

ADNEKSİAL KİTLELERİN MALİGN-BENİGN AYRIMINDA, TÜMÖR BELİRTEÇLERİ CA-125, HE4 VE CA-125 İLE HE4 KOMBİNASYONUNUN PRE-OPERATİF DEĞERLENDİRİLMESİ

***Abdül Hamid GÜLER¹, Yüksel SAYIN¹**

¹Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

***İletişim/Correspondence:** Dr Abdülhamid GÜLER, Kdz Ereğli Devlet Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, Zonguldak-TÜRKİYE GSM: +90554990 8888 e-mail: dr.ahg@hotmail.com

ÖZET

Amaç: Malign ve benign adneksial kitlelerin pre-operatif ayırımında tümör belirteçlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntemler: Adneksial kitle endikasyonu sonrası laparotomi veya laparaskopi yöntemi ile ardışık opere edilen 63 olgu çalışmaya dahil edildi. Benign kitleli 54 olgu ve malign ovarian kitleli dokuz olguya ait serum CA-125 ve HE4 değerleri saptanarak analizler yapıldı.

Bulgular: Benign grubuna ait yaş ortalaması 42,8±13,1, malign gruba ait ise 50,78±5,67 olarak saptandı. Serum CA-125 değişkeni benign kitlelilerde 113,4±139,4 IU/ml, malign olanlarda 568,28±653,47 IU/ml bulundu (p:0,0001). HE4 değişkeni açısından benign ve malign gruplarda sırayla 49.9±50.9 pmol/L ve 418.6±457.3 pmol/L saptandı (p:0,0001). Patoloji sonuçlarına göre CA-125 ve HE4 birlikte değerlendirildiğinde testin duyarlılığı % 44,44 olarak; özgüllüğü % 100 olarak; doğruluğu % 42,85 olarak saptanmıştır. Pozitif kestirim değeri ise % 100 ve negatif kestirim değeri ise % 91,52 bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda CA-125 ve HE-4 kombinasyonunda, spesifite değeri artarken, sensivite değeri beklendiği üzere düşük çıktı. HE4'ün benign kitleler arasındaki serum seviyeleri de benzerdi. Ayrıca bulgularımız serum CA-125'in değerinin yanlış olarak arttığı benign adneksiyal kitlelerde (endometrioma ve abse gibi) HE4 seviyesinde belirgin değişikliğe yol açmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: CA-125, HE-4, adneksiyal kitle, over kanseri

ABSTRACT

Objective: It is aimed to evaluate tumor determinants in pre-operative separation of malign and benign adnexal mass.

Material and Methods: 63 plots, which are sequentially operated with laparotomy or laparoscopy after adnexal mass indication, are included in the study. The values of serum CA-125 and HE-4 which are related to 54 plots with benign mass and 9 plots with malign ovarian mass were found and analysed.

Results: It was found that average age of the benign group was $42,8\pm 13,1$ and average age of the malign group was $50,78\pm 5,67$. The variable of serum CA-125 was found as $113,4\pm 139,4$ IU/ml for benign masses and $568,28\pm 653,47$ IU/ml for malign ones ($p:0,0001$). According to the pathology results, when CA-125 and HE-4 were evaluated together, it was found that the sensitivity of the test was %44,44, the specificity was %100 and the validity was %42,85. The value of positive estimation was %100 and the value of negative estimation was %91,52.

Conclusion: It was found in the study that with the combination of CA-125 and HE-4, the value of specificity was increased while the value of sensitivity was low as expected. The serum levels of HE-4 between the benign masses were similar. Moreover our findings showed that the level of HE4 didn't change significantly in benign adnexal masses (endometrioma, abscess, etc.) in which the value of serum CA-125 misincreased.

Key Words: CA-125, HE-4, adnexal mass, ovarian cancer

GİRİŞ

Over kanseri kadınlarda görülen tüm kanserlerin %4'ünü, jinekolojik kanserlerin ise yaklaşık %23'ünü oluşturur. Over kanserinin, diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak, hastaların hekime başvurmasını sağlayacak spesifik belirti ve bulguları olmadığı için, bu hastaların yarısından fazlası ileri evre olan Evre III-IV' de ancak tanı almaktadır(1). Bu yüzden de son zamanlardaki dikkatler erken teşhiste kullanılacak tümör belirteçlerine ve görüntüleme yöntemlerine yönelmiştir.

