

Nowe markery biologiczne w raku jajnika

Przydatność OVA1 i ROMA w ustalaniu rozpoznania

ANDREW JOHN LI, MD

Świadome korzystanie z przedstawionych nowych testów może poprawić wyniki leczenia kobiet z guzami jajnika.

Ustalenie optymalnego postępowania w przypadku kobiety z guzami jajnika nadal sprawia trudność położnikom, ginekologom i innym pracownikom opieki zdrowotnej. Chociaż na podstawie oceny śródoperacyjnej okazuje się ostatecznie, że wiele z tych guzów jest łagodnych, kobiety z guzami złośliwymi wymagają skierowania do ginekologa onkologa w celu określenia chirurgicznego stopnia zaawansowania nowotworu i ustalenia wskazań do rozpoczęcia leczenia adiuwantowego.

Rak jajnika stwarza tak potężne obciążenia dla chorych, ich rodzin oraz systemu opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych, że nie można go lekceważyć. Niestety, ginekolodzy specjalizujący się w onkologii zajmują się niespełną połową chorych na nowotwory złośliwe jajnika, pomimo danych potwierdzających uzyskiwanie lepszych wyników leczenia wtedy, gdy jest ono prowadzone przez specjalistę.¹⁻³



CA125: marker niedoskonały

Od dziesięcioleci marker biologiczny CA125 był, obok badań obrazowych miednicy, jednym z głównych narzędzi diagnostycznych w poprzedzającym operację leczeniu kobiet z guzami w obrębie miednicy. Ekspresja CA125 występuje w tkankach nabłonkowych, m.in. mezotelialnych komórkach opłucnej i otrzewnej oraz komórkach Müllera jajowodów, trzonu macicy i błony śluzowej kanału szyjki macicy.⁴

CA125 nie występuje w komórkach nabłonka prawidłowych jajników. U chorych na raka jajnika z przerzutami wykryto zwiększone stężenia CA125,

dlatego zaczęto je powszechnie oznaczać w surowicy jako marker toczącego się procesu złośliwego u chorych z guzami miednicy.

Niestety, czułość i swoistość CA125 w przewidywaniu występowania nowotworu złośliwego, a także jego dodatnia wartość przepowiadająca, są niewielkie, ponieważ przed operacją stężenie CA125 jest prawidłowe u około 50% chorych na nowotwory nabłonkowe jajnika w I stopniu zaawansowania. Ponadto na zwiększenie stężenia CA125 wpływa wiele uwarunkowań, w tym występowanie nowotworów złośliwych innych narządów jamy brzusznej oraz wielu schorzeń łagodnych.⁵

Dr Li, Co-Director, Women's Reproductive Cancer Centers of Excellence, Cedars-Sinai Medical Center, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, Kalifornia.

Autor nie zgłasza konfliktu interesów związanych z tym artykułem.

Opracowanie nowych markerów biologicznych

Włożono wiele wysiłku w badania podstawowe mające na celu opracowanie nowych markerów biologicznych przydatnych w rozpoznawaniu i leczeniu raka jajnika. W kilku wstępnych badaniach oceniano wiele innych nowych markerów biologicznych oprócz CA125 i uzyskano zachęcające wyniki.⁶⁻⁸ Stosowano m.in. badanie surowicy metodą OvaSure, umożliwiającą oznaczanie leptyny, prolaktyny, osteopontyny, insulinopodobnego czynnika wzrostu II, czynnika hamującego makrofagi oraz CA125, a także test OvaCheck, służący analizie profilu proteomicznego białek surowicy. Nie przeprowadzono jednak badań oceniających wiarygodność tych testów, dlatego nie można ich uznać za skuteczne metody przesiewowego wykrywania raka jajnika u kobiet bez objawów.

Z kolei dane pochodzące z badań nad dodatkowymi markerami biologicznymi u kobiet z rozpoznanym guzem w obrębie miednicy doprowadziły do opracowania i oceny wiarygodności nowych strategii, które można byłoby wykorzystać w postępowaniu z takimi chorymi w praktyce klinicznej.

