

Intérêt potentiel du suivi de cinétique du CA125 dans la prise en charge initiale des cancers épithéliaux de l'ovaire de stade avancé

Potential value of CA125 kinetic monitoring in the initial management of advanced epithelial ovarian cancer

Stéphane Vignot¹
Christine Brochet²
Camille Debord²
Betty Lauratet³
Maguy Bernard^{2,3,4}

¹ Service d'oncologie médicale

² Services de biochimie métabolique et de biochimie endocrinienne et oncologique
<maguy.bernard@psl.aphp.fr>

³ Service de chirurgie et cancérologie gynécologique et mammaire, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Paris, France

⁴ Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, service de biochimie, Paris Descartes, France

Résumé. Les tumeurs de l'ovaire constituent la quatrième cause de décès par cancer chez la femme en raison d'un diagnostic souvent tardif à un stade avancé. Lors de la prise en charge par chimiothérapie, le suivi comprend des dosages réguliers de l'antigène carbohydre 125 (CA125), glycoprotéine membranaire, appartenant à la famille des mucines, sécrétées par 80 % des tumeurs séreuses ovariennes. Notre objectif est de présenter différentes évolutions de la cinétique du CA125 chez cinq patientes atteintes de carcinomes ovariens de stades avancés sous chimiothérapie néoadjuvante. Les dosages sont effectués sur un analyseur Kryptor[®] (Thermo-Fisher BRAHMS) et le logiciel « Cinetic System » permet une représentation cinétique sur une courbe semi-logarithmique (calcul de la demi-vie, du temps de doublement, détection d'une droite de tendance, indication d'un nadir). Les cinétiques sont suivies pendant un à deux ans. Une très bonne concordance entre les évolutions cliniques, radiologiques et biologiques est observée. Pour trois patientes, dès la prise en charge initiale, l'évolution favorable est associée à une droite de tendance décroissante. Dans un des cas, une courbe bi-exponentielle observée rétrospectivement a pu être reliée à la persistance d'une carcinose péritonéale. Pour deux autres patientes, la normalisation du CA125 n'est jamais obtenue, confirmant l'impossibilité d'opérer. Une étude plus importante permettra de confirmer la pertinence clinique de cette approche graphique en association avec les éléments cliniques et radiologiques, pour une évaluation plus précoce de la réponse à la chimiothérapie afin de déterminer le moment le plus adéquat pour réaliser une réévaluation chirurgicale.

Mots clés : CA125, cancer ovarien, cinétique

Abstract. Ovarian carcinoma is account for 4% of all women cancer deaths because of late diagnosis at advanced stage. During chemotherapy, survey includes repeated assays of antigen carbohydre 125 (CA125), which is a membrane glycoprotein belonging to the mucin family and secreted by 80% of the serous ovarian tumours. The aim of this study was to analyze the clinical relevance of a follow-up of CA125 kinetics of five ovarian carcinoma patients at advanced stages and under neoadjuvant chemotherapy. CA125 was assayed on a Kryptor[®] (Thermo-Fisher BRAHMS) and CA125 kinetics on semi-logarithmic curve with the software "Cinetic System". This software calculates the half-life and the doubling time between two points and can detect a line of tendency. It can also point out the nadir value. Kinetics are followed during 1 or 2 years. For all patients, we observe a very good agreement between kinetics, clinical and radiological issues (tumor size reduction). For three patients, after the first chemotherapy, the lines of tendency are decreasing. In one case with peritoneal carcinomatosis, the retrospective study of the pattern showed a biphasic curve

Article reçu le 11 février 2011,
accepté le 7 avril 2011

anticipating the radiological modifications. For the two other patients, the normalisation of the CA125 is never obtained with no possible surgery. A greatest study could confirm the interest of associating this graphic approach to the clinical and radiological elements in order to optimize the medico-surgical assumption of responsibility of these patients with ovarian carcinoma at advanced stages, under first adjuvant treatment.

Key words: CA125, ovarian carcinoma, kinetics

Les tumeurs épithéliales de l'ovaire représentent 3 % des cancers de la femme et leur quatrième cause de décès par cancer. En 2005, l'incidence était de 4 375 sur 10 000 habitants avec un taux de mortalité élevé à 3 180 sur 10 000 habitantes. Dans 75 % des cas, le diagnostic a lieu à un stade avancé (stade III ou IV) en raison du développement de la tumeur initialement sans symptôme spécifique et compte tenu de la situation anatomique des ovaires dans la cavité péritonéale. La maladie est le plus souvent révélée au stade de carcinose péritonéale par un point d'appel clinique (ascite, douleurs abdominales, troubles du transit) conduisant à un bilan radiologique (échographie pelvienne par voie sus-pubienne et transvaginale complétée par une tomographie assistée par ordinateur ou une IRM). Le diagnostic repose sur une biopsie des lésions, le plus souvent lors d'une coelioscopie permettant d'évaluer la résectabilité des lésions.

