

Preoperatif Tümör Markır Seviyelerinin Adneksiyal Kitlelerde Malignite ve Yayılımı Belirlemedeki Etkinliği

İbrahim Ömeroğlu¹, Osman Aşıcıoğlu¹, Gürsel Otlı¹, Osman Temizkan¹, Sibel Özsoy¹, Ramazan Adan¹, Berhan Besimoğlu Aşıcıoğlu², Ali Şahap Odaçlar¹

ÖZET:

Preoperatif tümör markır seviyelerinin adneksiyal kitlelerde malignite ve yayılımı belirlemedeki etkinliği

Amaç: Over kanseri taramasında kullanılan tümör belirteçlerinden CA12-5, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP ve β -HCG'nin adneksiyal kitlelerin malign-benign ayırımındaki yeri, patolojik tanısı ve tümör evresi ile korelasyonu değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2006- Ağustos 2011 tarihleri arasında adneksiyal kitle ön tanısı ile opere edilen 277 olgu retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Tümör belirteçlerinin tanı testi olarak gücü ROC eğrisi yöntemi ile incelendi. ROC eğrisi altında kalan alan, CA 12-5 için 0.872, CA15-3 için 0.739, CA 19-9 için 0.522, CEA için 0.614, AFP için 0.433 ve β -HCG için 0.635 birim kare olarak bulundu.

Sonuç: Benign-malign ayırımı için yapılan istatistiksel değerlendirmede CA 12-5 ve CA 15-3 dışındaki markırlar anlamlı bulunmadı. Her markırın maligniteyi ayırt etme gücü istatistiksel olarak ROC eğrisi yöntemi ile analiz edildi. Analiz sonucunda CA 12-5 en değerli markır olarak bulundu. CA 15-3'ün ayırt ediciliğinin kabul edilebilir düzeyde olduğu, diğer testlerin ise anlamsız olduğu görüldü. Sadece CA 12-5'in tümör evresi ile korelasyon gösteriyordu.

Anahtar kelimeler: CA 12-5, malign over tümörü, tümör evresi

ABSTRACT:

The efficiency of preoperative tumor marker levels for definition of malignancy and spread in adnexial masses

Objective: The place of CA 12-5, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP and β HCG, which are tumor markers used in screening over carcinoma, in differentiating benign or malign adnexial masses, and the correlation of these markers with the pathological diagnosis and stage of the tumor were evaluated.

Material and Method: Two hundred seventy seven patients who were operated with the diagnosis of adnexial mass at Şişli Etfal Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between January 2006 and August 2011 were analyzed retrospectively.

Results: Efficiency levels of tumor markers as diagnostic tests were studied by ROC curve method. The area under the ROC curve was calculated as 0.872 unit frames for CA 12-5, 0.739 for CA 15-3, 0.522 for CA 19-9, 0.614 for CEA, 0.433 for AFP and 0.635 for β HCG.

Conclusion: Markers other than CA 12-5 and CA 15-3 could not found significant in the statistical evaluation for the discrimination of benign and malignant. The discriminative power of each tests were analyzed by statistical ROC curve method. At the analysis, CA 12-5 was found as the most valuable marker. While the discriminative value of CA 15-3 was found acceptable, other tests were found invaluable. Only CA 12-5 had showed a correlation with the tumor stage.

Key words: CA 12-5, malign over tumor, tumor stage

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2014;48(2):113-8



¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İstanbul-Türkiye

²Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Osman Aşıcıoğlu,
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İstanbul-Türkiye