Wytyczne dotyczące kierowania chorych do specjalistów

W 2002 r. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) i Society of Gynecologic Oncology (SGO) opublikowały wspólnie wytyczne dotyczące kierowania chorych do specjalistów, mające ułatwić ginekologom ustalenie, które kobiety z guzami miednicy wymagają takiej konsultacji.⁹

W grupie kobiet przed menopauzą (<50 lat) za kryteria kwalifikujące do konsultacji uznano: stężenie CA125 przekraczające 200 j.m./ml, wodobrzusze, rozpoznanie przerzutów w jamie brzusznej lub odległych narządach (na podstawie badania przedmiotowego lub badań obrazowych) oraz występowanie raka piersi lub jajnika w wywiadzie rodzinnym (u krewnej pierwszego stopnia).

Kryteriami dla kobiet po menopauzie (≥50 lat) były: stężenie CA125 powyżej 35 j.m./ml, wodobrzusze, guz o nierównej powierzchni lub nieruchomy, wyczuwalny w miednicy podczas badania przedmiotowego, rozpoznanie przerzutów w jamie brzusznej lub odległych narządach (na podstawie badania przedmiotowego lub badań obrazowych) oraz rak piersi lub jajnika w wywiadzie rodzinnym (u krewnej pierwszego stopnia). Wskazaniem do skierowania do ginekologa onkologa było spełnienie zaledwie jednego z wymienionych kryteriów.

Chociaż wytyczne opracowano, opierając się na dowodach naukowych, potwierdzenie ich skuteczności w odróżnianiu nowotworów złośliwych od zmian łagodnych uzyskano dopiero po retrospektywnym przeanalizowaniu danych pochodzących od 1035 chorych, gromadzonych przez rok w 7 ośrodkach referencyjnych.¹⁰ Uznano, że wytyczne dotyczące kierowania do specjalisty pozwalają

Do zapamiętania

- Stężenie CA125 nie jest odpowiednim czynnikiem pozwalającym przewidzieć występowanie złośliwego nowotworu jajnika, trwają zatem poszukiwania dokładniejszego testu diagnostycznego.
- Wybiórcze wykorzystywanie nowych metod diagnostycznych może ułatwić poprzedzające operację postępowanie wobec kobiet z guzami miednicy.

na wykrycie 70% raków jajnika u kobiet przed menopauzą i 94% raków u kobiet po menopauzie, a ich dodatnie wartości predykcyjne wynoszą odpowiednio 33,8 i 59,5%. Ujemne wartości predykcyjne przekraczały w obu grupach 90%.

Następnie badano wiarygodność kryteriów w populacji prospektywnej. W ciągu 5 lat oceniono 837 chorych i stwierdzono, że czułość wytycznych dotyczących kierowania do specjalisty w rozpoznawaniu raka jajnika wyniosła 79,2% wśród kobiet przed menopauzą oraz 93,2% wśród kobiet po menopauzie.¹¹ Wykazano również podobne dodatnie wartości predykcyjne (odpowiednio 39,6 i 64,6%).

W obu badaniach stwierdzono, że rak piersi lub jajnika w wywiadzie rodzinnym w obu grupach oraz występowanie nieruchomego bądź guzowatego oporu podczas badania miednicy u kobiet po menopauzie nie przyczyniały się do częstszego kierowania do specjalisty. Ponadto w obu badaniach obniżenie progowej wartości stężenia CA125 do 50 lub 67 j.m./ml – w zależności od badania – istotnie zwiększyło czułość wytycznych.

