

난소암 진단에서 Human Epididymis Protein 4의 유용성 및 한국인의 정상 참고범위

Human Epididymis Protein 4 as a Diagnostic Marker of Ovarian Cancer and Its Reference Interval in Korean Population

우희연

Hee-Yeon Woo, M.D.

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 진단검사의학과

Department of Laboratory Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Human epididymis protein 4 (HE4), which complements cancer antigen 125 (CA125), has emerged as a new diagnostic biomarker that can discriminate between benign and malignant ovarian tumors. The risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) incorporates CA125, HE4, and menopausal status to classify patients with pelvic masses into those at high or low risk of developing ovarian cancer. The reference interval of HE4 among Korean population was different from those recommended by the manufacturer or evaluated in the Chinese.

Key Words: Human epididymis protein 4, Ovarian cancer, Risk of ovarian malignancy algorithm, Reference interval

서론

난소암은 전 세계적으로 전체 여성 암의 4%를 차지하며, 연간 발생률 5위, 사망률 6위를 보이는 예후가 좋지 않은 암 중의 하나이다[1]. 국내 암 발생 통계에서도 한국인 여자 암 중 10위의 발생률(2011년, 10만 명당 51.6명)과 8위의 사망률(2012년, 10만 명당 3.6명)을 보였다. 초기 증상이 뚜렷하지 않고 비특이적이기 때문에 조기 진단이 어려워 사망률이 높은 것이 특징이다. 난소암의 90%를 차지하는 상피성 난소암(epithelial ovarian cancer)의 경우 발견 당시 이미 FIGO (International Federation of Gynecology and Ob-

stetrics) 병기 III-IV기인 진행성 질환인 경우가 75%에 이른다[2].

현재 난소암의 진단에는 골반초음파 검사와 함께 혈중 cancer antigen 125 (CA125)의 측정이 가장 널리 사용되고 있다. 그러나 골반초음파로 애매한 소견을 보이는 경우가 많고 CA125는 1기 난소암 환자의 50%-60%에서만 상승하고 양성 부인과 질환이나 다른 장기의 종양에서도 상승하므로 난소암의 조기 진단에 제한이 있다. 따라서 CA125를 보완, 대체할 수 있는 새로운 종양표지자를 찾기 위한 연구가 활발하게 이루어졌고, 그 중 human epididymis protein 4 (HE4)가 가장 유망한 표지자로 각광받고 있다.

난소암에서의 이용

1. HE4의 진단적 유용성

HE4는 1991년에 Kirchhoff 등[3]에 의해 발견된 11 kDa의 four disulfide core family에 속한 protease inhibitor 기능을 가진 단백질이다. HE4가 난소암 조직에 과발현되어 있고[4] 난소암 환자의 혈청에서도 그 농도가 상승되어 있는 것이[5] 보고된 이후로 HE4에 대한 많은 연구가 이루어졌다.

HE4의 혈중 농도는 월경 주기, 자궁내막증(endometriosis)이나 호르몬제 복용 여부에 따라 영향을 받지 않고[6] CA125에 비하여 특이도가 높아, 난소 종괴가 있는 환자에서 양성과 악성 난소 종양

Corresponding author: Hee-Yeon Woo

Department of Laboratory Medicine, Kangbuk Samsung Hospital,

29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea

Tel: +82-2-2001-2387, Fax: +82-2-723-0447

Email: heeyeon.woo@samsung.com

Received: February 16, 2015

Revision received: June 2, 2015

Accepted: June 16, 2015

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2016, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

의 감별 진단에 대략 74%의 민감도와 87%의 특이도를 보여[7] 더 유용한 것으로 보고되었는데, 폐경 여부나 조직학적 아형에 따라 민감도와 특이도가 다르다. HE4는 상피성 난소암의 아형 중 장액성 암(serous cancer)과 자궁내막양 암(endometrioid cancer)에서 혈중 농도가 많이 증가한다[8]. 그러나 HE4도 난소암 이외에 폐암[9]이나 자궁내막암(endometrial cancer) [10] 등의 다른 악성 종양 및 만성신장질환[11]과 신부전[12] 등의 질환에서도 상승된다. 그리고 나이가 증가함에 따라 감소하는 CA125와는 반대로 HE4는 나이에 따라 증가하며[13], 임신부에서 약간 감소하고[13] 흡연자에서는 유의하게 증가된 혈중 농도를 보인다[14].

