

Az RMI- és a ROMA-index petefészekrák-előrejelző hatékonyságának vizsgálata adnextumorokban

KRASCSENITS GÉZA¹, BALÁZS BOGLÁRKA¹, DUDNYIKOVA ANNA¹, PURCSI KATALIN¹, OROSZ ENIKŐ², PETE IMRE¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Nőgyógyászati Osztály, ²Központi Laboratórium, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Krascsenits Géza, Országos Onkológiai Intézet,
Nőgyógyászati Osztály, 1122 Budapest, Ráth György utca 7–9.
Telefon: 36-1-224-8600/1273,
e-mail: krascsenits.geza@gmail.com

Közlésre érkezett:

2015. október 13.

Elfogadva:

2015. november 27.

Az RMI- és a ROMA-index predikciós értékét vizsgáltuk bizonytalan dignitású adnexképlettel rendelkező betegekben, annak meghatározása érdekében, hogy e vizsgáló módszerek alkalmazásával hogyan lehetne a petefészek-daganatok korai felismerését elősegíteni. Tanulmányunkba az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályán kezelt 162 beteget vontunk be. A betegeknek klinikai vizsgálattal bizonytalan dignitású adnexképlettel találtunk, és valamennyi betegnél műtéti megoldást terveztünk. Annak érdekében, hogy az RMI- és a ROMA-teszt működését értékelni tudjuk, minden betegen az adnexképlet felfedezésével egyidejűleg, a kivizsgálás részeként CA-125- és HE4-meghatározást, valamint ultrahangos vizsgálatot is végeztünk. Vizsgáltuk a betegek menopauzális státuszát, és a kapott értékek alapján végeztük az RMI és a ROMA kiszámítását. A műtét végleges típusát az intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálat eredménye határozta meg. Az RMI és ROMA hatékonyságának vizsgálatához a műtéti preparátumból készült végleges szövettani vizsgálatok eredményeit használtuk. A vizsgálati eredmények alapján az RMI teljes anyagra vonatkoztatott szenzitivitása 82,0%, specifitása 85,1% volt, míg a ROMA esetében ugyanezen értékek 88,5%-nak és 72,3%-nak bizonyultak. Posztmenopauzában jobb szenzitivitási értékeket találtunk, RMI: 90,9%, ROMA: 95,5%, mindkét esetben kismértékben csökkent specifitás mellett, RMI: 82,8%, ROMA: 60,7%. Premenopauzában az RMI szenzitivitása jelentősen csökkent (58,8%), míg a specifitása nőtt (88,4%). A ROMA esetében premenopauzában a szenzitivitás csökkenése szintén megfigyelhető, de a kapott érték lényegesen magasabb, mint az RMI esetében (70,6% vs. 58,8%), a specifitás viszont 14%-

We were investigating the predictive value of RMI and ROMA indices in patients with ovarian tumors of uncertain dignity, in order to determine whether these methods are suitable for the early detection of ovarian malignancy. Our study included 162 patients treated at the Gynecological Department of the National Institute of Oncology (Budapest, Hungary). These patients were diagnosed with ovarian tumor of uncertain dignity, and were admitted to our Department with the purpose of gynecological surgery. Each of them had CA-125, HE4 blood tests and ultrasound scan in order to calculate RMI and ROMA indices and to study their effectiveness. In every case, the final type of surgery was determined by intraoperative frozen section examination results. Efficacy of RMI and ROMA indices was detected by the final histological examination taken from the same material that was sent for intraoperative frozen section. The sensitivity and specificity of RMI index was 82.0% and 85.1%, respectively, while ROMA index sensitivity and specificity was 88.5% and 72.3%. The results were better in postmenopausal women: RMI sensitivity had increased to 90.9% and specificity to 82.8%. ROMA index sensitivity reached 95.5% with a specificity of 60.7%. Thus premenopausal RMI sensitivity significantly decreased (58.8%), and specificity had surged (88.4%). In case of premenopausal ROMA results sensitivity had declined, though the results are much better than for RMI (70.6% vs. 58.8%), while specificity was 14% less than that of RMI (74.4% vs. 88.4%). According to our study, RMI and ROMA indices are good methods for identifying the dignity of malignant ovarian tumors. The sensitivity and specificity results are in

kal lett alacsonyabb, mint amit az RMI esetében mértünk (74,4% vs. 88,4%). Anyagunkban az adnexképlet dignitásának megítélésére használt RMI és ROMA predikciós vizsgálatok jól teljesítettek. A kapott szenzitivitási és specificitási értékek jól megfeleltek a nemzetközi adatoknak. Bár a két módszer teljesítménye különbözik premenopauzában, illetve posztmenopauzában, együttes alkalmazásuk jól kiegészíti egymást. A vizsgálatba bevont betegek között 61 malignus folyamatot sikerült azonosítani, ami azt jelenti, hogy csak 3 beteget kellett megoperálni ahhoz, hogy egy malignus folyamat felismerésre kerüljön. Javasoljuk az RMI és ROMA döntéstámogató pontozásos rendszerek széleskörű alkalmazását, egyben a feltételezett malignus adnexképlettel rendelkező betegek centrumba irányítását. Magyar Onkológia 60:320–327, 2016

