

Nuovi biomarcatori per la diagnosi di carcinoma ovarico: OVA1 e ROMA

ANDREW JOHN LI

L'utilizzo mirato di questi nuovi test può migliorare i risultati nelle donne con masse annessiali o carcinoma ovarico epiteliale

La gestione ottimale di una donna con una massa annessiale resta una sfida clinica per ostetrici, ginecologi e altri specialisti della salute delle donne. Dopo una valutazione chirurgica molte di queste masse risultano alla fine di natura benigna, ma per una donna con lesione maligna sarà necessaria la consulenza di un ginecologo oncologo per una possibile ulteriore stadiazione chirurgica e per la valutazione di un'eventuale terapia adiuvante. Non va sottovalutato l'impatto del cancro ovarico sulle pazienti, le loro famiglie e il Sistema Sanitario. Purtroppo meno della metà delle donne affette da questo tipo di tumori sono prese in carico da un ginecologo oncologo, nonostante i dati disponibili dimostrino che i risultati sono migliori quando le donne con cancro ovarico sono valutate e curate da un specialista con competenze specifiche (1-3).

- Il CA125 non è adeguato come predittore di malignità ovarica; continua la ricerca di test diagnostici più accurati.
- Un utilizzo mirato di nuovi test diagnostici può essere di aiuto nella gestione preoperatoria di donne con masse pelviche.

CA125: un test imperfetto

Il biomarcatore sierico CA125 è stato per decenni uno dei principali strumenti diagnostici, insieme con l'*imaging* pelvico, per la gestione preoperatoria delle

donne con masse pelviche. CA125 è espresso nei tessuti epiteliali, comprese cellule mesoteliali di pleura e peritoneo e cellule mülleriane della tuba di Falloppio, dell'endometrio e dell'endocervice (4).

CA125 non è espresso sulla superficie epiteliale di ovaie normali. Il riscontro di elevate concentrazioni di CA125 in donne con carcinoma ovarico epiteliale metastatico ha comunque portato ad un diffuso utilizzo di questo test sierologico come indicatore di possibile malignità in donne con massa pelvica.

Sfortunatamente, sensibilità e specificità di CA125 nel predire la malignità di una lesione, e quindi il suo valore predittivo positivo, restano bassi: il 50% circa delle donne con cancro ovarico epiteliale in stadio I hanno normali valori preoperatori di CA125. Inoltre, in molte patologie, compresi tumori maligni di altri organi addominali e un certo numero di lesioni benigne, le concentrazioni di CA125 risultano elevate (5).

Sviluppo di nuovi biomarcatori

Sono in atto significativi sforzi per scoprire e mettere a punto nuovi biomarcatori utilizzabili per la diagnosi e la gestione terapeutica del carcinoma ovarico epiteliale. Numerosi studi preliminari su nuovi biomarcatori multipli, oltre al CA125, hanno suscitato iniziali entusiasmi (6-8). Tra di essi vi sono il test sierologico Ova-Sure, che prevede la valutazione di leptina, prolattina, osteopontina, fattore di crescita insulino-simile II, fattore di inibizione dei macrofagi e CA125, e il test Ova-Check, che include l'analisi del profilo proteomico delle sieroproteine. Purtroppo l'assenza di studi di validazione ne ha inficiato la reale efficacia come test di screening per il carcinoma ovarico in donne asintomatiche.

Al contrario, nuovi dati su altri biomarcatori in donne con massa pelvica accertata hanno portato alla messa a punto e alla validazione di nuove strategie nella presa in carico di queste pazienti.

Linee guida per la richiesta di consulenza specialistica

Nel 2002 l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e la *Society of Gynecologic Oncology* (SGO) pubblicarono linee guida congiunte per la richiesta di consulenza specialistica che potevano aiutare il ginecologo nella valutazione selettiva (*triage*) delle donne con massa pelvica (9).

