

Tumormarkører ved epitelial ovariecancer

Stud.med. Morten H. Sparholt, seniorforsker Estrid Høgdall & professor Claus K. Høgdall

RESUME

I oktober 2007 indgik regeringen og regionerne en aftale om akut behandling af blandt andet ovariecancer (OC)-patienter. I den akutte OC-pakke indgår tumormarkøren cancerantigen 125 (CA125) som en væsentlig del. Denne markør er dog ikke optimal pga. for lav sensitivitet/specificitet. For at forbedre behandlingen er der derfor behov for nye eller supplerende markører. Da aftalen omfatter hele udredningsapparatet, er der desuden et generelt behov for information om OC og tumormarkører. Her gennemgås litteraturen, og fremtidige udfordringer og muligheder inden for OC-markørdiagnostik belyses.

Behandlingen af ovariecancer (OC) har de seneste par år været under stor politisk og offentlig bevågenhed. Et gennemgående tema har været centralisering til få gynækologisk-onkologiske centre, der behersker ekstensiv kirurgi [1].

Regeringen og regionerne indgik i oktober 2007 en aftale om akut behandling af forskellige cancerpatientgrupper. Der iværksættes pakkeforløb, der – hvad angår OC – skal implementeres senest medio 2008. OC-pakken omfatter hele udredningsapparatet fra egen læge til specialiseret kirurgisk behandling, hvor tumormarkører (CA125) indgår som et af de væsentligste diagnostiske redskaber. Dette understreger behovet for yderligere oplysning om OC og tumormarkører.

OC er i Danmark (DK) den femte hyppigste kræftsygdom og den fjerde hyppigste dødsårsag, som skyldes cancer, hos kvinder [2]. Årligt diagnosticeres i DK ca. 600 nye tilfælde. OC er associeret med en af de dårligste prognoser, der kun overgås af bryst-, lunge- og coloncancer [3]. Det er medvirkende hertil, at 70% af kvinderne diagnosticeres med udbredt sygdom (stadium III eller IV (ifølge klassifikationen fra *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO))), hvor femårs overlevelsen er mindre end 20%, mens femårs overlevelsen for patienter, der er diagnosticeret med lokaliseret sygdom (stadie I) er omkring 90% [4].

Den dårlige prognose som følge af sen diagnosticering og gode prognose ved tidlig diagnose underbygger ønsket om en screeningsmarkør til tidlig diagnosticering af sygdommen.

Implementering af markører vil også kunne anvendes til differentialdiagnostik, selektion til opera-

tion i forbindelse med den igangværende centralisering, profylaktiske undersøgelser til højrisikopatienter, monitorering af behandlingen og til differentiering af patienter mhp. individuel behandling.

Formålet med denne oversigt er at gennemgå litteraturen for udvalgte serologiske og vævsspecifikke markører ved epitelial OC og belyse fremtidige udfordringer og muligheder inden for markørdiagnostik.

METODE

Publikationer vedrørende OC blev fundet i PubMed med søgeordene: *ovarian cancer, tumor markers, proteins, serum, plasma, genomic markers, tissue array, biological markers, molecular biomarkers*. Søgningen blev begrænset til perioden 1995-2008. Desuden er der anvendt dansksproget materiale udgivet af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi/Dansk Gynækologisk Cancer [5].

SCREENING

Ovarierne er beliggende i pelvis minor, der anatomisk set omgives af eftergivelige strukturer, hvor en tumor let kan vokse og metastasere, inden patienten oplever symptomer. Derfor ville det være af højeste prioritet at udvikle en screeningmarkør til diagnosticering af tidlig OC, hvor sandsynligheden for kurerende operativ behandling er størst.