Kulcsszavak: adnextumor, petefészekrák, rizikóbecslés, RMI, ROMA

BEVEZETÉS

Az International Agency for Research on Cancer adatai alapján a petefészek-daganatos betegek 5 éves túlélési aránya 45%. Ha azonban a betegséget sikerülne korai stádiumban felfedezni, ez az arány akár 94% is lehetne [1, 2]. Magyarországon 2012-ben, négy vezető intézményben végzett felmérés alapján (OPTUM) a petefészek-daganatok 27,6% került felismerésre korai stádiumban (FIGO I–II), míg a betegség többsége, 72,4%-a előrehaladott (FIGO III–IV) stádiumban volt a felfedezés pillanatában [3]. Ennek a betegségre specifikus korai tünetek hiánya a magyarázata. Ezért régi törekvés olyan vizsgálati módszerek, biomarkerek vagy algoritmusok alkalmazása, amelyekkel a korai eseteket tudnánk felfedezni. Az elvárásunknak olyan tesztmódszerek felelnének meg, melyek magas szenzitivitással és specificitással rendelkeznek.

Az elmúlt két évtizedben a gyanús esetek felismerésében az ultrahangos vizsgálatok, illetve a vénás vérből végzett, petefészekrákra specifikus tumormarkersizint-meghatározások kerültek alkalmazásra. Legszélesebb körben a petefészek-daganatok legnagyobb részét alkotó epiteliális ováriumkarcinómákra (EOC) specifikus CA-125 antigén (carbohydrate-125) rutinszerű vizsgálatát alkalmazzuk, mind az új, mind a kiújuló esetek felismerésére, mind pedig a kemoterápiára adott válasz monitorizálására. A CA-125 és az ultrahanggal nyert morfológiai jelek együttes alkalmazásának hatásosságát a petefészek-daganatok korai felismerésében az 1990-es években bevezetett és értékelt UKTOCS prospektív randomizált vizsgálat támasztotta alá, megállapítva, hogy a két módszer együttes alkalmazása lehetőséget teremt tünetmentes páciensekben a malignus folyamat korai felfedezésére [4–6]. E módszer alkalmazásával szűrt betegcsoportban a petefészekrákkal diagnosztizált

accordance with international literature. Even though the premenopausal and postmenopausal values are different, RMI and ROMA tests complement each other and are excellent for predicting the dignity of a tumor. With the help of these indices 61 cases of malignancy were detected, which means that we have to operate only 3 patients in order to detect 1 case of malignancy.

Krascsenits G, Balázs B, Dudnyikova A, Purcsi K, Orosz E, Pete I. Investigating the predictive value of RMI and ROMA indices in patients with ovarian tumors of uncertain dignity. Hungarian Oncology 60:320–327, 2016

Keywords: adnexal masses, ovarian cancer, risk evaluation, RMI, ROMA

betegek átlagos túlélése 72,9 hónap volt, míg a nem szűrt kontrollcsoportban a túlélés mindössze 41,8 hónapnak bizonyult [5]. Sajnos a CA-125 glikoprotein szintje nem emelkedett a petefészek-daganatok 20%-ában, illetve emelkedett lehet nem daganatos elváltozásokban is [7].

Nem régóta került látóterbe a human epididymal protein (HE4), melynek termeléséért a „WAP-type four disulfide core 2” (WFDC2) gén „up”-regulációja felelős [8, 9]. A gén overexpressziója mind a szerózus, mind az endometrioid típusú EOC-ben megfigyelhető [10]. Több tanulmány igazolta, hogy a HE4 protein meghatározása elősegíti a petefészek-daganatok korai felismerését, elsősorban a posztmenopauzás betegekben [11–16]. Több centrumban eredményesen alkalmazták a két tumormarkert együttesen a malignus petefészek-daganatok korai felismerésére, megalkotva a ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) pontrendszert, melynek széleskörű alkalmazását az FDA is engedélyezte [17–19]. Tekintve, hogy mindkét tumormarker hazánkban is elérhető, és interneten mind a Jacobs-score (RMI), mind a ROMA-score kiszámítása elvégezhető, az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályának korai adnexelváltozás miatt operált beteganyagában megvizsgáltuk a két algoritmus működését, hatékonyságukat a korai rosszindulatú folyamatok felismerésében.

BETEGEK

A tanulmányunkba az Országos Onkológiai Intézet nőgyógyászati osztályán kezelt 162 olyan beteget vontunk be, akiknél klinikai vizsgálattal bizonytalan dignitású adnexképletet találtunk. Annak érdekében, hogy az RMI-, illetve a ROMA-teszt működését értékelni tudjuk, minden betegben az adnexképlet felfedezésével egyidejűleg, a kivizsgálás részeként HE4- és CA-125-meghatározást, ultrahangos vizsgálatot végeztünk.

