

# Zvýšená tvorba HE4 nádorovými tkanivami a význam jeho stanovenia u pacientov s malígnymi nádormi

MUDr. Jaroslav Weissensteiner<sup>1</sup>, doc. Mgr. Eva Babušíková, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddelenie nukleárnej medicíny, Nemocnica Poprad, a. s., Poprad

<sup>2</sup>Ústav lekárskej biochémie, JLF UK, Martin

Dôležitú úlohu pri diagnostike akéhokoľvek ochorenia, a obzvlášť nádorových chorôb, zohráva biochemický marker, ktorý sa môže využiť na detekciu zmien v organizme, sledovanie priebehu ochorenia a liečby pacienta. V súčasnosti rastie záujem o štúdium biochemických vlastností a klinický význam nádorového markera – ľudský epididymálny proteín 4 (HE4, human epididymal protein 4) v normálnych tkanivách a v tkanivách pacientov s malígnymi nádormi. Objasnenie metabolizmu a funkcie HE4 tak v zdravom tkanive, ako aj v malígnych nádoroch a ich sekundárnych ložiskách – metastázach, by mohlo prehĺbiť význam a využitie tohto onkologického markera nielen u pacientok s karcinómom ovária, ale aj u pacientov s inými malígnymi ochoreniami.

**Kľúčové slová:** ľudský epididymálny proteín 4, nádorový marker, nádorová expresia, sérová koncentrácia, malígne ochorenie.

## Increased production of HE4 by tumour tissues and its importance of measurement in patients with malignant tumours

The biochemical marker, which we can use for detection of changes in the organism, observation of the progress of disease and the treatment of the patient plays important role in the diagnosis of any disease and especially tumour diseases. Nowadays, it is increased interest for study of biochemical qualities and clinical importance of tumour marker – human epididymal protein 4 (HE4, human epididymal protein 4) in normal tissues and in tissues of patients with malignant tumours. The explanation of HE4 metabolism in the healthy organism, as well as in malignant tumours and in their secondary lesions – metastases can deepen of importance and use this oncological marker not only in female patients with ovarian cancer, but in patients with others malignant diseases in the future, too.

**Key words:** human epididymal protein 4, tumour marker, tumour expression, serum concentration, malignant disease.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(1): 36–37

## Úvod

Tkanivá malígnych nádorov sa vyznačujú produkciou rôznych látok, pričom mnohé z nich sú špecifické a charakteristické pre daný nádor. Takéto zlúčeniny sa môžu využiť ako nádorové markery. Patria k nim napríklad alfa-fetoproteín (AFP), beta-2-mikroglobulín, ľudský choriový gonadotropín (hCG), karcinómový antigén 15-3 (CA 15-3), karcinómový antigén 125 (CA 125), karbohydrátový antigén 19-9 (CA 19-9), kalcitonín, karcinoembryonálny antigén (CEA), cytokeratínový fragment 21-1 (CYFRA 21-1), prostatický špecifický antigén (PSA), ľudský epididymálny proteín 4 (HE4). Ideálny nádorový marker by mal byť prítomný len v nádorovom tkanive, odiaľ môže preniknúť do krvi a iných telových tekutín, kde by bolo možné ho stanoviť. Determinovanie nádorových markerov možno v klinickej praxi využívať na diagnostiku, eventuálne diferenciálnu diagnostiku a potvrdenie malígneho ochorenia, na určenie prognózy, sledovanie účinnosti liečby a včasné zachytenie recidívy ochorenia.

## Charakteristika HE4 v normálnych tkanivách a jeho sérová koncentrácia

Jedným z využívaných nádorových markerov v klinickej praxi je ľudský epididymálny proteín 4