CA-125 ilk defa Bast ve arkadaşları tarafından bulunan ve yaklaşık 30 yıldır jinekolojide de başta over kanseri tanı ve takibi olmak üzere kullanılmaya başlanmış olan bir belirteçdir (2). Yarılanma ömrü 20 günden daha fazladır (3). CA-125 normal seviyesi 35 IU/ml dir. Malign epitelyal over tümörlerinde artış daha belirgin olurken, maalesef birçok başka fizyolojik, iltihabi ve benign patolojilerde de serum düzeyi artmaktadır.

Human Epididimis Protein 4 (HE-4) 11 kDa ağırlığında olup protein yapısında bir tümör belirteçidir. HE-4 için eşik değer 150 picomoles/liter; pmol/L dir. HE-4 over kanserinin erken tanısında yeni bir serolojik belirteç olarak değerlendirilebileceği son dekatta yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(4).

Araştırmamızda adneksiyal kitleli olgularda ameliyat öncesi serumda CA-125 ve HE-4 düzeyleri saptanarak malign ve benign kitlelere göre değişimin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza adneksial kitle endikasyonu ile laparotomi veya laparoskopi yöntemi ile opere edilen hastalar dahil edildi.

Kan örnekleme yapılmadan önce tüm olgular 18 yaş üstü olduğundan gerekli bilgilendirmeler yapıldı. Aydınlatılmış gönüllü onam formu okutularak veya okunarak rızaları yazılı olarak alındı.

Daha önceden bilinen ovarian malignensi hikayesi olan, gebelikte adneksiyal kitle saptanan ve daha önceden benign ovarian kitle nedeniyle opere olmuş ve/veya oral kontraseptif tedavi alma hikayesi bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Post-partum dönemdeki olgularda doğumdan sonra en az 6 ay geçmiş olma kriteri arandı.

Tüm olgulardan geniş bir anamnez değerlendirmesi yapıldı(Menopoz durumu belirlenirken doğal menopoza giren hastalar için en az bir yıldır amenoreik olması veya FSH > 40IU/L ve üzerinde olması ile daha önce histerektomi geçiren hastalar içinse 50 yaş ve üzerinde olma şartı arandı).

Her olgunun pelvik ultrasonografisi dökümente edildi. Preoperatif ultrasonografi skorları kayıt edildi.(Multilokülerite,kist içinde solid alan ,metastaz ,batında assit,bilateral lezyon varlığına göre;Hiçbiri izlenmezse U = 0,biri izlenirse U= 1,≥2'si izlenirse U= 3 olarak hesaplandı). Manyetik rezonans görüntüleme(MRI) ve/veya bilgisayarlı tomografi(BT) gibi görüntüleme yöntemlerinden en az biri yapılarak pelvik kitle/kist varlığı dökümente edildi.

Uygun kriterlerdeki 63 hasta araştırmaya dahil edildi. benign kitlesi olanlar(n=54) ve malign ovarian kitleli(n=9) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Kan örneği toplama işlemi pre-operatif cerrahi ziyaret esnasında veya cerrahinin yapılacağı gün sabahında gerçekleştirildi. Serum CA-125 ve HE-4 seviyesini ölçmek için kan örneği alındı.Tüm olguların yaklaşık 4-5 ml kadar kan örneği heparinsiz tüplere toplandı. Serumlar toplanarak değerlendirme zamanına kadar -40°C de saklandı. HE-4 ve CA-125 konstrasyonları ölçümü eşzamanlı olarak serum örneklerinden çalışıldı.

Tüm olguların operasyon bulguları not edildi. Spesmenler “frozesection” ve postoperatif histopatolojik incelemeye alındı ve sonuçları derlendi. Histopatolojik tanı, sonuçların değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edildi.

Sonuçların histopatolojik tanı ile korelasyon gösterip göstermediğinin saptanıp, bu serum belirteçlerinin ve ultrasonografi skorlarıyla beraber adneksial kitlelerin preoperatif değerlendirme ve yönetimindeki yerinin tartışılması ve etkinliklerinin belirlenmesini amaçladık.