Uaktualnienie wytycznych ACOG

Opierając się na przedstawionych danych, ACOG zmodyfikowało w 2011 r. wytyczne dotyczące kierowania chorych do specjalisty.¹² W nowych wytycznych pominięto kryterium informacji z wywiadu rodzinnego, a także wyczuwalny nieruchomy lub guzowaty opór u kobiet przed menopauzą. Ponadto próg stężenia CA125 jest obecnie określony mniej jednoznacznie. Spełnienie co najmniej jednego z nowych kryteriów jest wskazaniem do skierowania kobiety z podejrzeniem guza miednicy do ginekologa onkologa lub poproszenia go o konsultację (tab. 1).¹²

Kryteriami dla kobiet przed menopauzą są obecnie: znacznie zwiększone stężenie CA125, wodobrzusze lub potwierdzenie występowania przerzutów w jamie brzusznej albo w odległych narządach. Kryteria dla kobiet po menopauzie: zwiększone stężenie CA125, wodobrzusze, wyczuwalny guzowaty lub nieruchomy opór podczas badania miednicy albo potwierdzone występowanie przerzutów w jamie brzusznej lub w odległych narządach. Na podstawie wyników badań klinicznych uznano stężenie CA125 przekraczające 50 j.m./ml u kobiet po menopauzie za znacznie zwiększone, zaś >35 j.m./ml za zwiększone.^{10,11}

TABELA 1

Wytyczne ACOG/SGO kierowania do specjalisty kobiet z guzem miednicy, opracowane w 2011 r.

Kobiety przed menopauzą

- Zwiększone stężenie CA125
- Wodobrzusze
- Wyczuwalny guzowaty lub nieruchomy opór w miednicy
- Potwierdzone występowanie przerzutów w jamie brzusznej lub odległych narządach

Kobiety po menopauzie

- Znacznie zwiększone stężenie CA125
- Wodobrzusze
- Potwierdzone występowanie przerzutów w jamie brzusznej lub odległych narządach.

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists, SGO – Society of Gynecologic Oncology.

Za: American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice.¹²**OVA1: bilans czułości i swoistości**

Food and Drug Administration (FDA) zarejestrowała ostatnio i dopuściła do sprzedaży nowy jakościowo test surowicy ułatwiający przewidywanie rozpoznania raka jajnika u kobiet z guzem w obrębie miednicy.¹³ Badanie to, znane jako OVA1, polega na ocenie 5 markerów biologicznych: transtyrektyny, apolipoproteiny A-1, mikroglobuliny β_2 , transferyny i CA125. Stężenia tych 5 białek są mierzone za pomocą dwóch różnych platform immunologicznych (Roche Diagnostics' Elecsys 2010 dla CA125 oraz Siemens Healthcare Diagnostics' BNII System dla pozostałych), po czym wyniki interpretuje się za pomocą oprogramowania OvaCalc.¹⁴ Oprogramowanie to zawiera algorytm dla testu uwzględniającego wiele wskaźników, pozwalający na określenie punktacji w skali umożliwiającej przewidzenie dużego lub małego prawdopodobieństwa występowania nowotworu złośliwego. O dużym prawdopodobieństwie świadczy uzyskanie u kobiet przed menopauzą 5,0 lub więcej punktów, a u kobiet po menopauzie 4,4 lub więcej.

Przydatność OVA1 jest obecnie oceniana prospektywnie w wielośrodkowym badaniu z udziałem 590 kobiet zakwalifikowanych do operacji z powodu guza w obrębie miednicy.¹⁴ Wszyscy prowadzący je lekarze (ginekolodzy, ginekolodzy onkolodzy oraz onkolodzy niebędący ginekologami) podawali swoją ocenę rozpoznania nowotworu złośliwego przed operacją (na tak lub nie) na podstawie zgromadzonych wcześniej informacji, z wyjątkiem wyniku testu OVA1.

