

Elecsys® HE4

Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) für die quantitative Bestimmung des humanen Epididymis Proteins 4 (HE4) im Serum und Plasma

Indikation/Anwendungszweck:

Ovarialkarzinom ist weltweit die vierthäufigste Krebstodesursache bei Frauen. Die höchste Inzidenz liegt in wirtschaftlich hochentwickelten Regionen, darunter Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland. Ovarialkarzinom ist die gynäkologische Krebserkrankung mit der höchsten Sterblichkeitsrate. Es bestehen gute Heilungschancen, wenn es im Frühstadium diagnostiziert¹ und von auf Ovarialkarzinom spezialisierten Chirurgen therapiert wird.^{2,3} Bei Ovarialkarzinom hängen die Symptome von der Größe der Raumforderung im Becken ab. Sie sind häufig vage und unspezifisch. Deshalb wird in 70–75 % der Fälle ein Ovarialkarzinom erst in fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert. Gemäß IARC (International Agency for Research on Cancer) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom 46 %. Wird die Krankheit jedoch frühzeitig diagnostiziert, erhöht sich die Überlebensrate auf 94 %.

Humanes Epididymis Protein 4 (HE4) gehört zur Familie der WFDC (whey acidic four-disulfide core)-Proteine, bei denen eine Trypsin-inhibierende Wirkung angenommen wird.⁴ HE4 wurde zuerst im Epithel der distalen Epididymis nachgewiesen. Im Epithelialgewebe von Respirations- und Reproduktionsorganen einschließlich des Ovars wird HE4 geringfügig exprimiert. In Ovarialkarzinomgewebe findet man jedoch eine hohe HE4-Expression. Auch im Serum von Patientinnen mit Ovarialkarzinom werden hohe HE4-Konzentrationen gefunden. Daher wird von der HE4-Bestimmung eine Unterstützung bei der Risikoabschätzung für epitheliales Ovarialkarzinom erwartet.

Testprinzip: Sandwich-Assay

Biotinylierter monoklonaler Antikörper gegen HE4

Ruthenylierter polyklonaler Antikörper gegen HE4

Streptavidin-Mikropartikel



Elecsys® Technologie

ECL (ElektroChemiLumineszenz) ist eine Technologie von Roche, die der Detektion in Immunoassays dient. Auf der Grundlage dieser Technologie sowie in Kombination mit gut konzipierten, spezifischen und empfindlichen Immunoassays bietet Elecsys® zuverlässige Ergebnisse. Die Entwicklung der ECL-Immunoassays basiert auf der Verwendung eines Rutheniumkomplexes und von Tripropylamin (TPA). Zum Nachweis der markierten Immunkomplexe wird die Chemilumineszenzreaktion durch Anlegen einer elektrischen Spannung in Gang gesetzt und dadurch eine präzise kontrollierte Reaktion erzeugt. Die ECL-Technologie kann viele Immunoassay-Prinzipien vereinen und dabei zugleich eine überragende Assay-Performance bieten.



Life needs answers

Frühmarker mit einer erhöhten Sensitivität für Ovarialkarzinom

- Als Einzelmarker besitzt HE4 die höchste Sensitivität (bei einer Spezifität von 75%) in der Erkennung von Ovarialkarzinomen, insbesondere von asymptomatischen Frühstadien.^{5, 6}
- Zusätzlich erhöht sich – durch Verwendung von HE4 im Vergleich zu CA 125 – die diagnostische Sensitivität bei Frühstadien des Endometriumkarzinoms um bis zu 17%.^{7, 8}
- Erhöhte HE4-Serumspiegel bei normalen CA 125-Konzentrationen deuten auf ein Ovarialkarzinom oder eine andere Krebserkrankung, z.B. Endometriumkarzinom hin.⁸

Gute Differenzierung zwischen benignen Raumforderungen, Zysten und Ovarialkarzinom

- In Kombination mit CA 125 kann HE4 bei prä- und postmenopausalen Frauen als Hilfsmittel zur Differenzierung zwischen gutartigen und bösartigen Raumforderungen im Becken eingesetzt werden und erbrachte die höchste Sensitivität von 76,4 % bei einer Spezifität von 95%.^{5, 6}
- Bei der Differenzierung von Ovarialkarzinomen gegenüber Endometriosezysten weist die Markerkombination aus CA 125 und HE4 ebenfalls eine höhere Sensitivität als die Einzelmarker auf. Huhtinen et al. gaben bei der Differenzialdiagnose eine Sensitivität von 78,6% bei 95 % Spezifität an.⁸

