

Jinekolojik Onkolojide Tümör Belirteçleri: Literatür Derleme

Tumor Markers in Gynecologic Oncology: A Literature Review

İbrahim ALANBAY, Hakan ÇOKSÜER, Cihangir Mutlu ERCAN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Etlik, Ankara

ÖZET: Jinekolojik kanserler; overyan, servikal, endometriyal, vulvar kanserler olup kadınlardaki yıllık 5,1 milyon yeni kanserin %19'unu oluşturmaktadır. Serum tümör belirteçleri hastalığın taramasında, tespit edilmesinde, tedavinin monitorizasyonunda ve takip programında, özellikle rekürrens prediksyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu derlemede jinekolojik kanserlerde tümör belirteçlerinin rolü tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Jinekolojik kanserler; tümör belirteçleri; tanı

ABSTRACT: 5,1 million women getting diagnosed as cancer every year and gynecological cancers (including ovarian, cervical, endometrial and vulvar cancers) constitutes 19% of all new cancers. Serum tumor markers have an important role in scanning and determining of disease, monitoring and follow up program of therapy and particularly prediction of recurrence. In this review, role of the tumor markers in gynecological cancers were discussed.

Key Words: Gynecological cancers; tumor markers; diagnosis

GİRİŞ

Jinekolojik kanserler; overyan, servikal, endometriyal, vulvar kanserler olup kadınlardaki yıllık 5,1 milyon yeni kanserin %19'unu oluşturmaktadır. Bu, kanserden ölümlerin 2,9 milyonunu ve 5 yıllık kanser prevalansının da 13 milyonunu oluşturmaktadır (1).

Halen çok az tümör belirteci ideal olarak düşünülmeyle beraber, birçok tümör ilişkili antijen sıklıkla monoklonal antikor tekniği ile tespit edilmekte ve jinekolojik kanserlerin, özellikle de overyan kanserlerin yönetiminde kullanılmaktadır. Serum tümör belirteçleri hastalığın taramasında, tespit edilmesinde, tedavinin monitorizasyonunda ve takip programında, özellikle rekürrens prediksyonunda önemli rol oynamaktadır (2).

A. OVER KANSERİ

Over kanseri kadınlarda ölüme yol açan 4. kanserdir. Hayat boyu riski 1/70'tir. Her yıl ABD'de 15.000 kişi bu kanserden ölürken, 22.000 yeni olguya tanı konmaktadır (3). Henüz etkin bir tarama sistemi

olmamakla ve bu konuda çalışmalar devam etmekle beraber, sağ kalımdaki bu artışın önemli sebeplerinden biri de erken evrede tanı konulmasıdır (4).

Ovaryan kanser – CA 125

CA125 yüksek moleküler ağırlıklı glikoprotein antijenik epitopi olup, embriyonik gelişim sırasında gelişen çöломik epitel tarafından eksprese edilen ve human overyan karsinoma cell line'a karşı monoklonal antikor yöntemi ile tespit edilmiştir (5). CA125 tüm insanlarda ve mezotelyal hücrelerde plevra, perikardium, peritoneum ve mülleryan epitelial derivelere; tubal, endometriyal ve endoservikal hücrelerde bulunmaktadır (5).

Yüksek serum CA125 seviyeleri (>35 U/ml) erken evre over kanserlerinin ortalama %50'sinde saptanırken, ileri evre tümörlerin %90'ında saptanır. Musinoz tümörler non musinoz tümörlere göre daha az CA125 eksprese ederler (6). Normal değeri 0-35 IU/L olan bu belirteç overyan malignite dışındaki diğer durumlarda da yükselebilir. Yüksek CA125 seviyeleri bazen endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık gibi jinekolojik ve hepatit, pankreatit ve renal yetmezlik gibi non jinekolojik durumlarda ve akciğer, meme ve gastrointestinal kanserler gibi non jinekolojik kanserlerde yükselebilir. Özellikle endometriyomanın batın içine rüptürü veya içeriğinin sızıntılarında CA125 çok yüksek değerlerde (>1000) saptanabilir. Bu nedenle yüksek CA125 saptanan özellikle

genç yaş ve ultrasonografik olarak endometriyoma bulguları izlenen olguların ovaryan kanserden ayırıcı tanısı kolaylıkla yapılabilir (7). Ovaryan kanserlerde CA125'in gerçekte kullanımı epitelyal tümörlerle kısıtlı olup, germ cell veya seks kord stromal kanserler için geçerli değildir. Diğer durumlarda yükselmesi kullanımı için kısıtlayıcı bir faktördür. Bu durum özellikle klinik durumun ovaryan malignite ile açık bir şekilde tam olarak uymadığı durumlarda mutlaka düşünülmelidir.