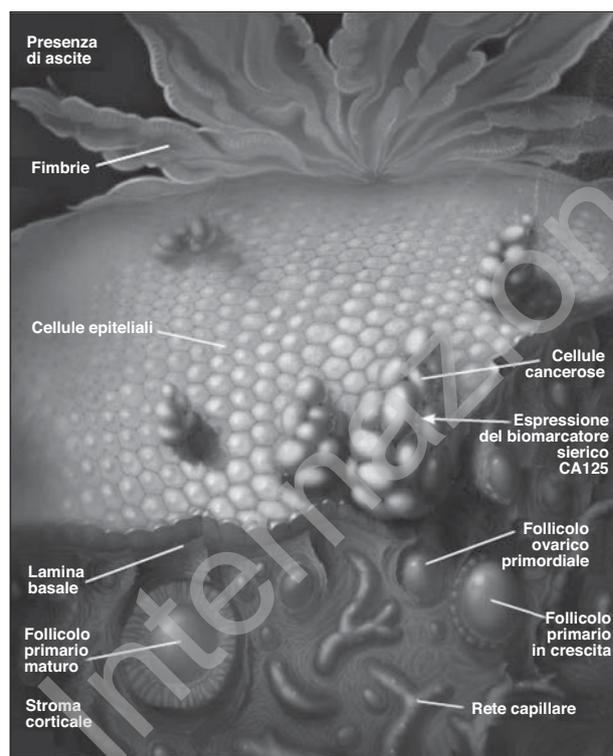
Per donne in premenopausa (<50 anni), i criteri 2002 includevano una concentrazione di CA125 superiore a 200 U/ml, la presenza di ascite, l'evidenza (all'esame obiettivo o all'*imaging*) di metastasi addominali o a distanza e un'anamnesi familiare positiva per carcinoma ovarico o mammario (in una parente di primo grado).

Per donne in postmenopausa (≥ 50 anni), i criteri includevano una concentrazione di CA125 superiore a 35 U/ml, la presenza di ascite, la presenza di una massa pelvica nodulare o fissa, l'evidenza (all'esame obiettivo o all'*imaging*) di metastasi addominali o a distanza e un'anamnesi familiare positiva per carcinoma ovarico o mammario (in una parente di primo grado). Era sufficiente un solo criterio per raccomandare la consulenza di un ginecologo oncologo.

Pur trattandosi di linee guida basate sull'evidenza, la verifica della loro reale efficacia nel discriminare i carcinomi dalle lesioni benigne è mancata fino a quando alcuni ricercatori non hanno pubblicato una revisione retrospettiva di 1.035 pazienti afferenti a sette Centri di terzo livello in un arco temporale di 12 mesi (10). Essi hanno dimostrato che le suddette linee guida "catturavano" il 70% dei carcinomi ovarici nel gruppo in premenopausa e il 94% nel gruppo in postmenopausa con un valore predittivo positivo rispettivamente del 33,8% e del 59,5%. Il valore predittivo negativo era superiore al 90% in entrambi i gruppi.

Altri ricercatori hanno realizzato un ulteriore studio prospettico di validazione in 837 pazienti nell'arco di 5 anni e hanno evidenziato che le linee guida per la richiesta di consulenza specialistica mostravano una sensibilità del 79,2% nell'identificare il cancro ovarico nel gruppo in premenopausa e del 93,2% nel gruppo in postmenopausa (11). In questo caso i valori predittivi positivi erano simili nei due gruppi (39,6% and 64,6%, rispettivamente).

Nei due studi citati, un'anamnesi familiare positiva per carcinoma ovarico o mammario, in entrambi i



gruppi di donne, e la presenza di massa nodulare o fissa, nel gruppo in postmenopausa, non miglioravano la *performance* delle linee guida. Inoltre, entrambi gli studi hanno verificato che livelli soglia di CA125 più bassi – 50 U/ml o 67 U/ml, a seconda dello studio – incrementavano significativamente la sensibilità delle linee guida.

