

Peritoneal Karsinomatoza Bulgusu Olmayan Çok Yüksek Serum CA 125 Değeri Olan Adneksiyal Kitlelerin Klinikopatolojik Değerlendirilmesi

CLINICOPATOLOGIC EVALUATION OF PELVIC MASSES WITH VERY HIGH SERUM LEVELS OF CA 125

Bahadır SAATLI, Turab JANBAKHİSOV, Özlen EMEKÇİ, Erkan ÇAĞLIYAN, Uğur SAYGILI

Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Benign overian hastalıklarda, CA 125 nadir olarak 1000 U/mL üzerinde saptanır. CA 125 düzeyinin 1500 U/ml'un üzerinde saptandığı durumlarda bu değerinin over kanseri için spesifitesi %99,1'e yükselir. Genel olarak, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda, CA 125'in maligniteyi saptamada sensitivitesi ve spesifitesi yaklaşık olarak %78'dir. Bu nedenle yüksek CA 125 düzeyleri günümüzde hala overian kitlelerin malign ve benign ayırımında çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Preoperatif CA 125 seviyesinin çok yüksek saptandığı durumlarda adneksiyal kitlelere yaklaşım nasıl olmalı ve benign patolojilerin de CA 125'i çok yüksek seviyelere çıkarabileceğini vurgulamak amaçlanmıştır.

Yöntemler: Ocak 2005 yılından Ocak 2013'e kadar Dokuz Eylül Üniversitesi Biyokimya Anabilimdalı tarafından CA 125 değeri 450 U/ml'nin üzerinde saptanan 236 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. 236 hastanın 67'sinde jinekolojik patoloji saptanmıştır. 67 hastanın 7'si endometrium kanseri, 4'ü serviks kanseri, 21'i peritonitis karsinomatoza ve 1 hasta myoma uteri nedeniyle dışlandıktan sonra çalışmaya 34 hasta dahil edilmiştir. 34 hastanın, operasyon öncesi CA 125 düzeyleri kaydedilmiş, yaş, menopoz durumu, menopoz süresi, tespit edilen kitlenin boyutu, yerleşim yeri, muayene bulguları, görüntüleme yöntemleri dosyalarından ve veri tabanlarından incelenerek kaydedilmiştir.

Bulgular: Analize alınan 34 hastadan, histopatolojik tanılarına göre 10'unda (%29,4) benign over kisti, 24'inde (%70,6) malign over tümörü saptanmıştır. Benign olguların 8'inde (%80) endometriozis, 1 olguda (%10) dermoid kist ve 1 olguda (%10) seröz kist adenofibrom saptanmıştır. Benign over kisti saptanan hastaların ortalama serum CA 125 değeri $830,80 \pm 395$ saptanırken (en düşük 877 ve en yüksek 1565), malign olgularda bu değer $2027,04 \pm 1649$ (en düşük 471 ve en yüksek 6702) olarak bulundu. Benign olgular, malign olgularla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha genç ve premenopozal dönemde saptandı. Vücut kitle indeksi de malign epitelyal over tümörü saptanan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Pelvik kitlelerin preoperatif olarak benign/malign ayırımının yapılması için bir çok tümör belirteci içeren bir çok skorlama sisteminin geliştirildiğinin, ancak tek başına over kanseri ile özdeş bir tümör belirtecinin bulunamadığını, bunların içinde en özgün ve duyarlı olanının CA 125 olduğunu, bunun pelvik muayene, pelvik ultrasonografi,

Bahadır SAATLI
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları Ve Doğum AD
35340 İnciraltı, İZMİR

menopoz durumu ile birleştirildiğinde doğruluk oranlarının daha da arttığı vurgulanmaktadır. Bu nedenle, pelvik kitlelerin ayırıcı tanısında preoperatif CA 125 seviyesi, hastanın özgeçmiş, ultrason bulguları, menopoz durumu ile birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar sözcükler: CA-125 antijeni, endometriyoz, over tümörleri

SUMMARY

Objective: In benign ovarian diseases, CA 125 is rarely over 1000 U/mL. When CA 125 level is over 1500 U/mL, the spesitificity for ovarian cancer rises to %99.1. In general, for both premenopausal and postmenopausal women, the sensitivity and specificity of CA 125 in predicting malignity is %78. In differentiating benign from malignant pelvic masses, CA 125 has limited specificity, so CA 125 has left room for improvement. In this study, our aim is to discuss the management of pelvic masses when preoperative CA 125 is extremely high and to show that CA 125 level can be elevated in benign diseases.