각각의 종양표지자의 단점을 극복하기 위해 여러 표지자들의 조합 중 어떤 조합이 난소암의 진단에 가장 유용한지 비교 평가하는 연구가 이루어졌다. CA125와 HE4를 포함한 9개의 표지자를 비교 평가한 연구에서 단독 표지자로는 HE4가 72.9%의 가장 높은 민감도를 보였으며 CA125와 HE4의 조합이 76.4%의 가장 우수한 민감도를 보였다[15]. 그리고 65개의 난소암 관련 표지자들을 평가한 다른 연구에서도 CA125와 HE4의 조합이 골반 종괴의 감별진단에 가장 우수하였다[16]. 특히 CA125의 상승이 없는 난소암의 32%에서 HE4 상승이 관찰되었다[17]. 본 저자가 건강인 대조군 1,809명과 난소 양성종양 환자 123명, 난소암 환자 149명을 대상으로 CA125와 HE4 농도를 비교한 결과, 두 표지자 모두 세 군에서의 농도가 유의한 차이를 보였지만 HE4의 경우 양성종양 환자에서 대조군보다 오히려 더 낮은 농도를 보여 양성종양과 암의 감별에 더 유용할 것으로 생각되었다.

난소암의 예후를 예측하는 표지자로서 HE4의 유용성도 보고되었다. HE4의 혈중 농도와 난소암의 병기, 조직학적 grade, 수술 전 CA125 혈중 농도, 잔존 종양 크기, 난소암의 진행 양상 및 생존율 사이의 유의한 연관성이 보고되었다[18-20]. 또한 CA125, HE4, matrix metalloproteinase-7 (MMP-7), mesothelin의 난소암의 모니터링에서의 유용성을 비교 평가한 연구에서 HE4가 가장 먼저, 재발 시점보다 4.5개월 이전에 농도가 증가하는 것이 관찰되었다[21].

2. 혈청 HE4의 측정

2003년에 Fujirebio Diagnostics사가 처음으로 HE4의 농도를 측정하는 enzyme immunometric assay를 개발하였는데 2개의 mouse monoclonal antibody를 이용한 direct sandwich 기법을 원리로 하는 solid phase non-competitive immunoassay이다.

이후 Roche Diagnostics사에서 electro-chemiluminescence immunoassays (ECLIA)를 원리로 하는 Elecsys HE4 assay를 개발하였다. 제조사는 폐경 여부에 상관없이 83.3%의 민감도, 75.6%의 특이도, 64.9%의 양성예측도(positive predictive value, PPV)와 90%의 음성예측도(negative predictive value, NPV)를 제시하고 있다.

또한 Abbott Diagnostics사에서 chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA)법을 이용한 ARCHITECT HE4 assay를 개발하였는데, Fujirebio HE4 EIA와 동일한 검출 항원과 항체를 사용하는 시약이다. 제조사에서는 모든 여성에서는 87.3%의 민감도와 75.3%의 특이도, 60.6%의 PPV와 93.2%의 NPV를, 폐경 전 여성에서는 79.3%의 민감도, 75.4%의 특이도, 36%의 PPV와 95.5%의 NPV를, 폐경 후 여성에서는 89.7%의 민감도, 75.2%의 특이도, 73.8%의 PPV와 90.3%의 NPV를 제시하고 있다.

3. Risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA)

많은 연구들에서 난소암을 진단하는 데 HE4와 CA125를 함께 이용할 경우 가장 우수한 민감도와 특이도를 보였다고 보고하였다. 이를 바탕으로 난소 종괴가 있는 여성에서 혈중 HE4 농도, CA125 농도와 폐경 유무를 조합하여 logistic regression 알고리즘(algorithm)에 따라 predictive index (PI)를 구하고 PI로부터 난소암의 predictive probability (%)를 구하는 ROMA이 개발되었고 2012년 6월에 FDA 승인을 받았다[22]. 그 공식은 아래와 같다.