CA125 ve over kanseri tanısı:

CA125 ovaryan karsinomada en güvenilir belirteçtir. Malignite taramasındaki rolü tartışmalı olmakla beraber, serum CA125 seviyeleri özellikle postmenopozal dönemdeki ovaryan kitlelerin ayırıcı tanısı, kemoterapiye cevabın monitorizasyonu ve izlem için çok faydalı bir belirteçtir (8). CA 125'in taramada kullanımının en önemli dezavantajı; erken evre (I/II) hastaların sadece % 50'sinde yükselmesidir (9). Bu da CA125'in spesifitesinin düşük olması nedeniyle taramada kullanılmasını kısıtlamaktadır. CA 125 seviyelerinin erken evre ovaryan kanserlerin %50'sinde (FIGO evre I), evre II' de %90, evre III' te %92 ve evre IV' te %94 artmış olduğu tespit edilmiştir (2).

Yeni bir kan çoklu belirteci mevcut olup (OvPlex) beş belirteçten; CA125, CRP, serum amiloid A(SAA), IL-6 ve IL-8'den oluşmaktadır. Bu çalışmada over kanseri saptamada % 94 sensitivite ve %91 spesifite bildirilmiş ve özellikle erken evre over kanseri için uygun olduğu ve bunun için CA125'ten daha yüksek performans gösterdiği bildirilmiştir (10).

CA 125 ve "Risk of Malignancy Index" (Benign-Malign Ayrımı):

CA125'in bir diğer rolü de risk hesaplamasında kullanılarak ovaryan kitlelerin benign, malign ayrımında kullanılmasıdır. Menopozal durum, ultrason belirteçleri ve CA125 temel alınarak malignite risk indeksi (RMI) tanımlanmıştır. Bunun en iyi faydası hasta hakkında daha fazla bilgi vererek hastanın sağ kalım üzerindeki etkileri çok iyi bilinen uygun cerrahi müdahale ve uygun ekibe referasyonunda yardımcı olmaktır. İlk olarak 1990'da Jacobs tarafından tanımlanan RMI'in preoperatif olarak epitelyal ovaryan kanserleri tespit etmedeki sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %71- 85.5 ve %74.3- 97 aralığındadır (11).

"Risk of Malignancy Index" (RMI) = M x U x CA125

M: menopozal durum

U: ultrason belirteçleri (normal 0, herbiri için 1, uniloküler kist, bilateral kist, solid komponent, asit, metastatik hastalık, maksimum skor 3)

C: CA125

CA125 ve hastalık izlemi:

CA125 ovaryan tümörler tarafından üretildiği için değerlerindeki değişiklikler kemoterapiye cevabı izlemede kullanılabilir. FDA tarafından halen epitelyal over kanserlerinin izleminde kullanılmasına onay verilen iki tümör belirteci CA125 ve HE4'tür. Bu kanserlerin ortalama %90'ı bu markerleri eksprese ettiğinden, serum değerlerindeki değişim hastalığın regresyonu veya progresyonu büyük bir doğrulukla yansıtacaktır (12).

CA125 seviyelerindeki değişim olguların %87-94'ünde regresyon, stabilite ve hastalığın progresyonu ile birlikte dir. Serum CA125 seviyelerindeki artış rekürrens olgularının %56- 94'ünde, rekürrensin klinik bulgularının ortaya çıkmasından 3-5 ay önce ortaya çıkarak rekürrensin erken tanısına olanak sağlar (13).

CA125 ve ovaryan kanser prognozu:

Preoperatif CA125 değerleri bazı verilerde prognostik değere sahip olarak bildirilirken, bazı serilerde tam tersi olarak bildirilmiştir (14). Benzer şekilde erken postoperatif seviyelerinde düşme ve rezidüel hastalık arasındaki ilişki de tartışmalıdır (15). Serum CA125 'in erken kemoterapi sırasındaki değişiklikleri prognostik öneme sahiptir. CA125 kinetiği ile ilgili, birkaç kemoterapi siklusu sonrası değerler ve yanılma ömrü gibi birçok parametre önerilmiş ve bunların kemoterapiye cevabı ve sağkalım ile ilişkisi bulunmuştur (16).