Methods: From January 2005 to January 2013, 236 patients who had serum CA 125 levels over 450 U/mL in Dokuz Eylul University Biochemistry Department were recorded retrospectively. 67 patients had gynecological disease. From these 67 patients, 33 patients were excluded because 7 had endometrium cancer, 4 had cervix cancer, 21 had peritonitis carsinomatosa and 1 had myoma uteri. 34 patients were found eligible for the study. Preoperative serum CA 125 levels, age, menopausal status, menopause time, the size and the location of the pelvic mass, pelvic examinations, imaging records were conducted from patient files.

Results: 34 patients were analyzed and according to hystopatological diagnosis, 10 women (%29.4) had benign ovarian cyst and 24 patients (%70.6) had malignant ovarian tumour. In benign cases, 8 (%80) patients had endometriosis, 1 (%10) patient had dermoid cyst and 1 (%10) patient had serous cyst adenofibroma. In patients who had benign ovarian cysts, mean serum CA 125 level was 830.80 ± 395 (lowest 877, highest 1565), and in malignancy group, serum CA 125 level was 2027.04 ± 1649 (lowest 471, highest 6702). When benign cases were compared with malignant cases, women who had benign cysts were younger and mostly premenopausal. In addition, body mass index were found to be higher in malignant cases.

Conclusion: In differentiating benign and malignant pelvic masses, there are several scoring systems which includes different tumour markers. CA 125 is the most sensitive and specific tumour marker for ovarian cancer, but still the predictive value is low. In conclusion, in the diagnosis of pelvic masses, preoperative CA 125 levels should be interpreted with patients' age, menopausal status, ultrasonography findings to improve the prediction value of CA 125 in malignant cases.

Key words: CA-125 antigen, endometriosis, ovarian neoplasms

Yaklaşık olarak 30 yıldır, CA 125 benign ve malign ovarian kitlelerin ayırıcı tanısında ve takibinde kullanılan bir tümör belirteçidir (1-3). CA 125, yüksek molekül ağırlıklı (>1 milyon dalton) müsin benzeri glukoproteindir ve over kanserlerinin %80'inde yüksek seviyelerde saptanır (3). Avrupalı kadınlarda, over kanseri, kansere bağlı ölüm sebepleri arasında altıncı sıradadır (4). Hastalar; özgeçmiş, klinik muayene, ultrason ve tümör belirteci düzeyine göre değerlendirilir.

CA 125 ile ilgili önemli problem; hem benign hem de malign durumlarda ekspres edilmesidir. Bu durum; yanlış pozitif sonuçlara neden olmakta ve daha da fazlası erken evre over kanserlerinin sadece %50'sinde ekspres edildiği için yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır (5).

Periton, perikardiyum ve plevra irritasyonuna neden olan her durumda CA 125 seviyeleri yükselir. Endometriozisde de CA 125 düzeyleri yüksek saptanır. CA 125 aynı zamanda, pelvik inflamatuvar hastalık, asite neden olan siroz, plevral effüzyon oluşumuna neden olan konjestif kalp yetmezliğinde de yükselir (6-10). Özellikle, endometriozisin daha aktif olduğu, gebelik durumunun söz konusu olabileceği, menstrüasyon döneminde olan premenopozal kadınlarda benign nedenli CA 125 yükselmeleri görülmektedir. Postmenopozal kadınlarda ise CA 125 ovarian kanser için yüksek spesitifiye sahip bir tümör belirteçidir (10-12).

Benign ve malign pelvik kitlelerin ayırıcı tanısında, CA 125 düzeyinin öngörü değeri ultrason görüntülemesi,

hastanın yaşı ve menapoz durumu ile ilişkilendirilerek artırılabilir (13). Günümüzde adneksiyel kitlelerin ayrıntılı tanısında birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir ve bunlar içerisinde "Risk of Malignancy Index" (RMI) en sık kullanılan yöntemlerden biridir. RMI, Ultrason görüntüleri (U), Menopozal durum (M) ve CA 125 seviyesinin çarpımı ile hesaplanır (13). U değeri: multilokülerite, solid alanlar, bilateralite, asit ve intraabdominal metastazların her birine bir puan verilerek, toplamda 0,1 ve ≥ 2 olmak üzere belirlenir. Postmenopozal durumda M skoru 3, premenopozal durumda ise skor 1 olarak belirlenir. CA 125 (U/mL) değeri denkleme doğrudan katıldığı için; CA 125 seviyelerinin çok yüksek saptandığı durumlarda RMI'da o kadar artacaktır. RMI için eşik değer 200 olarak kabul edilmiş, ve skorun 200'ün üstünde olduğu durumlarda adneksiyel kitlelerde ön planda malignite düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır (14).