FORKORTELSER

BRCA = *breast cancer*

CA125 = cancerantigen 125

CEA = karcinoembryonalt antigen

DK = Danmark

FDA = *Food and Drug Administration*

FIGO = *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

HER = *human epidermal growth factor receptor*

KRC = gastrointestinalkanalen

OC = ovariecancer

PP = positiv prædiktiv værdi

RMI = *risk of malignancy index*

sens. = sensitivitet

spec. = specificitet

TN = tetranectin

TTR = *time to relapse*

UKTOCS = *The United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*

OVERSIGTSARTIKEL

Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Gynækologisk Afdeling



FIGUR 1

Krav til screeningprocedure if. Wilson & Junger [6].

1. Der skal være en brugbar behandling.
2. Sygdommens tidlige naturhistorie bør være kendt.
3. Sygdommen skal have et symptomfrit stadium, hvor den kan diagnosticeres.
4. Sygdommen skal have en vis betydning (dvs. konsekvenser hvis den ikke behandles).
5. Testen skal være acceptabel for befolkningen.
6. Testen skal være valid.
7. De nødvendige diagnostiske og behandlingsmæssige faciliteter skal findes.
8. Screening er en proces og ikke en engangsforeteelse.
9. Screening må ikke føre til psykiske skader.
10. Der skal være en rimelig cost-benefit-ratio.

GENERELLE KRAV TIL SCREENINGMARKØRER

Ved en screeningsprocedure skal der være evidens for, at der opnås en overlevelsesgevinst. En sygdom er egnet til screening, hvis den opfylder visse krav (Figur 1).

Den manglende viden om OCs tidlige naturhistorie er et af de største problemer. Det vides ikke, hvor hurtigt sygdommen udvikler sig, eller om man opnår en overlevelsesgevinst ved screening. Udviklingshastigheden har betydning for fastlæggelsen af optimale screeningsintervaller. Hvorvidt OCs naturhistorie i praksis er forenelig med screening forventes klarlagt, når resultatet af *The United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening* (UKCTOCS) foreligger i 2012 [7].

Der er store krav til en screeningmarkørs validitet, og det er afgørende, at der opnås en høj sensitivitet (sens.) og specificitet (spec.). Behovet for en høj spec. er særlig vigtigt, idet kirurgisk behandling ofte vil være nødvendigt ved fund af udfyldning i bækkenet. *Rosenthal et al* har beregnet den lavest accepterede spec. til ca. 99,6% for almenbefolkningen, hvilket svarer til en positiv prædiktiv værdi (PP) på 10% (ti operationer/cancer) [8]. En lavere spec. ville kunne accepteres ved screening af højrisikopatienter (arveligt disponerede), idet prævalensen i denne gruppe er højere [8].

Screeningprogrammer må løbende evalueres for at vurdere gavnligheden kontra fysiske og psykiske bivirkninger [6]. De fysiske bivirkninger kan monitoreres f.eks. ved brug af unødvendige operationer, postoperative komplikationer samt sygefravær. Herunder følger også, om der er en acceptabel rentabilitet i screeningsstudiet. De psykiske bivirkninger er sværere at monitorere. For OC tyder studier på, at kvinders frygt for cancer overstiger frygten og besværligheden ved screening [8]. Man opnåede f.eks.

kun et fald i kompliance fra 79,2% til 77,2% af de inviterede kvinder i et screeningsstudium [9]. Falder compliance, risikerer man bias i forbindelse med evalueringen af screening. Derimod vides meget lidt om konsekvenserne ved at minde kvinder om deres sygdomsrisiko. Omvendt kan det hævdes, at medierne øger frygten for sygdom, hvorved en negativ screeningstest kan have en beroligende effekt [6].

SCREENINGMARKØRER

Cancer antigen 125 (CA125) er den bedst undersøgte tumormarkør med forhøjede serumværdier i ca. 85% af epitheliale OC [5]. CA125 mangler dog spec., idet serumniveauet er forhøjet ved en række andre tilstande (f.eks. ascites, endometriose, pericarditis og diverticulitis [10]).

