

Over Kanserinde Tanıyı Kolaylaştıran Yeni Belirteçler: OVA1 ve ROMA

New biomarkers in facilitating diagnosis of ovarian cancer: OVA1 and ROMA

Nilgün Tekkeşin

Şişli Memorial Hastanesi, Biyokimya, İstanbul, Türkiye

Başvuru Tarihi: 23.12.2013

Kabul Tarihi: 09.04.2014

ÖZET

Yumurtalık (over) kanseri genellikle "sessiz katil" olarak tarif edilmiştir, ancak son çalışmalarda hastalığın erken evrelerinde görünür belirtilerin olduğunu gösterilmiştir. Erken teşhis, tedavi olasılığını artırdığından bu semptomların tanınması kritiktir. Epitelyal over kanseri tanısı için kullanılan serum belirteçleri, araştırmaların aktif alanını oluşturur. Belirteç veya belirteç panelleri, genellikle bir arada veya diğer bulgularla (örn. ultrason) birlikte kullanılır. Sadece birkaç yeni belirtecin ticari olarak kullanımı mümkündür. Araştırmacıların çoğu kanser antijeni 125 (CA-125) üzerinde odaklanmışlardır ve en yaygın kullanılan belirteçtir. Epitelyal over kanserinin tanısında yer alan diğer testler, human epididymis protein 4 (HE4), OVA1 (over kanser testi1) paneli ve Risk of Malignancy Algorithm (ROMA)'dır.

Anahtar sözcükler: Over kanseri; CA-125 antijeni

ABSTRACT

Ovarian cancer has often been described as a "silent killer," but recent studies have shown that there are symptoms that appear in the early stages of the disease. Recognition of these symptoms is critical because early diagnosis improves the probability of cure. Use of serum biomarkers for the diagnosis of epithelial ovarian cancer is an active area of investigation. Biomarkers or panels of biomarkers are generally used in combination with each other or with other findings (eg, ultrasound). Only a few biomarkers are commercially available. Cancer antigen 125 (CA-125) has been the focus of most investigations and is used most extensively. Other diagnostic tests for epithelial ovarian cancer include human epididymis protein (HE4), the OVA1 panel (overian cancer test1), and the Risk of Malignancy Algorithm (ROMA).

Key words: ovarian cancer; CA-125 antigen

GİRİŞ

Over kanseri, kadınlarda yedinci sıklıkta görülen kanser türüdür ve tüm vakaların yaklaşık % 70'i ileri bir düzeye ulaşmadan teşhis edilemez. Maalesef, over kanseri ile ilişkili 5 yıllık yaşam süresi % 30'dan daha azdır (1, 2). Bu nedenle, cerrahi evreleme ve referans merkezlerde uygulanan optimal sitoreduksiyon işlemlerinin performansı, hasta sağlığı üzerinde ciddi etkiye sahiptir. Şüpheli over kanseri için cerrahi girişimin artışı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm kadınların % 10'unun, şüpheli over kanseri nedeniyle operasyona girme olasılığını da beraberinde getirmiştir (3). Ancak bu kadınların yalnızca küçük bir yüzdesinde epitelyal over kanseri saptanmakta ve kapsamlı bir cerrahi araştırma ve agresif sitoreduktif cerrahi gerekmektedir. Premenapozda tespit edilen her kitlelerinin % 90'ından fazlası ve postmenapozda % 60 kadarı benigndir (4). O halde, pelvik kitlesi olan kadında riskin tayini çok kritiktir. Ancak, overde adneksiyel kitlesi olan bir kadında, optimum tedavi yönteminin seçimi, kadın doğum uzmanları ve diğer klinisyenler için klinik bir sorun olmaya devam etmektedir. Malign bir kitle varlığında ileri cerrahi evrelendirme ve potansiyel adjuvan tedavinin belirlenmesi için jinekolojik onkoloğa sevkı gerekir.