- 폐경 전 여성

$$\text{Predictive Index (PI)} = -12.0 + 2.38 * \text{LN(HE4)} + 0.062 * \text{LN(CA125)}$$

- 폐경 후 여성

$$\text{Predictive Index (PI)} = -8.09 + 1.04 * \text{LN(HE4)} + 0.732 * \text{LN(CA125)}$$

$$\text{ROMA-value (\%)} = \exp(\text{PI}) / [1 + \exp(\text{PI})] * 100$$

ROMA값의 cutoff는 각 검사실에서 사용하는 검사 시약의 종류와 폐경 여부에 따라 다르며, 현재 사용되고 있는 각 검사 시약에 따른 ROMA값의 참고범위는 Table 1에 기술하였다. ROMA는 다음과 같은 환자나 조건에서만 이용될 수 있다.

- 18세 이상

- 수술을 해야 하는 난소 종괴가 있는 경우(reference center로 옮겨지지 않은 경우)

- ROMA 결과는 임상적 평가나 영상의학 검사결과와 함께 판독

Table 1. Reference intervals of risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) value for different commercially available diagnostic tests

	Elecsys HE4 +Elecsys CA125	Architect HE4 +Architect CA125	HE4 EIA*+ ARCHITECT CA125	ARCHITECT HE4+CanAg CA125*
Premenopausal				
High-risk	≥ 11.4	≥ 7.4	≥ 13.1	≥ 12.5
Low-risk	< 11.4	< 7.4	< 13.1	< 12.5
Postmenopausal				
High-risk	≥ 29.9	≥ 25.3	≥ 27.7	≥ 14.4
Low-risk	< 29.9	< 25.3	< 27.7	< 14.4

*Fujirebio Diagnostics.

Table 2. Sensitivity and specificity of HE4 and CA125 for distinguishing between malignant and benign ovarian tumors

Group	HE4			CA125			ROMA		
	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Cutoff*	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Cutoff*	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Cutoff*
Individuals with ovarian cancer (N = 149)	0.57 (0.49-0.66)	0.97 (0.92-0.99)	76	0.74 (0.66-0.81)	0.69 (0.60-0.77)	35	0.61 (0.53-0.69)	0.95 (0.91-0.99)	18.1
Individuals < 45 yr (N = 44)	0.2 (0.09-0.35)	0.98 (0.92-0.99)	67	0.48 (0.32-0.63)	0.72 (0.61-0.81)	40	0.22 (0.11-0.38)	0.96 (0.90-0.99)	13.7
Individuals ≥ 55 yr (N = 54)	0.78 (0.64-0.88)	0.93 (0.68-1.00)	86	0.89 (0.77-0.96)	0.8 (0.52-0.96)	24	0.94 (0.85-0.99)	0.8 (0.52-0.96)	19.3

*Upper reference values of 97.5%.
Abbreviation: CI, confidence interval.

Table 3. Sensitivity and specificity of HE4 and CA125 for distinguishing between malignant and benign ovarian tumors

Group	HE4			CA125			ROMA		
	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Cutoff*	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Cutoff*	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Cutoff*
Individuals with ovarian cancer (N = 149)	0.7 (0.64-0.73)	0.89 (0.84-0.94)	55	0.68 (0.62-0.72)	0.77 (0.71-0.83)	45	0.67 (0.63-0.70)	0.93 (0.87-0.96)	11.6
Individuals < 45 yr (N = 44)	0.45 (0.27-0.66)	0.91 (0.84-0.95)	55	0.8 (0.67-0.89)	0.52 (0.44-0.56)	19	0.63 (0.51-0.75)	0.72 (0.64-0.77)	5.9
Individuals ≥ 55 yr (N = 54)	0.83 (0.64-0.88)	0.93 (0.68-1.00)	63	0.96 (0.87-1.00)	0.8 (0.52-0.96)	21	0.98 (0.59-1.00)	0.8 (0.53-0.93)	11.3

*from ROC analysis.
Abbreviation: CI, confidence interval.

되어야 함.

- ROMA는 선별검사나 독립적인 확진 검사로 사용될 수 없고 임신부나 치료를 받았거나 항암치료 중인 환자에서는 사용될 수 없다.

- Rheumatoid factor가 250 IU/mL 이상인 경우 ROMA 값에 영향을 줄 수 있다.