CA125 er undersøgt i et randomiseret pilotstudie med 10.958 screenede kvinder og 10.977 kontroller [10]. Her fik kvinderne målt CA125-serumværdier tre gange årligt, og ved værdier over 30 U/ml blev de henvist til ultralydskanning. Forhøjede CA125-serumværdier fandtes hos 468 kvinder, hvoraf 29 blev opereret og seks cancer fundet (PP = 20,7%) [10]. Ved syvårs opfølgning fandtes en ikkesignifikant forskel i antallet af døde (ni af 10.958 mod 18 af 10.977 ($p = 0,083$)), men en signifikant forøget median overlevelsestid hos cancerpatienterne i den screenede gruppe versus den uscreenede kontrolgruppe (72,9 versus 41,8 måneder ($p = 0,011$)) [10]). Dette kan skyldes *lead-bias*, hvilket vil sige, at screeningen bevirker, at sygdommen opdages tidligere (før den har givet symptomer) sammenlignet med kontrolgruppen [6]. Konklusionen på forsøget blev, at der er behov for en større undersøgelse [6, 10].

I det engelske prospektive UKCTOCS-studium anvendes en risikovurdering, hvor kvindens alder, CA125-niveauet i udgangspunktet og ændringen i CA125 medtages [8]. Denne metode udnytter, at størstedelen af kvinder med OC vil udvise stigende CA125-niveauer over tid, mens kvinder, der ikke har OC, vil udvise stabile eller faldende niveauer af markøren, uanset niveauet i udgangspunktet. Retrospektive analyser af patientdata tyder på, at der kan opnås en sens. på 83%, spec. på 99,7% og PP på 16% [8]. Om der opnås en overlevelsesgevinst vides først, når resultatet foreligger i 2012 [8].

Tetranectin (TN), der afspejler den proteolytiske aktivitet i canceren, er en potentiel nonspecifik biomarkør, der er beskrevet i DK af *Inge Clemmensen*, 1986 [11]. Der er påvist en signifikant negativ korrelation mellem serum-TN-niveauet og stadiet af OC [11-13]. Ved undersøgelse af TN alene fandtes en spec. varierede mellem 84% og 97% for alle stadier afhængig af den anvendte afskæringsværdi [12].

Man har fundet, at en kombination af CA125 og TN giver en højere sens., uden at det går ud over spec. [13]. Dette undersøges i øjeblikket i danske studier. Resultater herfra forventes publiceret medio 2008.

En ny indgangsvinkel undersøges i *NCI-Food and Drug Administration (FDA) Clinical Proteomics Program* [10]. Princippet bag, er at OC vil bevirke, at der skabes en unik proteinbiosignatur [9]. *Petricoin et al* opsamlede serumprøver fra patienter med OC i forskellige stadier. Disse prøver blev vha. massespektrofotometri omkodet til et proteinmønster. Nye serumprøver opfattes som patologiske, hvis de ligner serumprøverne fra OC-patienterne og som raske, hvis der er dårlig overensstemmelse [9]. Der fandtes en sens. på 100% og en spec. på 95% i studiet. Herved blev kravene til spec. (99,6%) ikke opfyldt, men der arbejdes på at forfine processerne [9]. Efterfølgende erkendtes dog problemer med reproducerbarheden af serumprøver, hvor processeringen af prøverne samt gruppeheterogenicitets- og støjbias har spillet en rolle [14]. Dette princip er ikke unikt for OC [9].

Talrige andre markører er vurderet både enkeltvis og i kombination med CA125 (HE4, CA72, YKL40 [14] m.fl.). Ingen har dog indtil nu opfyldt de kliniske krav til en tumormarkør.

PROFYLAKTISKE MULIGHEDER FOR PATIENTER MED BREAST CANCER 1- ELLER 2-MUTATIONER

Breast cancer (BRCA)-1/2- generne koder for proteiner, der er involveret i *DNA-repair*, og mutationer i disse gener er ansvarlige for ca. 10% af OC [5, 16]. Kvinder med mutation i BRCA1- eller 2-genet har en livstidsrisiko på 56-87% for at udvikle brystcancer. Risikoen for OC for BRCA1 er 16-44% og for BRCA2 ~ 10% [16].