Normal CA 125 kan seviyesi 0-35 U/mL arasında değişim göstermektedir. Benign overian hastalıklarda, CA 125 nadir olarak 1000 U/mL üzerinde saptanır. CA 125 düzeyinin 1500 U/mL'un üzerinde saptandığı durumlarda bu değer over kanseri için spesifitesi %99,1'e yükselir (15). Genel olarak, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda, CA 125'in maligniteyi saptamada sensitivitesi ve spesifitesi yaklaşık olarak %78'dir (16). Bu nedenle yüksek CA 125 düzeyleri günümüzde hala overian kitlelerin malign ve benign ayırımında çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmaktadır.

Bu geriye dönük çalışmada; preoperatif CA 125 seviyesinin çok yüksek saptandığı durumlarda adneksiyel kitlelere yaklaşım nasıl olmalı ve benign patolojilerin de CA 125'i çok yüksek seviyelere çıkarabileceğini vurgulamak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2005 yılından Ocak 2013'e kadar Dokuz Eylül Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından CA 125 değeri 450 U/ml'nin üzerinde saptanan 236 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. 236 hastanın 67'sinde jinekolojik patoloji saptanmıştır. Kalan 169 hasta ise genel cerrahi, göğüs hastalıkları, kardiyoloji ve gastroenteroloji bölümleri tarafından takip edilmiş ve tedavileri düzenlenmiş olduğundan çalışma dışında bırakılmıştır (Tablo I).

Pelvik muayene, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezons ile pelvik kitle saptanmış ve CA 125 düzeyleri 450 u/mL'nin üzerinde saptanan 67 hastanın 7'si endometrium kanseri, 4'ü serviks kanseri, 21'i peritonitis karsinomatoza ve 1 hasta myoma uteri nedeniyle dışlandıktan sonra çalışmaya 34 hasta dahil edilmiştir. 34 hastanın, operasyon öncesi CA 125 düzeyleri kaydedilmiş, yaş, menapoz durumu, menapoz süresi, tespit edilen kitlenin boyutu, yerleşim yeri, muayene bulguları, görüntüleme yöntemleri dosyalarından ve veri tabanlarından incelenerek kaydedilmiştir. Tüm hastaların operasyon sonrası patoloji raporları incelenmiştir. Daha sonra, tüm verilerin dökümü yapılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Tablo I. Dışlanma kriterleri

1. Jinekolojik faktörler dışında CA 125 yüksekliği oluşturan nedenler: siroz, konjestif kalp yetmezliği, gastrointestinal sistem maligniteleri
2. Peritonitis karsinomatoza
3. Serviks kanseri
4. Endometrium kanseri
5. CA 125<450 U/mL
6. Opere edilmeyen hastalar
7. Patoloji raporu bulunmayan hastalar
8. Dosya bilgilerinde eksiklik saptanan hastalar

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 15, Inc, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama \pm Standart Sapma (SD) ve parantez içinde en düşük ile en yüksek değer olarak belirtilmiştir. Bütün verilerin non-parametrik olduğu saptanmıştır. İki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve Fisher's exact testleri kullanılmıştır. Bütün testler için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada, CA 125 düzeyi 450 U/mL'nin üzerinde olan toplam 34 hasta incelenmiştir. Analize alınan 34 hastadan, histopatolojik tanılarına göre 10'unda (%29,4) benign over kisti, 24'ünde (%70,6) malign over tümörü saptanmıştır (Tablo II). Benign olguların 8'inde (%80) endometriozis, 1 olguda (%10) dermoid kist ve 1 olguda (%10) seröz kist adenofibrom saptanmıştır.

Benign patoloji saptanan hastaların yaşları; en genç 23 ve en yaşlı 82 olmak üzere ortalama $40,80 \pm 18,94$ olarak saptandı. Malign epitelyal over tümörü saptanan 24 olgunun, en genci 37, en yaşlısı 83 yaşındaydı ve ortalama yaşları $61,71 \pm 13,42$ idi. Benign olgular, malign olgularla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha genç saptandı ($p=0,003$) (Tablo II).