Vizsgáltuk a betegek menopauzális státuszát, és a kapott értékek alapján végeztük az RMI-, illetve a ROMA-érték kiszámítását. Minden kivizsgált beteg műtetre került, és az érintett adnexképletet eltávolítottuk. A műtét típusát az intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálat eredménye határozta meg. Az RMI és ROMA hatékonyságának vizsgálatához az intraoperatív fagyasztásra küldött műteti preparátumból készült végleges szövettani vizsgálatok eredményeit használtuk.

MÓDSZEREK

RMI (Risk of Malignancy Index)

A vizsgált betegeinkben a Jacob és mtsai által kidolgozott, három tényezőn alapuló RMI-indexet használtuk, mely 1990 óta van alkalmazásban. A módszer figyelembe veszi a páciens menopauzális státuszát (A), az adnexképletről készült ultrahangos leletet, melyeket Jacobs ajánlása alapján egy kódszámmal láttunk el (B) és a CA-125-értéket (C). A menopauzális státusz értékelése esetén (A) az alábbi számértékeket alkalmaztuk: premenopauza: 1 pont, posztmenopauza: 3 pont. A vizsgált ultrahangjeleket (B) és a hozzájuk tartozó kódértékeket az 1. táblázatban szemléltetjük. A CA-125-értékek (C) a mért szérumszintek abszolút értékei voltak. Az RMI-t a három érték szorzataként (A×B×C) kaptuk. A határérték (cut-off) 200 pont. A 200 pont feletti RMI-érték esetében a petefészek rosszindulatú elváltozására van gyanú. Megjegyezzük, hogy amennyiben a felsorolt UH-leletek egyike sem fordul elő, tekintve, hogy ebben az esetben az UH-leletre adható pontszám „0”, az RMI értéke is „0” lesz, tehát az adott esetben a módszer nem releváns.

ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)

A ROMA-index kiszámítása – egy számítógépes algoritmus segítségével – három tényezőn alapul. Meghatározása a beteg vénás vérében mért CA-125- és HE4-szinten és a páciens menopauzális státuszán alapszik. A HE4 EIA-t az ARCHITECT CA-125 II-vel összekapcsolva alkalmaztuk. Először a prediktív indexet (PI) határozzuk meg, a menopauza előtti és utáni nőknél az alábbi (1) és (2) egyenlet alkalmazásával.

(1) Menopauza előtti nőknél a prediktív index (PI) = $-12,0 + 2,38 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0,0626 \times \text{LN}[\text{CA-125}]$



1. ÁBRA. Vegyes szerkezetű petefészek-daganat, többrekeszes cisztával és belső növedékekkel

(2) Menopauza utáni nőknél a prediktív index (PI) = $-8,9 + 1,4 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0,732 \times \text{LN}[\text{CA-125}]$

A ROMA-értéket (annak az esélyét, hogy a vizsgált kismencedei képlet milyen valószínűséggel jóindulatú vagy rosszindulatú) úgy kapjuk meg, hogy egy 3. egyenletbe behelyettesítjük a kapott PI-értéket.

(3) ROMA-érték (%) = $\frac{\exp(\text{PI})}{[1 + \exp(\text{PI})]} \times 100$

Az anyagunkban vizsgált adnexképletek dignitásának meghatározásához az alábbi ROMA-határértékeket alkalmaztuk:

Menopauza előtti nők (premenopauza):

- ROMA-érték $\geq 11,4\%$: magas valószínűség a hámeredetű petefészekrák jelenlétére
- ROMA-érték $< 11,4\%$: alacsony valószínűség a hámeredetű petefészekrák jelenlétére

Menopauza utáni nők (posztmenopauza):

- ROMA-érték $\geq 29,9\%$: magas valószínűség a hámeredetű petefészekrák jelenlétére
- ROMA-érték $< 29,9\%$: alacsony valószínűség a hámeredetű petefészekrák jelenlétére

A HE4 (Human Epididymal Protein) meghatározása

A HE4 egy szérumból meghatározható protein. Felfedezése Kirchoff nevéhez fűződik (8, 20–22). Élettani körülmények között a légzőszervi és a nemi szervi (köztük a petefészek) szövetekben alacsony szinten van jelen. Ezzel szemben a HE4 szintjét meghatározó gén overexpressziója mind a szerózis, mind az endometrioid típusú EOC-ben megfigyelhető (10). Több tanulmány igazolta, hogy a HE4 protein meghatározása elősegíti a petefészek-daganatok korai felismerését, elsősorban a posztmenopauzás betegeknél (11–14, 23). A HE4 protein, mint tumormarker alkalmazását az FDA (Food and Drug Administration, USA) 2008-ban engedélyezte. A beteganyag vizsgálatára során alkalmazott,