For kvinder, der har fået børn, er den evidensbaserede anbefaling bilateral salpingo-ooforektomi [16]. Denne behandling lader også til at mindske risikoen for brystkræft [16]. Kvinderne har dog fortsat en øget risiko for udvikling af primær peritoneal serøst karcinom [16].

For kvinder, der ikke har fået børn, og som fortsat gerne vil bevare denne mulighed, anbefales årlige profylaktiske undersøgelser – herunder bækkenundersøgelser, måling af CA125 og transvaginal ultralyd [5, 16]. Dette på trods af, at der ikke foreligger evidens for en overlevelsesevinst. Dette undersøges i øjeblikket i flere studier [16-18].

RISK OF MALIGNANCY INDEX

Risk of malignancy index (RMI) er en præoperativ OC-risikovurdering af en udfyldning i bækkenet. RMI bygger på menopausal status, ultralydsfund og

CA125 [5, 19]. Hvis værdien af RMI er ≥ 200 , overflyttes patienten til en specialiseret afdeling [20]. RMI er indført, idet kvaliteten af den kirurgiske behandling er afgørende for patientens prognose [19].

Brugen af RMI ved primær vurdering af patienter med udfyldning i bækkenet blev evalueret i 2003 af *Søgaard Andersen et al* [19]. For adskillelse af benigne og maligne tumorer hos kvinder over 30 år fandtes en sens. på 70,6%, en spec. på 89,3% og en PP på 66,1%. De konkluderede, at RMI er brugbar men med begrænsninger, hvad angår *borderline*, stadie I og ikkeepitelliale tumorer. Derfor bør der søges efter andre markører, der kan supplere eller erstatte CA125 [19].

Søgaard Andersen et al undersøgte i 2005, hvorvidt adskillelse vha. RMI af benigne og maligne OC til centraliseret primær kirurgisk behandling gav en overlevelsesevinst [21]. Her fandtes en øget median overlevelsestid på gennemsnitligt 15 måneder sammenlignet med daværende nationale data [21]. I OC-pakkeforløbet indgår RMI som en væsentlig bestanddel.

POSTOPERATIV DIFFERENTIERING AF OVARIECANCER OG ANDRE CANCERTYPER

Hos patienter med udbredt sygdom kan det være vanskeligt at bestemme, hvorvidt primærtumoren er OC eller anden cancer [22]. Det er vist, at 7% af alle adnoksale masser er metastaser, hvor de fleste stammer fra primærtumorer i gastrointestinalkanalen (KRC)

! FAKTABOKS

Eksempel til illustration af de høje krav til sensitivitet og specificitet for en screeningmarkør

Fakta

Incidens for en dansk højrisikogruppe (70-79-årige) = 70 pr. 100.000 kvindeår [3].

Forudsætninger

Det antages, at en screeningmarkør har: sensitivitet = 100%, specificitet = 99%. Det antages desuden, at 200.000 kvinder skal screenes.

Resultater

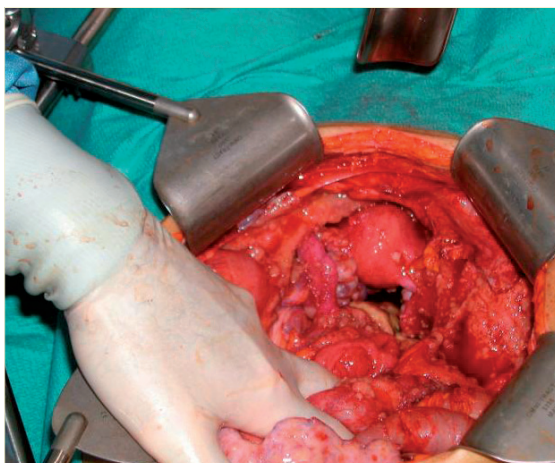
Da sensitivitet = 100%, findes alle de syge, sandt positive (SP):
 $SP = 200.000 \text{ kvindeår} \times 70/100.000 \text{ kvindeår} = 140 \text{ kvinder}$.