(HE4, human epididymal protein 4). Ľudský epididymálny proteín 4 je kódovaný génom srvátková kyslá 4-disulfidická jadrová doména 2 (*WFDC2*, whey acidic 4-disulphide core domain 2), ktorý sa nachádza na chromozóme 20q12-13.1 (1). Gén je členom rodiny bielkovín, ktoré obsahujú srvátkovú kyslú bielkovinovú doménu (WAP, whey acidic protein). Srvátkové kyslé bielkoviny boli identifikované ako zložky mlieka hľadavcov i cicavcov, dôležité regulátory v proliferácii cicavčích epitelálnych buniek a proteázové inhibitory. Ľudský epididymálny proteín 4 je glykozylovaná bielkovina (veľkosť 20 – 25 kDa) s podobnou štruktúrou, ako majú proteínázové inhibitory, pričom jej funkcia nie je presne známa. Predpokladá sa, že inhibuje trypsin a mohla by participovať na dozrievaní spermií (2). Táto bielkovina je produkovaná tkanivom nadsemenníkov. Prvýkrát HE4 identifikovali a opísali Kirchhoff et al. (3, 4). Zvýšená expresia génu sa zistila v epiteli respiračného a reprodukčného traktu (5). Zvýšená hladina HE4 bola pozorovaná v sére pacientok z karcinómov vaječníkov (6, 7). Senzitivita tohto markera bola u pacientok 67 – 76 % a špecificita 95 – 96 %. Bielkovina HE4 by mohla hrať úlohu v karcinogenéze a progresii nádorovej choroby.

V normálnych tkanivách bola zistená zvýšená expresia *WFDC2*, nízka expresia ako i neprítom-

nosť HE4 (tabuľka 1) (8, 9, 10, 11). V žľazovom epiteli respiračného traktu je HE4 prítomná v epiteli ústnej dutiny, vo vývodoch slinných žliaz, nazofaryngu a priedušnici (12), čo môže naznačovať úlohu HE4 pri ochrane respiračného traktu.

U zdravých jedincov hladina HE4 v sére signifikantne varíruje aj v závislosti od pohlavia a veku (13, 14). S vekom sa hladina HE4 v sére zvyšuje. U mužov je vo veku 18 rokov fyziologická hladina v porovnaní so ženami nižšia, vo veku 82 rokov je to naopak (15). Signifikantne zvýšená (vyššia o 29 %) sérová hladina HE4 je u fajčiarov v porovnaní s nefajčiarimi (16, 17). Vyššia hladina HE4 bola pozorovaná v sére u postmenopauzálnych žien v porovnaní so ženami v premenopauze (18). Anastasi et al. (19) opísali nižšiu koncentráciu HE4 vo folikulárnej fáze v porovnaní s ovulačnou fázou v skupine 40 mladých zdravých žien (vek  $30,8 \pm 1,2$  rokov). Štatisticky významný rozdiel medzi koncentráciou HE4 v rôznych fázach menštruačného cyklu v zmiešanej skupine 180 žien (126 žien s endometriózou a 54 zdravých žien) Hallamaa et al. (20) však nezistili. U pacientov s obličkovým zlyhaním je signifikantne zvýšená sérová koncentrácia HE4 a koreluje so zvýšenou sérovou hladinou kreatinínu (21, 22).

**Tabuľka 1.** Prítomnosť ľudského epididymálneho proteínu 4 v organizme

Lokalizácia	Expresia génu WFDC2 a koncentrácia HE4
žľazový epitel pohlavných orgánov	zvýšená
epitelové bunky kanálikov nadsemenníkov a semenovodov	zvýšená
vajíčkovody, endometrium, žľazy krčka maternice	zvýšená
prostata	nízka
Bartholiniho žľazy	nízka
distálne tubuly obličiek	nízka
adenohypofýza	nízka
štítna žľaza	nízka
slzné žľazy	nízka
potné žľazy	nízka
prsník	rôzna
kôra a dreň nadobličky	nie je
obličky, močovody, močový mechúr, močová rúra	nie je
vaječníky, myometrium, vulva	nie je
stróma semenníkov	nie je
gastrointestinálny trakt	nie je
kostná dreň	nie je
lymfatické uzliny	nie je
slezina	nie je
týmus	nie je
pohybový aparát	nie je
chrupavka	nie je
synoviálna výstelka	nie je
tukové tkanivo	nie je
kostrový sval	nie je
nervové tkanivo	nie je
koža	nie je
aorta	nie je
cievy	nie je

Vysvetlivky: WFDC2 – gén srvátková kyslá 4-disulfidická jadrová doména 2 (whey acidic 4-disulphide core domain 2), HE4 – ľudský epididymálny proteín 4 (human epididymal protein 4)

Z benígnych nádorov sa zistila expresia WFDC2 pri benígnych nádoroch ovária, mucinózných cystadenómoch, pri cystách vaječníkov a ovariálnej endometrióze, naopak, pri serózných cystadenómoch bola expresia WFDC2 nízka. Expresia WFDC2 bola zistená aj pri preneoplastickej metaplázii pažeráka, žalúdka, čreva, pankreasu, pri Barrettovom pažeráku a v epiteli žalúdka s prítomnou infekciou *Helicobacter pylori* (23).

