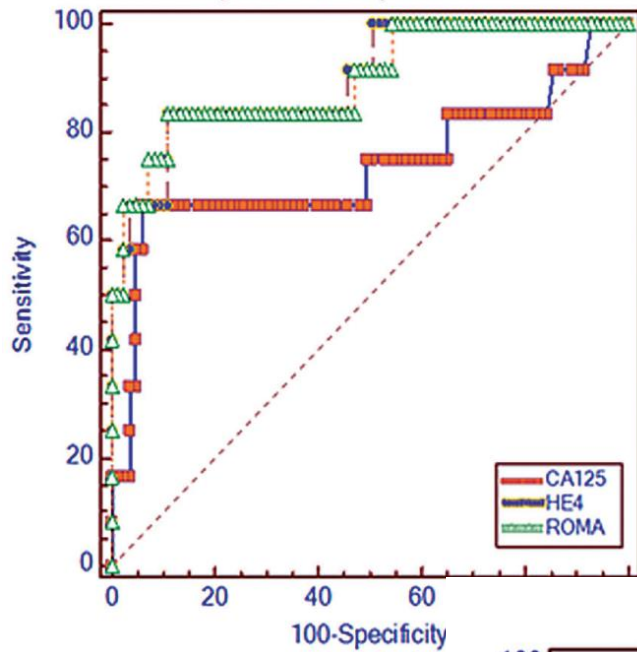
Table 1. — CA 125, HE4 and ROMA index values in benign gynecologic diseases and ovarian cancer.

		CA125 (U/ml)				HE4 (pmol/l)				ROMA index			
		Mean	Median	Min.	Max.	Mean	Median	Min.	Max.	Mean	Median	Min.	Max.
Benign gynecologic diseases	Postmenopausal (n=13)	14.6	12.1	5.1	52.9	49.9	46.1	29.9	92.9	10.3	9.5	3.8	17.6
	Premenopausal (n=83)	38.5	18.6	3.5	391.7	48.5	44.3	14.9	102.9	8.0	5.9	0.5	31.8
	Total (n=96)	35.2	18.1	3.5	391.7	48.7	44.9	14.9	102.9	8.3	6.9	0.5	31.8
Ovarian Ca	Postmenopausal (n=33)	646.4	274.6	7.4	3347	517.5	237.2	36.9	1500	66.2	77.6	11.5	99.9
	Premenopausal (n=14)	176.2	107.4	7.2	660.7	263.3	157.4	35.9	1271.1	55.1	72.5	5.6	99.6
	Total (n=47)	493.6	209.7	7.2	3347	441.8	230.9	35.9	1500	62.6	76.2	5.6	99.9

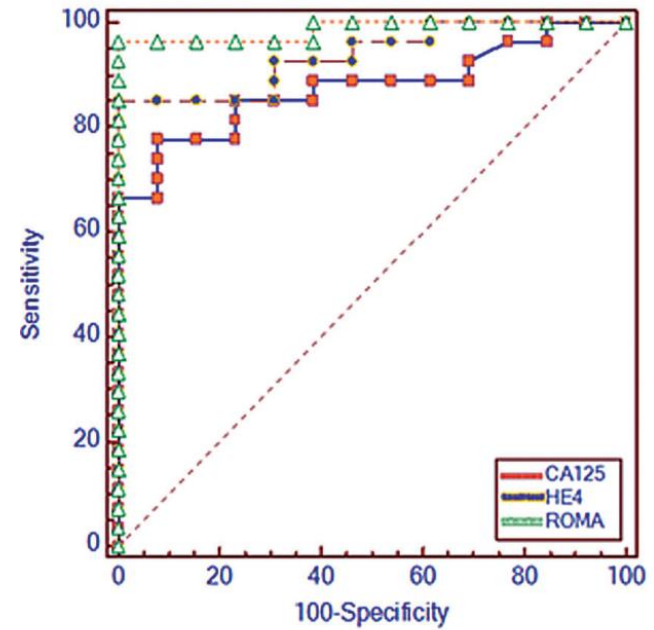
- ▶ Benign jinekolojik hastalıkların tanısında CA125, HE4, and ROMA indeks açısından premenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında fark yok ( $p > 0,05$ ).
- ▶ HE4 ve ROMA indeksi ise hem Postmenopozal hem Premenopozal dönem over Ca'da benign patolojilere göre anlamlı yüksek ( $p < 0.05$ )
- ▶ Postmenopozal dönemde CA125 düzeyi over kanserinde benign patolojilere göre anlamlı yüksek ( $p < 0.05$ ), ama premenopozal dönemdeki yükseklik anlamlı değil ( $p > 0.05$ ).