HE-4 EIA(EnzymeImmünometricAssay) yöntemi ile (FujirebioDiagnostics, Inc. Malvern, PA USA) üretici firmanın belirttiği talimatlara uyularak yapıldı. Ölçüm birimi picomoles/liter;pmol/L olarak kullanıldı.

Kullanılan tekniğe göre (colorimetric veya chemiluminescent) eşik değer değişmekle beraber bizim kullandığımız kit; EIA (EnzymeImmünometricAssay) tekniğinde eşik değer, üretici firmanın talimatlarına uyularak 150 pmol/L olarak alındı.

CA 125 seviyesi Roche-Cobasotoanalizörü ile immuno-kemi-luminisans yöntemiyle, tüm hastalar aynı günde, aynı kontrol ve kalibrasyon sonrası çalışılarak saptandı. CA 125 için eşik değeri: 35 U/mL olarak kabul edildi.

Yakın zamanda CA-125 ile birlikte HE-4 ölçümünün birleştirilmesi için çalışmalar yürütülmüştür. Bunun sonucunda pelvik kitlesi olan kadında menapozal durum ile birlikte logistik regresyon modeli geliştirilerek her iki belirteçinde yer aldığı bir değerlendirme yapılmaktadır. “Risk of Ovarian Malignancy Algorithm” (ROMA) ile epitelyal over kanseri olan hastalar, yüksek riskten düşük riske doğru sınıflandırılır. ROMA skoru, hastanın menapoz durumuna göre değişen prediktif indeks değeridir.

İstatistiksel analizler için SPSS-16.0 for Windows (Statistical PackageforSocialSciences, Inch.,Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.Tümör belirteçleri için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerleri hesaplandı.

BULGULAR

Adneksial kitle endikasyonu ile operasyon planlanan 63 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 51'inin histopatoloji sonucu benign, 9 hastanın histopatoloji sonucu malign olarak değerlendirildi. Üç hasta borderline seröz tümör olarak saptandı. Borderline sonucu olan bu üç hasta benign grup içerisinde değerlendirildi.

Olguların demografik özelliklerini patoloji sonuçlarına göre kıyasladığımızda yaş, gravida, parite, BMI ve sigara kullanımı açısından istatistik olarak bir fark bulunmamıştır(Tablo 1).

Tablo 1: Patoloji Sonuçlarına Göre Olguların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Benign		Malign		Ap
	Med (Min-Mak)	Ort±SD	Med (Min-Mak)	Ort±SD	
Yaş	41 (18-77)	42.8±13.1	51 (40-60)	50.8±5.7	0.077
Gravida	2 (0-16)	3.2±3.1	4 (2-12)	5.4±3.6	0.053
Parite	3 (0-8)	2.5±2.6	4 (1-7)	3.7±1.9	0.198
BMI	27 (19-38)	27.5±4.9	30 (23-33)	28.9±3.6	0.402
Sigara	n	%	n	%	p
	17	31.5	0	100.0	0.098

BMI :Vücut Kitle İndeksi

Yapılan incelemelerde CA-125 değişkeni Benign için 9,3 ile 568 arasında değişirken ortalama 113,4±139,4 IU/ml; Malign için 14,9 ile 2049 arasında değişirken ortalama 568,28±653,47 IU/ml olarak tespit edildi. CA-125 değişkeni malign grupta istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte bulundu (p:0,0001).

Tablo 2: Patoloji Sonuçlarına Göre Olguların CA-125 Ölçümünün Değerlendirilmesi

	CA-125				*p
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	
Bening	9,3	568	99,96	137,26	
Malign	14,9	2049	568,28	653,47	0,010*
Endometriozis	14,7	479	142,71	143,77	

Yapılan incelemelerde HE4 değişkeni Benign için ortalama 49.9±50.9(2-368) pmol/L; Malign için ortalama olarak 418.6±457.3(64-1317) pmol/L gözlenmiştir. Malign grupta istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte bulundu (p:0,0001).