Ovaryan Kanser- diğer belirteçler; CA19- 9

Ovaryan kanserlerde bilinen diğer belirteçler CA19-9 ve CEA'dir. CA 19-9 ovaryan kanserlerin yanında gastrointestinal, akciğer ve endometriyal kanserlerde de yükselir. Musinöz ovaryan kanserlerde (%76), seröz (%27) ovaryan kanserlere göre daha fazla eksprese edilir. Bilateral ovaryan tümörlerde daha yüksek olarak saptanmaktadır. CA- 125'in aksine gebelikten etkilenmez. CA 125 ile birlikte kullanıldığında, özellikle borderline ovaryan tümörlerde faydalıdır (17). Matür kistik teratomlarda CA 125'e göre yüksek olarak saptanmaktadır (18).

I. GERM HÜCRELİ TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Ovaryan germ hücreli tümörler (GCT) nadir olarak görülür fakat epitelyal tümörle karşılaştırıldığında daha genç popülasyonda görülür. GCT ler çocuk ve adolesanlarda görülen tümörlerin %60' ını oluşturup bu tümörlerin 1/3'ü maligndir. Ortalama görülme yaşı 19 dur ve sıklığı 10.4 /milyondur (19). Bu serum tümör belirteçleri rutin pratikte 40 yaş altında ve ovaryan kanserden şüphelenilen olgularda preoperatif hazırlıkta istenmelidir. Germ hücreli tümörlerin erken tanısı hastanın jinekolog onkologa refere edilmesini, yeterli cerrahi evrelemeyi ve uygunsuz fertilitate korunmasını sağlayacaktır. Bunun yanında AFP ve beta-hCG hastaların %85'inde yükselmekle birlikte, evre I hastaların sadece %20' sinde yükselmekte olup bu da taramadaki rollerini kısıtlamaktadır.

1. AFP (Alpha – FetoProtein):

Yolk sac tümör AFP üretir. Embriyonel karsinom, poliembriyoma, immatür teratom da AFP üretir (19). AFP sadece GCT lere spesifik olmayıp benign karaciğer hastalıklarında da yükselir (19). CA125' e benzer şekilde yüksek AFP, klinik bulgu olmadan bile relapsı göstermekle beraber, hepatit olgularında da yükselmesi bu belirtecin kemoterapiye cevabının monitorizasyonunda kullanımını kısıtlar. Yüksek AFP seviyeleri inkomplet tümör rezeksiyonu ve yüksek morbiditeyi gösterir.

2. Beta- hCG

Gebeliğin bir belirteci olan beta-hCG aynı zamanda koryokarsinomatöz elementleri olan tümörlerde de yükselir. Bunlar koryokarsinom, embriyonel karsinom, poliembriyoma ve mikst tip GCT lerdir. Beta-hCG rutin olarak tedavi sonrası izlem veya cevabın monitorizasyonunda bir relaps belirteci olarak kullanılır. Bu tümörlerin sıklıkla reproduktif dönemde olması ve gebelik belirteci olarak da kullanılması, bunun kullanımını kısıtlayan sebeplerdir.

3. LDH:

LDH, GCT' lerin bazılarında yükselir. Seri LDH ölçümü kemoterapiye cevabın monitorizasyonunda ve rekürrens hastalığın tespitinde kullanılır. Rutin pratikte AFP ve beta-hCG üretmeyen tümör hücrelerinin monitorizasyonunda oldukça yararlı olmasına karşın GCT' lerin identifikasyonunda kullanılmaz.

4.Prognoz:

Tanı esnasında AFP'nin >10.000 veya beta-hCG'nin > 50.000 üzerinde olması kötü prognozla ilişkilidir

(20), ve 5 yıllık survi oranı % 50'dir (21). Yüksek beta-hCG ve AFP seviyelerinde 1 yıllık survinin (% 50.4) azaldığı normal seviyeleri olan (% 89.6) hastalarla karşılaştırılmasında gösterilmiştir.