E-posta / E-mail:
oasicioğlu@yahoo.com.tr

Geliş tarihi / Date of receipt:
1 Ağustos 2013 / August 1, 2013

Kabul tarihi / Date of acceptance:
15 Nisan 2014 / April 15, 2014

GİRİŞ

Anatomik olarak adneksler her iki taraftaki overlerden, fallop tüplerinden, ligamentum latum ve paraovaryumdaki embriyolojik artıklardan oluşur. Adneksiyel kitle denilince, adnekslerde palpe edilen, dolayısıyla ölçülebilen normal dışı bir durum akla gelmektedir. Adneksiyel kitleler, hastaneye başvuru nedeni olarak 4. en sık jinekolojik sebep olmaktadır ve %90'ı benign karakterlidir (1). İlerleyen yaşla birlikte, malign adneksiyel kitle insidansında dramatik artış izlenmektedir. Bu insidans 40 yaş altında 0.4-8.9 olgu/100000 kadın iken, 60-80 yaş arası 60 olgu/100000 kadın olmaktadır (2). Bu doğrultuda kitleler genel olarak reproduktif çağda olan hastalarda benign olma eğilimindeyken, postmenopozal hastalarda malign olma eğiliminde olduğu görülür. Adneksiyel alanda malignite potansiyeli en fazla olan organ overlerdir. Over kanserleri tanı ve tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler yaşanmasına rağmen erken tanı şansının azlığı nedeniyle en çok ölüme yol açan jinekolojik malignite olma özelliğini korumaktadır.

Over kanserinde hastaların hekime başvurmasına sebep olacak erken ve özgül uyarıcı belirtileri olmadığı için, diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak bu hastaların 2/3'ünden fazlası ancak Evre III'te tanı almaktadır (3). Bu nedenle erken dönemde tanı konulabilirse, mortalitenin azaltılması yanında, hastalıklı kadınların yaşam kalitesi artacak ve tedavi maliyetleri azalacaktır (4). Erken dönemde over malignitelerini saptama çabası ile istenmeyen cerrahi girişim sayısı artmakta ve bu nedenle ortaya çıkan olumsuzluklar; artmış mortalite ve morbidite oranları olarak karşımıza çıkmaktadır. Değerlendirmede kullanılacak testler hangi adneksiyel kitlenin malignite riski taşıdığını belirtmeli, ucuz ve hastalar tarafından kolay kabul edilebilir olmalı ve her jinekoloji kliniğinde kolaylıkla uygulanabilmelidir. CA 12-5'in yanı sıra birçok tümör markırının serum seviyeleri over tümörlerinin ayrıntılı tanısında ve malignite risklerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (5).

Bu çalışmanın amacı CA 12-5 ve over tümörlerinde kullanılan diğer tümör markırlarından CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP, β -HCG'nin preoperatif serum seviyelerinin, histopatolojik olarak tanıları konulan benign ve malign over tümürlü hastalarda sensitivite,

spesifite, pozitif prediktif değerleri, negatif prediktif değerlerinin araştırılması ve over kanserlerinde cerrahi tümör evresi ile korelasyonunun değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2006-Ağustos 2011 tarihleri arasında adneksiyal kitle ön tanısı ile opere olan 277 olgu çalışmaya alındı. Hastaların operasyon öncesi serum tümör belirteçleri, ameliyateksplorasyon notları ve histopatolojik tanı raporları incelendi. CA 12-5, CA15-3, CA19-9, AFP, β -HCG seviyeleri, venöz kan örneğinin 3 dakika süre ile 4000 devir/dk'da santrifüje edilmesi ile elde edilen serumda, UNICEL DXI 800 İmmunolojik Analizör sisteminde elektro-kemi-luminesans tekniği ile saptandı. CA 12-5<35 U/ml, CA 15-3<32 U/ml, CA 19-9<39 U/ml, CEA<2.5ng/ml, AFP<7 ug/L, β -HCG<5 U/ml değerleri normal olarak kabul edildi. Histopatolojik tanı, sonuçların yorumlanmasında altın standart olarak kabul edildi. Borderline tümörler, anlamlılık için yeterli vaka sayısına ulaşamaması nedeniyle (7 hasta) istatistiksel değerlendirmelere alınmadı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS-15 for Windows' (SPSS, Inch., Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student-t test kullanıldı. Her tanı testi için sensitivite, spesifisite, yanlış negatif oranı, yanlış pozitif oranı, doğruluk, pozitif olabilirlik oranı, negatif olabilir oranı, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değerleri hesaplandı. Tümör belirteçlerinin benign-malign ayırımındaki değerleri hesaplamada Mann-Whitney U, Wilcoxon W, Z yöntemleri kullanıldı. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Her markır ayrıca ROC eğrileri kullanılarak incelendi. Hosmer ve Lemeshow test referansına göre ROC eğrisi altındaki alan (area under the ROC curve= AUC)= 0.5 ayırım yok, 0.5<AUC<0.7 test ayırt etme gücü istatistiksel olarak anlamsız, 0.7<AUC<0.8 kabul edilebilir, 0.8<AUC<0.9 çok iyi, 0.9<AUC ise mükemmel olarak değerlendirildi.