Tablo 3: Patoloji Sonuçlarına Göre HE4, ROMA ve Risk Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	Benign		Malign		*p	
	Min-Mak	Ort±SD	Min-Mak	Ort±SD		
HE-4	41 (2-368)	49.9±50.9	124 (64-1317)	418.6±457.3	0.0001	
ROMA	6 (0-77)	10.8±14.1	76 (14-100)	62.3±37.2	0.0001	
Risk	n	%	n	%	b p	
	Benign	39	72.2	1	11.1	0.001
	Malign	15	27.8	8	88.9	

HE-4: Human Epididim Protein 4 ROMA: Risk of Ovarian Malignancy Algorithm

Patolojide malign tanısı koyduğu 9 (%14,3) olgunun CA-125’de sadece 7 (% 11,1) aynı şekilde malign tanısı almış; diğer olgular CA-125’de malign olarak saptanmamış olduğundan testin duyarlılığı % 77,77 olarak; özgüllüğü %38,89 olarak; doğruluğu % 44,44 olarak saptanmıştır. Pozitif kestirim değeri ise % 17,5 ve negatif kestirim değeri ise % 91,30 olarak görülmektedir.

Patolojide malign tanısı koyduğu 9 (%14,3) olgunun HE4’te sadece 8 (%12,7) aynı şekilde malign tanısı almış; diğer olgular HE4’te malign olarak saptanmamış olduğundan testin duyarlılığı % 88,88 olarak; özgüllüğü % 72,22 olarak; doğruluğu % 74,60 olarak saptanmıştır. Pozitif kestirim değeri ise % 34,78 ve negatif kestirim değeri ise % 97,50 olarak görülmektedir. HE4 için bulunan eşik değeri 65,5 pmol/L (sen: %88.9, spe.= % 75.9 ; AUC=0.917) saptanmıştır.

Patoloji sonuçlarına göre CA-125 ve HE4 birlikte değerlendirildiğinde testin duyarlılığı % 44,44 olarak; özgüllüğü % 100 olarak; doğruluğu % 42,85 olarak saptanmıştır. Pozitif kestirim değeri ise % 100 ve negatif kestirim değeri ise % 91,52 olarak görülmektedir.

TARTIŞMA

Ovarian kitleler jinekoloji pratiğinde sıklıkla görülen patolojiler olmaları dolayısıyla malign-benign ayırımını, takip protokolüne alınacak hastalar ile cerrahi tedavi yapılması gereken hastaların iyi ayırt edilmesi, istenmeyen cerrahi girişimleri ve buna bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltma anlamında önem arz etmektedir(5).

Over kanseri tüm jinekolojik maligniteler arasında en yüksek mortaliteye sahip olmakla beraber, kansere bağlı ölümler arasında ise beşinci sıradadır(6).

CA-125, bulunduğu zamana kadar geçen yaklaşık 25 yıllık süreçte over kanserinin tanı, takip, rekürrensinde belirteç olabileceğine dair birçok araştırma yapılmıştır.

Biz de çalışmamızda pelvik kitle nedeniyle opere edilecek olgularda preoperatif CA 125 ve yeni bir tümör belirteci olan HE4'ün serum düzeylerini ve her iki tümör belirtecinin malign-benign ayırımındaki önemini incelemeyi amaçladık.

CA-125 çölemik epitelyum kaynaklı endometrium, endoserviks ve fallop tüplerinde ve mezotel kaynaklı plevra, periton ve perikardial hücrelerde de gösterilmiştir. CA-125'in böbrek, akciğer, mide, safra kesesi, pankreas ve kolonda hatta en yeni çalışmalarda normal erişkin overinde de bulunması, CA-125'in overe özgün olmayıp insan dokularında geniş bir yayılıma sahip olduğunu göstermektedir. Salpenjit, rüptüre ektopik gebelik, laparotomi gibi periton irritasyonu olan olgularda CA-125 dolaşımında artar.

HE4 protein yapıda bir moleküldür. Epitelyal over kanserlerinde fazla salgılandığı gösterilmiştir. HE4 esas olarak reproduktif sistemden ve üst hava yollarından salgılanır ve hasta serumlarında saptanabilir. Ancak HE4, CA-125 gibi pek çok sık görülen benign jinekolojik ve tıbbi olaydan etkilenmez ve CA-125 gibi yükselmez(7).