Da specificitet er 99%, vil 1% af de undersøgte være falsk positive (FP):
 $FP = (200.000 \text{ kvinder} - 140 \text{ kvinder}) \times 0,01 = 1.999 \text{ kvinder}$.

Den positive prædiktive værdi (PP) er nu: $PP = 140 \text{ kvinder} / 1.999 \text{ kvinder} = 7\%$.

For en dansk højrisikogruppe vil en sensitivitet på 100% og en specificitet på 99% altså kunne resultere i hele 14 operationer pr. sygdomstilfælde.

Ovariecancer-stadium III. Der ses metastasering til øvre abdomen.



[22]. Differentieringen er vigtig, idet den onkologiske behandling er forskellig [22]. Derfor laves immunfarvninger på de invasive mucinøse tumorer, som udgør 5-7% af alle OC og er den histologiske type af ovarietumorer, som morfologisk ligner tumorer fra gastrointestinalkanalen. Samlet set er det nødvendigt at supplere med yderligere immunhistologiske analyser hos ca. 10%.

Adskillige markører er blevet undersøgt immunhistokemisk. Af dem anvendes CA125 og karcinoembryonalt antigen (CEA) i dag ved adskillelse af OC og KRC, men da CEA kun udtrykkes hos 50-70% af KRC-patienterne, har den ligesom CA125 visse begrænsninger [23].

MONITORERING UNDER BEHANDLING

OC-patienter modtager postoperativt i Danmark generelt kombinationskemoterapi med carboplatin og paclitaxel i 3-9 serier (undtaget højt differentieret stadium IA og IB) [5].

I dag indgår gynækologiske undersøgelser, serum CA125, billeddiagnostik af øvre abdomen og pelvis, thoraxrøntgen samt varierende individuelle undersøgelser i evalueringen af behandlingen [5].

Der er ofte en sammenhæng mellem CA125 og klinisk sygdomsforløb således, at hvis canceren er sensitiv for kemoterapeutika, vil der hos 74% af patienterne ses et fald i CA125-serumniveauet [5]. Omvendt er stigende serum-CA125 efter endt behandling et tegn på progression. Stigende CA125 vil derfor oftest medføre, at patienten behandles med nye serier kemoterapi ud fra antagelsen om, at tidlig recidivbehandling øger overlevelsen, hvilket mangler at blive dokumenteret [5].

For patienter med tumorer, der er CA125-negative (ca. 15%), sker monitoreringen kun med billeddiagnostik og ultralyd. Der er derfor behov for supplerende markører [5].

VÆVSMARKØRER

OC-tumurvæv udtrykker forskellige gener i forskellige niveauer [24]. Betydningen af denne heterogene genekspression på tumorenes sensitivitet på kemoterapeutika er dog ikke klarlagt. Eventuelle forskelle i tumorenes sensitivitet overfor forskellige stoffer udnyttes derfor ikke behandlingsmæssigt, idet alle OC-patienter, der tilbydes og ønsker opfølgende kemoterapi, får samme behandling. Nye studier tyder på, at der er en sammenhæng mellem ekspresionen af forskellige gener i OC-væv og patientens prognose [2, 24].

Høgdaal *et al* undersøgte vha. *tissue-array* vævs-ekspression af CA125 i ovarietumurvæv fra 778 patienter [4]. De fandt, at 70% af tumorerne var CA125-positive i forskellig grad, og at relativt flere tumorer fra patienter med et højt OC-stadium var CA125-positive [4]. Prognostisk fandtes, at patienter med udbredt sygdom og CA125-negative tumorer havde en forringet overlevelse sammenlignet med patienter med CA125-positive tumorer [4].

