

P-HE4 på Cobas Pro (NPU27710)

Bakgrund, indikation och tolkning

Human Epididymus Protein 4, HE4, är ett protein med en molekylvikt på ca 20-25 kD i sin glykosylerade form. Normalt uttrycks proteinet i manliga reproduktionsvävnader, fr.a. distala epididymys, och i någon men mindre mån i andra vävnader, bl.a. luftvägarna. Proteinets uttrycks också i ett antal tumörcellslinjer utgående från ovarial-, kolon-, bröst-, lung- och njurcancer.

HE4 har nyligen introducerats som en ny markör för ovarialcancer och förhöjda halter av HE4 i blod ses vid icke-mucinös ovarialcancer (fr.a. serös- och endometroid- ovarialcancer).

Förhöjda halter av HE4 kan också ses vid några andra tumörsjukdomar, t.ex. endometriecancer och lungcancer, samt även vid vissa icke maligna sjukdomstillstånd fr.a. njursvikt.

HE4 visar högre sensitivitet och specificitet för ovarialcancer än CA 125 vid utredning av resistens i lilla bäckenet, men kombinationen av de 2 markörerna ger additivt värde. En algoritm baserad på HE4, CA 125 samt uppgift om patienten är pre- eller postmenopausal utnyttjas för beräkning av ett s.k. ROMA-värde (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), vilket indelar patienterna i låg- eller högriskgrupp för ovarialcancer [1-3].

- Premenopausala kvinnor

ROMA-värde $\geq 11,4$ % = hög risk för epitelial ovarialcancer
ROMA-värde $< 11,4$ % = låg risk för epitelial ovarialcancer

- Postmenopausala kvinnor

ROMA-värde $\geq 29,9$ % = hög risk för epitelial ovarialcancer
ROMA-värde $< 29,9$ % = låg risk för epitelial ovarialcancer

Enligt ROMA-värden var sensitiviteten för klassificering av patienter med epitelial ovarialcancer stadium 1-IV till högriskgruppen 84,3 % vid en specificitet på 75 %. Positiva och negativa prediktionsvärden var 64,9 och 90 % [1]

Utöver vid utredning av patienter med misstanke på ovarialcancer kan HE4 användas vid uppföljning efter behandling.

Analysprincip

Enstegs immunometrisk sandwich metod med ElectroChemiLuminiscenceImmunoassay (ECLI) detektionsteknik baserad på Rutenium (Ru) derivat.

Metodbeskrivning

P-HE4 på Cobas Pro (NPU27710)Gäller för
Klinisk kemi

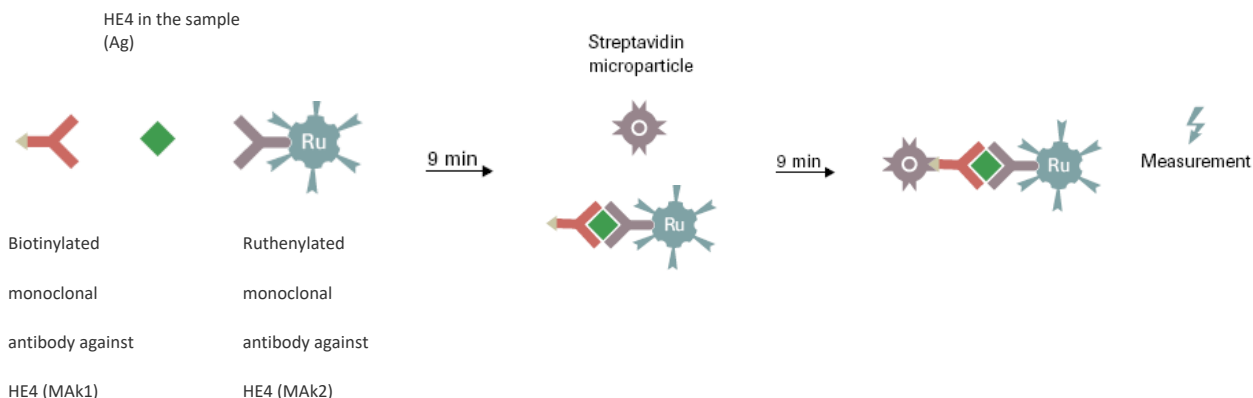
LU

HE4 i provet (antigen–Ag), mus monoklonala anti-HE4-antikroppar konjugerade med biotin (konjugat, Biotin-MAk1) och mus monoklonala anti-HE4-antikroppar märkta med Ru (MAk2–Ru) bildar en sandwich komplex (Biotin-MAk1---Ag---MAk2–Ru).

Efter inkubation tillsätts paramagnetiska partiklar klädda med Streptavidin.

Sandwich komplexet binder till paramagnetiska partiklar (fast fas) genom Biotin-Streptavidin interaktion varvid bildas en formation Streptavidin---Biotin-MAk1---Ag---MAk2–Ru.

Antigen-antikroppskomplexet detekteras genom en elektrokemisk reaktion, vilken resulterar i emission av ljus (elektrokemiluminiscens), vars intensitet mäts. Ljusintensiteten är direkt proportionell mot HE4-koncentrationen i provet.

Test principle: one-step sandwich assay**Referensintervall**

Premenopaus: < 92 pmol/L [1]

Postmenopaus: < 121 pmol/L [1]

Metodkaraktistika**Interferenser och felkällor**

Hemolys (Hb<1,0 g/dL, H-index<1000), lipemi (Intralipid <2000 mg/dL, L-index<2000) ikterus (bilirubin <1130 µmol/L, I-index<66, vilket motsvarar I-index 40 på Atellica) eller biotin < 491 nmol/L påverkar ej analysen [1].

Prov bör ej tas på patienter som behandlas med höga biotindoser (>5 mg/dag) förrän >8 timmar efter senaste dos. Ingen interferens observerades från reumatoida faktorer vid en koncentration på upp till 1500 IU/ml. Ingen högdos-”hook”-effekt för HE4-koncentrationer upp till 40 000 pmol/L [1].

Mätområde

Mätområde 15 – 1500 pmol/L (upp till 30000 pmol/L efter manuell spädning 1:20) [1].

Metodbeskrivning

P-HE4 på Cobas Pro (NPU27710)Gäller för
Klinisk kemi

LU

Detektionsgräns

Detektionsgräns (LOD): 15 pmol/L.

Kvantifieringsgräns (LOQ): 20 pmol/L [1].

Mätosäkerhet

Utvärdering baseras på kontrollresultat (n=50/nivå) under inkörningsperioden av instrumentet januari och februari 2022.

| Nivå pmol/L | Imprecision (CV%) |
|----------------|----------------------|
| 48 | 1,4 |
| 351 | 1,2 |

Spårbarhet

Metoden är standardiserad mot HE4 EIA-metoden från Fujirebio Diagnostic, Inc. [1].

Ackreditering

Metoden är ackrediterad.

Referenser

1. Roche produktblad: HE 4 Cobas, REF 07027478 190, 2021-07, V 4.0
2. Nilsson-Ehle P, Berggren Söderlundh M, Theodorsson E, red. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin, 10:e uppl. 2018, sid 669
3. Hertlein L, Stieber P, Kirschenhofer et al. 2012, Clin Chem Lab Med, 50 (12), 2181-2188
4. Operator's Manual: cobas e800, Roche
5. Instrumenthandledning Cobas e800, aktuell version
6. Roche produktblad: ProCell M
7. Roche produktblad: CleanCell M
8. Roche produktblad: PreClean M
9. Roche produktblad Diluent MultiAssay