O'Connel ve arkadaşları ise 26'sı over kanseri olan 56 vakalılık çalışmalarında serum CA-125 için eşik değer 35 U/ml alındığında primer over kanserini saptamada sensitiviteyi %100, spesifiteyi % 43,pozitif prediktif değeri % 60,negatif prediktif değeri % 75 olarak bulmuşlardır(8).

Milojkovic M ve ark. 121 malign ve 91 benign olan adneksial kitlede preoperatif serum CA-125 düzeyinin benign- malign ayrımındaki etkinliğini değerlendirmek için retrospektif olarak yaptıkları çalışmada malign kitleli hastaların; CA-125 cut-off değeri 35 U/ml alındığında sensitivite %80.2, spesifite %76.1, pozitif prediktif değeri %81.5, negatif prediktif değeri %74.5 bulunmuştur. Bu çalışmada adneksial kitlelerin malign-benign ayrımında preoperatif CA-125 ölçümünün faydalı olduğu sonucuna vardılar(9).

Moore ve ark. yaptığı çalışmada, 352'si benign olan 531 pelvik kitleli hastayı değerlendirilmişlerdir. CA-125 cut-off değeri 35 IU/ml alındığında sensitivite %78,3 ve spesifite % 82 olmuştur.65 U/ml olarak alındığında ise sensitivite %71,72'ye gerilemiş ancak spesifite %92,5'e yükselmiştir(10).

Bizim çalışmamızda, CA-125 sırasıyla benign, malign gruplarda karşılaştırıldığında median değeri 55,5 IU/ml ve 431 IU/ml çıkmıştır. CA-125 değeri malign grupta benign gruba oranla istatistiksel olarak yüksekti (p=0,0001).

Çalışmamızda, benign grup ile malign grup karşılaştırıldığında CA-125 için alınan cut- off değeri 35 IU/ml iken sensitivitesi %77,77 spesifitesi % 38,89 Pozitif prediktif değer %17,5 Negatif prediktif değer ise %91,30 olarak bulundu.

Moore ve ark. 2008'de yaptığı bir çalışmada Her2, CA 72-4, aktivin, inhibin, HE4 gibi bir dizi molekülü malign- benign adneksiyal kitle ayırıcı tanısında incelemiş; bunların arasında HE4 hem tek başına hem de CA 125 ile kombine değerlendirildiğinde en yüksek sensitivite ve spesiviteye sahip bulunmuştur. Hatta ilginç bir bulgu olarak Evre 1 tümör tespitinde HE4'e CA 125 eklenmesi sensitiviteyi düşürmüştür(11).

Pelvik kitle şikayeti ile başvuran 233 hastada malign-benign ayrımı için yapılmış çalışmada serumda HE-4 ve CA-125 birlikte bakılmış olup tek başına CA-125 e göre bu ikilinin malignite riski değerlendirmede sensitiviteyi %33,1 oranında artırdığı (% 43,3 den %76,4' e) (spesifite her ikisinde de % 95 idi) gösterilmiştir(12).

Çalışmamızda malign tanısı alan 9 (%14,3) olgunun HE4'te sadece 8 (%12,7) aynı şekilde malign tanısı almış; diğer olgular HE4'te malign olarak saptanmamış olduğundan testin

duyarlılığı % 88,88 olarak; özgüllüğü % 72,22 olarak; doğruluğu % 74,60 olarak saptanmıştır. Pozitif kestirim değeri ise % 34,78 ve negatif kestirim değeri ise % 97,50 olarak görülmektedir.

Çalışmamızda HE4 için bulunan eşik değerinin 65,5 pmol/L (sen: %88.9, spe.= %75.9; AUC=0.917) olduğu saptanmıştır. Yani bizim hastalarımız göz önüne alındığında hastanın HE4 değeri 65,5 pmol/L ve üzerinde ise bu hasta % 91.7 doğruluk tahminiyle malign hastadır.