A) Premenopausal



B) Postmenopausal



C) Overall

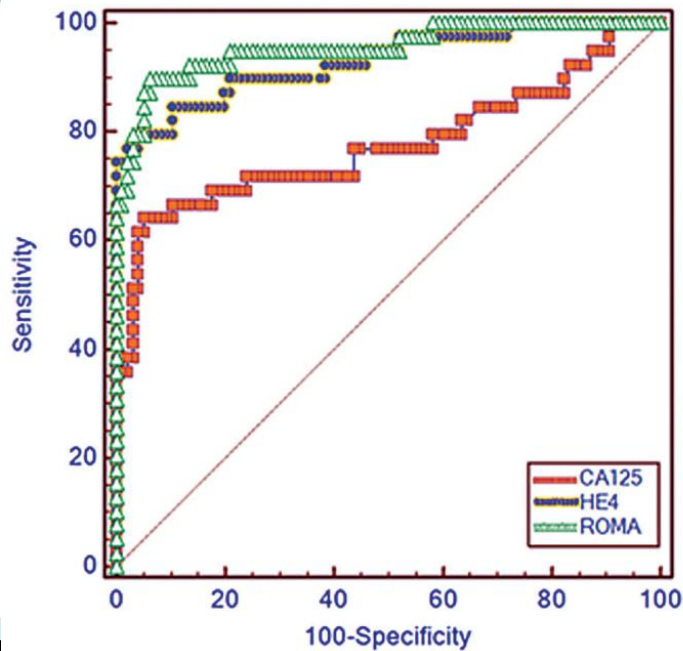


Table 2. — *The AUC values and the sensitivities of CA125, HE4, and ROMA index in ovarian cancer.*

	ROC	Sensitivity		
	AUC (95% CI)	80% Specificity	90% Specificity	95% Specificity
<b>CA 125</b>				
Premenopausal	0.752 (0.63-0.81)	69	69	62
Postmenopausal	0.876 (0.73-0.95)	78	78	67
Overall	0.781 (0.69-0.84)	70	65	63
<b>HE4</b>				
Premenopausal	0.897 (0.75-0.91)	85	69	69
Postmenopausal	0.937 (0.82-0.98)	85	85	85
Overall	0.929 (0.87-0.96)	87	78	78
<b>ROMA</b>				
Premenopausal	0.905 (0.81-0.94)	85	77	69
Postmenopausal	0.986 (0.88-0.99)	96	96	96
Overall	0.955 (0.90-0.98)	93	90	88

ROMA indeksi, %80-90-95 spesifitede en yüksek sensitiviteye sahiptir.

*Over Ca tanısında %95 spesifitede marker sensitivitesi CA125 için %63, HE4 için %78 ve ROMA indeksi için %88*

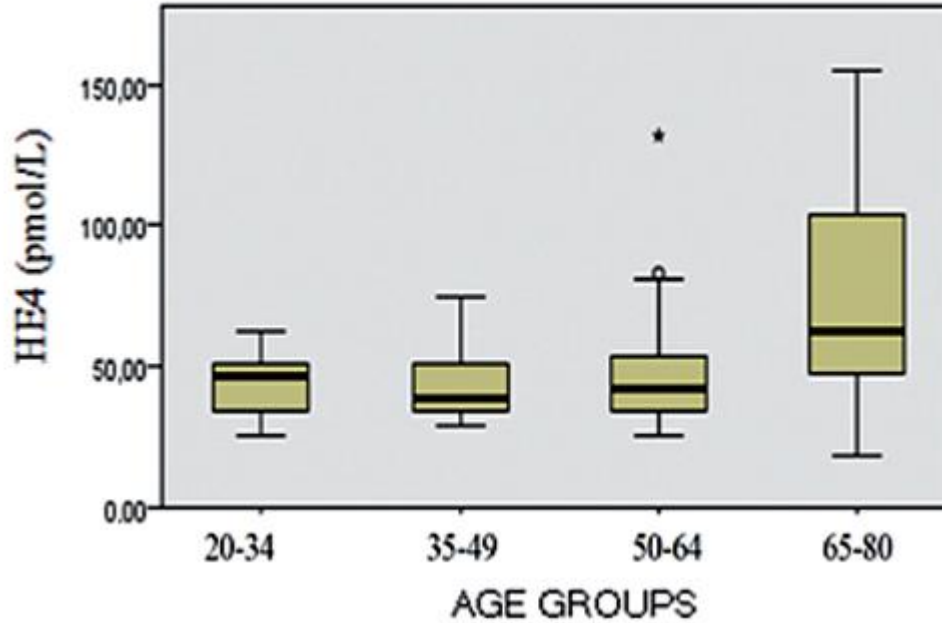
CA 125 sensitivitesi premenapozal ve postmenapozal dönemde aynı  
 HE4 ve ROMA indeksinin sensitivitesi postmenapozal dönemde daha yüksek  
 Postmenopozal dönemde en yüksek spesifiteye ve PPV değerien sahip olan : HE4