1. TÁBLÁZAT. Az RMI kiszámításához használt ultrahangos jelek és pontértékeik

Ultrahang pontozásos rendszer értékelési tényezői:
• Többrekeszes ciszta (komplex ciszta) [1. ábra]
• Belső növedék (szolid terület) [1. ábra]
• Kétoldali rendellenes elváltozás
• Ascitesz
• Áttétképződés
A pontrendszer felépítése:
• Nincs elváltozás: 0 pont
• Egy elváltozás látható: 1 pont
• Egynél több elváltozás látható: 3 pont

2. TÁBLÁZAT. A HE4 életkor-specifikus laboratóriumi határértékei

ÉLETKOR (ÉV)	REFERENCIAÉRTÉK (PMOL/L)
40 alatt	0, 60,5
40–49	0, 76,2
50–59	0, 74,3
60–69	0, 82,9
70 fölött	0, 104

életkorra lebontott referenciaértékeket pmol/l-ben a 2. táblázatban adtuk meg. A meghatározást ECLIA elektrokemilumineszcens immunoassay módszerrel (szendvics elv) és MODULAR E170 készülékkel (Gyártó: Roche Magyarország Kft.) felhasználásával végeztük.

A CA-125 meghatározása

A CA-125 glikoprotein (tumorantigén) a leggyakrabban alkalmazott biomarker petefészek-daganatokban. Több évtizedes szerepe van az adnextumorok kivizsgálásában (24). Tekintve, hogy az előrehaladott petefészek-daganatos betegek 90%-ának vérmintáiban a CA-125-szint emelkedett, jól alkalmazható a petefészek-daganatokra utaló jelek megjelenése után annak eldöntésére, hogy a betegség jelen van-e (25). Ezért 2011-ben az NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) javasolta, hogy azon betegeknél, akiknek a tünetei háttérben petefészek-daganat állhat, végezzük el a CA-125 meghatározását (26). Az ajánlás nagyban hozzájárul a petefészek-daganatos esetek korai felismeréséhez. Azon betegeknél, akiknél a CA-125 értéke emelkedett, ultrahangos vizsgálat elvégzését javasolják. A módszer alkalmazásakor figyelembe kell venni, hogy számos nem daganatos elváltozásban (endometriózis, kismencedei gyulladásos betegségek, májzsugor, terhesség, menstruáció, mióma, hasnyálmirigy-gyulladás), vagy más daganatok esetén (emlő-, hasnyálmirigy-, tüdő-, gyomor-bél rendszeri daganatok) is emelkedett lehet a szintje (27). A mért eredményeket U/ml-ben adjuk meg. A normálértékek laboratóriumonként változhatnak, általánosságban a 35 U/ml értéket tekintjük küszöbértéknek. E felett kóros értékekről beszélünk. Anyagunkban a CA-125-értékek meghatározásához a LIAISON® (DiaSorin) készüléket, illetve a kétoldalas immunoluminometrikus immunoassay elvet alkalmaztuk (szendvics elv).

Statisztikai analízis

A végleges szövettani leletek alapján vizsgáltuk mindkét módszer predikciós értékét, a szenzitivitást, specificitást, valamint a negatív és pozitív predikciós értéket. A szenzitivitás azt mutatja meg, hogy amennyiben a betegség jelen van, a teszt a betegséget milyen százalékban fedezi fel. A specificitás arra ad feleletet, hogy ha a szűrt populációban a betegség

nincs jelen, akkor ezt a teszt milyen arányban tudja igazolni. A pozitív predikciós érték arra ad feleletet, hogy ha a teszt egy adott esetben pozitív, a beteg milyen valószínűséggel beteg. A negatív predikciós érték pedig ennek az ellenkezőjét mutatja meg, vagyis ha a teszt negatív, akkor a vizsgált személy milyen valószínűséggel egészséges.

EREDMÉNYEK

A vizsgálatba 162 beteget vontunk be. A betegek átlagéletkora 55 év volt. Menopauzális státuszuk alapján 60 beteg volt premenopauzában, 102 pedig posztmenopauzában. Az elvégzett HE4-vizsgálatok átlagértékét 131 pmol/l-nek, a CA-125 tumormarker átlagértékét 101 U/ml-nek találtuk.

A fenti két kiválasztott tumormarker és az UH-vizsgálatokkal kapott paraméterek alapján a 162 beteg közül az RMI 97 low-risk (LR) elváltozást, 65 esetben pedig high-risk (HR) elváltozást prognosztizált. A betegek menopauzális státusza alapján az RMI a premenopauzális betegek közül 45 esetben LR, 15 esetben HR, a posztmenopauzális betegek közül 52 esetben LR, 50 esetben HR folyamat lehetőségére utalt.

A ROMA a 162 beteg közül 80 esetben LR, míg 82 beteg esetében HR értéket mutatott. A betegek menopauzális státusza alapján a premenopauzális betegek közül 36 esetben LR, 24 esetben pedig HR elváltozást, míg a posztmenopauzális csoportban 44 LR és 58 HR elváltozást prognosztizált.