Menopoz durumuna baktığımız zaman, benign over kisti saptanan hastaların sadece 2 (%10)'si menopozda, ve her iki olgunun yaşları 66 ve 82; menopoz süreleri sırasıyla 15 ve 40 yıldır. Malign over tümörü saptanan 24 olgunun 18'i (%90) menopozdaydı ve ortalama menopoz süresi $16,72 \pm 10,11$ 'di. Menopoz durumu karşılaştırıldığında benign ve malign olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p < 0,006$) (Tablo II).

Vücut kitle indeksi malign epitelyal over tümörü saptanan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu. Sırasıyla, benign over kisti olan hastalarda $23,9 \pm 5,54$, malign over tümörü olan hastalarda $28,9 \pm 5,05$ olarak hesaplandı ($p < 0,016$) (Tablo II). Hastaların gebelik öyküsü değerlendirildiğinde ise, gravidanın benign veya malign pelvik kitlelerin ayırıcı tanısında farklılık göstermediği kaydedildi. Gravida ve parite her iki grup için de benzer olarak saptandı.

Son olarak, CA 125 düzeylerini incelediğimizde, benign over kisti saptanan hastaların ortalama serum CA 125 değeri $830,80 \pm 395$ saptanırken (en düşük 877 ve en yüksek 1565), malign olgularda bu değer $2027,04 \pm 1649$ (en düşük 471 ve en yüksek 6702) olarak bulundu (Tablo III).

TARTIŞMA

İlk kez Bast ve arkadaşları tarafından 1980'li yıllarda serum CA 125 düzeyinin nonmüsinöz epitelyal over kanserlerinde yükseldiği bildirilmiş ve halen pelvik kitlelerde preoperatif serum CA 125 düzeyleri benign / malign kitlelerin ayırıcı tanısında kullanılan bir tümör belirteçidir (1). İdeal olarak, tümör belirteçleri, malignite için spesifik olmalı, minimum yanlış pozitif ve minimum yanlış negatif sonuçlar vermeli, hastalığın yaygınlığını ve tedavinin etkinliğini yansıtmalıdır (17). CA 125 ile ilgili önemli problem; hem benign hem de malign durumlarda ekspres edilmesidir. Bu durum; yanlış pozitif sonuçlara neden olmakta ve daha da fazlası erken evre over kanserlerinin sadece %50'sinde ekspres edildiği için yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır (5). Benign ve malign pelvik kitlelerin ayırıcı tanısında, CA 125 düzeyinin öngörü değeri ultrason görüntülemesi, hastanın yaşı ve menopoz durumu ile ilişkilendirilerek artırılabilir (13).

Tablo II. Benign ve malign patoloji saptanan hasta sayısı, bu hastaların yaş, vücut kitle indeksi, menopoz durumu ve ortalama ca 125 seviyesi açısından karşılaştırılması

	Benign patoloji	Malign patoloji	p#
Hasta sayısı	10 (%29,4)	24 (%70,6)	-
Yaş (yıl)	40,8	61,7	0,003
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	23,9	28,9	0,016
CA 125 (U/mL)	830,8	2027,0	0,007
Menopozdaki hasta sayısı	2(%10)	18 (%90)	0,006
Menopozdaki hastaların ortalama menopoz süresi (yıl)	27,5*	16,7	0,344

$p < 0,05$ anlamlı

*Benign patoloji saptanan hastalardan sadece 2 tanesi menopozdaydı

Tablo III. Serum CA 125 düzeylerinin karşılaştırılması

	Benign patoloji n= 10	Malign patoloji n=24
Ortalama	830,8 ± 395,5	2027,0 ± 1649,0
CA 125 (U/mL)		
En düşük değer	456,00	471,00
En yüksek değer	1565,00	6702,00

Çalışmamızda; CA 125 düzeyi 450 U/mL'nin üzerinde olan hastaları inceledik ve bu hastaların %29,4'ünde CA 125 artışının benign patolojilere bağlı olduğunu saptadık. Benign nedenle CA 125 artışı görülen hasta grubu, malign epitelyal over tümörü saptanan olgulara göre anlamlı olarak daha genç, premenopozal ve daha düşük vücut kitle indeksine sahipti. Sıklıkla premenopozal dönemde görülen özellikle inflamatuvar kitleler, endometriozis ve dermoid kist yanlış pozitif sonuç vererek CA 125'in tanı değerini düşürmektedir. İlginç olarak; 82 yaşında 40 yıldır menopozda olan bir hastada CA 125 düzeyi 928,00 U/ml saptanırken, patoloji raporu dermoid kist olarak raporlanmıştır. Yine benign olgular arasında yer alan 63 yaşındaki 15 yıldır menopozda CA 125 düzeyi 469,00 U/ml olan hastada seröz kistadenofibrom saptanmıştır. Bu nedenle, yüksek saptanan CA 125 düzeyleri, özellikle postmenopozal hastalarda öncelikli olarak malign over tümörlerini düşündürürse de, benign patolojilerin de CA 125 artışlarına neden olabileceği bu çalışmada gösterilmiştir.

