

Biomarkery pri zhubných nádoroch ovárií: súčasný stav

MUDr. Dávid Martinický¹, RNDr. Milan Zvarík, PhD².

¹Oddelenie gynekologickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

²Katedra jadrovej fyziky a biofyziky, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Univerzita Komenského, Mlynská dolina – pavilón F1, Bratislava

V onkologickom výskume a v klinickej praxi môže byť analýza biomarkerov použitá nielen na identifikáciu prítomnosti nádoru, ale aj na stanovenie jeho štádia, typu a schopnosti odpovedať na terapiu. Biomarkery sú preto neoceniteľnými nástrojmi na detekciu a diagnostiku zhubných nádorov, prognózu pacientov a výber liečby. Nepriaznivá prognóza zhubných nádorov ovárií je dôsledkom chýbania spoľahlivých skriningových testov a nášho obmedzeného chápania mechanizmov chemorezistencie a relapsu. Cieľom tohto prehľadového článku je poskytnúť prehľad biomarkerov používaných v klinickej praxi pri zhubných nádoroch ovárií. Jediné dva biomarkery schválené FDA v USA na monitorovanie rekurencie alebo progresie ochorenia, ale nie na skrining, sú CA 125 a HE4. Na zlepšenie senzitivity a špecificity pre včasnú detekciu zhubných nádorov ovárií sú skúmané kombinácie biomarkerov. Prvým diagnostickým algoritmom, ktorý kombinuje viaceré biomarkery za účelom triedenia adnexálnych mäs, schváleným FDA v USA v septembri 2009, je OVA-1. Nedávne prerieky v proteomike a bioinformačných technológiách rozširujú naše pochopenie nádorovo špecifických biomarkerov. Takéto výskumy stanovujú nové a ešte užitočnejšie biomarkery na presnejšiu detekciu a manažment zhubných nádorov ovárií.

Kľúčové slová: biomarker, zhubný nádor, proteomika, senzitivita, špecificita.

Biomarkers in ovarian malignant tumors: state of the art

In oncologic research and clinical practice biomarker analysis cannot be used only to identify the presence of a tumor, but also to determine its stage, subtype and ability to respond to therapy. Biomarkers are therefore invaluable tools for detection and diagnosis of malignant tumors, prognosis of patients and choice of treatment. Unfavourable prognosis of ovarian malignant tumors is a result of absence of reliable screening tests and our limited understanding of mechanisms of chemoresistance and relapse. The purpose of this review article is to provide a review of biomarkers used in clinical practice in ovarian malignant tumors. The only two biomarkers approved by US FDA for monitoring of disease recurrence or progression, but not for screening, are CA 125 and HE4. Combinations of biomarkers are under investigation to improve the sensitivity and specificity for early detection of ovarian cancer. OVA-1 is the first diagnostic algorithm approved by US FDA in september 2009, that combines multiple biomarkers for the purpose of triaging adnexal masses. Recent breakthroughs in proteomics and bioinformatics technologies will broaden our understanding of tumor specific biomarkers. Such investigations will establish newer and even more useful biomarkers for more accurate detection and management of ovarian malignant tumors.

Key words: biomarker, malignant tumor, proteomics, sensitivity, specificity.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(3): 159–161

Úvod

Oficiálna definícia biomarkera podľa Národných inštitútov zdravia (National Institutes of Health, NIH) v USA je „charakteristika, ktorá je objektívne merná a vyhodnocovaná ako indikátor normálnych biologických procesov, patogénnych procesov alebo farmakologických odpovedí na terapeutickú intervenciu“ (1). V onkologickom výskume a v klinickej praxi môže byť analýza biomarkerov použitá nielen na identifikáciu prítomnosti nádoru, ale aj na stanovenie jeho štádia, typu a schopnosti odpovedať na terapiu. Biomarkery sú preto neoceniteľnými nástrojmi na detekciu a diagnostiku zhubných nádorov, prognózu pacientov a výber liečby.