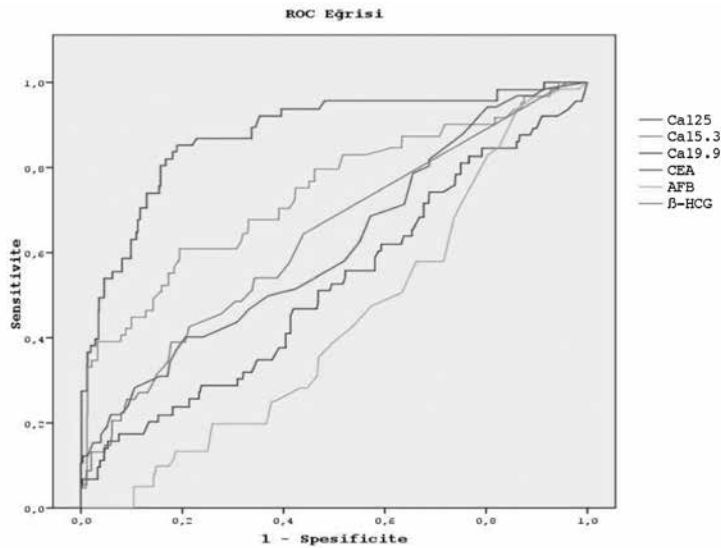
BULGULAR

İstatistiksel incelemeye alınan 270 hastanın yaş ortalaması 42.1 olarak saptandı. Malignite tespit edilen 52 hastanın yaş ortalamasının 49.5, malignite tespit edilmeyen 218 hastanın yaş ortalamasının 40.4 olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Benign tanı alan olguların dağılımı; 52 endometrioma, 37 matür kistik teratom, 32 seröz basit kist, 17 müsinöz kist adenom, 4 fibrotekoma, 10 paratubal-paraovaryan kist, 9 folikül kisti, 7 corpus luteum kisti, 7 seröz kist adenofibrom, 6 seröz papiller kist adenom, 5 seröz papiller kist adenofibrom, 15 tubaovaryan kompleks, 5 torsiyone over, 1 müsinöz kist adenofibrom, 1 benign brenner tümörü olarak geldi. Malign tanı olguların dağılımı; 27 seröz papiller karsinom, 5 müsinöz adeno karsinom, 5 berrak hücreli karsinom, 2 endometriyotik karsinom, 4 granuloza hücreli tümör, 1 disgerminom, 8 metastatik tümör. 270 olguya uygulanan operasyonlar; 75 total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi (%27.7), 6 total abdomi-

nal histerektomi + unilateral salpingooferektomi (%2.2), 5 bilateral salpingooferektomi (%1.8), 29 unilateral salpingooferektomi (%10.7), 33 debulking prosedürü (%12.2), 79 kistektomi (%29.2), 17 laparoskopik kistektomi (%6.3), 13 ooferektomi (%4.8), 5 drenaj (%1.8), 2 salpenjektomi (%0.7), 6 biyopsiydi (%2.2). Sonucu malign çıkan 52 olgunun, 12'si evre 1a (%23.08), 1'i evre 1b (%1.92), 5'i evre 1c (%9.62), 2'si evre 2a (%3.85), 1'i evre 2b (%1.92), 1'i evre 2c (%1.92), 2'si evre 3a (%3.85), 3'u evre 3b (%5.77), 17'si evre 3c (%32.6), 8'i evre 4'dür (%15.38).