L'élément clé de la stratégie thérapeutique est de réaliser l'exérèse macroscopiquement complète de l'ensemble des lésions tumorales (figure 1). Il s'agit d'une chirurgie comprenant systématiquement une hystérectomie, une annexectomie bilatérale, une omentectomie infragastrique, une appendicectomie, des curages ganglionnaires ainsi que l'exérèse de tous les nodules tumoraux péritonéaux. Lorsque la chirurgie n'est pas possible d'emblée pour les stades avancés, une chimiothérapie néoadjuvante est initiée dans l'optique d'obtenir une diminution des masses tumorales et ainsi permettre de réaliser l'intervention chirurgicale optimale le plus rapidement possible. Une chimiothérapie adjuvante complète la prise en charge après la chirurgie afin de limiter le risque de récurrence ultérieure.

En cas de chimiothérapie néoadjuvante, le suivi de la réponse sous traitement repose sur l'examen clinique, les réévaluations radiologiques et le dosage de l'antigène carbohydrate 125 (CA125), mais il est souvent nécessaire de recourir à une nouvelle intervention chirurgicale pour avoir une estimation plus précise de la qualité de la réponse. Alors que les modalités de suivi radiologique de ces patientes sont en cours de modernisation (amélioration technique des appareils, développement de nouvelles approches), le suivi

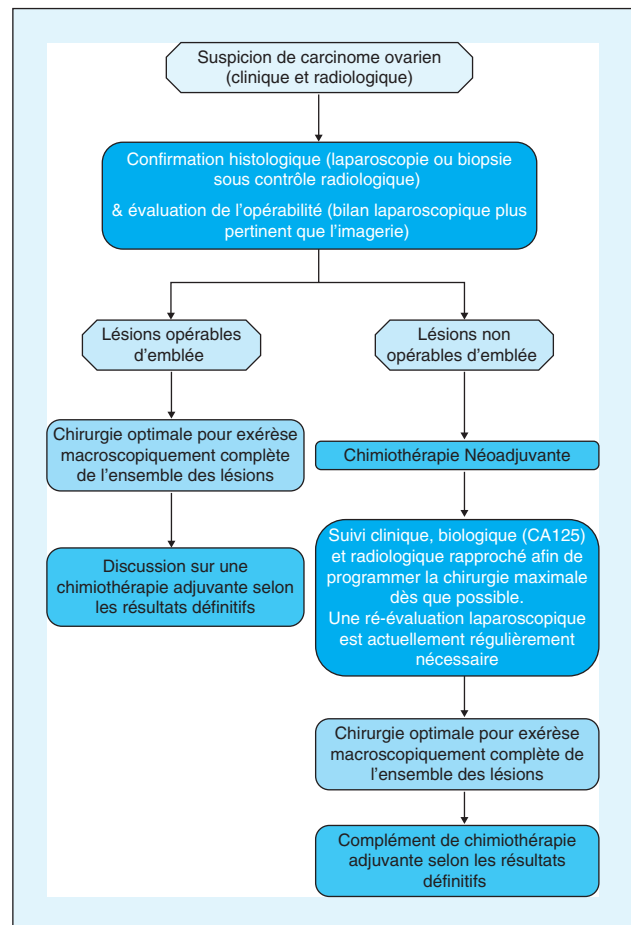


Figure 1. Stratégie de prise en charge des cancers de l'ovaire.

du CA125 en pratique clinique reste souvent basé sur une évaluation globale ne tenant qu'imparfaitement compte de la cinétique de décroissance sous traitement.

Notre objectif est de présenter différentes évolutions de cinétique du CA125 durant la prise en charge initiale et de discuter la pertinence clinique de ce suivi dans l'optique d'une évaluation précoce de la réponse thérapeutique pour les patientes atteintes de carcinomes ovariens de stades avancés.

Patientes et méthodes

Population

L'étude porte sur cinq patientes prises en charge pour un carcinome ovarien de stade FIGO III ($n=4$) ou IV ($n=1$), non opérable d'emblée et traité par une chimiothérapie néoadjuvante de type carboplatine (AUC6) et paclitaxel (175 mg/m^2 toutes les trois semaines pour quatre patientes, 80 mg/m^2 toutes les semaines pour une patiente).

Les prélèvements sanguins pour dosage de CA125 sont effectués sur tube sec sans anticoagulant ni gel séparateur, au diagnostic, puis avant chaque séance de chimiothérapie. Le suivi clinicobiologique a été réalisé pendant un à deux ans selon les patientes.