Pred viac ako desaťročím bola oblasť biomarkerov spustená s veľkým entuziazmom, pretože hmotnostná spektrometria odhalila, že krv obsahuje bohatý archív potenciálnych biomarkerov. Odvtedy je oblasť odhaľovania

Tabuľka 1. Prelomenie bariér na odhaľovanie biomarkerov

Bariéra pre pokrok v oblasti nádorových biomarkerov	Vynárajúce sa úspešné stratégie na prelomenie bariéry
1. neschopnosť mechanisticky spojiť krvný biomarker so samotným nádorom	a) odhalenie biomarkera naprieč radom experimentálnych animálnych modelov nádorov, b) mechanistický dôkaz úlohy v tumorigenéze alebo zmeny po terapii, c) validácia toho istého biomarkera s použitím ľudských vzoriek.
2. nevhodná manipulácia a sledovanie vzoriek; neadekvátna fixácia tkaniva a uchovávanie vzoriek telesných tekutín, ktoré vytvárajú zaujatost, falošnú pozitivitu a falošnú negativitu	a) konzervačné technológie na odber vzoriek tkanív a telesných tekutín, b) jednotné protokoly na odber tkanív a telesných tekutín, c) molekulárne ukazovatele na overenie zachovania biologickej vzorky.
3. chýbanie nezávislej zaslepenej klinickej validácie s vhodnými kontrolami pre špecificitu a nenádorové ochorenia	Zahrnutie nezávislých, epidemiologicky prípustných a zodpovedajúcich kontrol so zápalovými ochoreniami, infekčnými ochoreniami a benignými nádormi.
4. nízka analytická senzitivita detekčných systémov založených na hmotnostnej spektrometrii, ktorá bráni detekcii/identifikácii a meraniu biomarkerov s nízkou koncentráciou (< ng/ml) vylučovaných zhubnými nádormi vo včasných štádiách	Metódy založené na nanotechnológiách na zachyt a uchovanie biomarkerov a vylúčenie neželaných proteínov s vysokou koncentráciou, ako je albumín, môže zvýšiť senzitivitu hmotnostnej spektrometrie 1 000-násobne.

biomarkerov založených na proteínoch obmedzovaná štyrmi hlavnými vzájomne súvisiacimi a všetko zahŕňajúcimi bariérami (tabuľka 1) (2).

Zhubné nádory ovárií sú najletálnejšia gynekologická malignita. V roku 2012 bola odhadovaná incidencia, mortalita a 5-ročná prevalencia zhubných nádorov ovárií u žien vo svete 238 719, 151 905 a 586 624 (3). Na Slovensku boli v roku 2008 zhubné nádory ovárií diagnostikované u 509 žien a 276 žien na ochorenie zomrelo (4). Ich nepriaznivá prognóza je dôsledkom chýbania spoľahlivých skriningových testov a nášho obmedzeného chápania mechanizmov chemorezistencie a relapsu. Približne tri štvrtiny prípadov zhubných nádorov ovárií sa prezentuje v pokročilom štádiu (štádiá III a IV), kde je OS 18 – 34 % v porovnaní so 66 – 89 % vo včasnom štádiu (štádiá I a II) (5). V pokročilom štádiu ochorenia majú pacientky najčastejšie prvé symptómy súvisiace s prítomnosťou zväčšujúceho sa nádoru a ascitovej tekutiny. Avšak vo včasnom štádiu ochorenia je väčšina pacientok asymptomatických počas dlhotrvajúceho obdobia (6). Diagnóza vo včasnom štádiu by mohla viesť k zníženej mortalite prostredníctvom včasnej kuratívnej terapie (7). Objavenie užitočných sérových biomarkerov pre včasnú detekciu gynekologických zhubných nádorov je preto vysokou prioritou. V súčasnosti neexistujú žiadne skriningové stratégie s preukázanou účinnosťou pre včasnú detekciu zhubných nádorov ovárií, hoci viaceré skriningové štúdie boli ukončené alebo prebiehajú (8, 9, 10, 11).