악성과 양성 난소 종양의 감별 진단에 대한 ROMA의 유용성에 관한 한 연구(Fujirebio사의 HE4 EIA 시약과 ARCHITECT CA125 시약을 이용)에서 폐경 전 여성에서는 92.3%의 민감도와 75.0%의 특이도를 보였으며, 폐경 후 여성에서는 76.5%의 민감도와 74.8%의 특이도를 보였다[23]. 또한 아시아 6개국 여성을 대상으로 한 전향적, 다기관 연구에서도 비슷한 결과가 보고되었다[24]. 본 저자들이 ROC curve 분석을 시행하여 HE4, CA125, ROMA (Roche사의 시약을 이용)의 진단적 유용성을 비교 평가한 결과, 난소의 양성과 악성 종양을 감별하는데 ROMA의 AUC값(ROMA, 0.821 vs. HE4, 0.820; CA125, 0.796)이 가장 컸으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($P=0.344$). 또한 HE4, CA125, ROMA의 민감도와 특이도를 45세 미만과 55세 이상으로 나누어 분석한 결과(폐경 여부를 알 수 없어 나이로 폐경 여부를 정의함), 폐경 여부에 상관 없이 CA125가 높은 민감도를, HE4가 높은 특이도를 보였다(Table 2). 또한 55세 이상의 환자에서 폐경 여부에 따른 cutoff가 아닌

ROC 분석에서 얻은 cutoff로 낮춰서 분석했을 때 HE4, CA125, ROMA 모두에서 특이도는 그대로 유지되면서 민감도가 향상되어 (Table 3) 폐경 여부에 따른 cutoff를 사용하는 것보다는 더 낮은 cutoff를 사용하는 것이 감별 진단에 더 유용할 것으로 생각되었다. 이후에 이루어진 몇몇 연구에서는 ROMA값에 의한 감별이 CA125나 HE4의 단독 사용보다 더 낮지 않다는 상반된 결과도 보고되었다[17, 25, 26]. 여러 문헌에서 보고된 ROMA값의 진단적 유용성을 Table 4에 기술하였다[27].

난소암이 초기에 진단되고 부인과 수술 전문의로부터 수술을 받을 경우 예후가 좋지만 미국에서는 부인과 전문의에게 의뢰되어 수술이 행해지는 경우가 반도 안 된다[28]. 따라서 미국에서는 난소암으로 의심되는 환자들을 고위험군과 저위험군으로 나누어 고위험군 환자들만 부인과 수술 전문의에게 의뢰하여 수술을 받도록 하는 분류 과정이 필요했기 때문에 ROMA가 고안된 것으로 생각된다. ROMA 이전에도 골반초음파와 혈액내 종양표지자 검사 등을 조합하여 고위험군과 저위험군으로 분류하여 고위험군 환자를 부인과 전문의에게 의뢰하는 여러 알고리즘이 제안되었다. 1990년에 제안된 risk of malignancy index (RMI)는 골반초음파 소견, CA125 및 폐경 여부를 조합하여 난소 종괴가 있는 환자를 고위험군과 저위험군으로 나누는데[29] 민감도와 특이도가 각각 71%-88%, 74%-97%로 보고되었다[30]. OVA1도 난소 종괴 환자를 악성

Table 4. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of ROMA for stratification of patients with pelvic masses, as reported in the literature