A végleges szövettani feldolgozás alapján anyagunkban 101 jóindulatú elváltozást találtunk (14 endometriózis, 13 teratóma, 74 egyéb), míg 61 esetben rosszindulatú folyamat igazolódott (11 borderline ováriumtumor, 50 invazív petefészek-daganat). Az adatokat részletesen a 3. táblázatban mutatjuk.

Az RMI-vel benignusnak (LR) véleményezett 97 eset közül a végleges szövettani vizsgálattal 86 elváltozás (88,7%) benignus, 4 (4,1%) borderline, 7 (7,2%) pedig malignus petefészek-folyamatnak bizonyult. A 65 malignusnak (HR) véleményezett csoportban 43 (66,2%) malignus invazív folyamatot, 7 (10,8%) borderline tumort és 15 (23,1%) negatív esetet találtunk.

A ROMA-vizsgálattal benignusnak (LR) véleményezett 80 eset közül a végleges szövettannal 73 eset (91,2%) valóban benignusnak bizonyult, míg két esetben (2,5%) a szövettan borderline daganatot igazolt és 5 beteg (6,2%) esetében az elváltozás invazív malignus folyamatnak bizonyult. A 82 malignusnak (HR) véleményezett elváltozás közül 45 (54,9%) volt invazív daganatos elváltozás, 9 folyamat (10,9%) borderline tumor lett, 28 betegnél pedig nem igazolódott a malignitás (34,1%) (4. táblázat).

Posztmenopauzában az RMI által LR-nek véleményezett 52 beteg közül a szövettan alapján 48 esetben (92,3%) valóban jóindulatú elváltozást találtunk, 4 esetben pedig (7,6%) a folyamat rosszindulatú volt. A HR csoportban 40 eset bizonyult malignusnak (80,0%), míg 10 esetben (20%) a szövettan nem igazolt malignus folyamatot. A ROMA ugyanezen betegcsoportban a benignus esetek 95,3%-át, a malignus eseteknek

pedig a 71,7%-át ítélte meg helyesen (5. táblázat). A premenopauzás betegcsoportban az RMI a benignus esetek 84,4%-át (38 eset), a malignus eseteknek pedig a 66,7%-át (10 eset) találta el. A ROMA ugyanezen betegcsoportban a benignus

esetek 86,4%-át, a malignus eseteknek pedig a 42,2%-át prognosztizálta helyesen (5. táblázat).

A 162 szövettanilag vizsgált eset közül 14 betegben a végleges szövettani vizsgálat endometriózist igazolt. Eb-

ben a betegcsoportban a ROMA és az RMI a 14 eset közül 4-et (28,6%) malignusnak vélemé-nyezett, míg a fennmaradó 10 esetről mindkét vizsgáló módszer azt állította, hogy a folyamat benignus. A szövettani vizsgálatok 11 esetben igazoltak borderline folyama-tot. Ez utóbbi eseteket az RMI 63%-ban (7 eset), míg a ROMA 81,8%-ban (9 eset) prognosztizálta helyesen.

A kapott eredmények alapján az RMI, illetve a ROMA szenzitivitását, specificitását, negatív és pozitív prediktív értékeit a teljes anyagban, valamint poszt- és premenopauzára bontva a 6. táblázatban mutatjuk részletesen.

MEGBESZÉLÉS

A petefészek rosszindulatú daganatainak várható öt éves túlélése 45%. Ez elsősorban a betegségekre specifikus korai tünetek hiányával magyarázható. Korai, FIGO I–II stádiumban a túlélés 80–90% is lehet. Tehát amennyiben sikerülne a korai esetek számát gyarapítani, akkor a betegek túlélési esélye jelentősen nőne. Magyarországon a betegek 27,6%-a kerül korai stádiumban felismerésre. A nemzetközi és hazai tapasztalatok alapján a petefészek-daganatok populációsztű szűrése nem költségghatékony, ezért ilyen szűrést nem végzünk (28). Költségghatékony szűréshez olyan nem invazív vizsgáló módszerekre volna szükség, melyek magas szenzitivitással (kevés álpozitív eset), magas specificitással (kevés álnegatív eset) rendelkeznek, és alacsony költséggel kivitelez-