Table 3. — *The sensitivity (%), specificity (%), PPV (%), and NPV (%) values in ovarian cancer*

	Sensitivity %	Specificity %	PPV %	NPV %
CA125				
Premenopausal	64.3	71.1	27.2	92.1
Postmenopausal	60.6	82.3	85.2	48
Overall	61.7	73.9	53.7	79.7
HE4				
Premenopausal	78.5	89.1	55	96.1
Postmenopausal	84.8	92.3	96.6	70.6
Overall	91.4	79.5	89.5	82.9
ROMA index				
Premenopausal	83.3	88	62	96
Postmenopausal	96.3	90.3	89.3	92.3
Overall	89.7	94	85.4	95.7

*PPV= positive predictive value; NPV= negative predictive value.*

# HE4 düzeyleri yaşla birlikte, özellikle 60 yaş sonrasında belirgin artmaktadır.



Türk kadınlarında serum HE4 referans değeri  
(%5-95 güven aralığında)  
Premenopozal dönem: 28.9 - 62.4 pmol/L  
Postmenopozal dönem: 23.7 - 152.4 pmol/L

## **Eşik değeri**

CA 125 için : 65.4 U/ml  
HE4 için 85.4 pmol/L  
ROMA indeksi için %17.85

# Sonuç

- ▶ HE4 ve ROMA indeksinin sensitivitesi **postmenopozal dönemde** daha yüksektir.
- ▶ HE4 testi, laboratuvarın “*over Ca*” tanısı koymadaki değerini artırmaktadır.
- ▶ Yüksek HE4 ve yüksek CA125 düzeyi ⇒ jinekolojik malignite
- ▶ Yüksek CA125 ve normal HE4 düzeyi ⇒ benign jinekolojik hastalık düşündürür!

# Akciğer kanseri, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkekler ve kadınlarda ilk sıradadır.



**TABLE 32-1 ESTIMATED NEW CASES OF CANCER AND DEATHS FROM CANCER IN THE UNITED STATES**

TISSUE	MALES		TISSUE	FEMALES	
	INCIDENCE (%)	DEATH (%)		INCIDENCE (%)	DEATHS (%)
Genital system	30	10	Breast	29	14
Digestive system	18	27	Digestive system	16	22
Respiratory system	15	30	Respiratory system	14	27
Urinary system	12	7	Genital system	11	11
Skin <sup>a</sup>	6	3	Endocrine system	6	1
Lymphoma	5	4	Urinary system	6	4
Oral cavity and pharynx	3	2	Lymphoma	5	3
Leukemia	3	4	Skin <sup>a</sup>	4	1
Other and unspecified primary sites	2	8	Leukemia	3	4
Endocrine system	2	0	Other and unspecified primary sites	2	8
Brain and other nervous system	1	3	Oral cavity and pharynx	1	1
Myeloma	1	2	Brain and other nervous system	1	2
Soft tissue (including heart)	1	1	Myeloma	1	2
Breast	<1	<1	Soft tissue (including heart)	1	1
Bones and joints	<1	<1	Eye and orbit	<1	<1
Eye and orbit	<1	<1	Bones and joints	<1	<1
<b>Total cases</b>	<b>848,170</b>	<b>301,820</b>		<b>790,740</b>	<b>275,370</b>

## Amaç:

Akciğer kanseri hastalarında HE4 ve CYFRA 21-1 biyobelirteçlerinin tanısal etkinliğinin değerlendirilmesidir.

## CYFRA21-1

- ▶ Sitokeratin 19'un çözünebilir kısmı (MW:30.000)
- ▶ Respiratuvar epitel hücreleri tarafından eksprese edilir.
- ▶ Akciğer, pankreas ve meme kanserinde yükselir.
- ▶ Tümörün büyüklüğü, evresi ve sağ kalım süresi ile ilişkilidir.