Andersen ve ark. 137 sağlıklı kadın ile 74 ovarian kanserli grupta CA-125 in sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %81,1, %94,9 ve HE-4' ün sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %77,0, %94,6 olarak bulmuşlardır(13).

Çalışmamızda patoloji sonuçlarına göre CA-125 ve HE4 birlikte değerlendirildiğinde testin duyarlılığı % 44,44 olarak; özgüllüğü %100 olarak; doğruluğu % 42,85 olarak saptanmıştır. Pozitif kestirim değeri ise % 100 ve negatif kestirim değeri ise % 91,52 olarak görülmektedir.

Çalışmamızda CA-125 ve HE-4 kombinasyonunda, spesifite değeri artarken, sensitivite değeri beklendiği üzere düşük çıktı.

HE4'ün benign kitleler arasındaki serum seviyeleri de benzerdi. Bu bulgu da CA-125'in serum değerinin yanlış olarak arttığı benign adneksiyal kitlelerde (endometrioma ve abse gibi) HE4 seviyesinde belirgin değişikliğe yol açmadığını göstermektedir.

CA 125'in endometriomalarda %65 oranına dek yüksek bulunması (12), her ne kadar endometriomaların malign kitlelerden ayırımı tıbbi hikaye ve spesifik semptomatoloji nedeniyle tümör belirteci gereksinim göstermese de HE4'ün serum seviyesinin yükselmemesi dolayısıyla, CA 125'in HE4 yanında değerini düşürmektedir.

SONUÇ:

Adneksial kitlelerin preoperatif benign-malign ayrımında yoğunlaşan çalışmalara rağmen henüz kesin bir tanı yöntemi bulunmamaktadır.

En sık kullanılan preoperatif tanı yöntemleri; pelvik muayene, ultrasonografi, tümör belirteci (CA 125) iken, yeni çalışmalarda HE-4 veya CA-125 ile kombinasyonu da özellikle epitelyal over kanserlerinde ümit vaat etmektedir.

Çalışmamızda patoloji sonucu endometrioma çıkan 18 olgu değerlendirildiğinde, CA-125 ortalamaları 142,71 IU/ml olarak bulundu. Yine bu olguların HE4 ortalamaları 39,62±24,91 pmol/L, ROMA ortalamaları 8,66±10,27 olarak bulundu. Bu sonuçlar bize CA-125 değeri yüksek çıkan hastalarda tıbbi hikaye ve semptomatolojinin yanında HE4 kullanımının endometrioma tanısında yardımcı olacağı sonucunu verdi.

KAYNAKLAR

- 1-Goldstein SR. Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1498-1501.
- 2-Bast RC, Klug TL, Schaetzl E, Levin P, Niloff JM, GraberTF: Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA125, CA 19.9, and CEA. Am J. Obstet Gynecol 1984;149: 47-52.
- 3-Van der Burg NL, Lammes FB, vanPutten WLJ: Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half-life of the CA 125 during induction chemotherapy. Gynecol Oncol 1988;30(3):307-12
- 4-Hellstorm I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. Cancer Res 2003;63(13):3695–700.
- 5-Rottem S, Levit N, Thaler I, Yoffe N, Branshtein M, Monor D, Brander JM. Clasification of ovarian lesions by high-Frequency tranvaginal sonography. J Clin Ultrasound 1990;18(4): 359-63
- 6- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancerstatistics, 2007. CA Cancer J Clin 57(1):43, 2007
- 7- Hellstörml, RaycraftJ, Hayden-Ledbetter M,et al. The HE4(WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. CancerRes 2003;63:3695-3700.
- 8-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(6):930-2.
- 9-Milojkovic M, Hrgovic Z, Hrgovic I, Jonat W, Maass N, Bukovic D. Significance of CA-125 serum level in discrimination between benign and malignant masses in the pelvis. Arch Gynecol Obstet 2004;269:176-80.

10-Moore RG,et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE-4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol 2009;112:40–6.

11-MooreGR, BrownAK, Miller MC, et al.The use of multiple novel tumor bio markers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. Gynecologic Oncology 2008; 108-2: 402-408

13-M. Robyn Andersen, Barbara A. Goff , et al. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. Gynecologic Oncology 116 (2010) 378–383