Author	ROMA cut-off point (%)	Study population N	Diagnostic methods	Sensitivity (%)			Specificity (%)			PPV (%)			NPV (%)		
				All	PM	M	All	PM	M	All	PM	M	All	PM	M
Moore RG et al. [6]	M-27.7 PM-13.1	M-283 PM-248	CA 125-CMIA HE4-EIA	88.7	76.5	92.3	74.7	74.8	74.7	60.1	33.8	74.0	93.9	9.5	92.6
Molina R et al. [114]	M-27.7 PM-13.1	All-495	CA 125-CMIA HE4-CMIA	90.1	74.1	95.2	87.7	88.9	83.1	74	44.4	88.9	95.8	96.6	92.5
Moore RG et al. [7]	M-27.7 PM-13.1	M-217 PM-255	CA 125-CMIA HE4-EIA	88.1	81.3	90.2	74.9	74.2	76	38.1	17.8	56.1	97.3	98.3	95.8
Anton C et al. [17]	M-39.7 PM-13.9	M-73 PM-47	CA 125-ECLIA HE4-EIA	75.9	77.8	63.9	81.8	79.3	97.3	-	-	-	-	-	-
Anton C et al. [17]	M-27.7 PM-13.1	M-73 PM-47	CA 125-ECLIA HE4-EIA	74.1	77.8	72.2	75.8	69	81.1	-	-	-	-	-	-
Partheen K et al. [114]	M-26 PM-17	M-276 PM-98	CA 125-CMIA HE4-EIA	-	75	75	-	81	87.1	-	60.7	62.8	-	90.7	90.7
Van Gorp T et al. [19]	M-12.5 PM-14.4	All-374	CA 125-EIA HE4-EIA	84.7	66.7	91.0	76.8	87.8	58.8	71	60.5	74.3	88.2	90.4	83.3
Novotny Z et al. [119]	M-37.7	M-256	CA 125-CMIA HE4-CMIA	-	-	85.7	-	-	95	-	-	62.06	-	-	98.65
Karlsen et al. [116]	M-25.3 PM-7.4	M-597 PM-621	CA 125-CMIA HE4-CMIA	94.8	91.8	92.6	76.5	40.2	75.5	-	-	-	-	-	-
Ortiz-Munoz et al. [103]	M-29.9 PM-11.4	M-118 PM-61	CA 125-ECLIA HE4-ECLIA	93.1	90	94.7	90.7	82.4	94.1	71.1	60	78.3	98.2	96.6	98.8
Lenhardt et al. [104]	M-25.3 PM-7.4	M-256 PM-271	CA 125-CMIA HE4-CMIA	76.6	66.6	72.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kalapotharacos et al. [105]	M-10.4 PM-4.6	M-154 PM-123	CA 125-ECLIA HE4-EIA	-	82	99	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sandri et al. [116]	M-25.3 PM-7.4	M-191 PM-158	CA 125-CMIA HE4-CMIA	91.2	85.2	91.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Montagnana et al. [65]	M-14.4 PM-12.5	M-53 PM-51	CA 125-EIA HE4-EIA	-	53.5	82.5	-	80.6	84.6						

Imported from Clinica Chimica Acta 2015;440:143-151.

All-PM+M; PM, premenopausal; M, postmenopausal; ECLIA, electro-chemiluminescence immunoassay; ELA, enzyme immunoassay; CMIA, chemiluminescent microparticle immunoassay.

과 양성으로 감별하는 알고리즘으로 FDA 승인을 받았는데, 골반 초음파 소견, 폐경 여부, CA125, apolipoprotein A1, transthyretin, transferrin, β 2-microglobulin 결과를 이용하며 85%-96%의 민감도와 28%-40%의 특이도를 보였다[31]. 이후에 제안된 OVA2는 OVA1에 HE4 결과를 추가한 알고리즘이다. 또한 LR²는 International Ovarian Tumor Analysis (IOTA)에서 개발된 알고리즘으로 나이, 골반초음파 소견(복수 유무, abnormal flow in papillary lesions 유무, 고형 조직의 최대 용적, 불규칙한 낭종성 병변 유무, acoustic shadow 유무)을 이용하여 악성 종양을 감별하며, 민감도는 93.8%, 특이도는 81.9%로 보고되었다[32].

한국인의 HE4와 ROMA의 참고범위

본 저자는 1,763명(폐경 전 912명; 폐경 후 851명)의 건강한 여성(평균 연령, 50.6세; 연령 범위, 18.5-83.3세)을 대상으로 Elecsys HE4 시약을 이용하여 HE4의 참고범위를 설정하는 연구를 시행하였다(Table 5).

HE4의 혈중 농도는 나이에 비례하여 증가하였는데, 폐경 여부, 흡연, BMI 등의 다른 인자들의 영향을 보정한 후에도 동일한 양상을 보였다. 40대, 50대, 60대의 각 나이군에서 폐경 여부에 따른 HE4 농도를 분석한 결과, 각 군의 폐경 후 대상에서 HE4가 오히려 감소하여, HE4가 나이에 따라 증가하는 것은 폐경에 영향을 받아서라기보다는 나이 자체에 더 큰 영향을 받는 것으로 분석되었다.