Po operacji rozpoznano 151 złośliwych nowotworów jajnika, z których większość była nowotworami nabłonkowymi.¹⁴ Badacze uznali OVA1 za czulszą metodę wykrywania nowotworów jajnika od oceny klinicznej (niezależnie od specjalizacji lekarza) lub wyłącznego oznaczenia stężenia CA125. Dzięki uzupełnieniu oceny klinicznej badaniem OVA1 właściwie rozpoznano 70% nowotworów przeoczonych przez ginekologów i 95% przeoczonych przez gine-

kologów onkologów. Stwierdzono ponadto 100% czułość OVA1 w rozpoznawaniu nowotworów jajnika w stopniu zaawansowania II-IV, a także 90% w rozpoznawaniu nowotworów w I stopniu zaawansowania, w porównaniu z czułością oznaczania CA125 wynoszącą 61%.

Swoistość i dodatnia wartość predykcja OVA1 w połączeniu z badaniem lekarskim okazały się gorsze w porównaniu ze swoistością i dodatnią wartością predykcja wyłącznego oznaczenia stężenia CA125.¹⁴ Na operację do ginekologa onkologa skierowano 261 kobiet z guzami łagodnymi, a skierowania z powodu chorób niezłośliwych stanowiły 72%. Dodatkowymi ograniczeniami tego badania były również: brak jednolitej oceny poprzedzającej operację oraz zakwalifikowanie wszystkich uczestniczek do operacji. Ponieważ częstość występowania raka jajnika była w tej kohorcie duża, drugi z tych czynników może odpowiadać większej dodatniej wartości predykcja i mniejszej ujemnej niż obserwowane u kobiet, u których zdecydowano by się na obserwację.

Mimo ograniczeń, które okazały się stosunkowo niewielkie, moc badania była wystarczająca, aby test OVA1 stał się powszechnie dostępny. W celu określenia, czy ocena wielu wskaźników usprawni rozpoznawanie przed operacją złośliwych guzów miednicy u kobiet w odniesieniu do istniejących algorytmów klinicznych, badacze OVA1 oszacowali stosowanie zaleceń ACOG dotyczących kierowania do specjalisty chorych na nowotwory jajnika na podstawie wyników tego badania zamiast na podstawie wyników oznaczeń stężenia CA125.¹⁵

W tej samej kohorcie 590 kobiet stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie czułości (94 dla OVA1 vs 77% dla CA125) i ujemnej wartości predykcja (93 dla OVA1 vs 87% dla CA125), ale zmniejszenie swoistości (35 vs 68%) i dodatniej wartości predykcja (40 vs 52%).¹⁵ Większa czułość i ujemna wartość predykcja utrzymywały się u kobiet przed menopauzą oraz u chorych na raka jajnika we wczesnym stadium zaawansowania. Stosowanie wytycznych uwzględniających badanie OVA1 pozwoliło na znacznie częstsze rozpoznawanie nowotworów złośliwych jajnika przeoczonych podczas oceny opierającej się na stężeniu CA125.

Na podstawie tych wyników zasugerowano dalsze modyfikacje wytycznych ACOG kierowania do specjalisty kobiet z guzami jajnika.¹⁶ Dane z wywiadu rodzinnego wydają się odgrywać marginalną rolę w rozpoznawaniu nowotworów złośliwych, natomiast w ocenie testu OVA1 należy uwzględnić, czy kobieta jest przed, czy po menopauzie. Zalecono uproszczenie kryteriów kierowania dla kobiet z guzami miednicy niezależnie od wieku (tab. 2¹⁵): wyczuwalny podczas badania przedmiotowego guzowaty lub nieruchomy opór w miednicy, wodobrzusze, uwidocznienie w badaniach obrazowych przerzutów w jamie brzusznej lub odległych narządach oraz dodatni wyniki testu OVA1. Wskazaniem do skierowania kobiety do ginekologa onkologa jest spełnienie co

TABELA 2

Uproszczone wytyczne kierowania do specjalisty kobiet z guzem miednicy (niezależnie od wieku)

- Wyczuwalny podczas badania przedmiotowego guzowaty lub nieruchomy opór w miednicy
- Wodobrzusze
- Uwidocznienie w badaniach obrazowych przerzutów w jamie brzusznej lub odległych narządach
- Dodatni wynik testu OVA1 (analiza wielu wskaźników)