Biomarkery v klinickej praxi

V súčasnosti sú štandardnými modalitami na detekciu zhubných nádorov ovárií bimanuálne vyšetrenie panvy, transvaginálna ultrasonografia (TVS) a sérové hladiny CA 125.

Bimanuálne vyšetrenie panvy malo spoločnú senzitivitu a špecifickosť pri detekcii adnexeálnej masy v 5 štádiách 0,45 a 0,90 a pre diskrimináciu benígnych od malígnych má v 10 štádiách 0,72 a 0,92 (12).

Ultrasonografia (USG) s farebným zobrazením prietoku v energetickom móde (power Doppler) alebo bez neho v predchádzajúcich štádiách poskytla vysokú senzitivitu. Avšak jej špecifickosť a pozitívna prediktívna hodnota boli neuspokojivé (13, 14).

Glykoproteínový antigén **CA 125** je dosiaľ najčastejšie meraný nádorový biomarker pre epitelové zhubné nádory ovária (epithelial ovarian cancer, EOC), ktoré sa podieľajú na 85 – 90 % zhubných nádorov ovária. Bol pôvodne vyvinutý na monitorovanie pacientok, u ktorých bol predtým diagnostikovaný zhubný nádor ovárií, nie pre skrining. Jedinou indikáciou vyšetrovania CA 125 schválenou FDA v USA je monitorovanie rekurencie zhubných nádorov ovárií. Referenčná hodnota CA 125 je menej ako 35 IU/ml. Elevované sérové hladiny CA 125

boli detegované v 50 %, respektíve v 92 % zhubných nádorov ovárií vo včasnom, respektíve neskorom štádiu (15). Pozitívna prediktívna hodnota CA 125 pre včasnú detekciu zhubných nádorov ovárií je 57 % (16). Elevovaný CA 125 sa vyskytuje aj pri iných zhubných nádoroch, ako sú zhubné nádory endometria, prsníka, pankreasu, gastrointestinálneho traktu a pľúc. Zvýšené hladiny CA 125 sa niekedy nachádzajú u žien pri fyziologických stavoch, akými sú menštruácia a tehotenstvo, u pacientok s benignými gynekologickými stavmi, akými sú endometrióza a zápalové ochorenie panvy (pelvic inflammatory disease, PID) a dokonca pri negynekologických stavoch, akými sú divertikulitída, hepatitída a pankreatitída (17). Hladiny CA 125 sú elevované pri mnohých benigných stavoch u premenopauzálnych žien, preto jeho užitočnosť ako nádorového biomarkera je vyššia u postmenopauzálnych žien (18). Na základe skriningovej štúdie vedenej National Cancer Institute (NCI) v USA by na dosiahnutie 2 % miery falošnej pozitivity v skriningových štúdiách zhubných nádorov ovárií a u vysokorizikových žien mal byť medzný bod na úvodné vyšetrenie CA 125 personalizovaný hlavne pre menopauzálny status: 50 IU/ml pre premenopauzálnu ženu, 40 IU/ml pre premenopauzálnu ženu na orálnych kontraceptívach a 35 IU/ml pre postmenopauzálnu ženu (19). Prediktívna hodnota predliečebných hladín CA 125 pre prognózu je kontroverzná. Avšak zmeny v hladinách CA 125 korelujú s regresiou, stabilizáciou a progresiou ochorenia v 87 – 94 % prípadov (17).

Sérové hladiny **CA 19-9** sú elevované v 68 – 83 % mucinózných karcinómov ovárií a iba v 28 – 29 % nemucinózných typov. Naproti tomu, CA 125 je elevovaný v 80 % nemucinózných nádorov ovárií. Sérové hladiny **CA 15-3**, **CA 72-4** a **IAP** sú elevované u 50 – 56 %, respektíve 63 – 71 %, respektíve 70 – 93 % pacientok so zhubnými nádormi ovárií (20). Podľa Gadducchio et al. (17) CA 19-9, CA 15-3 a CA 72-4 korelovali horšie ako CA 125 s klinickým priebehom ochorenia. Okrem toho, tieto biomarkery neposkytli ďalší klinický benefit na monitorovanie zhubných nádorov ovárií poukazujúc na to, že ich sérové meranie môže hrať úlohu iba v manažmente pacientok s normálnou hodnotou CA 125.