Doğru seçilmiş tedavisi sonrasında over kanserinde iyi neticelerin alındığı bildirilmesine rağmen ne yazık ki, bu tür malignitelerde hastaların sadece yarısı jinekolog onkolog tarafından değerlendirilir (5-7). Öte yandan, hastalara, ailelerine ve ulusal sağlık sistemine over kanserinin getirdiği klinik yük, göz ardı edilemez.

Pelvik Kitlede Muayene ve Görüntüleme Yöntemleri

Pelvik kitle tanısında en çok kullanılan yöntemler pelvik muayene, ultrasonografi ve CA-125 ölçümüdür. Pelvik muayenenin değeri sınırlıdır. Öyle ki, over kanseri taramasında standart olmasına rağmen 4-6 cm olarak ölçülen kitlelerin belirlenmesindeki hassasiyeti % 67 olarak belirlenmiştir. 15 yıllık sürede yapılan 18.753 pelvik muayenede yalnızca 6 over kanseri saptanması bu metodu over kanseri taramasındaki yetersizliğini göster-

mektedir (8). Transvajinal ultrasonografinin kullanımı da kısıtlıdır; hassasiyeti iyi fakat özgünlüğü yeterli değildir. Transvajinal ultrasonografi, yıllık olarak yapıldığında hastalığın daha erken evrede belirlenmesini sağlayabilir. Fakat over hacminin normal olduğu olgularda, over kanserini belirlemede etkili değildir. Benign over tümörlerini malign tümörlerden ayıran kesin bir sonografik kriter olmadığı için sonografi ile benign-malign ayırımı % 85 oranında doğru yapılabilmektedir (9).

Zayıf Bir Belirteç; Kanser Antijeni 125 (CA-125)

Pelvik kitlesi olan bir kadında perioperatif inceleme fazında serum belirteci olan CA-125 düzeyi, pelvik görüntüleme ile birlikte birincil tanı araçlarından biri olarak yürütülür. CA-125, plevra mezotelyal hücresi ve fallop tüpündeki müllerien hücrelerin dahil olduğu epitelyal dokularda, endometriumda ve endoservikste eksprese olurken normalde overin epitelyal yüzeyinde tespit edilmez (10). Ancak, metastatik epitelyal over kanseri olan kadınlarda yükselmiş CA-125 düzeylerinin varlığı, pelvik kitlesi olan kadınlarda malignitenin güçlü bir belirteci olarak bu testin kullanılmasını yaygınlaştırmıştır.

Ne yazık ki, malignite tahmininde CA-125'nin duyarlılık ve özgünlüğü, PPV (pozitif prediktivite değeri) ile birlikte yaklaşık % 50'lerde seyretmektedir. Yani, Evre I'de seyreden epitelyal over kanserinde serum CA-125 düzeyi normal de tespit edilebilir. Bundan başka, diğer abdominal organların malignitesinde ve bir dizi benign durumlarda da seviyesi yükselir (11). Özellikle premeno-pozal dönemde, birçok yaygın jinekolojik hastalıkta yükselme eğilimi göstermesi nedeniyle test sonuçlarının dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir (12,13). Over kanserine özgünlük açısından yanlış pozitifler nedeni ile tarama amacıyla kullanımı uygun değildir. İleri-evre over kanseri vakalarının % 85'inden fazlasında, CA-125 düzeyi yüksek riskli hastalara ait değer (> 35 U/mL) üzerinde tespit edilmiştir. Bunun aksine, erken evre karsinoma vakalarının sadece % 50'sinde CA-125 artmıştır (14). Öte yandan, sağlıklı kadınların % 1-4'ünde CA-125, eşik değer kabul edilen 35 U/mL'nin üzerindedir (8).