Table 5. Characteristics of reference individuals

Characteristic	Number of individuals
Premenopausal	912
Postmenopausal	851
Body mass index (BMI)	
< 18.5 (lean)	114
18.5-22.9 (normal)	923
23.0-24.9 (overweight)	386
≥ 25.0 (obese)	351
Smoking	
Non-smoker	1,198
Former smoker	26
Current Smoker	49
Hormone therapy	
Yes	59
No	1,704

HE4와 ROMA값 모두 동일한 나이군에 따라 유의하게 차이가 있는 참고범위를 보였다(Table 6).

폐경 여부에 따라 HE4와 ROMA값의 참고범위를 설정했을 때, 폐경 전의 경우 HE4 ≤66.8 pmol/L와 ROMA값 ≤13.7%, 폐경 후의 경우 HE4 ≤86.3 pmol/L와 ROMA값 ≤19.3%의 참고범위를 보였다. 폐경 전 참고범위는 제조사에서 권장하는 참고범위(70 pmol/L)나 동일한 시약을 이용하여 설정한 중국 여성에서의 참고범위(67.4 pmol/L)와 비슷했지만[33], 중국 폐경 전 대상군의 나이 중앙값이 35세로 한국인의 나이 중앙값(41.7세)보다 낮았는데도 약간 더 높은 참고범위를 보였다. 폐경 후 참고범위는 제조사 권장 참고범위(140 pmol/L)나 중국인 대상 연구에서의 참고범위(95.2 pmol/L)에 비해 현저하게 낮은 값을 보였는데, 폐경 후 대상군의 나이는 제조사에서 평가한 대상군이나 중국 폐경 후 대상군의 나이 중앙값과 비슷했다. 한국인을 대상으로 하여 동일한 시약을 이용하여 참고범위를 설정한 다른 연구는 전무하다. HE4 혈중 농도에 인종적, 지역적 차이가 있는지 아니면 각 연구마다 대상군의 나이 분포가 달라서 차이가 있는지를 알기 위해서는 좀 더 많은 연구가 필요하다. ROMA값의 참고범위도 HE4와 마찬가지로 폐경 후의 경우 제조사의 권장 참고범위(29.9%)나 중국인에서의 참고범위(26.1%)보다 낮았고, 폐경 전의 경우 제조사 권장 참고범위(11.4%)보다는 높고 중국인에서의 참고범위(14.6%)보다는 낮은 값을 보였다.

결 어

HE4는 CA125에 비하여 특이도가 높아 난소 종괴가 있는 환자에서 양성과 악성 종양의 감별 진단에 더 유용한 것으로 보고되었다. 많은 연구에서 난소암을 진단하는데 HE4와 CA125를 조합할 경우 가장 우수한 민감도와 특이도를 보였으며, 이를 근거로

Table 6. Reference intervals of HE4 and ROMA value according to age groups

	Age group (n)	Upper reference limit (95% CI)
HE4 (pmol/L)	< 30 (126)	59.93 (53.59-66.27)
	30-49 (751)	64.02 (61.99-66.05)
	50-59 (575)	72.06 (65.51-78.61)
	≥ 60 (357)	93.84 (66.68-121.00)
	Total (1,809)	75.59 (70.90-80.28)
ROMA (%)	< 30 (126)	11.4 (8.75- 14.05)
	30-49 (726)	12.8 (11.62-13.98)
	50-59 (575)	18.5 (15.61- 21.39)
	≥ 60 (357)	22.8 (17.70- 27.90)
	All (1,809)	17.1 (15.43- 18.77)

Abbreviation: CI, confidence interval.