Index rizika malignity (Risk of malignancy index, RMI) bol vyvinutý ako triediaci nástroj pre pacientky s adnexeálnymi masami s cieľom identifikovať pacientky s vysokým rizikom ovariálnej malignity, ktoré by boli odoslané do špecializovanej starostlivosti onkogynekológa. Je súčinom CA 125 (U/ml), ultrazvukového výsledku (vyjadreného ako 0, 1, 3 alebo 4) a menopauzálného stavu (1 pre premenopauzálnu a 3 pre postmenopauzálnu). Uvádzaná senzitivita RMI je 71 – 88 % a špecifickosť 74 – 97 % (21).

Ľudský epididymálny proteín (Human epididymis protein 4, HE4) je glykoproteín elevovaný pri rôznych typoch EOC. V prehľade Li et al. vykazoval najvyššiu senzitivitu spomedzi jednotlivých biomarkerov vrátane CA 125, pri detekcii zhubných nádorov ovárií tak vo včasných (62 – 83 %), ako aj v neskorých (75 – 93 %) štádiách (22). HE4 je overexprimovaný v 100 % endometrioidných, 93 % seróznych a 50 % svetlobunkových (nie mucinózných) zhubných nádorov ovárií. Normálna hodnota HE4 je nižšia ako 151 pmol/l. Senzitivita a špecifickosť HE4 pre EOC je 93 – 94 %, respektíve 75 % (21). V retrospektívnej štúdiu Mooreho et al. bola uvádzaná senzitivita 76,5 % a špecifickosť 95 % pri kombinácii CA 125 a HE4 na odlíšenie benigných od malígnych lézií (23). V nedávnej prospektívnej štúdiu tento panel viedol k senzitivite 93,8 %, špecifickosti 74,9 % a negatívnej prediktívnej hodnote 99 % (24). HE4 je s menšou pravdepodobnosťou falošne zvýšený pri benigných nádoroch v porovnaní so sérovým CA 125 a môže byť použitý na odlíšenie endometrioidných cýst od malígnych nádorov ovárií so senzitivitou 71 % v porovnaní so senzitivitou 64 % pri CA 125. Nedávno dve metaanalýzy nezávisle od seba publikovali podobný záver, že HE4 je hodnotným biomarkerom v diagnostike zhubných nádorov ovárií (25, 26). Vyššia senzitivita HE4 v porovnaní s CA 125 špecificky u premenopauzálnych žien vedie k lepšej detekcii včasných štádií ovariálnych malignít a borderline nádorov (23). HE4 bol nedávno schválený Úradom pre potraviny a liečivá (Food and Drug Administration, FDA) v USA na monitorovanie rekurencie alebo progresie ochorenia, ale nie na skrining.

Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) je kvantitatívny sérový test, ktorý kombinuje HE4, CA 125 a menopauzálny status do numerického skóre. Používa sa na hodnotenie, či žena, ktorá sa prezentuje s adnexeálnou masou, má vysokú alebo nízku pravdepodobnosť nálezu malignity pri chirurgickom výkone. Jeho výpočet je nasledovný. U premenopauzálnych žien prediktívny index (predicative index, PI) = $-12.0 + 2.38 * \text{LN} [\text{HE4}] + 0.0626 * \text{LN} [\text{CA 125}]$. U postmenopauzálnych žien $\text{PI} = -8.09 + 1.04 * \text{LN} [\text{HE4}] + 0.732 * \text{LN} [\text{CA 125}]$. $\text{ROMA} = \exp(\text{PI}) [1 + \exp(\text{PI})]^{*10}$. Pre pre- a postmenopauzálnu ženu s adnexeálnou masou boli použité medzné hodnoty $\geq 1,31$, respektíve $\geq 2,77$ na poskytnutie hladiny špecifickosti 75 %. ROMA mal lepšie výsledky u premenopauzálnych (senzitivita 92,3 % a špecifickosť 75,0 %) ako u postmenopauzálnych žien (senzitivita 76,5 % a špecifickosť 74,8 %). S použitím tohto algoritmu bolo 93,8 % pacientok s EOC správne klasifikovaných ako vysokorizikové a 75 % pacientok s benigným ochorením ako nízkorizikové, čo viedlo k záveru, že ROMA je superiorný proti RMI (27). Viaceré štúdie porovnávali ROMA s CA 125 a HE4