Linee guida ACOG aggiornate

Sulla base di questi dati, nel 2011 (12) l'ACOG ha modificato le sue linee guida per la richiesta di consulenza. Nelle nuove linee guida è stato eliminato del tutto il criterio anamnestico familiare e, nelle donne in premenopausa, anche quello della presenza di massa nodulare o fissa. Inoltre, il livello soglia del CA125 è ora meno chiaramente definito. La presenza di almeno uno dei nuovi criteri è ancora sufficiente per valutare l'opportunità di consultare o di inviare al ginecologo oncologo le pazienti con massa pelvica sospetta (Tab. 1) (12).

Per donne in premenopausa, i criteri aggiornati sono una concentrazione di CA125 molto elevata, ascite ed evidenza di metastasi addominali o a distanza. Per donne in postmenopausa, invece, essi includono una concentrazione di CA125 elevata, ascite, una massa pelvica fissa o nodulare e l'evidenza di metastasi addo-

TABELLA 1 - LINEE GUIDA ACOG/SGO 2011 PER LA RICHIESTA DI CONSULENZA IN DONNE CON MASSA PELVICA.

<p>Donne in postmenopausa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concentrazione elevata di CA125 • Ascite • Massa pelvica fissa o nodulare • Evidenza di metastasi addominali o a distanza
<p>Donne in premenopausa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concentrazione molto elevata di CA125 • Ascite • Evidenza di metastasi addominali o a distanza
<p>Abbreviazioni: ACOG, <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>; SGO, <i>Society of Gynecologic Oncology</i>. Da <i>American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice (12)</i></p>

minali o a distanza. Sulla base di studi clinici, una concentrazione di CA125 superiore a 50 U/ml dovrebbe essere considerata molto elevata in donne in postmenopausa ed elevata se superiore a 35 U/ml (10, 11).

OVA1: un compromesso tra sensibilità e specificità

La *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense ha recentemente autorizzato la commercializzazione di un nuovo test sierico qualitativo che può essere di aiuto nel predire un carcinoma ovarico in donne con masse pelviche (13). Si tratta di un indice multivariato, conosciuto come OVA1, che dosa 5 biomarcatori: transtiretina, apolipoproteina, A-1, β 2-microglobulina, transferrina e CA125. Le concentrazioni di queste 5 proteine sono calcolate utilizzando due differenti sistemi di immunodosaggio (*Roche Diagnostics' Elecsys 2010* per il CA125 e *Siemens Healthcare Diagnostics' BNII System* per gli altri) i cui risultati sono quindi elaborati dal *software* registrato *OvaCalc* (14). Il *software* si basa su un algoritmo di analisi multivariata che genera un punteggio indicativo di alta o bassa probabilità di malignità. Per donne in premenopausa, un punteggio di 5 o superiore indica alta probabilità; per donne in postmenopausa, un punteggio di 4.4 o maggiore correla con alta probabilità di malignità.

Allo stato OVA1 è stato valutato in uno studio prospettico multicentrico su 590 donne affette da massa pelvica e per le quali era già stato programmato un intervento chirurgico (14). Tutti gli specialisti coinvolti nello studio (ginecologi, ginecologi oncologi e oncologi non ginecologi) hanno registrato preoperatoriamente la loro valutazione sulla malignità della lesione (annotando "sì" o "no") sulla base dei dati disponibili pri-

ma dell'intervento chirurgico, escluso il risultato del test OVA1.

Dopo chirurgia, sono stati accertati 151 carcinomi ovarici, la gran parte epiteliali (14). I ricercatori hanno potuto verificare che il test OVA1 era più sensibile della valutazione degli specialisti (indipendentemente dalle loro competenze) e anche del solo CA125 nel discriminare i cancri dell'ovaio. Integrando l'OVA1 nella valutazione clinica preoperatoria era possibile identificare correttamente il 70% dei cancri non individuati dai ginecologi e il 95% di quelli non riconosciuti come tali dai ginecologi oncologi. Inoltre, il test OVA1 ha dimostrato una sensibilità del 100% per i tumori ovarici in stadio dal II al IV; per lo stadio I di malattia, la sensibilità era del 90% per l'OVA1 rispetto al 61% del CA125.