Yeni gelişen belirteçler

Epitelyal over kanseri tanısı ve takibi için geçerli yeni belirteçlerin araştırılması ve geliştirilmesinde büyük çabalar sarfedilmektedir. CA-125'e ek olarak, çok sayıda yeni belirteçlerin incelendiği birkaç ön çalışmalar, beraberinde büyük ilginin de doğmasını sağlamıştır (15-17). Bunlar arasında; osteopontin, CA72-4, EGFR (epidermal growth factor), ERBB2 (diğer adı Her-2), activin ve inhibin yer almaktadır. Son zamanlarda SMRP (soluble mesothelin-related protein) ve HE4 adlı iki tümör belirteci daha bulunmuştur. Pelvik kitlesi hastalarda bu belirteçler ve bunların kombinasyonları çeşitli çalışmalar ile araştırılmıştır.

Belirteçlerin tek başına yeterli hassasiyet ve özgünlüğe sahip olmadığı belirlenmiştir (13). Osteopontin CA-125 ile kombinasyonunda CA-125'i tamamlayıcı bulunmamıştır. Osteopontin, CA-125 ve HE4'ün üçlü kombinasyonu CA-125 ve HE4'ün ikili kombinasyonundaki hassasiyeti yalnızca % 1.7 oranında arttırmıştır. CA-125 ile CA72-4'ün kombinasyonu tek bir belirteç gibi sınırlı bir hassasiyete sahiptir. CA72-4, CA-125 ve HE4 ile birleştirildiği zaman CA-125 ve HE4 ikili kombinasyonu üzerinde % 2.4'lük bir artış göstermiştir.

Kombine çalışmaların arasında, leptin, prolaktin, osteopontin, insülin-benzeri büyüme faktörü-II, makrofaj baskılayıcı faktör ve CA-125' in yer aldığı OvaSure testi ile serum proteinlerinin proteomik profilinin analizi yapılan OvaCheck testi bulunmaktadır. Maalesef, validasyon çalışmalarının eksikliği, asemptomatik kadınlarda over kanserinde bu testlerin etkin kullanımını engellemiştir. Bunun aksine, bilinen pelvik bir kitlesi olan kadınlarda ek belirteçlerin incelenmesini içeren yeni veriler, bu hastalarda klinik bakımında kullanılabilecek yeni stratejilerin geliştirilmesine ve validasyonuna yol açmıştır.

Yinelenen Kılavuz Bilgiler

İki büyük kuruluş (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve the Society of Gynecologic Oncology (SGO)) bir araya gelerek, 2002 yılında pelvik kitlesi olan kadının takibine yönelik jinekologlara

destek verebilecek kılavuz hazırladılar (18) (Tablo 1). Buna göre tek bir kriterin olması hastanın jinekolog onkoloğa yönlendirilmesi için yeterlidir.

Tablo 1. Pelvik kitlesi olan kadında 2002 ACOG/SGO kılavuzu

POSTMENAPOZAL DÖNEMDEKİ KADIN (≥ 50 yaş)
CA125 artmış (> 35 U/mL)
Asit varlığı
Nodüler veya fiks pelvik kitle varlığı
Abdominal veya daha ileri mesafeye metastazın tespiti (muayene veya görüntüleme)
Ailede meme veya over kanseri hikayesi olması (birinci derece akrabalık)
PREMENAPOZAL DÖNEMDEKİ KADIN (<50 yaş)
CA125 artmış (> 200 U/L)
Asit varlığı
Abdominal veya daha ileri mesafeye metastazın tespiti (muayene veya görüntüleme) varlığı
Ailede meme veya over kanseri hikayesi olması (birinci derece akrabalık)

Her ne kadar, kılavuzlar kanıta dayalı olsa da, validasyonu ile ilgili etkin bir çalışma olmamıştır. Bu amaçla, 12 ay boyunca 7 farklı merkezden bir araya getirilen 1035 hastadan oluşan retrospektif çalışma ile kanserin benign kitleden ayırımındaki etkinliği sorgulanmıştır (19). Premenopoz grupta over kanserinin % 70'ini ve postmenopozda da % 94'ünü kapsayan referans kılavuzlar belirlemiştir. Pozitif prediktif değerleri (PPD), sırasıyla % 33,8 ve % 59,5 iken her iki grupta da negatif prediktif değerleri (NPD) % 90'nın üzerindedir.