Berek *et al* undersøgte i et randomiseret, placebo-kontrolleret studium effekten af oregovomab (monoklonalt antistof mod CA-125) hos patienter med stadium III/IV OC, der havde fuldt respons på den initiale kemoterapibehandling [24]. Undersøgelsens effektmål var tid til recidiv (*time to relapse*, TTR). Der fandtes ingen signifikant forskel mellem de to grupper, idet median TTR var 13,3 måneder hos oregovomabgruppen og 10,3 måneder hos placebogruppen ($p = 0,71$) [24]. Hos en bestemt subpopulationen (postoperativ residualtumor < 2 cm, CA125 < 65 U/ml efter tredje kemobehandling og CA125 mellem 5 og 35 U/ml ved starten af studiet) fandtes en signifikant forlænget TTR på 24 måneder hos oregovomabgruppen mod 10,8 måneder hos placebogruppen. Nye undersøgelser er blevet opstartet for at undersøge, om denne subpopulation har gevinst af supplerende behandling [24]. I fremtidige studier kunne OC-vævs-ekspression inkluderes med henblik på udvælgelse af patienter til individuel behandling.

Høgdaal *et al* undersøgte i 2003 den prognostiske værdi af *human epidermal growth factor receptor-2* (HER-2) [2]. De fandt, at 95 ud af 181 (52,5%) tumorer var HER-2-positive. Desuden fandt de, at øget HER-2-ekspression var associeret med reduceret overlevelse, og at HER-2 udtrykkes uafhængigt af serum CA125 og TN [2]. Forfatterne konkluderede, at der skal et større studium til for endeligt at fastlægge den prognostiske værdi af HER-2-overekspression [2]. Desuden konkluderedes, at HER-2-ekspressionsmåling bør indgå i fremtidige trastuzumab (anti-HER-2 monoklonalt antistof) studier mhp. mulig selektion til individuel trastuzumabbehandling [2]. Disse har hidtil været inkonklusive [25, 26].

Desuden undersøges effekten af bevacizumab ((*anti vascular endothelial growth factor*) monoklonalt antistof) som supplement til kemoterapibehandling for OC-patienter med udbredt sygdom i ICON7-studiet.

KONKLUSION

Forbedret overlevelse ved screening af OC mangler stadig dokumentation. De største forhindringer er manglen på en evidens screeningmarkør og utilstrækkelig viden om sygdommens naturhistorie. I øjeblikket er den eneste klinisk anvendte markør CA125, der anvendes ved RMI i forbindelse med udvælgelse af patienter til specialiseret behandling, monitorering, opfølgning og profylaktiske undersøgelser til højrisikopatienter. Flere screeningsstudier er igang, der undersøger, om CA125 i kombination med ultralyd eller andre markører kan danne grundlag for en rentabel overlevelsesgevinst. Det forventes, at man kommer tættere på et svar, når UKCTOCS-screeningstudiet offentliggøres omkring 2012.

Implementering af vævsmarkører rummer spændende muligheder, hvad angår ændringer og forbedringer af behandlingstilbud med henblik på individuel behandling, som der dog endnu ikke er evidens for. Det er vist, at fraværet af CA125 og overekspression af HER-2 begge er associeret med en dårligere prognose. Dette kan danne grundlag for adskillelse af patienter til nye, individuelle behandlingstiltag.