3. TÁBLÁZAT. Betegek

ADAT			ÉRTÉK (CA-125 1000)	MÉRTÉK- EGYSÉG
Esetszám			162	db
Életkor	átlagérték		55	év
	premenopauza	60	37	év
	posztmenopauza	102	66	év
CA-125	átlagérték		101	U/ml
HE4	átlagérték		131	pmol/L
RMI	összes (pre- és posztmenopauza)	LR	97	db
	összes (pre- és posztmenopauza)	HR	65	db
	premenopauza	LR	45	db
	premenopauza	HR	15	db
	posztmenopauza	LR	52	db
	posztmenopauza	HR	50	db
ROMA	összes (pre- és posztmenopauza)	LR	80	db
	összes (pre- és posztmenopauza)	HR	82	db
	premenopauza	LR	36	db
	premenopauza	HR	24	db
	posztmenopauza	LR	44	db
	posztmenopauza	HR	58	db
Szövettan	összes		162	db
	benignus összes		101	db
		endometriózis	14	db
		teratóma	13	db
		egyéb	74	db
	malignus összes		61	db
		borderline	11	db
		szerózus	26	db
		mucinózus	2	db
		endometrioid	4	db
		világossejtes	2	db
		egyéb*	16	db

*szarkóma, adenokarcinóma, átmeneti sejtes uroteliális karcinóma, granulózasejtes tumor, emlőkarcinóma metasztázisa

4. TÁBLÁZAT. Az RMI, illetve a ROMA felhasználásával diagnosztizált esetek aránya a végleges szövettani leletek alapján

TESZT-MÓDSZER		BENIGNUS	BORDER-LINE	MALIGNUS	ÖSSZES
RMI	benignus	86/88,6%	4/4,1%	7/7,2%	97/100%
	malignus	15/23,0%	7/10,8%	43/66,2%	65/100%
ROMA	benignus	73/91,2%	2/2,5%	5/6,2%	80/100%
	malignus	28/34,1%	9/10,9%	45/54,8%	82/100%

hetők. Petefészek esetén jelenleg ilyen módszer nem áll rendelkezésünkre. Így a nőgyógyászati rutinvizsgálaton megjelent betegeknél, vagy a rutin nőgyógyászati méhnyakszűrésen megjelent pácienseknél talált adnexképletek dignitásának megítélésére tudunk csak koncentrálni, biztosítva e beteganyagban a malignus elváltozások korai felismerését és a gyanús esetek centrumba juttatását a megfelelő ellátás érdekében [29, 30].

Az UH-vizsgálatok szerepét a malignus adnexképletek felismerésében először a „Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial”-ben vizsgálták [31, 32]. Az 1601, familiáris petefészekrák-szindrómával rendelkező beteg 3,8%-ában találtak egyik vagy mindkét adnexumban kóros elváltozást. Az elvégzett 61 laparotómia kapcsán 6 malignus és 55 benignus folyamatot távolítottak el. A benignus/malignus esetek arányát figyelembe véve, 9 beteget kellett megoperálni ahhoz, hogy egy malignus folyamatot felfedezzenek. Amennyiben az egyszerű morfológiai jeleket color Doppler vizsgálattal párosították, az arányok jelentősen javultak, már csak 2 műtétre volt szükség ahhoz, hogy egy malignus folyamatot felfedezzenek. Ezzel szemben, amikor az átlagpopulációban nézték meg, hogy a transzabdominális UH-vizsgálatok milyen hatékonysággal képesek a malignus folyamatokat előrejelezni, azt látták, hogy 50 műtétre volt szükség egy malignus elváltozás felfedezéséhez. Ez azt

bizonyítja, hogy egyrészt nagy tapasztalattal rendelkező kollégának kell az UH-vizsgálatokat végeznie [33], másrészt kiegészítő vizsgálo eljárásokra van szükség.

A CA-125- és az UH-vizsgálat együttes alkalmazásának hatékonyságát nagy beteganyagban Jacob és mtsai az UKCTOCS tanulmányban vizsgálták. A szerzők által ajánlott 200-as cut-off értéket alapul véve, a módszert alkalmazó közlemények 71–88%-os szenzitivitásról, illetve 74–97%-os specificitásról számoltak be. Tekintve, hogy a tanulmányból az is kiderült, hogy e módszer alkalmazásával szűrt betegcsoportban a petefészekrákkal diagnosztizált betegek átlagos túlélése 72,9 hónap volt, míg a nem szűrt kontrollcsoportban 41,8 hónap, a szerzők a módszert alkalmasnak találták arra, hogy kiválogassuk azon betegeket, akiket centrumba kell irányítani [34, 35].

Anyagunkban az RMI-vizsgálatok 97 esetben véleményeztek LR folyamatot, 65 esetben pedig HR elváltozást. A szövettani vizsgálat alapján az RMI teljes anyagra vonatkoztatott szenzitivitása 82,0%, specificitása 85,1% volt. A negatív prediktív értéket (NP) 88,7%-nak, a pozitív prediktív értéket (PP) pedig 76,9%-nak találtuk. A módszer hibájának egyik oka, hogy a CA-125 szenzitivitása petefészek-daganatokban nem 100% [7]. A HE4 bevonása a vizsgálati panelbe növeli a petefészek-daganatok felismerési arányát [11–14, 23]. Az így megalkotott ROMA-score hatékonyságát 12 intézetben összesen 531, kismencedei tumorról rendelkező betegen próbálták ki. E betegek között összesen 117 invazív, illetve borderline ováriumtumort sikerült azonosítani. Ennek alapján a módszer szenzitivitását 93%-nak, specificitását 75%-nak, a negatív prediktív értéket pedig 94%-nak találták [36, 37].

