

난소암 조기진단의 마커 HE4 (Human epididymis protein 4)

개요

난소암은 자궁경부암에 이어 두 번째로 발병률이 높은 부인과 암입니다. 난소암의 초기에는 뚜렷한 증상을 나타내지 않기 때문에 조기진단이 어렵습니다. 난소암으로 진단됐을 때는 이미 상당히 진행된 3,4기의 난소암으로 진단된 경우가 많아, 5년 생존율이 30%에 불과할 정도로 예후가 매우 나쁩니다.

[난소암 진단 과정]

골반종괴, 복수, 복부팽만, 복부통증, 섭취장애 등

- 가족력(유전상담)
- 위장관검사
- CA125 혹은 다른 종양표지자
- 골반CT, 초음파, 흉부X선
- 일반혈액검사, 뇨검사

적절한 수술적 병기 결정, 치료

임상적의의

난소암은 조직소견에 따라 상피성난소암(90%), 생식세포암(10%)으로 구분됩니다. 난소암을 진단하기 위한 검사법으로는 골반초음파와 혈액검사를 통한 종양표지자 검사가 있습니다. 골반종괴가 있는 환자에서 난소암의 진단을 위한 종양표지자 검사는 민감도와 특이도를 개선하여 조기에 암진단을 위해 사용될 수 있어야 합니다. 일반적으로 상피성 난소암을 진단하기 위한 혈액검사로 CA125를 가장 권장합니다. 또한 CA19-9, CEA 검사도 시행합니다. HE4 (Human epididymis protein 4, 인간부고환단백)는 상피성난소암의 표지자 CA125와 함께 검사하여 ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) score로 위험도를 평가, 상피성난소암 환자의 94%를 올바르게 분류할 수 있다고 알려져 있습니다.

진단 및 검사

HE4의 유용성

1. 초기 난소암 진단의 민감도

CA125는 양성종양, 자궁근종, 자궁선근증, 자궁내막염, 등에서 상승할 수 있고 난소암 1기의 50%와 상피성 난소암의 80%에서만 수치가 증가하여 단독검사로 난소암의 조기진단에는 활용하기 부족합니다.

그러나 HE4는 난소암 초기의 단계(Stage I, II)에서 CA125보다 더 우수한 변별력을 보여 초기 난소암의 진단에 우수합니다.

2. HE4와 CA125의 동시 검사 시 민감도의 향상

난소암을 진단하기 위한 각 검사의 민감도는 HE4가 72.9%가 CA125가 43.3%로 HE4가 단독 검사로서 가장 우수한 민감도를 보여주었습니다. CA125+HE4 병용 검사 시 난소암의 위험도는 CA125 단독검사보다 33.1%, HE4 단독검사보다 3.5% 민감도가 높습니다.

3. 난소암과 자궁내막증의 감별 진단

HE4와 CA125 두 marker 모두 EOC (Epithelial Ovarian Cancer, 상피성난소암)에서 상승되어 우수한 감별력을 보여 줍니다. 하지만 HE4는 자궁내막증에서는 상승되지 않았으며 CA125는 자궁내막증의 일부(Endometriosis의 Stage 4, Stage 5)에서 유의한 상승을 보여, HE4가 CA125보다 자궁내막증, 양성종양, 골반부 염증성 질환과 난소암을 감별하는데 우수함을 보여줍니다.

4. 난소암의 경과와 재발 모니터링

난소암 환자를 대상으로 치료후 재발된 환자 중 58.0%는 양성변화를 보였으며 재발되지 않은 환자 중 84.0%는 HE4수치에 변화가 없었습니다.

HE4와 CA125를 이용한 ROMA(Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) score

ROMA score란 골반종괴(pelvic mass)를 가진 폐경 전/후 여성에서 HE4와 CA125의 혈액검사로 악성종양의 위험도를 판단할 수 있도록 만들어진 알고리즘(2011년 FDA 허가, We et al 2012)으로, 상피성난소암에 대한 발견 가능성을 예측하여 계산한 수치입니다.⁶⁾ ROMA score는 특이도가 75%에서 폐경 전과 후 여성에서 cut-off 값을 각각 11.4%와 29.9%로 하여 악성종양의 위험도를 평가할 수 있습니다.

검사 정보

이원 코드	검사명	검체	검사일정	검사방법	참고치	보험정보
B5371	HE4	Serum 1mL / 냉장	매일야간 / 1일	CIA	< 40세 ≤ 60.50 40-49세 ≤ 76.20 50-59세 ≤ 74.30 60-69세 ≤ 82.90 ≥ 70세 ≤ 104.00 pmol/L	누437 D437000HZ
B5480	CA 125	Serum 1mL / 냉장	매일야간 / 1일	CIA	≤ 35.00U/mL	누431 D431100HZ
B5372	ROMA (난소암 위험도)	Serum 1mL / 냉장	매일야간 / 1일	계산법	결과지참조	누437,누431 D437000HZ,D431100HZ

참고문헌

1. Moore, Richard G., et al. "The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass." *Gynecol Oncol.* 108(2): 402-408, 2008.
2. NIH Consensus Development Conference Statement. *Gynecol Oncol.* 1994, 55, S4-S14, ACOG Practice Bulletin. *Obstet Gynecol.* 110: 201-213, 2007.
3. Havrilesky LJ et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecol Oncol.* 110: 374-382, 2008
4. Huhtinen, K., Suvitie, P., Hiissa, J., Junnila, J., Huvila, J., Kujari, H., ... & Perheentupa, A. (2009). Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *British journal of Cancer.* 100(8): 1315-1319, 2009
5. 한국로슈진단(주) 중앙표지자면역검사시약 Elecsys HE4 국문사용설명서.
6. ROMA 계산 Online tool : http://romatools.he4test.com/calculator_row_en.html.
7. Wen-Ting Chen et al. HE4 as a serum biomarker for ROMA prediction and prognosis of epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 15(1): 101-105, 2014