# Materyal–Metod

**Grup 1:** Akciğer kanseri (n=53)  
(45 erkek, 8 kadın)  
Ort. yaş:  $63.39 \pm 10.57$

**Grup 2:** Benign akciğer patolojileri (n=27)  
(14 erkek ve 13 kadın)  
Ort.yaş:  $48.14 \pm 17.56$

**Örnek türü:** Serum

**Ölçüm metodu:** Kemiluminesan mikropartikül immünassay (CMIA) (Architect, Abbott)

**Eşik değeri:**

HE4: 70 pmol/L

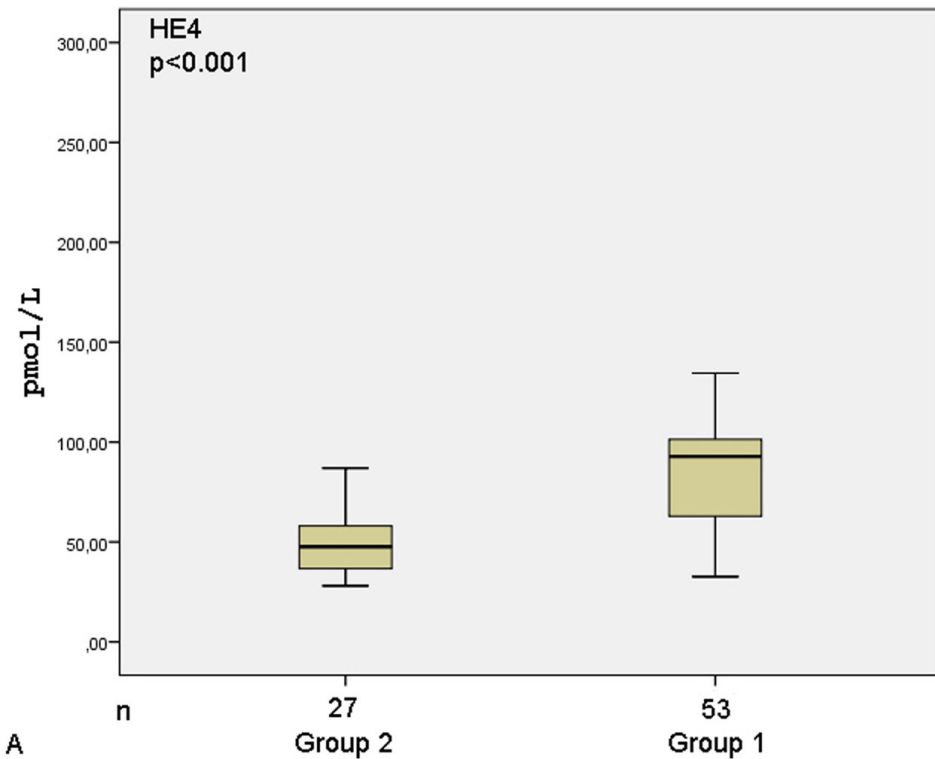
CYFRA 21-1: 2 ng/mL

**Table 1.** Patient characteristics

	n
Group 1 (mean age: $63.39 \pm 10.57$ years)	
Squamous Cell Carcinoma	26
Adenocarcinoma	27
Group 2 (mean age: $48.14 \pm 17.56$ years)	
Bronchogenic cyst	4
Pleural effusion	3
Secondary pulmonary neoplasm	3
Pneumonia	3
Tuberculosis granuloma	3
Pulmonary hamartoma	2
Bronchiectasis	2
Pseudotumor	1
Parapneumonic empyema	1
Neurofibroma	1
Intrathoracic neuroblastoma	1
Mesothelioma	1
Chest wall sarcoma	1
Mediastinal lymphoma	1