Verbessertes Management der Therapie des Ovarialkarzinoms: HE4 gemeinsam mit CA 125 ermöglichen ein besseres Monitoring von Patientinnen mit Ovarialkarzinom

- HE4 eignet sich zum Monitoring des Krankheitsverlaufs bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. HE4-Konzentrationen korrelieren mit der klinischen Therapieantwort bzw. dem Rezidivstatus von Ovarialkarzinompatientinnen, wie mittels Computertomographie gezeigt wurde.⁹
- Die meisten Patientinnen mit Ovarialkarzinom zeigen eine hohe Expression der beiden Marker HE4 und CA 125. Ein Teil der Patientinnen weist jedoch nur von einem der beiden Marker erhöhte Blutspiegel auf. Die kombinierte Bestimmung von CA 125 und HE4 erhöht somit die diagnostische Genauigkeit der Rezidiverkennung, da die Anzahl von biomarker-negativen Patientinnen dadurch reduziert wird. HE4 eignet sich daher für das Monitoring von Ovarialkarzinompatientinnen in der Nachsorge.¹⁰⁻¹²

Elecsys® HE4 Testeigenschaften:

Testzeit	18 Min.
Testprinzip	Sandwich-Assay
Kalibration	2-Punkt-Kalibration
Standardisierung (Rückführbarkeit)	HE4 EIA Test von Fujirebio Diagnostics, Inc.
Probenmaterial	Serum, Li-Heparin-, K ₂ -EDTA- und K ₃ -EDTA-Plasma
Probenvolumen	10 µL
Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD)	15 pmol/L
Messbereich (definiert durch LoD und das Maximum der Masterkurve)	15 – 1.500 pmol/L
Präzision in der Serie	E2010, cobas e 411: 1,3 – 1,8% E170, cobas e 601 und cobas e 602: 1,5 – 1,9%
Präzision (Gesamt VK%)	E2010, cobas e 411: 2,7 – 4,3% E170, cobas e 601 und cobas e 602: 2,6 – 3,4%

Erwartungswerte

Eine Studie mit dem Elecsys® HE4 Test in einem klinischen Zentrum in Deutschland mit Seren von 358 anscheinend gesunde Frauen ergab folgende Ergebnisse:

HE4 (pmol/L)			
Alter (Jahre)	N	Median	95. Perzentil
< 40	127	42,0	60,5
40–49	65	44,3	76,2
50–59	60	47,9	74,3
60–69	60	55,0	82,9
≥ 70	46	62,1	104

In zwei klinischen Zentren in Spanien und Deutschland wurden Proben von 896 Frauen mit dem Elecsys® HE4-Test untersucht. Die Verteilung der HE4-Werte ist in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst.

Elecsys HE4 Werte (pmol/L)	N (Verteilung in Prozent)					
	0,0 – 70,0	70,1 – 140,0	140,1 – 500,0	500,1 – 1.500,0	> 1.500,0	
Anscheinend gesund						
Prämenopausal	90	76 (84,4%)	13 (14,4%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Postmenopausal	106	63 (59,4%)	40 (37,7%)	3 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Benigne Zustände						
Prämenopausal	177	160 (90,4%)	16 (9,0%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Postmenopausal	102	62 (60,8%)	31 (30,4%)	9 (8,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Schwangerschaft	50	50 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nicht gynäkologische Erkrankungen	35	16 (45,7%)	6 (17,1%)	6 (17,1%)	7 (20,0%)	0 (0,0%)
Kongestive Herzinsuffizienz (CHF)	23	9 (39,1%)	11 (47,8%)	3 (13,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Krebs						
Ovarialkarzinom, Prämenopausal	39	12 (30,8%)	7 (17,9%)	13 (33,3%)	5 (12,8%)	2 (5,1%)
Ovarialkarzinom, Postmenopausal	97	10 (10,3%)	19 (19,6%)	34 (35,1%)	28 (28,9%)	6 (6,2%)
Endometriumkarzinom	49	8 (36,7%)	20 (40,8%)	9 (18,4%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Brustkrebs	47	22 (46,8%)	19 (40,4%)	5 (10,6%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)
Gastrointestinale Tumoren	46	9 (41,3%)	20 (43,5%)	6 (13,0%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)
Lungenkrebs	23	5 (21,7%)	7 (30,0%)	10 (43,5%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)
Blasenkrebs	12	3 (25,0%)	4 (33,3%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)