Malign ve benign çıkan olgularda CA 12-5 ve diğer markerlar eşik değerleri göz önüne alınarak incelendi ve CA 12-5 malign vakaların %86.5'inde eşik değerden yüksek saptandı. Tümör belirteçlerinin tanı testi olarak etkinlik seviyeleri ROC eğrisi yöntemi ile incelendi. ROC eğrisi altında kalan alan, CA 12-5 için 0.872, CA 15-3 için 0,739, CA 19-9 için 0.522, CEA için 0.614, AFP için 0.433 ve β -HCG için 0.635 birim-kare olarak hesaplandı. Bu analiz doğrultusunda, CA 19-9, CEA, AFP ve β -HCG 'nin ayırtma gücü istatis-



Şekil 1: Tümör belirteçlerinin "Roc eğri"leri

Değişkenler	Eğri Altında Kalan Alan				
	Alan	Std.Hata(a)	Asymptotic	Şiq.(b)	95% Güven Aralığı
	Alt Sınır	Üst Sınır	Alt sınır	Üst Sınır	Alt Sınır
Ca125	.879	.008	.000	.863	.895
Ca15.3	.739	.012	.000	.717	.762
Ca19.9	.522	.013	.101	.496	.548
CEA	.614	.013	.000	.589	.639
AFP	.433	.013	.000	.408	.459
β -HCG	.635	.013	.000	.611	.660

Tablo 1: Benign malign ayırımının tümör belirleyicileri için hesaplanan "p" değerleri

	CA-125	CA-15.3	CA-19.9	CEA	AFP	β-HCG
"p" Değeri	0.000	0.000	0.178	0.112	0.234	0.092

Tablo 2: Tümör evrelerine göre vaka sayıları ve tümör belirteç seviyeleri

Evre		Ca-125	Ca-15.3	Ca-19.9	CEA	AFP	β-HCG
1A	Vaka Sayısı	12	12	12	12	12	12
	Ortalama	168.79	15.22	32.49	1.34	2.75	26.76
	Minimum	8.00	0.50	0.10	0.10	0.10	0.10
	Maksimum	545.00	221.50	514.10	12.90	5.40	315.00
	Std.Dev.	160.98	18.43	62.37	1.51	1.42	90.78
1B	Vaka Sayısı	1	1	1	1	1	1
	Ortalama	67.30	16.40	12.70	1.40	3.20	2.40
	Minimum	-	-	-	-	-	-
	Maksimum	-	-	-	-	-	-
	Std.Dev.	-	-	-	-	-	-
1C	Vaka Sayısı	5	5	5	5	5	5
	Ortalama	149.94	10.58	7.14	1.20	2.70	1.36
	Minimum	31.50	1.80	0.60	0.60	1.00	0.10
	Maksimum	457.00	19.10	17.40	1.90	5.50	2.80
	Std.Dev.	177.78	6.85	7.96	0.52	1.75	1.30
2A	Vaka Sayısı	2	2	2	2	2	2
	Ortalama	2467.60	141.70	146.00	1.20	1.35	4.00
	Minimum	39.20	11.00	15.00	1.00	1.30	0.10
	Maksimum	4896.00	272.40	270.00	1.40	1.40	7.90
	Std.Dev.	3434.28	184.84	185.26	0.28	0.70	5.52
2B	Vaka Sayısı	1	1	1	1	1	1
	Ortalama	2544.00	139.70	6.70	0.80	1.20	8.00
	Minimum	-	-	-	-	-	-
	Maksimum	-	-	-	-	-	-
	Std.Dev.	-	-	-	-	-	-
2C	Vaka Sayısı	1	1	1	1	1	1
	Ortalama	5.90	16.80	6.50	0.70	1.20	1.20
	Minimum	-	-	-	-	-	-
	Maksimum	-	-	-	-	-	-
	Std.Dev.	-	-	-	-	-	-
3A	Vaka Sayısı	2	2	2	2	2	2
	Ortalama	453.00	15.45	61.75	1.08	2.90	0.20
	Minimum	284.00	5.50	23.50	0.65	1.90	0.10
	Maksimum	621.90	25.40	100	1.50	3.90	0.30
	Std.Dev.	238.86	14.07	54.09	0.60	1.41	0.14
3B	Vaka Sayısı	3	3	3	3	3	3
	Ortalama	573.53	47.3	20.53	3.17	2.53	0.13
	Minimum	37.90	16.70	4.10	2.80	1.00	0.10
	Maksimum	1635.00	104.20	31.40	3.40	5.40	0.20
	Std.Dev.	919.27	49.22	14.48	0.32	2.48	0.06
3C	Vaka Sayısı	17	17	17	17	17	17
	Ortalama	1006.11	83.14	107.13	19.59	1.76	1.95
	Minimum	54.40	6.70	0.10	0.10	0.10	0.10
	Maksimum	3582.00	367.70	1000.00	248.00	3.80	8.70
	Std.Dev.	1092.55	106.62	274.01	59.41	0.87	2.77
4	Vaka Sayısı	8	8	8	8	8	8
	Ortalama	945.08	41.22	42.65	22.06	1.86	48.05
	Minimum	46.70	8.40	0.10	0.50	0.90	0.10
	Maksimum	2094.00	152.00	176.50	158.00	4.40	373.30
	Std.Dev.	874.43	47.73	60.33	55.09	1.11	131.43