### Expresia WFDC2 a sérová koncentrácia HE4 pri malígnych nádorových chorobách

Z malígnych nádorových chorôb bola zvýšená expresia WFDC2 pri epiteliálnom adenokarcinóme ovária serózneho typu a karcinóme endometria (24, 25). Zvýšená expresia WFDC2 bola pozorovaná v rôznych malígnych nádoroch slinných žliaz. Pri karcinóme pľúc sa zvýšená expresia WFDC2 zis-

**Tabuľka 2.** Interpretácia indexu rizika ovariálnej malignity (upravené podľa Moore et al., 2008; Moore et al., 2009)

Obdobie	Hodnota ROMA indexu
Premenopauzálna ženy	< 11,4 % (nízke riziko nájdenia epiteliálneho karcinómu ovária)
	≥ 11,4 % (vysoké riziko nájdenia epiteliálneho karcinómu ovária)
Postmenopauzálna ženy	< 29,9 % (nízke riziko nájdenia epiteliálneho karcinómu ovária)
	≥ 29,9 % (vysoké riziko nájdenia epiteliálneho karcinómu ovária)

Vysvetlivky: ROMA – riziko ovariálnej malignity

tila najmä pri malobunkovom, epidermoidnom, veľkobunkovom karcinóme a pri adenokarcinóme pľúc (26, 27). Galgano et al. (28) opisali zvýšenú expresiu WFDC2 u 28 pacientov z celkového počtu 47 pacientov s mezoteliómom. Zistovala sa aj expresia WFDC2 pri karcinóme prsníka a mierny nárast bol prítomný pri dukálnych karcinómoch prsníka (29). V gastrointestinálnom trakte je zvýšená expresia HE4 pri karcinóme žalúdka, pankreasu, zriedkavejšie pri karcinóme hrubého čreva a hepatocelulárnom karcinóme (30). Signifikantné zvýšenie sérovej hladiny HE4 sa zistilo u pacientok s epiteliálnym karcinómom ovária, karcinómom endometria, adenokarcinómom pľúc a karcinómom z prechodných buniek (31, 32). Escudero et al. (33) zistili signifikantne vyššiu sérovú koncentráciu HE4 u pacientov s metastázami v pečeni pri karcinóme iného origa. Nízka expresia WFDC2 bola pri svetlobunkovom, papilárnom a chromofóbnom karcinóme obličky. Pri adenokarcinóme prostaty u mužov sa gén neexprimuje. Rovnako sa expresia WFDC2 nezistila pri karcinómoch kože a nebola pozorovaná ani pri mucinóznom type karcinómu ovária, neepiteliálnom karcinóme a pri germinatívnych nádoroch (dysgerminóm) (34, 35).

Senzitivita HE4 je porovnateľná s karcinómovým antigénom 125 (CA 125). Súčasné vyšetrenie HE4 a CA 125 má vyššiu koreláciu s klinickým stavom ako vyšetrenie jedného markera. Senzitivita aj špecificita sa zvyšujú vyšetrením oboch markerov, a môže to pomôcť diferenciacii medzi benígnymi gynekologickými ochoreniami a epiteliálnym karcinómom ovária (36, 37, 38, 39, 40). Súčasným vyšetrením CA 125 a HE4 možno dosiahnuť senzitivitu až 95 %. Pomocou indexu rizika ovariálnej malignity (ROMA, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) sa v premenopauzálnnej skupine stanovuje 76 % epiteliálnych karcinómov ovária ako vysoké riziko a 75 % benígnych lézií ako nízke riziko. V postmenopauzálnnej skupine 94 % epiteliálnych karcinómov ovária ako vysoké riziko a 75 % všetkých benígnych ochorení ako nízke riziko. Ak je súčasne vyšetrené aj CA 125, je možné vypočítať riziko peroperačného nálezu epiteliálneho karcinómu ovária, ktoré sa udáva v % (tabuľka 2). Index ROMA zodpovedá pravdepodobnosti v % malígneho nálezu u pacientky so zachytenou abnormalitou v oblasti vaječníkov pomocou zobrazovacej metódy a zaradenia do skupiny s nízkym či vysokým rizikom ovariálneho karcinómu.