Dosage et interprétation cinétique du CA 125

Les dosages du CA125 sont effectués sur un analyseur Kryptor® (Thermo Fisher BRAHMS) utilisant la méthode *time-resolved amplified cryptate emission* (TRACE) qui mesure le signal émis par un complexe immunologique avec un décalage dans le temps. L'anticorps utilisé pour la reconnaissance de l'antigène est un anticorps monoclonal OC125. Le domaine de mesure directe est de 1 à 600 U/mL. Les valeurs usuelles admises sont inférieures à 35 U/mL (sensibilité fonctionnelle = 7,8 U/mL).

La réalisation des cinétiques du CA125 est faite à l'aide du logiciel « Cinetic System® » (Gentiane Informatique Saint Hilaire du Touvet, France) : la courbe est représentée avec une échelle de temps en abscisse et une échelle logarithmique de la concentration sérique du CA125 en ordonnée. Le logiciel permet de calculer le temps de demi-vie ou de doublement du CA125 (entre deux résultats consécutifs), de rechercher une droite de tendance lorsqu'il détecte une évolution régulière logarithmique de la concentration en analyte (trois points de concentration en CA125 alignés pour lesquels le temps de doublement ou la demi-vie ne varie pas au-delà de la valeur de corrélation estimée en pourcentage à 10, 20 ou 30 % selon l'écart par rapport à une droite idéale).

La demi-vie et le temps de doublement entre deux points sont calculés selon la formule suivante : $0,693 \times \Delta t / \ln(C_n / C_{n+1})$ où Δt est le nombre de jours séparant les deux prélèvements, et C_n / C_{n+1} est le rapport de la première concentration à la suivante. L'ensemble de points d'abscisse X_i et d'ordonnée Y_i est lié par une droite de régression (Pente $a = (n(\Sigma XY) - (\Sigma X)(\Sigma Y)) / (n(\Sigma X^2) - (\Sigma Y)^2)$ et ordonnée à l'origine, $b = Y - aX$). Le temps de demi-vie témoigne de la chimiosensibilité. Si la décroissance du marqueur est bi-exponentielle, les valeurs des deux pentes renseignent sur une chimiorésistance éventuelle.

Le logiciel indique également le nadir, concentration la plus faible faisant suite à un alignement d'au moins deux points sur une droite de tendance négative. La valeur de celui-ci est le témoin de la maladie résiduelle.

Résultats

Pour chaque cas clinique étudié, l'analyse porte sur les examens cliniques, radiologiques et chirurgicaux et sur les valeurs de CA125 avant chaque cycle de chimiothérapie.

Cas clinique 1 (Mme Be., 61 ans)

La maladie est classée stade FIGO IV au moment du diagnostic en raison d'une atteinte pleurale confirmée histologiquement. La concentration du CA125 est alors de 941 UI/mL. On observe une décroissance du marqueur au cours des quatre cycles de chimiothérapie néoadjuvante (carboplatine et paclitaxel) avec la détection d'une droite de tendance (10 % de corrélation) entre le troisième et le quatrième cycle, permettant ainsi le calcul d'un temps de demi-vie moyen de 13,3 jours (figure 2A).

Après le quatrième cycle, la concentration du CA125 est de 23,5 UI/mL et l'évaluation radiologique est en faveur d'une opérabilité des lésions péritonéales. La chirurgie optimale avec exérèse de l'ensemble des lésions macroscopiques peut alors être réalisée. Un contrôle pleural est réalisé dans le même temps n'objectivant pas de lésion résiduelle sus-diaphragmatique. La chirurgie provoque une augmentation temporaire non spécifique du CA125, due à l'irritation péritonéale postchirurgicale. Quatre cycles supplémentaires de chimiothérapie sont ensuite réalisés à titre adjuvant avec une décroissance plus lente du CA125 et un temps de demi-vie moyen de 25,1 jours, permettant d'atteindre une concentration du CA125 à 5,3 UI/mL. Une surveillance est alors mise en place mais la patiente présentera une rechute péritonéale isolée un an après la fin de sa chimiothérapie, conduisant à l'initiation d'un traitement de deuxième ligne.