tiksel olarak anlamsız, CA 15-3 için kabul edilebilir, CA 12-5 için ise çok iyi olduğu tespit edildi. Hiçbir belirteç mükemmel olarak değerlendirilemedi (Şekil 1).

Çalışmamızda ayrıca tümör belirteçlerinin benign malign vakalardaki değerleri karşılaştırıldı. Fark CA 12-5 ve CA 15-3 için anlamlı çıktı anlamlı olarak çıktı (Tablo 1). Tümör evresine göre tüm markırların düzeyleri ve dağılımları incelendi. Cerrahi erken evre olan 22 hasta ile ileri evre olan 30 hastanın tümör markerları karşılaştırıldı ve sadece CA 12-5 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (19.32 ± 13.24 vs 31.77 ± 21.77 , $p:0.003$). Ca-125 düzeyi en yüksek olan hastanın cerrahi evresi evre 3c olarak saptandı (Tablo2). Diğer markırlarda tümör evresine göre istatistiksel fark saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışma bize göstermiştir ki özellikle CA 12-5 değerlerinin yüksekliği tümörün malign olmasıyla ve evresiyle koreledir.

Bast ve ark. (6) CA 12-5'i buluşundan ve bu tümör belirtecinin epitelyal over kanserlerinin %82'sinde serumda yükseldiğini (35U/ml) göstermesinden sonra bu antijenle ilgili birçok çalışma yapılmıştır (6). CA 12-5 ovarian karsinomda en güvenilir serum markerı olmasına rağmen taramadaki rolü daha önceki çalışmalarda tartışmalıdır. O'Connel ve ark. (7) yaptıkları çalışmada CA 12-5 yüksekliğini ileri evrede anlamlı olarak bulmasalar da, Milojkovic ve ark. (8) 212 hastayı kapsayan geniş bir çalışmada; daha güncel olarak Wang ve ark. (9) 171 hastada pelvisteki kitlelerin benign ve malign ayırımında preoperatif CA 12-5 ölçümünün oldukça faydalı olduğu kararına varmışlardır. Medeiros ve ark. (10) retrospektif olarak 17 makalenin gözden geçirilmesiyle 2374 over tümörlü hastanın benign ve malign ayırımında CA 12-5 (>35 U/ml) seviyesinin sensitivitesi %80 spesifitesini %75 olarak bulmuş ve taramada güvenli bir belirteç olarak göstermişlerdir. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da Milojkovic, Medeiros ve ark. destekler nitelikte çıkmıştır.