I. GRANÜLOZA- TEKA HÜCRELİ TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Granüloza- teka hücreli tümörler (GTCT) seks kord stromal tümörlere aittir ve ortalama olarak tüm ovaryan kanserlerin %2'sini oluşturur (22). Histolojik tipleri baz alındığında bu tümörlerin %95'i Adult, geri kalanı ise Jüvenil tip olarak sınıflandırılır. GTCT'lerin büyük kısmında, her iki tip de hormon olarak aktiftir ve östrojen üretirler. Bu tümörlerin az bir kısmı testesteron veya androstenedion üretir ve hasta virilizasyon bulguları ile başvurduğunda bu tümörlerden şüphelenilmelidir.

1. Östrojen:

Estrojen cerrahi öncesi klinik hiperestrojenizm bulguları ortaya çıkmadan önce bile GTCT li hastaların büyük kısmında (%70) yüksektir. Yüksek östrojen seviyelerine rağmen cerrahi öncesi hiperestrojenizm bulguları yoktur ve bu nedenle östrojen sıklıkla preoperatif olarak ölçülmez ve bu durum cerrahi sonrası hastalık relapsının monitorizasyonunda kullanımını kısıtlar (22).

2. İnhibin B :

İnhibin B, GTCT lerin monitorizasyonunda oldukça faydalı bir serum tümör belirteçidir. İnhibin B seviyelerini ölçen kombinasyon testlerinin sensitivitesi %100 dür. Bir çalışmada İnhibinin GCTC rekürrensini saptamadaki sensitivitesi %89 olarak bulunmuştur. Bütün hastalarda olmasa da yüksek inhibin seviyeleri hastalığın relapsı ile ilişkilidir(23).

3. Aktivin:

Aktivin granüloza hücreleri tarafından üretilir ve bazı rekürrens olgularında tespit edilebilir ve izlem döneminde bir serum tümör belirteci olarak kullanılır. Aktivin, inhibinin tersine birçok üreme organı dışındaki organlarda (karaciğer, kemik, kan damarları) hatta post menopozal kadınlarda da bulunduğundan, serum tümör belirteçler olarak kullanımını kısıtlıdır.

4. Diğer potansiyel belirteçler

GTCT'lerinde anti müllerian hormon (AMH) tespit edilmiştir ve postoperatif dönemde cerrahinin etkinliğini gösteren faydalı bir tümör belirteçidir. Postoperatif dönemde cerrahinin etkinliğini ve sonrasında hastalık rekürrensini göstermedeki sensitivitesi %76-93 arasındadır. AMH'un GTCT olgularının %76-93'ünde yüksek olduğu gösterilmiştir (24, 25).

B. SERVİKAL KANSER

Servikal kanser için spesifik tümör belirteci yoktur. Pap-smear, servikal kanserin erken evrede tespit edilmesi için değil, henüz daha preinvazif dönemdeki tespiti için kullanılır. Servikal kanserde yükselen tümör belirteçleri squamous cell carcinoma antigen (SCC- ag) ve vascular endothelial growth factor (VEGF)'dur.

1. Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC- ag):

SCC- ag bir glikoprotein olup serviks, vulva, ösofagus ve baş boyun'un skuamoz karsinomlarında yükselir. Servikal karsinomların %70'inde yükselmesine karşın, bu karsinom için spesifik değildir (26). Yüksek antijen seviyeleri serviksin skuamoz hücreli kanserlerinde %27-87.7 arasında saptanmıştır ve bu farklılık antijen seçilen cut off değerleri (1,9-2,8 ng/ml arası) ve hasta karakteristiklerinden kaynaklanmaktadır (27). SCC-ag'nin serum seviyeleri tedavinin bitiminde RT ve KT'ye cevabın monitorizasyonunda ve hastalığın takiplerinde kullanılır. Tedavi sonrası yüksek serum SCC- ag seviyeleri tümör relapsı veya metastaz ile ilişkilidir (28).

2. CYFRA 21.1 :

CYFRA 21.1 intrasellüler sitokeratin 19'un bir fragmanı olup skuamoz kanserlerin bir belirteci olarak kolon, pankreas, mide karaciğer, meme, prostat, baş-boyun ve mesane kanserlerinde kullanılır (29). CYFRA 21.1 ile SCG-ag kombinasyonunun servikal kanser rekürrensini tespitinde, özellikle nonkeratinize skuamoz hücreli karsinomda daha iyi olduğu gösterilmiştir (30).