Daha ileri prospektif validasyon çalışmasının yürütüldüğü bir başka çalışmada ise 5 yıl süre ile 837 hastanın takibi yapılmıştır (20). Kılavuzlara göre over kanserini belirlemede hassasiyetin, premenopozda % 79,2 ve postmenopozda % 93,2 olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda her iki grup için de benzer PPD'ler bulunmuştur (sırasıyla % 39,6 ve % 64,6).

Her iki çalışmada da tespit edilen ilginç bir durum; her iki grupta da ailesel meme veya over kanseri hikayesinin olması ve postmenopozda fiks veya nodüler bir kitlenin varlığı referans kılavuzlara herhangi bir katılım sağlamamaktadır. Bunun ötesinde, her iki çalışmada da CA-125 düzeyinin premenopozal grupta eşik değer olarak 50 U/L veya 67 U/L'nin altında (çalışmaya bağlı) olması,

kılavuzların hassasiyetini arttırmaktadır. Klinik çalışmalara dayanarak postmenopozal kadında 50 U/mL'nin üzerine çıkmış CA-125 değeri, çok artmış ve 35 U/mL üzerindeki ise artmış olarak kabul edilebilir (19,20).

Bu verilerin ışığında, ACOG referans kılavuzunu 2011' de modifiye etmiştir (21). Yeni kılavuzlar, tümüyle ailesel hikaye kriterini ve premenopozal kadında fiks ve nodüler kitle varlığı kriterlerini kaldırmıştır. Ayrıca, CA-125 eşik seviyesi artık daha net bir şekilde tanımlanmıştır. Yine, şüpheli pelvik kitlesi olan bir kadında en az bir yeni kriterin varlığı, jinekolog onkolog tarafından konsültasyonu gerekli kılmaktadır (Tablo 2) (21).

Tablo 2. Pelvik kitlesi olan kadında 2011 ACOG/SGO kılavuzu

POSTMENAPOZAL DÖNEMDEKİ KADIN (≥ 50 yaş)
CA125 artmış
Asit varlığı
Nodüler veya fiks pelvik kitle varlığı
Abdominal veya daha ileri mesafeye metastazın tespiti (muayene veya görüntüleme)
PREMENAPOZAL DÖNEMDEKİ KADIN (< 50 yaş)
CA125 çok artmış
Asit varlığı
Abdominal veya daha ileri mesafeye metastazın tespiti

Over Kanseri Tanısında FDA onaylı iki yeni test; OVA1 ve ROMA

OVA1: hassasiyet ve özgünlük

Amerika Birleşik Devletleri'nin bir kuruluşu olan FDA tarafından yakın bir zamanda pelvik kitlesi olan kadınların over kanserini predikte etmede yeni bir kalitatif serum testi onaylanmıştır (22). Multivaryant analizine dayanan bir indeks testi olan OVA1, 5 belirteci ölçer: transtiretin (=prealbumin), apolipoprotein A1, beta-2 mikroglobulin, transferrin ve CA-125. Bu 5 proteinin düzeyleri iki farklı immunoasay kullanılarak yürütülür (CA-125 için Roche Diagnostics Elecsys 2010 ve diğerleri için de Siemens Healthcare Diagnostics'BNII System). Sonrasında OvaCalc yazılımı ile yorumlanır (23). Bu yazılımda multivaryant indeks ölçüm algoritması ile malignensi için yüksek veya düşük ihtimalleri, skordan belirlenir. Premenopozda bu skorun $\geq 5,0$ ve postmenopozda $\geq 4,4$ olması yüksek risk ihtimalini düşündürür.

OVA1 kullanımı için gerekli kriterler; > 18 yaş, cerrahinin planlandığı overde adneksiyel kitle varlığı ve henüz onkoloğa yönlendirilmemiş olması. Eğer klinik/radyolojik olarak herhangi bir bulgu tespit edilememiş ise test kullanılmaz veya tarama testi olarak tercih edilmez.