ROMA가 제안되었다. 한국인에서 설정한 HE4와 ROMA값의 정상 참고범위는 제조사 권장 참고범위나 기존 국외 보고와 차이가 있었으며, 특히 폐경 후 대상군에서 차이가 컸다. 난소 종괴의 감별을 위해 어떤 cutoff를 사용할 지에 대해 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

요 약

HE4는 CA125와 함께 난소의 양성과 악성 종양을 감별하는 새로운 표지자이다. 난소 종괴가 있는 환자를 난소암 발생 고위험군과 저위험군으로 구분하기 위해 HE4, CA125와 폐경 유무를 조합한 risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA)가 제안되었다. 한국인에서 설정한 HE4의 정상 참고범위는 제조사 권장 참고범위나 중국인을 대상으로 한 참고범위와 차이가 있었다.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik E ea, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Globocan 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11: International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; 2013 [cited 2015 Feb 3]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994;55:S4-14.
3. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991;45:350-7.
4. Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, Nelson PS, Schummer B, Bednarski DW, et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovar-

- ian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene* 1999;238:375-85.
5. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3695-700.
6. Hallamaa M, Suvitie P, Huhtinen K, Matomäki J, Poutanen M, Perheentupa A. 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.
7. 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.
8. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, 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.
9. Iwahori K, Suzuki H, Kishi Y, Fujii Y, Uehara R, Okamoto N, et al. Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer. *Tumour Biol* 2012;33:1141-9.
10. Escudero JM, Auge JM, Filella X, Torne A, Pahisa J, Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem* 2011;57:1534-44.
11. Nagy B Jr, Krasznai ZT, Balla H, Csobán M, Antal-Szalmás P, Hernádi Z, et al. Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease. *Ann Clin Biochem* 2012;49:377-80.
12. Hertlein L, Stieber P, Kirschenhofer A, Krockner K, Nagel D, Lenhard M, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:2181-8.
13. Moore RG, Miller MC, Eklund EE, Lu KH, Bast RC Jr, Lambert-Messerián G. 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.
14. Lowe KA, Shah C, Wallace E, Anderson G, Paley P, McIntosh M, et al. Effects of personal characteristics on serum CA125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high-risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev* 2008;17:2480-7.
15. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402-8.
16. Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni A, De Geest K, Lomakin A, Bast RC Jr, et al. Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2010;117:440-5.
17. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med* 2011;49:521-5.
18. Kalapotharakos G, Asciutto C, Henic E, Casslén B, Borgfeldt C. High preoperative blood levels of HE4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2012;5:20.
19. Steffensen KD, Waldstrøm M, Brandslund I, Jakobsen A. Prognostic impact of prechemotherapy serum levels of HER2, CA125, and HE4 in ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1040-7.
20. Trudel D, Têtu B, Grégoire J, Plante M, Renaud MC, Bachvarov D, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) and ovarian cancer prognosis. *Gynecol Oncol* 2012;127:511-5.
21. Schummer M, Drescher C, Forrest R, Gough S, Thorpe J, Hellström I, et al. Evaluation of ovarian cancer remission markers HE4, MMP7 and Mesothelin by comparison to the established marker CA125. *Gynecol Oncol* 2012;125:65-9.
22. Moore RG, Miller MC, DiSilvestro P, Landrum LM, Gajewski W, Ball JJ, 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.
23. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40-6.
24. Chan KK, Chen CA, Nam JH, Ochiai K, Wilailak S, Choon AT, et al. The use of HE4 in the prediction of ovarian cancer in Asian women with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2013;128:239-44.
25. Ruggeri G, Bandiera E, Zanotti L, Belloli S, Ravaggi A, Romani C, et al. HE4 and epithelial ovarian cancer: comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm. *Clin Chim Acta* 2011;412:1447-53.
26. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer* 2011;104:863-70.
27. Chudecka-Glaz AM. ROMA, an algorithm for ovarian cancer. *Clin Chim Acta* 2015;440:143-51.

28. Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Tretli S, Trope C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:11-7.
29. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. 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;97:922-9.
30. Bast RC Jr, Skates S, Lokshin A, Moore RG. Differential diagnosis of a pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22 Suppl 1:S5-8.
31. Jacob F, Meier M, Caduff R, Goldstein D, Pochechueva T, Hacker N, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol* 2011;121:487-91.
32. Kaijser J, Van Gorp T, Van Hoorde K, Van Holsbeke C, Sayasneh A, Vergote I, et al. A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2013;129:377-83.
33. Yang J, Sa M, Huang M, Yang J, Xiang Z, Liu B, et al. The reference intervals for HE4, CA125 and ROMA in healthy female with electrochemiluminescence immunoassay. *Clin Biochem* 2013;46:1705-8.