Anyagunkban a petefészek-daganat gyanúja miatt végzett műtétek előtti ROMA-vizsgálatok 80 betegben véleményeztek LR folyamatot, 82 esetről pedig azt állították, hogy az elváltozás HR. A végleges szövettani vizsgálati eredmények alapján a ROMA-index szenzitivitása 88,5%-nak, a specificitása pedig 72,3%-nak bizonyult. A módszer teljes anyagra vonatkoztatott NP értéke 91,3%, PP 65,9%.

5. TÁBLÁZAT. Az RMI, illetve a ROMA hatékonysága az adnexképletek megítélésében premenopauzában, illetve posztmenopauzában a végleges szövettani leletek alapján

TESZT		POSTMENOPAUAZA			PREMENOPAUAZA		
		BENIGNUS	MALIGNUS	ÖSSZES	BENIGNUS	MALIGNUS	ÖSSZES
RMI	benignus	48/92,3%	4/7,6%	52/51,0%	38/84,4%	7/15,6%	45/75,0%
	malignus	10/20,0%	40/80,0%	50/49,0%	5/33,3%	10/66,7%	15/25,0%
	RMI összes			102/100%			60/100%
ROMA	benignus	41/95,3%	2/4,7%	43/42,2%	32/86,4%	5/13,6%	37/61,7%
	malignus	17/28,8%	42/71,7%	59/57,8%	11/47,8%	12/42,2%	23/38,3%
	ROMA összes			102/100%			60/100%

6. TÁBLÁZAT. Az RMI, illetve ROMA predikciós módszerek hatékonysága a vizsgált beteganyagban

TESZTMÓDSZER	TELJES ANYAG	POSZTMENO- PAUZA	PREMENO- PAUZA
RMI			
Szenzitivitas (%)	82,0	90,9	58,8
Specificitas (%)	85,1	82,8	88,4
Pontosság/accuracy (%)	84,0	86,3	80,0
Pozitiv prediktiv érték (%)	76,9	80,0	66,7
Negativ prediktiv érték (%)	88,7	92,3	84,4
ROMA			
Szenzitivitas (%)	88,5	95,5	70,6
Specificitas (%)	72,3	60,7	74,4
Pontosság (%)	78,4	81,4	73,3
Pozitiv prediktiv érték (%)	65,9	71,2	52,2
Negativ prediktiv érték (%)	91,3	95,3	86,5

Az RMI és a ROMA hatékonyságát a betegek menopauzális státusza alapján vizsgálva azt találtuk, hogy posztmenopauzában mindkét vizsgálómódszer a benignus folyamatokat jó hatásfokkal prognosztizálta (RMI: 92%, ROMA: 95,3%), míg a malignus folyamatokat 80,0, illetve 71,7%-ban találták el (5. táblázat). A premenopauzás betegcsoportban a daganatos betegek közül az RMI a benignus folyamatok 84,4%-át, a malignus folyamatoknak 66,7%-át találta el, míg a ROMA a benignus esetek 86,4%-át, a malignus eseteknek pedig csak 42,2%-át diagnosztizálta helyesen.

IRODALOM

- Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol* 119:7–17, 2010
- Bast RC Jr, Skates S, Lokshin A, et al. Differential diagnosis of a pelvic mass. Improved algorithms and novel biomarkers. *Int J Gynecol Oncol* 22:S5–S8, 2012
- Kim K, Hernlund E, Hernadi Z, et al. Treatment patterns, health care utilization, and costs of ovarian cancer in Central and Eastern Europe using a Delphi panel based on a retrospective chart review. *Int J Gynecol Cancer* 23:823–832, 2013
- van Nagell JR Jr, DePriest PD, Reedy MB, et al. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 77:350–356, 2000
- Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 353:1207–1210, 1999
- Sato S, Yokoyama Y, Sakamoto T, et al. Usefulness of mass screening for ovarian carcinoma using transvaginal ultrasonography. *Cancer* 89:582–588, 2000
- Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, et al. Potential markers that complement expression of CA-125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 99:267–277, 2005
- Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 63:3695–3700, 2003
- Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 65:2162–2169, 2005
- Devan SM, Pailoor J, Sthaneshwar P, et al. Pattern of tissue expression of CA-125 and HE4 in primary epithelial ovarian tumours and correlation with serum CA-125 levels. *Asian Pac J Cancer Prev* 14:4545–4548, 2013
- Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 108:402–408, 2008
- Lu RQ, Guo L, Shen YH. The roles of human epididymis protein 4 in patients with ovarian cancer. *China Oncol* 20:585–590, 2010
- Park Y, Kim Y, Lee EY. Reference ranges for HE4 and CA-125 in a large Asian population by automated assays and diagnostic performances for ovarian cancer. *Int J Cancer* 130:1136–1144, 2012
- Speeckaert MM, Speeckaert R, Delanghe JR. Human epididymis protein 4 in cancer diagnostics: a promising and reliable tumor marker. *Adv Clin Chem* 59:1–21, 2013
- Langmár Z, Németh M, Vleskó G, et al. HE4 – a novel promising serum marker in the diagnosis of ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 32:605–610, 2011