Araştırmacılar, diğer klinik bilgilere veya tek başına CA-125'e nazaran over kanserini tayin etmede OVA1'in daha hassas olduğunu rapor etmişlerdir (23). OVA1'in klinisyenin değerlendirmesine eklenmesi ile jinekologlar tarafından kaçırılan kanser vakalarının % 70'i ve jinekolog onkolog tarafından da kaçırılan vakaların % 95'ini doğru tespit etmek mümkün olmaktadır. Ayrıca, OVA1 ile Evre II-IV arası over kanserlerinde % 100 hassasiyet yakalanırken Evre I'de OVA1 ile hassasiyet % 90'larda seyreder. Oysa ki, Evre I'de CA-125 ile hassasiyet % 61'lerde bulunmuştur.

Bunun aksine, klinik değerlendirmeye birlikte OVA1'in özgünlük ve PPD'i, tek başına CA-125'den daha kötüdür (23). Cerrahi için 261 benign tümör jinekolog onkoloğa yönlendirilirken % 72' si malign olmayan vaka çıkmıştır. Bu çalışmanın diğer sınırları, uniform preoperatif bir değerlendirme noksanlığı ve araştırmaya katılan kadınların kanser prevalansının yüksekliği nedeniyle zaten cerrahisinin baştan planlanmış olmasıdır. Bu son özellik, sonuçta taranacak herhangi bir gruptan daha yüksek PPD ve daha düşük NPD çıkmasına neden olmuştur.

Bu multivaryant indeks ölçümünün pelvik kitlesi olan kadınlarda preoperatif malignensi tespitini arttırması adına OVA1 araştırmacıları, ACOG'nin over tümörü ile ilgili kılavuzuna CA-125 yerine multivaryant indeks ölçümünü yerleştirerek performans tayini yapmak istemişlerdir (24). Ailesel hikaye, malignensinin belirlenmesinde marjinal bir kriter olarak görünmektedir. Araştırmacılar, herhangi bir yaştaki pelvik kitleye sahip bir kadın için basitleştirilmiş kriterleri önermektedirler (Tablo 3) (24). Yine, herhangi bir tek kriterin varlığı, jinekolog onkoloğa yönlendirmeyi gerektirmektedir. Bu basitleştirilmiş algoritmanın klinik performans hassasiyeti % 93, özgünlüğü % 40, PPD % 41 ve NPD % 93'tür.

Tablo 3. Pelvik kitlesi olan herhangi yaştaki kadında basitleştirilmiş kılavuz

Muayenede fiks veya nodüler bir kitlenin varlığı
Asit varlığı
Görüntülemeye abdominal veya daha ileri mesafeye metaztazın tespiti
Multivaryant indeks testin pozitifliği

Birçok obstetrisyen ve jinekolog tarafından kabul edilmiş geçerli görüş; OVA1'in özgünlüğündeki düşüşün malign olmayan tümöre sahip kadınların büyük bir kısmının jinekolog onkoloğa yönlendirilmesine neden olmasıdır. Buna rağmen, düşük özgünlük, benign kitlelerin cerrah tarafından alınmasına engel olmayacaktır.

Ayrıca, OVA1 araştırmacılarının raporlarına göre kohortlarında yer alan benign over kitlesine sahip 355 kadının % 72'si tedavi için jinekolog onkologlara yönlendirilirken % 45'i preoperatif benign tümör değerlendirmesi ile obstetrik/jinekolog'a yönlendirilmiştir (24). Geriye dönük bakıldığında jinekolog onkolog tarafından cerrahi işleme alınan tüm vakaların % 60-80'inde benign hastalık bulunmuştur. OVA1 testinin hastalar üzerindeki gerçek etkisi için araştırmaların devamı gerekmektedir.

HE4 – ROMA ve over malignansı için algoritma

OVA1'e dahil edilen proteinlerin yanında HE4 (human epididymis protein 4), yeni bir FDA-onaylı over adneksiyel kitle belirteci olarak karşımıza çıkmaktadır. Over kanserinin ayırıcı tanısında hassasiyetinin % 72,9 olması ve bu değer CA-125'e göre daha üstün olması nedeniyle ilgi çekmiştir (13).