3. VEGF:

Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve VEGF-C nin servikal kanser tanı ve monitorizasyonundaki rolü çalışılmıştır (31). Tedavi öncesi seviyeleri ile FIGO evre, tümör büyüklüğü arasında ilişki bulunmuş, fakat lenf nodu tutulumu arasında ilişki bulunamamıştır. İlginç olarak VEGF-C ile tedavi sonrası hastalık rekürrensi veya persistansı arasında ilişki bulunmuştur. Bir diğer çalışmada da VEGF-C yükselmesi ile servikal kanser metastazı arasında ilişki bulunmuştur (32).

C. ENDOMETRİYAL KANSER

Endometriyal kanserde klinik pratikte bazı serum belirteçleri yükselse de rutin olarak kullanılan belirteç yoktur. CA15-3 ve CA 125'in sırasıyla endometrial kanser hastalarında sadece %36 ve %60'ında yükseldiği saptanmıştır (33). Yüksek CA 125 seviyelerinin klinik evre ile ilgili olduğuna dair birçok bulgu vardır

ve bu yüksekliğin ekstrasuterin hastalık yayılımı, tümör grade ve sağkalım için önemli bağımsız bir faktör olduğu açıktır (34). CA 125 ölçümü endometrial kanserde ekstrasuterin yayılımı göstermek için faydalı bir belirteçtir. YKL-40 endometrial kanser için bir diğer potansiyel belirteç olup, olguların %70'inde yükseldiği gösterilmiştir (35). Preoperatif yüksek YKL- 40 seviyeleri yüksek riskli hastaları ve kötü klinik prognozu olabilecekleri tespit etmede faydalıdır. HE4 ovarian kanserde de kullanılan ve daha önce anlatılan bir diğer belirteçtir. HE4 erken evre endometrial kanserde yükselmekte ve CA 125'den daha sensitiftir. Fakat erken evre belirteci olması konusunda tartışmalar vardır çünkü endometriyal kanserler semptomlara bağlı olarak zaten erken evrede tespit edilmektedir. Bu nedenle Lynch 2 veya tamoksifen kullanılan olgularda endometrial kanser tespiti için faydalı olabilir (36).

D. VULVAR KANSER

Vulvar kanserlerde, SCG-ag yüksektir ve pTI ile karşılaştırıldığında pT2'de anlamlı yüksekliği olduğu gösterilmiştir. Fakat diğer çalışmaların aksine, son yapılan çalışmada, yüksek SCG-ag seviyeleri ile lenf nodu tutulumu, tümör evresi ve hasta yaşı arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (37). Yüksek SCG-ag seviyeleri hastalığın relapsını gösterebilir. Bazı çalışmalarda SCC-ag ile cerrahi tedavisinin uzun dönem prognozu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. CA 125 vulvar kanserlerde de yükselir, tedavi öncesi SCG-ag ile kombinasyonu lenf nodu tutulumu için faydalı bir belirteç olabilir.

E. GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIK

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTD) anormal gelişen plasantal doku ile birliktelik gösteren benign durumlardan (parsiyel mol), belirgin malign durumları (koriokarsinoma) içeren geniş spektrumlu bir hastalıktır (38). GTD'e has belirteç human chorionic gonadotropin (hCG) dir. Çoğu olguda tanı klinik/histopatoloji veya görüntülemeye göre konur. hCG trofoblastlar tarafından üretilir. hCG trofoblastik durumlarda; gebelik ve trofoblastik hastalıklarda %100 sensitiviteye sahiptir. hCG' nin iki en sık formu; regüler hCG ve hyperglycosylated hCG (HCG-H)'dir. hCG-H, regüler HCG den daha fazla şeker rezidüsü taşır. HCG-H trofoblastik invazyon ve büyümeyi stimüle eder. Regüler HCG komplet ve parsiyel mol'deki ana hCG formudur. Bu olgularda küçük miktarda hCG-H ekstrasellüler trofoblastlardan sentezlenmektedir. Total HCG <100.000 mIU/ml sıklıkla komplet molu destekler (39). Parsiyel mol olgularında komplet mol olgularına göre daha az regüler HCG üretilir (39). İnvazif morkoriokarsinoma'da hCG-H,