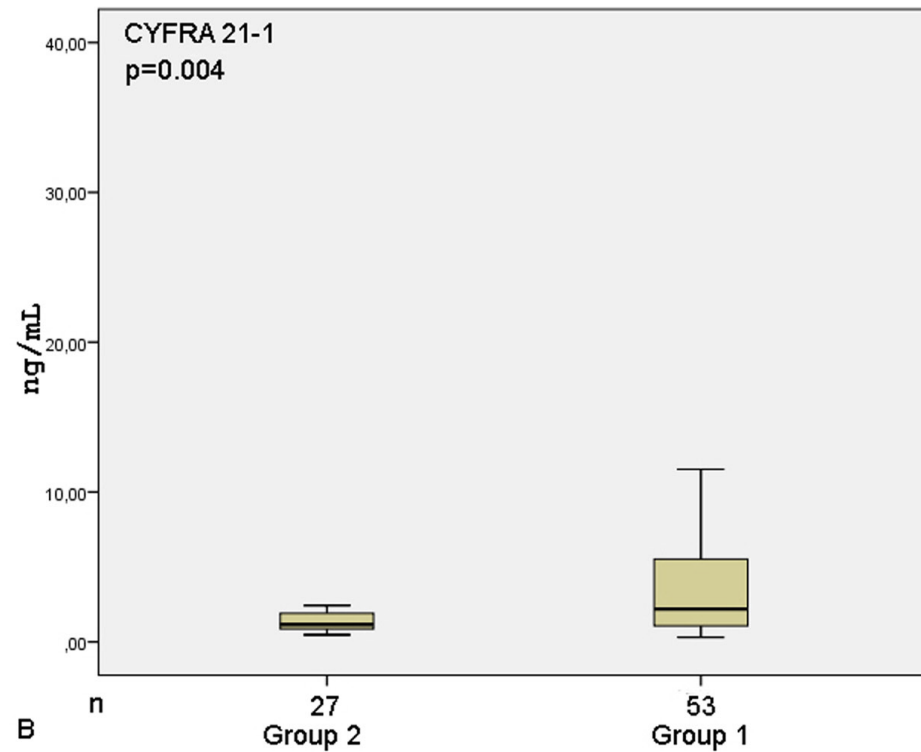


**BULGULAR**



A

**Grup 1 :**  $94.79 \pm 50.56$  pmol/L  
**Grup 2:**  $52.00 \pm 21.06$  pmol/L



B

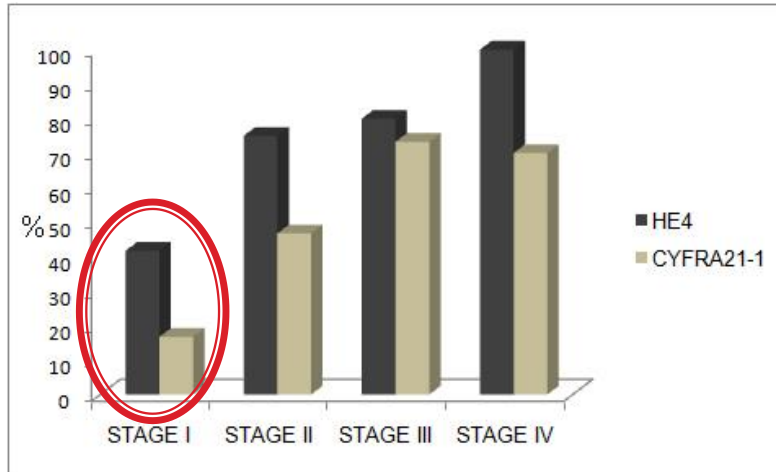
**Grup 1:**  $5.15 \pm 7.89$  ng/mL  
**Grup 2:**  $1.75 \pm 2.11$  ng/mL

	HE4>70pmol/L n (%)	HE4<70pmol/L n (%)	CYFRA 21-1>2ng/mL n (%)	CYFRA 21-1<2ng/mL n (%)
<b>Group 1</b>	39 (73.6%)	14 (26.4%)	27 (50.9%)	26 (49.1%)
<b>Group 2</b>	4 (14.8%)	23 (85.2%)	5 (18.5%)	22 (81.5%)
p value	<i>p&lt;0.001</i>		<i>p=0.011</i>	

	CYFRA 21-1 (ng/mL)	HE4 (pmol/L)
Squamöz Ca	6.91±9.28	92.33±51.14
Adeno Ca	3.46±5.97	97.17±50.85
	( <i>p=0.028</i> )	( <i>p=0.749</i> )