HE4, malign epitelyal hücreler tarafından eksprese edilen bir proteaz inhibitörüdür ve aynı zamanda over kanseri olan kadınların serumunda da ölçülebilir (25). FDA tarafından bu testin over kanseri hikayesi olan kadınların moniterizasyonunda kullanımı 2008 yılında onaylanmış ve yakın zamanda CA-125 ile birlikte HE4 ölçümünün birleştirilmesi için çalışmalar yürütülmüştür. Bunun sonucunda pelvik kitlesi olan kadında menapozal durum ile birlikte lojistik regresyon modeli geliştirilerek her iki belirtecin de yer aldığı bir değerlendirme yapılmaktadır. "Risk of Ovarian Malignancy Algorithm" (ROMA) ile

epitelyal over kanseri olan hastaları, yüksek riskten düşük riske doğru sınıflandırılır. ROMA skoru, hastanın menapoz durumuna göre değişen prediktif indeks değeridir (26).

ROMA'nın tespitinden yaklaşık 20 yıl öncesinde, Jacobs ve ark. Risk of Malignancy Index (RMI)'yi ortaya koymuşlardır (27). RMI, CA-125 değeri, menapoz durumu ve ultrason parametrelerinin bir araya getirilmesini içerir. RMI değerinin 200'den büyük olması, yüksek malignensi riskini göstermekte ve % 85,4 hassasiyet ile % 96,8 özgünlük sunmaktadır. Küçük varyasyonlara rağmen adneksiyel kitlenin ayırıcı tanısında kullandıkları 4 temel metodun (CA-125, HE4, ROMA ve RMI), benzer doğruluk düzeyleri gösterdikleri belirtilmiştir. RMI, en düşük hassasiyete sahip iken 4 metod içinde en iyi numerik doğruluğu vermiştir. HE4 ise malign over tümörlerinin tespitinde ve endometriozisin ayırıcı tanısında en iyi hassasiyeti göstermiştir.

Moore ve ark. 2002 yılında çeşitli kurumlar arasında prospektif olarak 531 hastadan elde edilen sonuçlarla bu modelin geçerliliği değerlendirilmişlerdir (28). Araştırmacılara göre premenopozal ve postmenopozal kadınlardaki hassasiyeti sırasıyla % 92 ve % 76'ye özgünlüğü % 75'dir. PPD ise yine sırasıyla % 33,8 ve % 74 iken NPD % 95 ve % 92,6'dır. Belirtmek gerekir ki, bu kohort çalışma özellikle yüksek riskli grubu içermektedir. Çünkü hastalar, jinekolog onkolog tarafından görüldükten sonra incelemeye alınmışlardır. Yani, mevcut kanser prevalansı yüksek olup hassasiyetteki yüksekliği de potansiyelize etmiştir.

Bu modeli daha ileri modifiye etmek için, düşük riskteki ve adneksiyel kitlesi olan popülasyonda yer almış ve jinekolog, aile hekimi, intern veya genel cerrahi uzmanı tarafından değerlendirilmiş 472 kadında, ikinci bir prospektif çoklu merkezce yürütülen bir çalışma organize edilmiştir (29). Bu çalışmada, over kanser insidansı % 10 olup önceki çalışmaya göre (% 24) düşük bulunmuştur. Düşük-risk kohort' da premenopoz ve postmenopoz kadınlarda sırasıyla ROMA'nın hassasiyeti % 100 ve % 92 iken özgünlüğü % 74 ve % 76 bulunmuştur. Yaşa bakılmaksızın tüm kohortu değerlendirmede, NPD % 99 ölçülmüştür.