CHF = Congestive heart failure

98 % der anscheinend gesunden Frauen dieser Studie hatten einen HE4-Wert von ≤ 140 pmol/L. Jedes Labor sollte die Übertragbarkeit der Referenzwerte für die eigenen Patientengruppen überprüfen und gegebenenfalls selbst ermitteln.

Monitoring des Krankheitsverlaufes bei Patientinnen mit diagnostiziertem Ovarialkarzinom

Die Effektivität des Elecsys® HE4-Tests als Hilfsmittel bei der Verlaufskontrolle des Krankheitszustandes von Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurde getestet. Zu diesem Zweck wurden Änderungen der HE4-Konzentrationen in seriellen Serumproben von 100 Patientinnen im Vergleich zu Änderungen des Krankheitsstatus ausgewertet. In einer Studie wurden insgesamt 375 sequentielle Probenpaare und mindestens 3 Blutentnahmen pro Patientin getestet. Unter Berücksichtigung der biologischen Variabilität wurde ein HE4-Anstieg von mindestens 20% im Vergleich zum Vorwert als signifikant definiert.

58,0% (29/50) der Patientenproben mit einer positiven Änderung korrelierten mit einer Progression, während 84,0% (273/325) der seriellen Patientenproben ohne signifikante Änderung des HE4-Wertes keine Progression zeigten. Die Gesamtübereinstimmung lag bei 80,5% (302/375).

Änderung des Krankheitszustandes pro sequentiellem Probenpaar

Erhöhung der HE4-Konzentration	Progression	Keine Progression	Gesamt
≥ 20%	29	52	81
< 20%	21	273	294
Total	50	325	375

Bestellinformationen

Produkt	Inhalt	Bestellnummer
Elecsys® HE4	100 Tests	05950929 190
Elecsys® HE4 CalSet	4 × 1 mL	05950945 190
PreciControl HE4	2 × 1 mL jeweils	05950953 190
Diluent Universal	2 × 16 mL oder 2 × 36 mL Probenverdünnungs- medium	11732277 122 oder 03183971 122

Literatur:

- 1 Pickle, L.W., et al. A new method of estimating United States and state-level cancer incidence counts for the current calendar year. *Cancer J. Clin.* 2007; 57:30-42.
- 2 Earle, C.C., et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 93: 172-80.
- 3 Engelen, M.J., et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 589-98.
- 4 Kirchhoff, C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev. Reprod.* 1998;3:86-95.
- 5 Moore, R.G. et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology*, 2008; 108, 402-408.
- 6 Moore, R.G. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology*, 2009; 11: 40-46.
- 7 Moore, R.G. et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrial adenocarcinoma of the uterus. *Gynecologic oncology*, 2008; 110: 196-201.
- 8 Huhtinen, K. et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *British J. Cancer*, 2009; 100: 1315-1319.
- 9 Allard et al. HE4 and CA 125 combined for the improved management ovarian cancer. *Oncology* 2009; 3: 20-21.
- 10 Havrilesky, L. et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecologic oncology* 2008; 110: 374-382.
- 11 Allard, W.J., Somers, E., Theil, R., Moore, R.G. Use of a novel biomarker HE4 for monitoring patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2009; 26 (May 20 suppl; abstr 5535).
- 12 Anastasi, E., Marchei, G.G., Viggiani, V., Gennarini, G. et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumor Biol.*, 2010; 31:113-119.

Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim
www.roche.de

Roche Diagnostics (Schweiz) AG
Industriestrasse 7
CH-6343 Rotkreuz, ZG
www.roche.ch

Roche Diagnostics GmbH
Engelhorngasse 3
A-1210 Wien
www.roche.at

COBAS, COBAS E, ELECSYS, LIFE NEEDS
ANSWERS und MODULAR sind Marken von Roche.

© 2011 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

06442625990 ① 0511 -