Daha sonra CA 12-5 düzeylerinin malign kanserlerde ileri evreyi göstermedeki etkinliği sıkça araştırılmış ve bu konuda Schutter ve ark. (11) yaptığı retrospektif çok merkezli diğer bir çalışmada, 133 over karsinom ve 129 benign ovaryan kitle vakasının preop

serum tümör markerları incelenmiş ve sonuçta ileri evreyi göstermede sonuçlar anlamlı çıkmıştır. Meyer ve ark. (12) da benzer bulgular bildirmiştir. Bizim çalışmamızda bu çalışmayı destekler niteliktedir.

CA 12-5 iyice araştırılıp değerlendirilmesi sonucunda CA 19-9 başta olmak üzere diğer markerlar otörler tarafından incelenmiştir. Schutter ve ark. (11) ayrıca Gadducci ve ark. (13) CA 12-5 gibi CA 19-9'un da taramada kullanılabileceğini ve anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Ancak daha sonra Li ve ark.(14) CA 19-9'u grade ve stage ile ilişkili bulmamıştır. Bizim çalışmamızda da Li ve ark. benzer şekilde CA 19-9 anlamlı olarak bulunmamıştır.

CA15-3 düzeyleri de bir çok çalışmada incelenmiştir. Bu marker özellikle meme kanseri vakalarında değerli olarak bulunsa da, bazı yazarlar over kanserinin musinöz tipi ağırlıklı olmak üzere tümör evresi ve yayılımı ile ilişkili bulmuşlardır. Güncel olan bir çalışmada Jeschke ve ark. (15) 123 hasta üzerinde yaptığı çalışmada malignite ayırımında CA 15-3 düzeyini anlamlı olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde sonuçlar bulunmuştur.

CEA düzeyi müsinoz karsinomlarda yüksek görünmekle beraber, CEA için en spesifik jinekolojik patoloji serviks karsinomudur (13). Roman ve ark. (16) izole pelvik kitlesi olan 226 kadında preoperatif CEA ölçümü yaparak bu testin klinik yararlılığını araştırmış, sonuç olarak CEA'nın izole pelvik kitlelerin ayırımında faydalı olmadığı sonucuna varmışlardır. Daha sonra Baba ve ark. (17) CEA incelemiş ve duyarlılığının oldukça düşük olması nedeniyle kullanımının mümkün olmadığını savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde CEA'nın adneksiyal kitlelerin ayırımında anlamlı olmadığı gözlemlendi.

AFP'nin germ hücreli tümörler için ideale yakın bir tümör markerı olduğu düşünülse de literatüre bakıldığında epitelyal over tümörü için sensitivitesinin düşük olduğu görülmektedir (18). Bizim çalışmamızda AFP için bulgularımız literatür ile uyumludur. β -HCG germ hücreli over tümör ve gestasyonel trofoblastik tümörlerde yükselebilir ancak gebelik ile malignensi yokluğunda bile düşük seviyede pozitif olması klinikte kullanımını sınırlamaktadır (19,20). Çalışmamızda patoloji sonuçları ile β -HCG sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum olmadığı gözlemlendi.

Günümüzde bu markerların yanında özellikle

seröz tümörlerde CA 12-5 ile kombine kullanılan HE-4(human epididimis protein-4), bunun yanında özellikle musinöz tümörlerde TAG-72 gibi güncel markerlar tanı ve tedavide kullanımı güncel görünmektedir. Bu markırlar içinde özellikle WFDC2 (HE4) gen ürünü olan HE-4 over kanserli hastalarda aşırı sekrete edildiği öne sürölmektedir. İmmunassay yöntemi ile ölçölen HE-4, CA 12-5 ile kullanılarak ROMA skortlama sistemi geliştirilmiş ve bu skalanın başta postmenopozal kadınlar olmak üzere tüm yaş gruplarında over kanseri için daha sensitif ve spesifik olduğu kanısına varılmıştır. Ayrıca hastanın CA 12-5 değeri, menopozal durum ve ultrason bulguları beraber değerlendirilerek elde edilen RMI skortlama sistemi de over kanserlerinde güncel sensitif bir diğer skortlama sistemi olarak dikkat çekmektedir (21,22).