Bunlar gibi yeni araçların klinik uygunluk ve geçerliliklerini tespiti için ileri düzeyde OVA1 ve ROMA' nın etkinliğini kıyaslama çalışmaları yapmak mümkündür. İki faktör ROMA'nın kullanımını daha etkin kılabilir; özgünlük ve maliyet. OVA1'in ROMA'ya göre düşük özgünlüğü problem olabilir, çünkü büyük sayıda vakanın cerrahi için jinekolog onkoloğa gitmesine neden olacaktır. Maliyet de ciddi bir sorundur. OVA1 testi, sadece bir tek lisanslı laboratuvarında yapılırken CA-125 ve HE4 ölçümü her laboratuvarında ve çok düşük maliyetlerle yapılabilir.

Yeni araştırmalar, daha iyi çözümleri ve daha iyi sonuçları getirecektir.

Belirteç keşfinde ve geliştirilmesinde birçok ilerlemelerin kaydedilmesi ile adneksiyel kitlesi olan kadınlarda faydalı olacak ek araçların tespiti sağlamıştır. Yakın zamanda FDA onaylı iki adet multivaryant analiz ölçümüne dayanan yöntemler geliştirilmiştir; OVA1 ve ROMA. Özgünlük ve maliyetteki farklılıklara rağmen, pelvik kitlesi olan kadınların preoperatif değerlendirmesinde selektif kullanımları amaçlanmaktadır. Her ne kadar, hiçbirinin asemptomatik kadınlarda tarama için kullanılmaması gerekse de, bu belirteçler araştırma ve validasyon adına ciddi eforların sarfedildiğini göstermektedir. Gelecekte, benign kitlesi olanlarda ve epitelyal over kanseri olanlarda çok daha iyi gelişmelerin olacağına dair bulgu taşımaktadırlar.

KAYNAKLAR

- Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95(Suppl 1):S161-192.
- Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, Scholler N, Bergan L, Drescher CW, et al. Combining a symptoms index with CA-125 to improve detection of ovarian cancer. *Cancer* 2008; 113(3):484-493.
- Curtin JP. Management of the adnexal mass. *Gynecol Oncol* 1994; 55 (3Pt 2):S42-46.
- Enakpene CA, Omigbodun AO, Goecke TW, Odukogbe AT, Beckmann MW. Preoperative evaluation and triage of women with suspicious adnexal masses using risk of malignancy index. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35(1):131-139.
- Carney ME, Lancaster JM, Ford C, Tsodikov A, Wiggins CL. A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not? *Gynecol Oncol*. 2002;84(1):36-42.
- 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.
- 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.
- Eren S. Over kanserlerinde tarama yöntemleri. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni. Özel sayı (Over)* 2003; 34 (1):95-101.
- van Nagell JR Jr, DePriest PD, Ueland FR, DeSimone CP, Cooper AL, McDonald JM, Pavlik EJ, Kryscio RJ. Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. *Cancer* 2007 May 1; 109(9):1887-1896.
- 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.
- 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.
- Moore RG, McMeekin D.S, Brown A.K, DiSilvestro P et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA-125 for the prediction of ovarian cancer in patients with pelvic mass. *Gynecologic Oncology* 2009; 112:40-46.
- Moore RG, Brown AK, Miller CM, Skates S, Allard JW, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology* 2008; 108: 402-408.
- Urban N, McIntosh MW, Andersen M, Karlan BY. Ovarian cancer screening. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(4):989-1005.
- Visintin I, Feng Z, Longton G, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(4):1065-1072.
- 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.
- Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359(9306):572-577.
- 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.
- Im SS, Gordon AN, Buttin BM, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005; 105(1):35-41.
- Dearking 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.
- 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.

22. Jame Abraham. OVA1 test for preoperative assessment of ovarian cancer. *Community Oncology* 2010;7(6):249-251.
23. 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.
24. 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.
25. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63(13):3695-3700.
26. 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.
27. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA-125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(10):922-931.
28. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA-125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009; 112(1):40-46.
29. 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.

Yazışma adresi:

Dr. Nilgün Tekkeşin
 Şişli Memorial Hastanesi, Biyokimya
 İstanbul, Türkiye
 Tel: 212 314 6666
 Faks: 212 3146631
 E-mail: niltek@hotmail.com