Cas clinique 2 (Mme H., 49 ans)

Il s'agit d'un stade III initial avec exérèse initiale de l'ensemble des lésions péritonéales impossible. La concentration du CA125 est de 2189 UI/mL au moment du diagnostic. Dès le deuxième cycle de chimiothérapie néoadjuvante, la cinétique du CA125 suit une droite de tendance (20 % de corrélation) avec un temps de demi-vie calculé de 7,4 jours. Devant une réponse clinique et radiologique après le quatrième cycle, et alors que la concentration du CA125 est à 43,2 UI/mL, la chirurgie d'exérèse optimale est effectuée. On n'observe pas de droite de tendance et on ne peut donc pas calculer de temps de demi-vie moyen

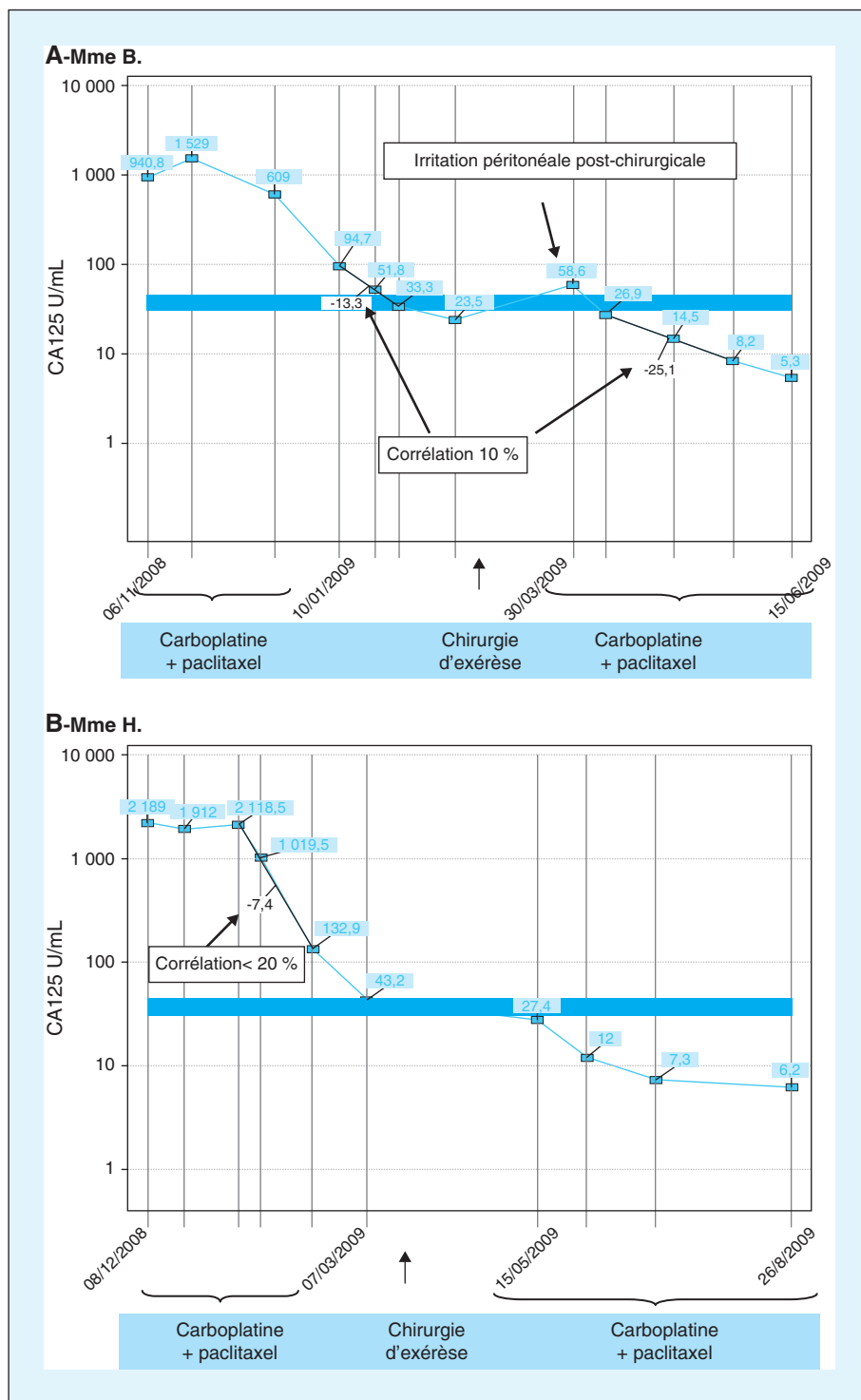


Figure 2. Évolutions favorables de cinétique du CA125 chez des patientes sous chimiothérapie néoadjuvante et après chirurgie ; **A** : Madame B., 61 ans, stade IV au moment du diagnostic ; **B** : Madame H., 49 ans, stade IIIc au moment du diagnostic.

(figure 2B). Quatre cycles supplémentaires de chimiothérapie sont administrés à titre adjuvant. La concentration en CA125 est égale à 6,2 UI/mL en fin de traitement et la patiente est alors considérée en rémission clinique et radiologique. Une rechute sera mise en évidence à 12 mois de la fin de la chimiothérapie et une deuxième ligne est alors initiée.