Za: Ware Miller R i wsp.¹⁵

TABELA 3

Obliczanie punktacji w skali ROMA

Kobiety przed menopauzą*

$$PI = -12,0 + 2,38 \times \text{LN}(\text{HE4}) + 0,0626 \times \text{LN}(\text{CA125})$$

Kobiety po menopauzie†

$$PI = -8,09 + 1,04 \times \text{LN}(\text{HE4}) + 0,732 \times \text{LN}(\text{CA125})$$

Przewidywane prawdopodobieństwo

$$\frac{\exp(PI)}{1 + \exp(PI)} \times 100$$

exp – funkcja wykładnicza, LN – logarytm naturalny, PI – wskaźnik predykcyjny, ROMA – Risk of Ovarian Malignancy Algorithm.

*Wartość $\geq 12,5\%$ uznawana za zwiększone ryzyko u kobiet przed menopauzą.†Wartość $\geq 14,4\%$ uznawana za zwiększone ryzyko u kobiet po menopauzie.Za: Montagnana M i wsp.¹⁷

najmniej jednego z tych kryteriów. W praktyce klinicznej posługiwanie się tym uproszczonym algorytmem umożliwia ustalenie rozpoznania z czułością wynoszącą 93%, swoistością 40%, dodatnią wartością predykcyjną 41% i ujemną 93%.

Poważne obawy wielu położników i ginekologów budzi zmniejszenie swoistości rozpoznawania po zastosowaniu testu OVA1, co może się przyczynić do częstszego kierowania do ginekologów onkologów kobiet, których guzy nie są złośliwe.

Zmniejszenie swoistości nie musi jednak oznaczać częstszego usuwania guzów niezłośliwych przez specjalistów. Poprawa ujemnej wartości predykcyjnej wytycznych ACOG dzięki wykorzystaniu testu OVA1 może zmniejszyć częstość kierowania do specjalistów kobiet z ujemnym wynikiem testu.

Ponadto badacze OVA1 podali, że w ocenianej przez nich kohorcie 72% spośród 355 kobiet z łagodnymi guzami jajnika skierowano do ginekologów onkologów w celu leczenia, mimo że 45% kierujących położników lub ginekologów uznało guz za łagodny przed operacją.¹⁵ Kierowanie do specjalisty jest procesem złożonym, w którym trzeba uwzględnić kilka zmiennych. Dawniej zmianę łagodną stwierdzano u 60-80% wszystkich chorych operowanych przez ginekologów onkologów. Obecnie należy określić wpływ badania OVA1 na częstość kierowania chorych do specjalisty.

HE4 i algorytm oceny ryzyka występowania nowotworu złośliwego jajnika

Oprócz włączenia oznaczania nowych białek w teście OVA1 kolejnym zarejestrowanym przez FDA markerem biologicznym wykorzystywanym w ocenie kobiet z guzami jajnika jest oznaczanie HE4 (białka 4 z komórek nabłonkowych ludzkiego najądra, human epididymis protein 4).

HE4 jest inhibitorem proteazy występującym w komórkach złośliwych nowotworów nabłonkowych jajnika. Można go wykryć w surowicy kobiet z rakiem jajnika.¹⁶ FDA zarejestrowała HE4 w 2008 r. do monitorowania kobiet z rakiem jajnika w wywiadzie. Podejmowane ostatnio próby oznaczania HE4 w skojarzeniu z CA125 przyczyniły się do opracowania modelu regresji logistycznej, uwzględniającego stan przed lub po menopauzie oraz stężenia obu tych markerów biologicznych w ocenie kobiet z guzami miednicy.

Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) klasyfikuje takie chore do grupy obciążonej dużym lub do grupy obciążonej małym ryzykiem występowania nowotworu nabłonkowego jajnika. Punktacja w skali ROMA odzwierciedla wartość wskaźnika predykcyjnego, obliczonego na podstawie równań, różniących się w zależności od stanu przed lub po menopauzie (tab. 3).¹⁷ Kalkulatory są dostępne na stronach internetowych (www.southeastasia.abbottdiagnostics.com oraz www.he4test.com/), a punktację oblicza się po wprowadzeniu wartości stężeń CA125 i HE4.

Wiarygodność tej metody oceniono wstępnie w prospektywnym wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym z udziałem 531 chorych.¹⁸ Podano, że jej czułość wyniosła 92 i 76% (odpowiednio u kobiet po i przed menopauzą), a swoistość 75%. Dodatnia wartość predykcyjna wyniosła 33,8% u kobiet przed menopauzą i 74,0% po menopauzie, zaś ujemna odpowiednio 95,0 i 92,6%. Co ważne, uczestniczki tego badania uznano za obciążone zwiększonym ryzykiem, ponieważ włączano je po ocenie przeprowadzonej przez ginekologa onkologa. Częstość rozpoznania raka jajnika była zatem duża, co mogło wpłynąć na dużą czułość metody.

Wiarygodność metody oceniono również w populacji kobiet z guzem jajnika obciążonych niewielkim ryzykiem rozpoznania raka, badanych przez ginekologa, lekarza rodzinnego, internistę lub chirurga ogólnego. Było to drugie prospektywne wieloośrodkowe badanie, w którym uczestniczyły 472 kobiety.¹⁹ Częstość występowania raka jajnika wyniosła wśród nich 10%, w porównaniu z 24% w poprzednim badaniu. W kohorcie obciążonej małym ryzykiem czułość ROMA wyniosła 92%, a swoistość 76% u kobiet po menopauzie oraz odpowiednio 100 i 74% przed menopauzą. Ocena całej kohorty, niezależnie od wieku, wykazała, że ujemna wartość predykcyjna wyniosła 99%.

Metodę ROMA oceniano też w różnych kohortach kobiet we Włoszech i Belgii. W badaniu włoskim uczestni-

czyła populacja kobiet obciążona zwiększonym ryzykiem, a nowotwór nabłonkowy jajnika rozpoznano u blisko połowy spośród 104 uczestniczek. Czułość i swoistość były podobne do obserwowanych w badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych.¹⁷ W badaniu belgijskim uczestniczyło 389 kobiet, a raka jajnika rozpoznano u 41%. Kohortę tę również uznano za obciążoną zwiększonym ryzykiem, a uzyskane wyniki cechowała duża czułość i swoistość.²⁰ Na podstawie przedstawionych danych, pochodzących z oceny populacji obciążonych zwiększonym lub niewielkim ryzykiem, w 2011 r. FDA zarejestrowała wykorzystanie HE4 i CA125 w metodzie ROMA do określania ryzyka rozpoznania raka jajnika u kobiet z guzem w obrębie miednicy.²¹

Porównanie skuteczności OVA1 i ROMA, ich dostępności i przydatności w praktyce klinicznej to naturalna kolej rzeczy po zarejestrowaniu tych nowych metod oceny. Częstszemu wykorzystaniu ROMA mogą sprzyjać dwa czynniki: swoistość i koszt. Mniejsza swoistość OVA1 w porównaniu z ROMA może stwarzać problem z uwagi na częstsze kierowanie kobiet do ginekologów onkologów na operację (w tym kobiet, u których ostatecznie rozpoznaje się zmianę łagodną).

Badacze OVA1 zwracali uwagę, że rutynowe stosowanie tego testu może zwiększyć liczbę skierowań do specjalistów. Obawy budzi też koszt badania. Obecnie w laboratorium mającym licencję na wykonywanie tych oznaczeń wynosi on około 600 dolarów. Dla porównania, koszt oznaczeń CA125 i HE4, które można wykonać w każdym laboratorium za pomocą licznych testów zarejestrowanych przed FDA, wynosi około 100 dolarów. Chociaż ubezpieczyciele zwracają koszty oznaczeń OVA1, zmiany powodujące ponoszenie coraz większych kosztów przez chore mogą wpłynąć na wybór metody badania.