# HE4 ve CYFRA 21-1 düzeyi, evrelere göre artış göstermektedir.

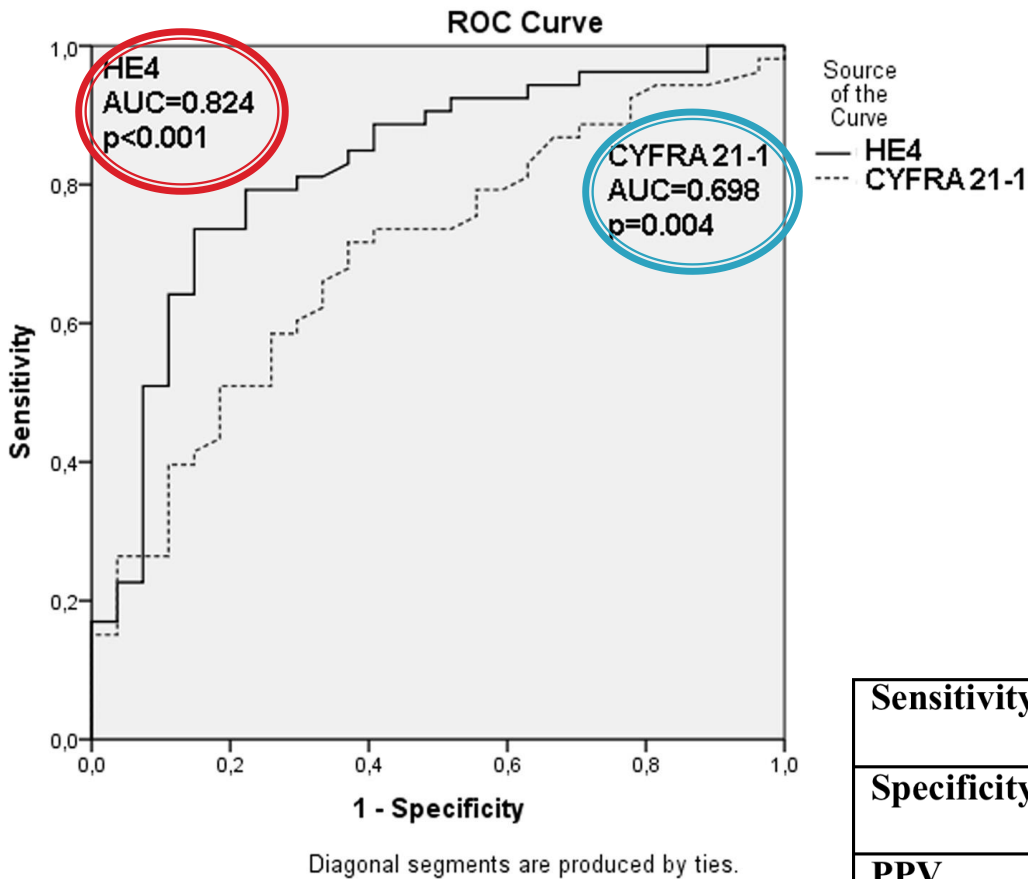
	HE4>70pmol/L n (%)	HE4<70pmol/L n (%)	CYFRA 21-1>2ng/mL n (%)	CYFRA 21-1<2ng/mL n (%)
Stages I-II	17 (60.7%)	11 (39.3%)	9 (32.1%)	19 (67.9%)
Stages III-IV	22 (88%)	3 (12%)	18 (72%)	7 (28%)
<i>p value</i>	<i>p=0.021</i>		<i>p=0.003</i>	



Evre I'de HE4 artışı %41.7, CYFRA 21-1 artışı % 16.7 hastada saptandı.

# Lenfovasküler invazyon (LVI) ile korelasyon

	HE4>70pmol/L n (%)	HE4<70pmol/L n (%)	CYFRA 21-1>2ng/mL n (%)	CYFRA 21-1<2ng/mL n (%)
<b>Lymphovascular invasion (+)</b>	37 (84.1%)	7 (15.9%)	26 (59.1%)	18 (40.9%)
<b>Lymphovascular invasion (-)</b>	2 (22.2%)	7 (77.8%)	1(11.1%)	8 (88.9%)
<i>p value</i>	<i>p=0.001</i>		<i>p=0.011</i>	



	<b>HE4</b>	<b>CYFRA21-1</b>
<b>Sensitivity (%)</b>	73.5	50.9
<b>Specificity (%)</b>	85	81.4
<b>PPV</b>	0.90	0.84
<b>NPV</b>	0.62	0.45
<b>Diagnostic accuracy</b>	0.77	0.61

HE4 ve CYFRA 21.1 kombine edildiğinde sensitivite %77'ye çıkmaktadır.

# Sonuç

- ▶ HE4 ve CYFRA 21.1 akciğer kanseri tanısında potansiyel biyobelirteçlerdir.
- ▶ Özellikle HE4 erken evre tümörlerde daha fazla yükselmektedir.
- ▶ CYFRA 21-1 → Squamoz hücreli kanser tanısında daha değerlidir.
- ▶ Bu iki biyobelirtecin kombinasyonu sensitiviteyi artırmaktadır.
- ▶ Bu biyobelirteçler ile tedaviye yanıtın takibi ve rekürrens takibi yapılabilir.