Cas clinique 3 (Mme C., 43 ans)

La troisième patiente présente un carcinome infiltrant moyennement différencié non mucosécrétant bilatéral avec carcinose péritonéale non accessible à une exérèse chirurgicale optimale d'emblée. La concentration du CA125 au diagnostic est à 1929 UI/mL. Après trois cycles de chimiothérapie néoadjuvante (carboplatine – paclitaxel hebdomadaire), le CA125 se normalise (22,8 UI/mL) avec un temps de demi-vie moyen de 8,6 jours (corrélation à 20 %). La réévaluation radiologique est en faveur d'une réponse partielle de bonne qualité et une cœlioscopie est donc organisée pour évaluer l'opérabilité des lésions. La réponse est confirmée mais l'atteinte péritonéale résiduelle ne permet pas encore d'envisager l'exérèse optimale des lésions (figure 3). Trois cycles supplémentaires de

chimiothérapie néoadjuvante sont alors administrés. La réponse est confirmée sur le plan biologique (CA125 : 15,5 UI/mL) et radiologique (tomodensitométrie [TDM] et imagerie par résonance magnétique [IRM]). La chirurgie optimale peut alors être réalisée. Une augmentation postopératoire du CA125 sera observée avant normalisation tandis que la patiente poursuit la chimiothérapie à titre adjuvant.

Cas clinique 4 (Mme M., 64 ans)

Il s'agit là encore d'un stade III initial avec exérèse initiale des lésions péritonéales impossible. La chimiothérapie va permettre une amélioration clinique initiale associée à une baisse significative du CA125 mais sans normalisation du marqueur (459 UI/mL au diagnostic, décroissance jusqu'à 82 UI/mL post-C5), ni apparition de droite de tendance, et alors que les évaluations radiologiques objectivent une réponse partielle (figure 4A). La chimiothérapie sera poursuivie jusqu'à six cycles mais sans que la chirurgie ne soit envisageable. Différentes lignes successives de chimiothérapie seront proposées permettant un contrôle global de la maladie mais sans possibilités chirurgicales avant un échappement conduisant au décès de la patiente.

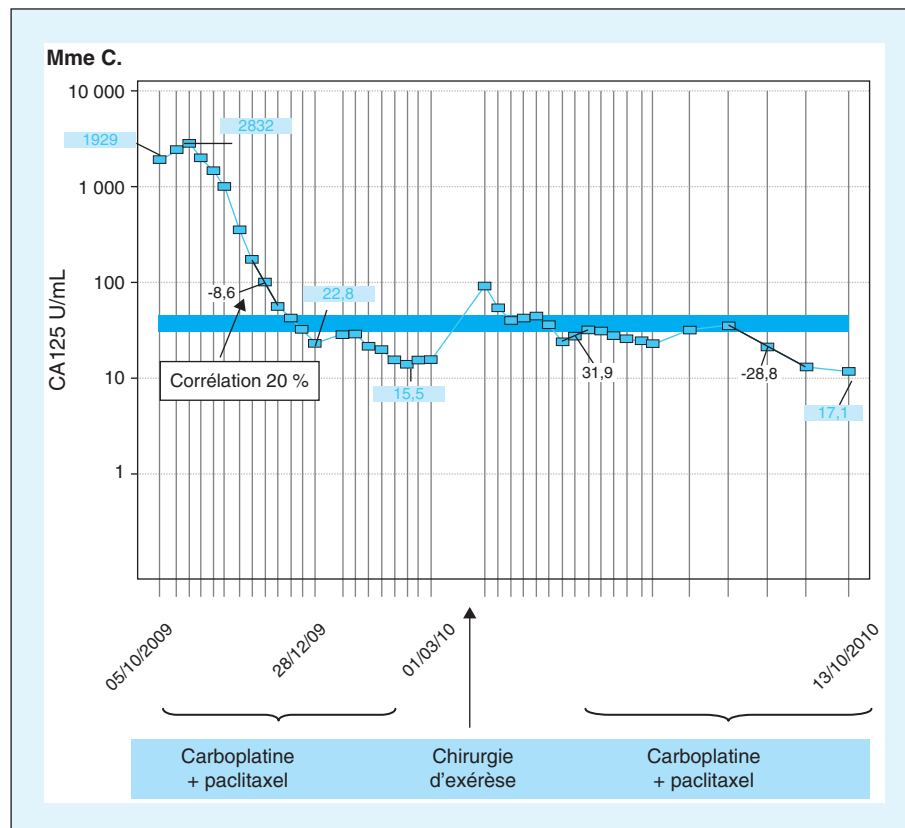


Figure 3. Cinétique d'évolution du CA125 chez Madame C., 43 ans, sous chimiothérapie néoadjuvante puis après chirurgie d'exérèse.