KORRESPONDANCE: Morten H. Sparholt, Hjørringgade 3, 2. tv., DK-2100 København Ø. E-mail: sparholt@stud.ku.dk

ANTAGET: 6. september 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Cliby W, Dowdy S, Feitoza SS et al. Diaphragm resection for ovarian cancer: Technique and short-term complications. *Gynecol Oncol* 2004;94:655-60.
2. Høgddall EVS, Christensen L, Kjaer SK et al. Distribution of Her-2 overexpression in ovarian carcinoma tissue and its prognostic value in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2003;98:66-73.
3. Kjaerby-Thygesen A, Huusom LD, Frederiksen K et al. Trends in the incidence and mortality of ovarian cancer in Denmark 1978-2002. Comparison with other Nordic countries. *Acta Obstet Scand* 2005;84:1006-12.
4. Høgddall EVS, Christensen L, Kjaer SK et al. CA125 expression pattern, prognosis and correlation with serum CA125 in ovarian tumor patients. From the Danish "MALOVA" Ovarian Cancer Study. *Gynecol Oncol* 2007;104:508-15.
5. Blaakaer J, Engelholm SA, Grove A et al. Epithelial ovariecarcinom. Rekommandationer for diagnostik og behandling i Danmark. *Dansk Gynækologisk Cancer*, 2003. <http://dgc.eu.com/> (20. oktober 2008).
6. Olsen J. Screening – hvilken dokumentation må man forlange? *Ugeskr Læger* 2002;164:148-52.
7. Menon U. Ovarian cancer screening. *CMAJ Oncology* 2004;171:4.
8. Rosenthal A, Menon U, Jacobs J. Screening for ovarian cancer. *Clin Obstet Gyn* 2006;49:433-47.
9. Rapkiewicz AM, Espina V, Petricoin III EF et al. Biomarkers of ovarian tumors. *Eur J Cancer* 2004;40:2604-12.
10. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207-10.
11. Clemmensen I, Petersen LC, Klufft C. Purification and characterization of a novel, oligomeric, plasminogen kringle 4 binding protein from human plasma: tetranectin. *Eur J Biochem* 1986;156:327-33.
12. Høgddall CK. Human tetranectin: methodological and clinical studies. *APMS Suppl* 1998;86:1-31.
13. Høgddall CK, Mogensen O, Tabor A et al. The role of serum tetranectin, CA125, and a combined index as tumor markers in women with pelvic tumors. *Gynecol Oncol* 1995;56:22-8.
14. Diamandis EP. Mass spectrometry as a diagnostic and a cancer biomarker discovery tool. Opportunities and potential limitations. *Mol Cell Proteomics* 2004;3:367-78.
15. Dehn E, Høgddall EVS, Johansen JS et al. YKL-40, as a prognostic tumor marker in recurrent ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;82:287-93.
16. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *New Engl J Medicine* 2004;351:2519-29.
17. Fields MM, Cheven E. Ovarian cancer screening: a look of evidence. *Clin J Oncol Nurs* 2006;10:77-81.
18. Bosse K, Rhiem K, Wappenschmidt B et al. Screening for ovarian cancer by transvaginal ultrasound and serum CA125 measurement in women with a familial predisposition: a prospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2006;103:1077-82.
19. Andersen ES, Knudsen Aa, Rix P et al. Risk and malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. *Gynecol Oncol* 2003;90:109-12.
20. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW et al. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992;47:203-9.
21. Andersen ES, Knudsen Aa, Tetsche M et al. The results of treatment of epithelial ovarian cancer after centralisation of primary surgery. Results from North Jutland, Denmark. *Gynecol Oncol* 2005;99:552-6.
22. Nishizuka S, Chen S-T, Gwadry FG et al. Diagnostic markers that distinguish colon and ovarian adenocarcinomas: Identification by genomic, proteomic, and tissue array profiling. *Cancer Research* 2003;63:5243-50.
23. Nielsen HJ, Christensen IJ, Brønner NÅ. Serologiske markører ved kolorektal cancer. *Ugeskr Læger* 2005;167:4163-7.
24. Berek JS, Taylor PT, Gordon A et al. Randomized, placebo-controlled study of Oregovomab for consolidation of clinical remission in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3507-16.
25. Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, Trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003;21:283-90.
26. Guastalla JP, Allouache D, Combe M et al. HER2 overexpression and amplification in advanced ovarian cancer (AOC): Treatment with trastuzumab – a GINECO study. *J Clin Oncol* 2007;25:5559.