Tabuľka 2. Porovnanie CA 125, RMI, HE4, ROMA a OVA-1

Triediaci test	CA 125	RMI	HE4	ROMA	OVA-1
Senzitivita (%)	72 – 88	71 – 92	93 – 94	53 – 73 (premenopauzálna) 83 – 91 (postmenopauzálna)	85 – 99
Špecificita (%)	62 – 78	74 – 97	63 – 75	74 – 88 (premenopauzálna) 66 – 85 (postmenopauzálna)	28 – 51
PPV (%)	52 – 72	80 – 96		34 (premenopauzálna) 74 (postmenopauzálna)	40 – 91
NPV (%)	78 – 87	78 – 90		95 (premenopauzálna) 93 (postmenopauzálna)	93 – 97
Cena (USD)	100	Variabilná	200	100	650
Jednoduchosť	Iba sérum	Potrebný ultrazvuk	Iba sérum	Iba sérum, výpočet	Iba sérum

samotnými a dospeli k záveru, že ROMA nemusí byť lepší ako ktorýkoľvek z biomarkerov samotný. Záverom jednej zo štúdií bolo, že v prípadoch, kde sú CA 125 aj HE4 známe, je ROMA najužitočnejší, keď je CA 125 elevovaný a HE4 normálny (28).

OVA-1 je diagnostický algoritmus, ktorý používa všeobecný gynekológ ako triediaci nástroj u žien vo veku 18 a viac rokov s adnexálnom masou na stanovenie potreby ich odoslania k onkogynekológovi. Kombinuje zobrazovacie metódy, menopauzálny status a 4 ďalšie biomarkery, t. j. prealbumín, lipoproteín A-1, beta-2 mikroglobulín a transferín. Skóre je uvádzané ako číslo od 1 do 10 a za hodnotu odrážajúcu vysoké riziko malignity je považovaná $\geq 4,4$ pre postmenopauzálnu ženu a $\geq 5,0$ pre premenopauzálnu ženu. OVA-1 je prvý diagnostický algoritmus, ktorý kombinuje viaceré biomarkery, schválený FDA v USA v septembri 2009. Bast et al. (21) uvádzajú senzitivitu a špecificitu OVA-1 85 % a 28 % pre premenopauzálnu ženu a 96 % a 40 % pre postmenopauzálnu ženu. OVA-1 má vysokú NPV 94 – 96 % u nízkorizikových žien, čo ho robí klinicky užitočným v súvislosti s triedením pacientok za účelom odoslania k onkogynekológovi.

OvaDx je prvý skriningový test pre ZN ovárií s veľkým panelom biomarkerov. Je to sofistikovaný test založený na microarray, ktorý meria aktiváciu imunitného systému vo vzorkách krvi ako odpoveď na včasné štádium vývoja ovariálnej nádorovej bunky. Výskumné štúdie s OvaDx testom poukazujú na vysokú senzitivitu a špecificitu pre všetky typy a štádiá ZN ovárií vrátane serózných borderline, serózných, svetlobunkových, endometrioidných, zmiešaných epitelových a mucinózných adenokarcinómov v štádiách IA – IV. OvaDx by mohli používať lekári na posun prvej línie liečby ZN ovárií vrátane lepších chirurgických možností, účinnejších chemoterapií a na doplnenie existujúcich testov zahŕňajúcich CA 125, TVS a OVA-1. Test OvaDx nie je v súčasnosti schválený FDA v USA pre klinické použitie v skriningu ZN ovárií. Prebiehajú pilotné štúdie jeho testových charakteristík (29). Porovnanie CA 125, RMI, HE4, ROMA a OVA-1 uvádza tabuľka 2 (30).