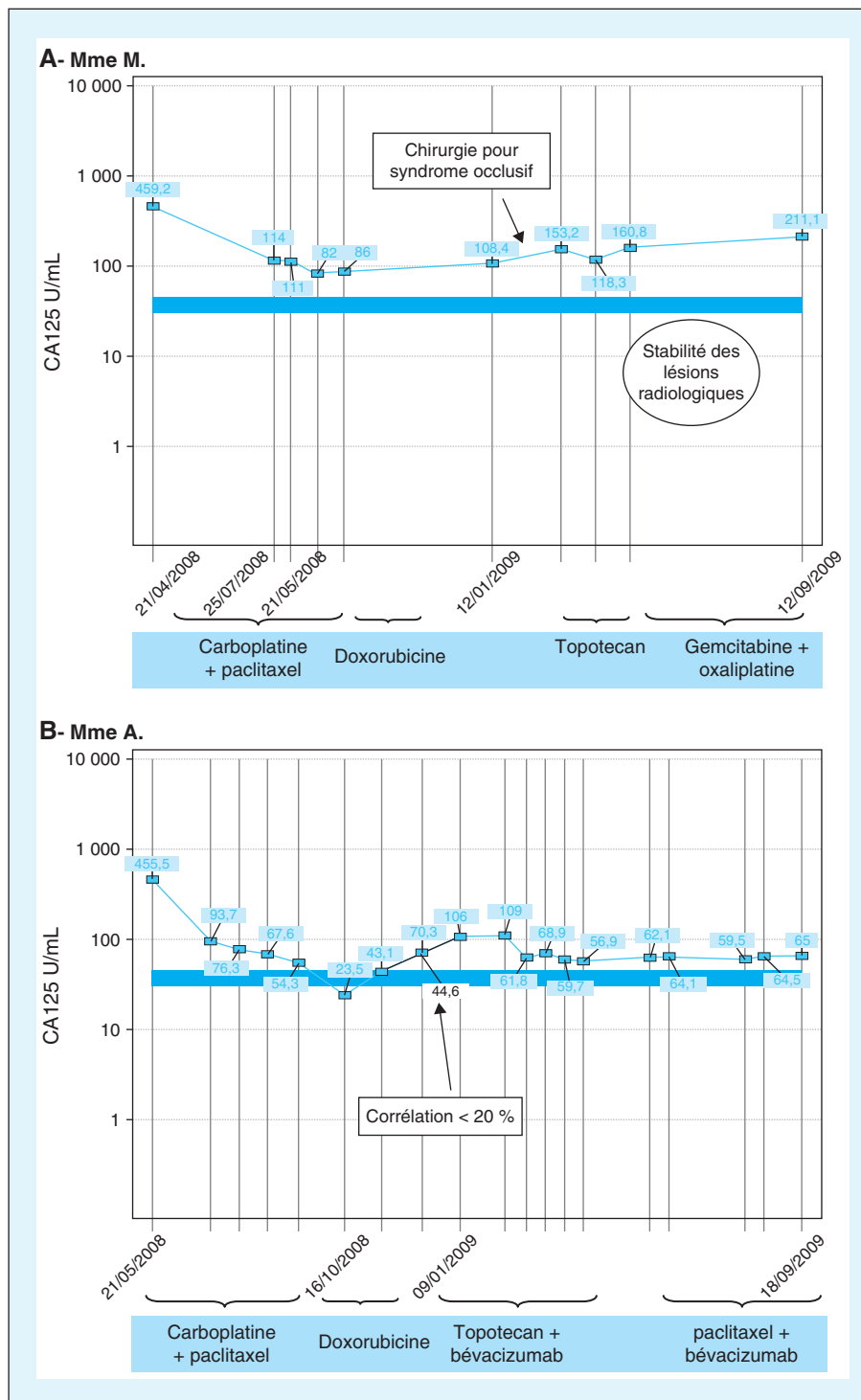


Figure 4. Cinétiques d'évolution du CA125 chez des patientes sous chimiothérapie uniquement et suivies pendant une période de 18 mois ; **A** : Madame M., 64 ans, stade IIIc ; **B** : Madame A., 66 ans, stade IIIc.