Rispetto al solo CA125, la specificità e il valore predittivo positivo dell'OVA1 integrato nella valutazione clinica erano invece peggiori (14). Sono state inviate al ginecologo oncologo per l'intervento chirurgico 261 donne con lesioni benigne, con una percentuale "di consulenza" per patologia non neoplastica del 72%. Tra i limiti di questo studio vi sono la non uniformità della valutazione preoperatoria e il fatto che per tutte le donne arruolate era già stato programmato l'intervento chirurgico; considerando l'alta prevalenza di cancro nella coorte dello studio, il fattore "chirurgia già programmata" potrebbe condizionare un valore predittivo più elevato e un valore predittivo negativo inferiore rispetto a un gruppo di donne per le quali la sorveglianza sarebbe la scelta preferibile.

Nonostante questi limiti relativamente minori, i punti di forza dello studio hanno portato ad una diffusa disponibilità del test OVA1. Per verificare se, nel contesto degli algoritmi clinici esistenti, il test multivariato poteva migliorare la valutazione preoperatoria di malignità in donne con masse pelviche, è stata stimata la *performance* delle linee guida ACOG utilizzando i risultati del nuovo test invece che il CA125 (15). Nella stessa precedente coorte di 590 donne, i ricercatori hanno dimostrato un significativo miglioramento della sensibilità (94% con OVA1 *vs* 77% con CA125) e del valore predittivo negativo (93% con OVA1 *vs* 87% con CA125), ma anche una riduzione della specificità (35% *vs* 68%) e del valore predittivo positivo (40% *vs* 52%) (15). In donne in premenopausa sensibilità e valore predittivo negativo restano alti, come pure in quelle con cancri ovarici in stadio precoce. Quando è stato effettuato il test OVA1, è stata individuata una percentuale significativamente più elevata di cancri misconosciuti con il CA125. Sulla base di questi dati, i ricercatori suggeriscono di aggiornare ulteriormente le linee guida ACOG per la richiesta di consulenza in donne con massa annessiale/ovarica (15). L'anamnesi familiare sembra avere un significato mar-

ginale nella valutazione della malignità. Nel risultato il test multivariato OVA1 incorpora lo stato menopausale. Per la richiesta di consulenza i ricercatori raccomandano criteri semplificati validi per le donne di qualsiasi età (Tab. 2) (15), ovvero: presenza di massa pelvica nodulare o fissa all'esame obiettivo; ascite; *imaging* positivo per metastasi addominali o a distanza; test multivariato positivo. Resta sufficiente uno solo dei suddetti criteri per prendere in considerazione l'opportunità della consulenza di un ginecologo oncologo. Sul piano clinico questo algoritmo semplificato ha una sensibilità del 93%, una specificità del 40%, valore predittivo positivo del 41% e valore predittivo negativo del 93%.

Valida obiezione di molti ostetrici e ginecologi è la riduzione della specificità con il test OVA1, che implica che per una percentuale maggiore di donne con lesioni non maligne potrebbe essere richiesta la consulenza del ginecologo oncologo.

Tuttavia la ridotta specificità non necessariamente esita in un alto numero di formazioni benigne asportate chirurgicamente dallo specialista. Il migliore valore predittivo negativo delle linee guida ACOG integrate dal test OVA1 dovrebbe ridurre le consulenze poiché donne con test negativo sono verosimilmente affette da patologia benigna.

Inoltre, i ricercatori del citato studio sull'OVA1 segnalano che nella loro coorte il 72% delle 355 donne con massa ovarica benigna sono state indirizzate al ginecologo oncologo per il trattamento nonostante il 45% degli ostetrici/ginecologi che hanno richiesto la consulenza abbiano dato una valutazione preoperatoria di tumore benigno (15). Indirizzare ad uno specialista è un processo decisionale complesso condizionato da numerose variabili e di fatto tra il 60 e l'80% di tutte le pazienti sottoposte a trattamento chirurgico da un ginecologo oncologo hanno una patologia benigna. Resta da chiarire il ruolo reale del test OVA1 in tale processo.