total HCG nin önemli kısmını oluşturur, çünkü benign mol olgularına oranla sitotroblastik hücre kolonları daha fazladır. İnvazif mol'de differensiye villöz sitotroblastlar ağırlıkta iken, koriokarsinoma olgularında non differensiye nonvillöz sitotroblastlar fazladır (40). Plasentalite trofoblastik tümör gestasyonel trofoblastik hastalıkların nadir tipi olup, intermediate sitotroblastlardan köken alır. Düşük hCG seviyeleri, sinsityotroblastik proliferasyonun olmamasına bağlıdır.

1. Molar gebelik sonrası izlem; beta- hCG

Molar gebelik boşaltımı sonrası hastalar postmolar trofoblastik hastalık riskine karşı (persiste yükselen hCG seviyeleri veya trofoblastik metastaz) monitorize edilmelidir. Komplet mol sonrası %18- 28 arasında persistant hastalık gelişirken, bu oran parsiyel mol için %2-4 arasındadır. Hastalar 3 kez hCG değerleri normal olana kadar haftalık takip edilmelidir (41).

2. Persistan hastalık tespiti:

hCG izlemi süresi sırasında serum hCG seviyelerinde plato(3 hafta içinde yapılan, en az 4 ölçüm; 1, 7, 14, 21), serum hCG seviyelerinde yükselme;(en az 3 ölçüm ve 2 haftalık izlem süresinde), persistant veya tespit edilebilir seviyelerinin molar boşaltımdan 6 ay sonrasında tespit edilmesi ve koriokarsinoma histolojik tanısı tespit edilmesi persistant (malign trofoblastik) hastalığı düşündürmektedir (41).

SONUÇ

Serum tümör belirteçleri jinekolojik kanserlerde çok önemli bir role sahiptir. Bu nedenle özellikle erken tanı koyacak belirteç tespiti ve değerlendirilmesi artarak devam edecektir. Yeni proteomikler kullanılarak belirteç ve nano teknoloji hastalığı tespit etmede ve bireyselleştirmede gelecek için bir şans taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer; the size of the problem. *Bailliere's Best Pract Res.* 2006; 20: 207-225
2. Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour markers in gynaecological cancers. *Maturitas.* 2010; 67:46-53.
3. American Cancer Society Cancer Facts & Figures 2009 Atlanta: American Cancer Society. 2009;1:1-68.
4. Richard G. Moore, Shannon MacLaughlan, Robert C. Bast Jr. Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology.* 2010;116: 240-245

5. Kabawat SE, Bast Jr RC, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic epitheliumrelated antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol.* 1983;2:275-285.

6. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, Moretti L, Mariani G, Bianchi R, et al. The concomitant determination of different tumör markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol.* 1992;44: 147- 154.

7. İbrahim Alanbay, Emre Kardeşahin, Mutlu Ercan, Ulaş Fidan, Murat Dede, Mufit C. Yenen. Rüptüre Endometriyoma ve yüksek serum tümör belirteçleri; olgu sunumu . *Gülhane Tıp Dergisi.* 2010; 52: 49- 51

8. Gadducci A, Zola P, Landoni F, et al. Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicentric Italian study. *Gynecol Oncol.* 1995;58:42-47

9. Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, Yu YH, Daly L, Berchuck A, et al. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1748-1751

10. Edgell T, Martin-Roussety G, Barker G, Autelitano DJ, Allen D, Grant P, Rice GE. Phase II biomarker trial of a multimarker diagnostic for ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136(7):1079-1088

11. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BW. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009;113:384-394.

12. Brown AK, Miller MC, Robison K, et al. Differential expression of CA125 and a novel serum tumör marker HE4 in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2009;26: 20-23.

13. Gadducci A, Sartori E, Zola P, et al. Serum CA125 assay in the early diagnosis of recurrent epithelial ovarian cancer: a CTF study. *Oncol Rep.* 1996;3:301-303.