Cas clinique 5 (Mme A., 66 ans)

Diagnostiquée au stade FIGO III, la malade est également non opérable d'emblée conduisant à proposer une chimiothérapie néoadjuvante. La cinétique décrit, à partir d'une concentration initiale CA125 de 455,5 UI/mL, une amorce de décroissance à partir du quatrième cycle de chimiothérapie avec un CA125 diminuant jusqu'à 23,5 UI/mL après le sixième cycle. Mais aucune droite de tendance n'est mise en évidence (*figure 4B*). La réponse radiologique est jugée satisfaisante mais l'évaluation opératoire met en évidence une atteinte péritonéale restant inaccessible à une chirurgie d'exérèse de l'ensemble des lésions visibles. Une deuxième ligne de chimiothérapie par doxorubicine liposomale pégylée est proposée mais sans efficacité suffisante clinique ni radiologique, et on observe une augmentation du CA125 avec un temps de doublement calculé de 44,6 jours, suivie d'une faible diminution. L'initiation d'un traitement anti-angiogénique par bévaccizumab (anticorps anti-VEGF), initialement associé au topotécane puis au paclitaxel hebdomadaire, permet d'obtenir une réponse clinique franche (disparition de l'ascite, amélioration de l'état général) mais sans que la chirurgie ne soit envisageable (persistance d'une miliaire péritonéale non extirpable). La patiente est toujours sous chimiothérapie à 30 mois du diagnostic initial, en situation de contrôle global de la maladie tant sur le plan clinique (disparition des symptômes digestifs et de l'ascite pour une patiente qui reste ambulatoire) que radiologique tandis que le CA125 reste fluctuant dans des limites comprises entre deux et trois fois la limite supérieure de la normale.

Discussion

Le CA125, glycoprotéine de haut poids moléculaire, transmembranaire, de la famille des mucines est le marqueur associé aux carcinomes ovariens, sécrété par 80 % des tumeurs séreuses. Il est présent à la surface de cellules mésothéliales saines et des cellules cancéreuses [1, 2]. Cette protéine hautement glycosylée a une activité protéasique dépendante du calcium et pourrait intervenir dans la diffusion des métastases de carcinome ovarien [3]. Il est important de préciser qu'il peut exister des augmentations non spécifiques du CA125 (physiologiques et pathologiques) rendant son dosage inutilisable à ce jour pour le dépistage systématique dans la population générale. La concentration du CA125 augmente ainsi dans des maladies inflammatoires pelviennes (colites) ainsi qu'en cas d'épanchements péritonéaux et pleuraux (qu'ils soient d'origine néoplasique ou non). Des valeurs significativement plus élevées que dans la population normale sont, en outre, observées au cours des endométrioses. Par ailleurs,

la concentration du CA125 est presque systématiquement élevée lors de tuberculose pulmonaire (valeur moyenne 97 UI/mL).

L'utilisation du dosage de ce marqueur tumoral n'est donc recommandée que pour le suivi sous traitement et n'est pas un examen de première intention dans une stratégie de dépistage. De même, la pertinence clinique du diagnostic de récurrence sur une élévation du CA125 est actuellement discutée [4].

Concernant le suivi du CA125 sous traitement, Rustin avait proposé en 2003 des critères d'utilisation des valeurs de CA125 lors des premières lignes de chimiothérapie. Une bonne réponse est définie par une diminution de 50 % en quatre prélèvements ou 75 % en trois prélèvements [5]. Dans les séries proposées (277 cas), ces critères biologiques, dits de Rustin, définissent 66 à 67 % d'évolution favorable, à comparer aux 62 % observés en utilisant les critères classiques du Gynaecology Oncology Group (GOG). Ceux-ci correspondent à une évaluation radiologique de la taille et du volume des lésions ainsi que de leur nombre (critères RECIST).

L'intérêt potentiel de la cinétique du CA125 repose sur l'hypothèse que la variation du CA125 précède l'évolution clinique et radiologique sous traitement et qu'un tel suivi pourrait alors permettre une optimisation de la prise en charge médicochirurgicale en permettant d'anticiper l'évaluation de la réponse. Lors du suivi de l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante, les critères de réponse radiologique ne sont en effet pas suffisamment sensibles et il est actuellement nécessaire de réaliser une nouvelle cœlioscopie afin de déterminer si la réponse au traitement est suffisante pour permettre la chirurgie optimale. La normalisation du CA125 est usuellement un élément attendu avant d'envisager cette réévaluation chirurgicale mais ce critère reste peu informatif sur la qualité réelle de la réponse, conduisant à réaliser des cœlioscopies de réévaluation alors que la réponse n'est pas optimale (patiente 3). L'objectif du suivi de la cinétique du CA125 serait de dégager des informations supplémentaires sur la qualité de la réponse en fonction du profil de décroissance, ayant une pertinence supérieure aux modalités d'évaluations actuelles.