Záver

V súčasnosti neexistujú žiadne skriningové stratégie s preukázanou účinnosťou pre včasnú detekciu zhubných nádorov ovárií. Nedávne prielomy v proteomike a bioinformačných technológiách rozširujú naše pochopenie nádorovo špecifických biomarkerov. Takéto výskumy stanovujú novšie a ešte užitočnejšie biomarkery na presnejšiu detekciu a manažment ovariálnych zhubných nádorov.

Literatúra

- Atkinson, AJ Jr, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89–95.
- Liotta LA., Petricoin E. Cancer biomarkers: Closer to Delivering on their Promise. *Cancer Cell.* 2011;20:279–280.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [online]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr, accessed on 18/01/2014>.
- Diba CS, Pleško I. *Incidenca zhubných nádorov v Slovenskej republike 2008.* Bratislava: NCZI, 2014:1–177.
- Ries LAG, Young JL, Keel GE, et al. (eds). *SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics.* Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program 2007, NIH Pub. No. 07-6215, 1–276.
- DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology.* 6th edition. Mosby: St. Louis, MO, USA: 2002. 53–112, 137–184, 259–350.
- Bell R, Petticrew M, Sheldon T. The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:1136–1147.
- Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:414–420.
- Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2009;113:775–782.
- Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol.* 2009;10:327–340.
- Buyss SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:2295–2303.
- Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, et al. *Management of Adnexal Mass. Evidence Report/Technology Assessment No. 130* (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0025.) AHRQ Publication No. 06-E004. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2006.

13. Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A, et al. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994;170:81–85.

14. Kupesic S, Plavsic BM. Early ovarian cancer: 3-D power Doppler. *Abdom. Imaging.* 2006;31:613–619.

15. Jacobs I, Bast RC. Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum. Reprod.* 1989;4:1–12.

16. Nossou V, Amneus M, Su F, et al. The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we really do better than serum CA-125? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008;199:215–223.

17. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, et al. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2004; 58:24–38.

18. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, et al. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 2010;102(4):222–229.

19. Skates SJ, Mai P, Horick NK, et al. Large prospective study of ovarian cancer screening in high-risk women: CA125 cut-point defined by menopausal status. *Cancer Prev. Res.* 2011;4(9):1401–1408.

20. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, et al. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol. Oncol.* 1992;44:147–154.

21. Bast RC, Skates S, Lokshin A, Moore RG. Differential diagnosis of a pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(10 Suppl 1):S5–S8.

22. Li J, Dowdy S, Tipton T et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2009;9:555–566.

23. 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.

24. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet. Gynecol.* 2011;118(2 Pt 1):280–288.

25. Wu L, Dai ZY, Qian YH, et al. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012; 22(7):1106–1112.

26. Yu S, Yang HJ, Xie SQ, et al. Diagnostic value of HE4 for ovarian cancer: a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012; 50(8):1439–1446.

27. 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.

28. Molina R, Escudero JM, Auge JM, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol.* 2011;32(6):1087–1095.

29. Arrayit Corporation announces premarket approval (PMA) submission strategy for OvaDx [Press release]. Sunnyvale, CA: Globe Newswire; 23 August 2010. Accessed at www.globenewswire <http://www.globenewswire/>. com/newsroom/news.html?id=199862 on 30 August 2012.

30. Jordan SM, Bristow RE. Ovarian cancer biomarkers as diagnostic triage tests. *Current Biomarker Findings.* 2013;3:35–42.

MUDr. Dávid Martinický

Oddelenie gynekologickej onkológie, NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
david.martinicky@yahoo.com