14. Colakovic S, Lukic V, Mitrovic L, Jelic S, Susnjarić S, Marinkovic J. Prognostic value of CA125 kinetics and half-life in advanced ovarian cancer. *Int J Biol Markers.* 2000; 15:147-152

15. Gadducci A, Landoni F, Maggino T, Sartori E, Zola P, Fanucchi A. The relationship between postoperative decline of serum CA 125 levels and size

- of residual disease after initial surgery in patients with advanced ovarian cancer: a CTF study. *Gynecol Oncol.* 1996; 63: 234–237
16. van Dalen A, Favier J, Burges A, et al. Prognostic significance of CA 125 and TPS levels after three chemotherapy courses in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2000;79:444–450.
 17. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, Nolen B, Pulsipher T, Modugno F, Marks J, Godwin A, Gorelik E, Jacobs I, Menon U, Lu K, Badgwell D, Bast RC Jr, Lokshin AE. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2159–2166.
 18. M. Dede, S. Gungor, M.C. Yenen, I. Alanbay, N.K. Duru, A. Haşimi. Ca19-9 may have clinical significance in mature cystic teratomas of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16: 189- 193
 19. Kawai M, Furuhashi Y, Kano K, et al. Alphafetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1990;39:160–166.
 20. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factorbased staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997;15:594–603
 21. Murugaesu N, Schmid P, Dancy G, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and longterm outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol.* 2006;24:4862–4866
 22. Rey RA, Lhomme C, Marcillac I, et al. Antimullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:958–965.
 23. Zhordania KI, Kerzhkovskaia NS, Lyubimova NV. Using inhibin-A to monitor granulosa cell tumor of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:45-47.
 24. Fuller AF, Kehas DJ, Donahoe PK, MacLaughlin DK. Diagnostic utility of mullerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 1999; 73:51–55.
 25. Yoon SM, Shin KH, Kim JY, et al. The clinical values of squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17: 872–878.
 26. Ngan HY, Cheung AN, Lauder IJ, Wong LC, Ma HK. Prognostic significance of serum tumour markers in carcinoma of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1996;17:512–517.
 27. Straussa H-G, Labana C, Lautenschla C, Buchmann J, Schneider I, Koelbl H. SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Cancer.* 2002;38:1987–1989
 28. Micke O, Prott FJ, Schafer U, Tangerding S, Potter R, Willich N. The impact of squamous cell carcinoma (SCC) antigen in the follow-up after radiotherapy in patients with cervical cancer. *Anticancer Res.* 2000;20:5113–5115.
 29. Kainz C, Sliutz G, Mustafa G, et al. Cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 assay in follow-up of cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1995;56:402–405.
 30. Tsai SC, Kao CH, Wang SJ. Study of a new tumor marker, CYFRA 21-1, in squamous cell carcinoma of the cervix, and comparison with squamous cell carcinoma antigen. *Neoplasma.* 1996;43:27–29.
 31. Mathur P, Mathur RS, Gray EA, et al. Serum vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) as a specific biomarker for advanced cervical cancer: relationship to insulin-like growth factor II (IGF-II), IGF binding protein 3 (IGF-BP3) and VEGF-B. *Gynecol Oncol.* 2005;98:467–483
 32. Scambia G, Benedetti Panici P, Baiocchi G, Perrone L, Greggi S, Mancuso S. CA 15-3 as a tumor marker in gynecological malignancies. *Gynecol Oncol.* 1988; 30: 265–273.
 33. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med.* 2005;50:585–590
 34. Dotters DJ preoperative CA 125 in endometrial cancer, is it useful *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182: 1328-1334
 35. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2008 ;110:196–201

36. Hefler A, Sliutz G, Leodolter S, et al. Squamous cell carcinoma antigen serum levels as prognostic parameter in patients with early stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;97:904-907.
37. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol.* 2003;4:670-678.
38. Cole LA, Dai D, Butler SA, Leslic KK, Kohorn EI. Gestational trophoblastic diseases1: pathophysiology of hyperglycosylated HCG. *Gynecol Oncol.* 2006; 102; 145-150.
39. Kelly LS, Birken S, Puett D. Determination of hyperglycosylated human chorionic gonadotropin produced by malignant gestational trophoblastic neoplasia and male germ cell tumors using a lectin-based immunoassay and surface plasmon resonance. *J Endocrinol.* 2007; 2: 33-39
40. Berkowitz RS, Goldstein DP, DuBeshter B, Bernstein MR, Management of complete molar pregnancy. *J Reprod Med.* 1987 ;32:634-639
41. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11:73-77.