Stanovenie hodnôt HE4 možno využiť na sledovanie priebehu ochorenia, hodnotenie progresie a sledovanie účinnosti liečby u pacientok s epiteliálnym karcinómom ovária a na diferenciálnu diagnostiku tumoru ovária (suspektná malignita). Navyše jeho stanovenie je vhodné aj pri sledovaní pacientok s karcinómom endometria (41). Referenčné hodnoty u 95 % zdravých sú: premenopauzálna: ≤ 70 pmol/l, postmenopauzálna: ≤ 140 pmol/l (42, 43). Hladiny HE4 korelujú s klinickou odpoveďou na terapiu alebo s rekurenciou u žien, ktorým bol diagnostikovaný a CT potvrdený ovariálny karcinóm. Tento marker môže byť významný včasný indikátor rekurencie ochorenia (44). Zvýšené sérové hladiny HE4 sa zistili aj u pacientov s karcinómom pľúc a hladina HE4 v sére môže stúpať aj pri iných malígnych ochoreniach (45). Vysoké hladiny HE4 u pacientov po chemoterapii významne korelujú s horším prežítvaním po liečbe. Tieto nálezy naznačujú, že HE4 je potenciálny diagnostický a prognostický marker u pacientov s karcinómom pľúc (46). Predpokladá sa aj možná asociácia exprese HE4 s adhézou a motilitou nádorových buniek a s rastom nádoru (47).

### Záver

Ľudský epididymálny proteín 4 je sekrečná bielkovina detegovateľná v ľudskom sére a jeho hladina sa zvyšuje pri karcinóme ovária, čo má význam pre diagnózu, prognózu, sledovanie pacientky po operácii a u pacientky s tumoróznou masou v oblasti panvy. V ostatnom období nadobúda HE4 ako nádorový marker význam aj pri karcinóme endometria, prsníka, pľúc, mezotelióme. Ľudský epididymálny proteín 4 sa ukazuje dôležitým markerom aj v metaplastickom procese pankreasu a žalúdka. Pri stanovovaní a hodnotení sérových hladín HE4 je potrebné brať do úvahy vplyv veku, či ide o ženu v premenopauze alebo postmenopauze, či ide o fajčiara, a taktiež sa zamerať aj na funkciu obličiek, čo môže mať význam pre následnú interpretáciu výsledkov.

### Literatúra

- Clauss A, Lilja H, Lundwall A. A locus on human chromosome 20 contains several genes expressing protease inhibitor domains with homology to whey acidic protein. *Biochem J.* 2002;368(Pt 1):233–242.
- Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod.* 1998;3(2):86–95.