Nowe metody mogą ułatwić uzyskiwanie lepszych wyników leczenia

Postępy w odkrywaniu i poznawaniu markerów biologicznych przyczyniły się do dostarczenia dodatkowych narzędzi, które mogą się okazać przydatne w postępowaniu w praktyce klinicznej w przypadku kobiet z guzami jajnika. Ostatnio FDA zarejestrowała zarówno ocenę 5 markerów biologicznych w analizie wielu wskaźników (OVA1), jak i ocenę algorytmu ryzyka występowania raka jajnika uwzględniającego stężenia CA125 i HE4 (ROMA).

Mimo różnic w kosztach i swoistości badań ich wybiórcze zastosowanie może ułatwić poprzedzające operację postępowanie w przypadku kobiety, u której stwierdzono obecność guza w obrębie miednicy. Chociaż żadne z nich nie powinno być wykorzystywane jako badanie przesiewowe u kobiet bez objawów, odzwierciedlają znaczne wysiłki w poszukiwaniach i ocenie wiarygodności nowych metod, które pozwolą na uzyskanie lepszych wyników

Kluczowe zagadnienia

- Ekspresja markera surowiczego CA125 występuje w tkankach nabłonkowych.
- U około 50% kobiet chorych na nowotwory nabłonkowe jajnika w I stopniu zaawansowania stężenie CA125 jest przed operacją prawidłowe.
- OVA1 jest analizą wielu wskaźników, uwzględniającą oznaczanie we krwi stężeń 5 białek.
- Białko 4 ludzkiego najądrza (HE4) jest inhibitorem proteazy występującym w komórkach złośliwych nowotworów nabłonkowych jajnika.
- ROMA wyróżnia wśród kobiet, które przebyły raka jajnika, dwie grupy ryzyka.
- Porównanie swoistości i kosztów OVA1 z ROMA może ułatwić praktykującym lekarzom wybór postępowania.

leczenia kobiet z łagodnymi guzami oraz chorych na nabłonkowe nowotwory jajnika.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 4, April 2012, p. 28. New biomarkers for ovarian cancer. OVA1 and ROMA in diagnosis.

Piśmiennictwo

1. Carney ME, Lancaster JM, Ford C, Tsodikov A, Wiggins CL. A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not? *Gynecol Oncol.* 2002;84(1):36-42.
2. Bristow RE, Palis BE, Chi DS, Cliby WA. The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gynecol Oncol.* 2010;118(3):262-267.
3. Mercado C, Zingmond D, Karlan BY, et al. Quality of care in advanced ovarian cancer: the importance of provider specialty. *Gynecol Oncol.* 2010;117(1):18-22.
4. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol.* 2010;119(1):7-17.
5. Bast RC Jr, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA-125: the past and the future. *Int J Biol Markers.* 1998;13(4):179-187.
6. Visintin I, Feng Z, Longton G, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(4):1065-1072. Erratum in: *Clin Cancer Res.* 2008;14(16):5308. *Clin Cancer Res.* 2008;14(21):7158.
7. Mor G, Visintin I, Lai Y, et al. Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(21):7677-7682.
8. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet.* 2002;359(9306):572-577.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: number 280, December 2002. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2002;100(6):1413-1416.
10. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):35-41.
11. Dearing AC, Aletti GD, McGree ME, Weaver AL, Sommerfield MK, Cliby WA. How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol.* 2007;110(4):841-848.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):742-746.
13. US Food and Drug Administration. FDA clears a test for ovarian cancer [press release]. September 11, 2009. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm182057.htm. Accessed March 2, 2012.
14. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1289-1297.
15. Ware Miller R, Smith A, DeSimone CP, et al. Performance of the American College of Obstetricians and Gynecologists' ovarian tumor referral guidelines with a multivariate index assay. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1298-1306.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 40