ÖSSZEFOGLALÁS

A vizsgálati eredmények alapján az RMI teljes anyagra vonatkozó szenzitivitása 82,0%, specificitása 85,1%, míg a ROMA esetében ugyanezen értékek 88,5%-nak és 72,3%-nak bizonyultak. Posztmenopauzában az értékek emelkedtek. Az RMI szenzitivitása 90,9%-ra nőtt, specificitása 82,8% lett. ROMA esetében a szenzitivitas 95,5%-ra nőtt, míg a specificitas 60,7% lett. Premenopauzában az RMI szenzitivitas jelentősen csökkent (58,8%), míg a specificitas nőtt (88,4%). ROMA esetében premenopauzában a szenzitivitas csökkenése szintén megfigyelhető, de a kapott érték lényegesen magasabb, mint az RMI esetében (70,6% vs. 58,8%), a specificitas viszont 14%-kal lett alacsonyabb, mint amit az RMI esetében mértünk (74,4% vs. 88,4%).

Anyagunkban a klinikai vizsgálattal malignus adnexeplet dignitásának megítélésére használt RMI, illetve ROMA predikciós vizsgálatok jól teljesítettek. A kapott szenzitivitas és specificitas értékek jól megfeleltek a nemzetközi adatoknak. Bár a két módszer teljesítménye különbözik pre-, illetve posztmenopauzában, együttes alkalmazással jól kiegészítik egymást, melynek eredményeként a vizsgálatba bevont betegek között 61 malignus folyamatot sikerült azonosítani, ami azt jelenti, hogy csak 3 beteget kellett megoperálni ahhoz, hogy egy malignus folyamat felismerésre kerüljön. Ez pedig a nemzetközi tapasztalatokkal összehasonlítva is kitűnő eredmény, különösen, ha figyelembe vesszük, hogy ezen esetek között 11 borderline daganat is előfordult. Ezért hazai gyakorlatban javasoljuk a módszer széleskörű alkalmazását, egyben az e módszerekkel feltételezett malignus adnexeplettel rendelkező betegek centrumba irányítását. Leszögezhetjük azt is, hogy a HE4-vizsgálat hozzáadása a panelhez növeli a petefészek-daganatok felismerési arányát elsősorban a posztmenopauzás csoportban [11–14, 23].

16. Endrodi B, Krasznai Z, Maka E, et al. The additive value of HE4 novel tumor marker to the IOTA simple rules in the management of ovarian masses. *Proc Ultrasound Obstet Gynecol* 42(S1):P28, 2013
17. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA-125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 112:40–46, 2009
18. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 203:e221–226, 2010
19. Ruggeri G, Bandiera E, Zanotti L, et al. HE4 and epithelial ovarian cancer: comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm. *Clin Chim Acta* 412:1447–1453, 2011
20. Kirchhoff C, Osterhoff C, Habben I, et al. Cloning and analysis of mRNAs expressed specifically in the human epididymis. *Int J Androl* 13:155–167, 1990
21. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 45:350–357, 1991
22. Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 3:86–95, 1998
23. Chen WT, Gao X, Han XD, et al. HE4 as a serum biomarker for ROMA prediction and prognosis of epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 15:101–105, 2014
24. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 4:1–12, 1989
25. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 9:69, 2010
26. Women should be offered a blood test for ovarian cancer. NICE guidance. United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011
27. Asher V, Hammond R, Duncan TJ. Pelvic mass associated with raised CA-125 for benign condition: a case report. *World J Surg Oncol* 8:28, 2010
28. Ferrini R. Screening asymptomatic women for ovarian cancer: American College of Preventive Medicine practice policy. *Am J Prev Med* 13:444–446, 1997
29. Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 98:172–180, 2006
30. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 106:589–598, 2006
31. Cramer DW, Bast RC Jr, Berg CD, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res* 4:365–374, 2011
32. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 54:e11–79, 2008
33. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:500–505, 2000
34. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol* 97:922–929, 1990
35. Bailey J, Taylor A, Naik R, et al. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases? *Int J Gynecol Cancer* 16(Suppl 1):30–34, 2006
36. Moore RG, Miller MC, Disilverto P, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 118:280–288, 2011
37. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, 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* 49:521–525, 2011

FELHÍVÁS

Kedves Kollegák, ezúton szeretnénk felhívni
figyelmüket, hogy a

XXXII. MOT Kongresszus

(A Magyar Onkológusok Társasága®
XXXII. Kongresszusa)

2017. november 16–18.

között, a debreceni Kölcsey Központban
kerül megrendezésre