3. Kirchoff 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*. 1991;45(2):350–357.
4. Clauss A, Lilja H, Lundwall A. The evolution of a genetic locus encoding small serine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;333(2):383–389.
5. Bingle L, Cross SS, High AS, et al. WFDC2 (HE4): a potential role in the innate immunity of the oral cavity and respiratory tract and the development of adenocarcinomas of the lung. *Respir Res*. 2006;7:61.
6. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(13):3695–3700.
7. Moore RG, Hill EK, Horan T, et al. HE4 (WFDC2) gene overexpression promotes ovarian tumor growth. *Sci Rep*. 2014;4:3574.
8. 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*. 2005;65(6):2162–2169.
9. Georgakopoulos P, Mehmood S, Akalin A, et al. Immunohistochemical localization of HE4 in benign, borderline, and malignant lesions of the ovary. *Int J Gynecol Pathol*. 2012;31(6):517–523.
10. Nozaki K, Ogawa M, Williams JA, et al. A molecular signature of gastric metaplasia arising in response to acute parietal cell loss. *Gastroenterology*. 2008;134(2):511–522.
11. O'Neal RL, Nam KT, LaFleur BJ, et al. Human epididymis protein 4 is up-regulated in gastric and pancreatic adenocarcinomas. *Hum Pathol*. 2013;44(5):734–742.
12. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene*. 2002;21(17):2768–2773.
13. Hertlein L, Stieber P, Kirschenhofer A, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(12):2181–2188.
14. Mokhtar N, Thevarajah M, Ma N, et al. Human epididymis protein 4 reference intervals in a multiethnic asian women population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(12):6391–6395.
15. Bolstad N, Oijordsbakken M, Nustad K, et al. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol*. 2012;33(1):141–148.
16. Urban N, Thorpe J, Karlan BY, et al. Interpretation of single and serial measures of HE4 and CA 125 in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(11):2087–2094.
17. Nagy B, Bhattoa HP, Steiber Z, et al. Serum human epididymis protein 4 (HE4) as a tumor marker in men with lung cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(11):1639–1648.
18. Yang J, Sa M, Huang M, et al. The reference intervals for HE4, CA125 and ROMA in healthy female with electrochemoluminescence immunoassay. *Clin Biochem*. 2013;46(16–17):1705–1708.
19. Anastasi E, Granato T, Marchei GG, et al. Ovarian tumor marker HE4 is differently expressed during the phase of menstrual cycle in healthy young women. *Tumour Biol*. 2010;31(5):411–415.
20. Hallamaa M, Suvitie P, Huhtinen K, et al. Serum HE4 concentration is not dependent on menstrual cycle or hormonal treatment among endometriosis patients and healthy premenopausal women. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):667–672.
21. Park Y, Lee JH, Hong DJ, et al. Diagnostic performance of HE4 and CA 125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic disease. *Clin Biochem*. 2011;44(10–11):884–888.
22. Nagy B Jr, Krasznai ZT, Balla H, et al. Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(Pt 4):377–380.
23. Hofman VJ, Moreillon C, Brest PD, et al. Gene expression profiling in human gastric mucosa infected with *Helicobacter pylori*. *Mod Pathol*. 2007;20(9):974–989.
24. Huhtinen K, Suvitie P, Hiisa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer*. 2009;100(8):1315–1319.
25. Binotti E, Ragnoli M, Zanotti L, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2011;104(9):1418–1425.
26. Yamashita S, Tokushi K, Hashimoto T, et al. Prognostic significance of HE4 expression in pulmonary adenocarcinoma. *Tumour Biol*. 2011;32(2):265–271.
27. Garber ME, Troyanskaya OG, Schluens K, et al. Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(24):13784–13789.
28. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF, Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol*. 2006;19(6):847–853.
29. Kamei M, Yamashita S, Touishi K, et al. HE4 expression can be associated with lymph node metastases and disease-free survival in breast cancer. *Anticancer Res*. 2010;30(11):4779–4783.
30. Ryu B, Jones J, Blades NJ, et al. Relationships and differentially expressed genes among pancreatic cancers examined by large-scale serial analysis of gene expression. *Cancer Res*. 2002;62(3):819–826.
31. Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, et al. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *J Clin Lab Anal*. 2009;23(5):331–335.
32. Karlsen MA, Sandhu N, Hogdall C, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2012;127(2):379–383.
33. Escudero JM, Auge JM, Filella X, et al. 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(11):1534–1544.
34. Ross DT, Scherf U, Eisen MB, et al. Systematic variation in gene expression patterns in human cancer cell lines. *Nat Genet*. 2000;24(3):227–235.
35. Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, et al. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol*. 2006;7(2):167–174.
36. Giede KC, Kieser K, Dodge J, et al. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol*. 2005;99(2):447–461.
37. 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*. 2006;98(3):172–180.
38. Kumpulainen S, Kuoppala T, Leminen A, et al. Surgical treatment of ovarian cancer in different hospital categories—a prospective nation-wide study in Finland. *Eur J Cancer*. 2006;42(3):388–395.
39. Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, et al. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16 Suppl 1:11–17.
40. Fago-Olsen CL, Hogdall C, Kehlet H, et al. Centralized treatment of advanced stages of ovarian cancer improves survival: a nationwide Danish survey. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(3):273–279.
41. Li J, Chen H, Mariani A, et al. HE4 (WFDC2) Promotes Tumor Growth in Endometrial Cancer Cell Lines. *Int J Mol Sci*. 2013;14(3):6026–6043.
42. 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*. 2008;108(2):402–408.
43. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, 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(1):40–46.
44. Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2010;31(2):113–119.
45. Karlsen NS, Karlsen MA, Hogdall CK, et al. HE4 tissue expression and serum HE4 levels in healthy individuals and patients with benign or malignant tumours – a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Aug 2. pii: cebp.0447.2014.
46. Iwahori K, Suzuki H, Kishi Y, et al. Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer. *Tumour Biol*. 2012;33(4):1141–1149.
47. Lu R, Sun X, Xiao R, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;419(2):274–280.

---

**MUDr. Jaroslav Weissensteiner**

Oddelenie nukleárnej medicíny  
Nemocnica Poprad, a. s.  
Banická 803/28, 058 45 Poprad  
jaroslav.weissensteiner@gmail.com

---