Ce suivi en cinétique de la concentration du marqueur peut se faire grâce à des modèles mathématiques intégrés dans des logiciels. Les dosages doivent être réalisés avec la même technologie et certains facteurs peuvent interférer dans l'interprétation, dont notamment une chirurgie récente (effet pointe) (patiente 1). De plus, les patientes dont la valeur du CA125 initial est inférieure à 100 UI/mL ne peuvent bénéficier de l'utilisation de la cinétique du CA125 pour interpréter l'efficacité d'un traitement en raison de l'incertitude mathématique.

Deux paramètres biologiques, la demi-vie (avec un seuil de 14 jours) et la valeur du nadir semblent de bons

marqueurs pronostiques et indépendants [6-8]. Le seuil reconnu pour le nadir est de 20 UI/mL, différent de la valeur usuelle (35 UI/mL). Le profil évolutif d'une tumeur chimio-sensible peut être mono- (patiente 1) ou bi-exponentielle (patiente 2). Riedinger a montré en 2002 que l'analyse de la partie initiale des cinétiques décroissantes de CA125 doit être complétée par la recherche d'une seconde exponentielle qui pourrait indiquer un ralentissement de l'amélioration clinique [6]. L'allongement de la demi-vie dans la deuxième partie de la courbe peut se voir, par exemple pour la patiente numéro 3, après une analyse plus fine rétrospective de la courbe. Dans nos exemples, pour les trois premières patientes qui ont eu une évolution favorable lors de la chimiothérapie initiale, il a été possible de calculer des temps de demi-vie moyens inférieurs à 14 jours avec des droites de corrélation à 10 ou 20 % et une normalisation après le troisième cycle. Les deux derniers cas montrent un profil évolutif de CA125 caractéristique d'un contrôle insuffisant lors de la chimiothérapie initiale pour permettre de réaliser une intervention chirurgicale optimale.

Conclusion

L'intérêt potentiel du suivi de la cinétique du CA125 lors des chimiothérapies néoadjuvantes pour les carcinomes ovariens inaccessibles à une chirurgie optimale d'emblée paraît actuellement sous-estimé. L'objectif est d'affiner l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie afin de déterminer avec une plus grande pertinence le moment le plus adéquat pour réaliser une réévaluation chirurgicale.

Cette approche selon la cinétique du CA125 nécessite une validation prospective afin de déterminer si elle apporte réellement des informations suffisamment précises afin d'optimiser la prise en charge des carcinomes ovariens en cours de chimiothérapies néoadjuvantes.

Parallèlement au développement d'une analyse plus fine du CA125, l'émergence de nouveaux marqueurs ne doit pas être méconnue. Des études préliminaires présentent la protéine *human epididymid protein 4* (HE4), comme marqueur potentiel, dans le sérum ou les urines des patientes atteintes

de cancers ovariens [9]. Avec une sensibilité identique et une spécificité meilleure que le dosage du CA125, ce test apporterait une aide supplémentaire pour le diagnostic et le suivi des malades. Ainsi, le suivi en association de la protéine HE4 et des cinétiques de CA125 pourrait permettre une approche plus précise de la maladie. Des études prospectives seront bien entendu nécessaires pour valider cette utilisation en pratique clinique.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

1. Bast Jr. RC, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA 125: the past and the future. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 179-87.
2. Moore RG, Maclaughlan S. Current clinical use of biomarkers for epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2010; 22: 492-7.
3. Gubbels JA, Belisle J, Onda M, Rancourt C, Migneault M, Ho M, et al. Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors. *Mol Cancer* 2006; 5: 50.
4. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1155-63.
5. Rustin GJ. Use of CA-125 to assess response to new agents in ovarian cancer trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 187s-93s.
6. Riedinger JM, Eche N, Basuyau JP, Daver A, Touzery C, Mayer F, et al. Interpretation of the CA125 kinetics during first line chemotherapy of the ovarian cancer: methodological aspects and characteristic profiles. *Ann Biol Clin* 2002; 60: 183-91.
7. Rocconi RP, Matthews KS, Kemper MK, Hoskins KE, Huh WK, Straughn Jr. JM. The timing of normalization of CA-125 levels during primary chemotherapy is predictive of survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 242-5.
8. Riedinger JM, Bonnetain F, Basuyau JP, Eche N, Larbre H, Dalifard I, et al. Change in CA 125 levels after the first cycle of induction chemotherapy is an independent predictor of epithelial ovarian tumour outcome. *Ann Oncol* 2007; 18: 881-5.
9. Hellstrom I, Heagerty PJ, Swisher EM, Liu P, Jaffar J, Agnew K, et al. Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms. *Cancer Lett* 2010; 296: 43-8.