Çalışmamızın gücü tek merkezde yapılması, olduğu geniş popülasyonlu olması ve tüm tedavi ve takibin aynı cerrahi ekip tarafından yapılması sayılabilir. Bazı gücünü kısıtlayıcı faktörlerde HE-4 ve TAG-72 gibi güncel tumor markerlarının değerlendirilememesi sayılabilir.

SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda CA-125 ve CA 15-3 serum düzeyleri benign ve malign over tümörleri ayrımında anlamlı bulunurken ($p<0.05$); CA 19-9, CEA, AFP ve β -HCG serum düzeyleri anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Over karsinomlarında preop CA 125 seviyelerinin tümör evresiyle anlamlı korele olduğu göröldü. Sonuçların güncel markerların eklendiği daha geniş çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Grimes DA, Hughes JM. Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalizations of women with functional ovarian cysts in the United States. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 1037-42.
2. Cancer incidence in Sweden. Annual report 1996. Stockholm: Swedish Cancer Registry, Centre for Epidemiology, National Board of Health and Welfare; 1996.
3. Goldstein SR. Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1498-501.
4. Westhoff C, Randall MC. Ovarian cancer screening : Potential effect on mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 502-5.
5. Jacobs IJ, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinski JG. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922-9.
6. Bast RC, Klug TL, St. John ER. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Eng J Med* 1983; 309: 883-7.
7. O'Connell GJ, Ryan E, Murphy KJ, Prefontaine M. Predictive value of CA 125 for ovarian carcinoma in patients presenting with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 930-2.
8. Milojkovic M, Hrgovic Z, Hrgovic I, Jonat W, Maass N, Bukovic D. Significance of CA125 serum level in discrimination between benign and malignant masses in the pelvis. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269: 176-80.
9. Wang J, Sharma A, Ghamande SA, Bush S, Ferris D, Zhi W, et al. Serum protein profile at remission can accurately assess therapeutic outcomes and survival for serous ovarian cancer. *PLoS One* 2013; 11: 8-11.
10. Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC. Accuracy of CA-125 in the diagnosis of ovarian tumors: A quantitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 11: 18-25.
11. Schutter EM, Davelaar EM, van Kamp GJ, Verstraeten RA, Kenemans P, Verheijen RH. The differential diagnostic potential of a panel of tumor markers (CA 125, CA 15-3, and CA 72-4 antigens) in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet and Gynecol* 2002; 187: 385-92.
12. Meyer T, Rustin JG. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000; 182: 1535-8.
13. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, et al. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 147-54.
14. Li Y, Guo A, Tang J, Wang J, Wang J, Yu D. Role of preoperative sonography in the diagnosis and pathologic staging of pseudomyxoma peritonei. *Ultrasound Med* 2013; 32: 15-9.
15. Jeschke U, Wiest I, Schumacher AL, Kupka M, Rack B, Stahn R, et al. Determination of MUC1 in sera of ovarian cancer patients and in sera of patients with benign changes of the ovaries with CA15-3, CA27.29, and PankoMab. *Anticancer Res* 2012; 32: 2185-9.
16. Roman LD, Muderspach LI, Burnett AF, Morrow CP. Carcinoembryonic antigen in women with isolated pelvic masses. Clinical utility? *J Reprod Med* 1998; 43: 403-7.
17. Baba B, Uđur M, Gurlek B, Kale İ, Mollamahutođlu L. Adneks Kitlelerinde Tümör Belirteçlerinin Tanı Ve Prognozdeki Rollerini. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2010; 7: 27-8.
18. Tholender B, Taube A, Linderen A, et al. Pretreatment serum levels of CA-125, CEA, tissue polypeptide antigen and placental alkaline phosphatase in patients. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 16.
19. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, and ark. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer *Biomedecine & Pharmacotherapy* 2004; 58: 24-38.
20. Muller CY, Cole LA. The quagmine of HCG and HCG testing in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2009; 12: 663-72.
21. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 402-8.
22. 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: 1289-97.