HE4 e l'algoritmo del rischio di neoplasia ovarica

Oltre alle proteine del gruppo del test OVA1, la proteina 4 dell'epididimo umano (HE4, *human epididymis protein 4*) è un altro nuovo biomarcatore approvato dalla FDA per l'impiego nella gestione di donne con massa annessiale/ovarica.

HE4 è un inibitore delle proteasi, espresso dalle cellule ovariche epiteliali maligne, dosabile nel siero di donne affette da carcinoma ovarico (16). Nel 2008 la FDA ne ha approvato l'utilizzo nel monitoraggio di donne con anamnesi positiva per carcinoma ovarico e studi recenti sul la combinazione HE4 e CA125 hanno

TABELLA 2 - LINEE GUIDA SEMPLIFICATE PER LA RICHIESTA DI CONSULENZA IN DONNE DI OGNI ETÀ CON MASSA PELVICA.

- Massa pelvica fissa o nodulare all'esame obiettivo
- Ascite
- Evidenza di metastasi addominali o a distanza all'*imaging*
- Test multivariato OVA1 positivo

Da Ware Miller R, et al. (15)

portato all'elaborazione di un modello di regressione logistica che incorpora lo stato menopausale e le concentrazioni sieriche dei due biomarcatori nella valutazione di donne con massa pelvica.

Questo algoritmo, denominato ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*), discrimina pazienti ad alto e basso rischio di sviluppare un carcinoma ovarico epiteliale. Il punteggio del ROMA è derivato da un indice predittivo calcolato mediante equazioni che si diversificano a seconda dello stato menopausale (Tab. 3) (17). Sono disponibili online (www.southeastasia.abbottdiagnostics.com/) strumenti per il calcolo, possibile con il semplice inserimento dei valori di concentrazione di CA125 e HE4; è disponibile anche un'applicazione per *smartphone*.

Il modello predittivo è stato validato da un iniziale studio prospettico multicentrico su 531 pazienti (18). I ricercatori ne hanno verificato una sensibilità del 92% e del 76% (rispettivamente per donne in postmenopausa e in premenopausa), con una specificità del 75%. I valori predittivi positivi sono risultati del 33,8% (donne in premenopausa) e del 74,0% (donne in postmenopausa); i valori predittivi negativi erano, rispettivamente, del 95,0% e del 92,6%. È importante notare che questa coorte è stata considerata ad alto rischio poiché le pazienti sono state arruolate dopo essere state esaminate da un ginecologo oncologo; pertanto la prevalenza di carcinoma accertato è risultata

TABELLA 3 - CALCOLO DEL PUNTEGGIO ROMA.

Donne in premenopausa*
$PI = -12.0 + 2.38 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0.0626 \times \text{LN}[\text{CA125}]$
Donne in post-menopausa†
$PI = -8.09 + 1.04 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0.732 \times \text{LN}[\text{CA125}]$
Probabilità predittiva
$\text{exp}(PI) / [1 + \text{exp}(PI)] \times 100$

Abbreviazioni: exp, esponenziale; LN, logaritmo naturale; PI, indice predittivo; ROMA, *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*.

*Un punteggio $\geq 12.5\%$ è considerato alto rischio in donne in premenopausa.

†Un punteggio $\geq 14.4\%$ è considerato alto rischio in donne in post-menopausa.

Da Montagnana M, et al. (17)

alta, con possibile influenza sugli alti valori di sensibilità registrati.

Per un'ulteriore validazione del modello in una popolazione di donne con massa annessiale, ma a basso rischio e visitate da ginecologi, medici di famiglia, internisti o chirurghi generali, i ricercatori hanno realizzato un secondo studio prospettico multicentrico su 472 pazienti (19). In questo studio, l'incidenza di carcinoma ovarico è stata del 10% rispetto al 24% del *trial* precedente. Nella coorte a basso rischio, la sensibilità del ROMA è risultata del 92% e la specificità del 76% nelle donne in postmenopausa, rispetto al 100% e al 74%, rispettivamente, nelle donne in premenopausa. Considerando l'intera coorte, indipendentemente dall'età, il valore predittivo negativo è risultato del 99%.

A livello internazionale, il ROMA è stato valutato e validato in differenti coorti in Italia e Belgio. Nello studio italiano la popolazione si è dimostrata ad alto rischio, con oltre la metà delle 104 donne arruolate affetta da carcinoma ovarico epiteliale; sensibilità e specificità del test sono risultati simili a quelle degli studi statunitensi (17). Nel 41% delle 389 pazienti dello studio belga è stato accertato un cancro dell'ovaio; anche questa coorte è stata dunque considerata ad alto rischio e sensibilità e specificità sono risultate elevate (20). Sulla base di questi dati in popolazioni a rischio diversificato, nel 2011 la FDA ha autorizzato l'utilizzo di HE4 e CA125 nel ROMA per determinare il rischio di cancro ovarico in donne con massa pelvica (21).

Dopo la recente approvazione dei nuovi test e la loro disponibilità e applicabilità, è stato inevitabile comparare l'efficacia di OVA1 e ROMA. Due fattori sono a favore dell'utilizzo del ROMA: specificità e costo. La specificità inferiore di OVA1 può costituire un problema poiché potrebbe incrementare il numero di donne indirizzate al ginecologo oncologo per il trattamento

chirurgico (comprese donne che alla fine risulteranno affette da un tumore pelvico benigno).

Anche se il problema è stato affrontato negli studi sull'OVA1, l'utilizzo routinario del test può favorire un aumento delle percentuali di consulenza specialistica. Il costo di OVA1 è un'altra preoccupazione legittima. Attualmente nei pochi laboratori autorizzati al test, il costo è di circa 600 dollari. Di 100 dollari è invece il costo approssimativo del test con CA125 e HE4, che può essere realizzato da ogni laboratorio secondo la metodologia ROMA recentemente approvata dalla FDA. L'OVA1, almeno negli Stati Uniti, è stato finora rimborsato dalle assicurazioni private, ma ogni novità che comporti comunque un maggior esborso immediato da parte delle pazienti può certamente influenzare la loro scelta.

I nuovi test possono migliorare le cure

I numerosi progressi nella scoperta e nella messa a punto di biomarcatori hanno reso oggi disponibili nuovi strumenti che possono essere utili nella gestione clinica di donne con masse annessiali. Ne sono un esempio quelli recentemente approvati dalla FDA: il test multivariato che dosa 5 nuovi biomarcatori (OVA1) e l'algoritmo per la valutazione del rischio di cancro ovarico che integra CA125 e HE4 (ROMA).

Pur tenendo conto delle differenze di costo e specificità, l'uso mirato di questi nuovi test può essere di aiuto nella gestione preoperatoria di donne con masse pelviche. Anche se nessuno dei due può né deve essere utilizzato come test di screening in donne per il resto asintomatiche, questi strumenti sono il frutto di importanti sforzi di ricerca e di studio che possono esitare in risultati migliori per le donne con masse benigne e per quelle affette da carcinoma ovarico epiteliale.

Bibliografia

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.* 2000;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. Validatin 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.
 16. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-LKedbetter M, et al. The IE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63(13):3695-3700.
 17. 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.* 2011;49(3):521-525.
 18. Moore RG, McMeeking 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.* 2008;112(1):40-46.
 19. 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.
 20. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Brit J Cancer.* 2011;104(5):863-870.
 21. US Food and Drug Administration. Premarket notification. 520 (k) Summary. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/K103358.pdf. Accessed March 16, 2012.

(Traduzione di Alessandro Maturo, "Sapienza" Università di Roma)

Reprinted with the permission of Contemporary OB/GYN, vol. 57, n. 4/2012; pp. 28-34 is a copyrighted publication of Advanstar Communications Inc. All rights reserved.