Toon Van Gorp ve arkadaşlarının, 2011'de yaptıkları çalışmada; 374 hasta analiz edilmiştir. Bu hastalardan, 224'ünde (%59,9) benign ve 150'sinde (%40,1) malign pelvik kitle mevcuttu. Benign olgular, (ortalama yaş=46,2 [95% CI:44,1 – 48,3]) malign olgulara (ortalama yaş=57,7 [95% CI:55,7 - 59,8]) göre bizim çalışmamızdakine benzer şekilde daha gençti ($p<0,001$) (13). Toon Van Gorp'un yapmış olduğu bu çalışmada; preoperatif CA 125 seviyeleri ultrason bulguları ve hastanın menopoz durumu ile ilişkilendirilerek benign/malign kitlelerin ayırıcı tanısı yapılmış ve histopatolojik olarak doğrulanmıştır. Sonuçlara bakıldığında CA 125'in prediktif değeri ultrason görüntülemesi, hastanın yaşı ve menopoz durumu ile ilişkilendirilerek artırılmıştır.

Moore ve ark yapmış olduğu başka bir çalışmada ise 1042 hasta premenopozal ve postmenopozal olarak iki grupta incelenmiştir. Bu çalışmada her iki grupta da (premenopozal grupta daha sık olmak üzere) CA 125'in endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, kistadenom gibi benign jinekolojik hastalıklarda yüksek olarak saptandığını vurgulamıştır (3).

Şahin ve ark incelemesinde; çalışmaya alınan 103 hastadan histopatolojik tanılarına göre 14'ü malign over tümörü, 14'ü nonovarian malign tümör ve 75'i benign pelvik kitleye sahipti. Malign over tümörü olan 14 hastanın yaş ortalaması 45,3 ve %57'i postmenopozal dönemdedi. Bu grupta serum CA 125 düzeyi 14 olgudan 1'inde normalken (%7,1) 13'ünde (%92,9) 65 U/mL'den yüksekti. Benign pelvik kitleler grubunda ise hastaların yaş ortalaması 35,7 ve %8'i postmenopozaldi. Serum CA 125 düzeyleri 75 olgunun 54'ünde (%72) normalken, 21'inde (%28) 35U/mL'nin üzerinde bulundu. Bu çalışmada, CA 125 sensitivitesinin %92,9, spesifitesinin %72 olduğu gösterilmiştir (18).

Yetimalar ve ark. nın 2001 yılı çalışmasında; yaşları 20 ile 72 arasında değişen 48 hasta incelenmiştir. Malign tümör saptanan grubun CA 125 ortalaması 427,5 U/mL iken, benign kitle saptanan grubun CA 125'i ortalaması ise 42,12 U/mL olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre ise, serum CA 125 değerinin kesim değeri 65 U/mL olarak kabul edildiğinde, sensitivitesi %100, spesifitesi %76 olarak bulunmuştur (19).

Tüm bu çalışmaların sonucu; pelvik kitlelerin preoperatif olarak benign/malign ayrımının yapılması için bir çok tümör belirteci içeren bir çok skorlama sisteminin geliştirildiğini ya da ultrasonografik olarak skorlamalar yapıldığını ancak tek başına over kanseri ile özdeş bir tümör belirtecinin bulunmadığını, bunların içinde en özgün ve duyarlı olanının CA 125 olduğunu, bunun pelvik muayene, pelvik ultrasonografi, menopoz durumu ile birleştirildiğinde doğruluk oranlarının daha da arttığını vurgulamaktadır. Bu nedenle, pelvik kitlelerin ayırıcı tanısında preoperatif CA 125 seviyesi, hastanın özgeçmiş, ultrason bulguları, menopoz durumu ile birlikte değerlendirilmelidir. CA 125'in endometriozis, dermoid kist, pelvik inflamatuvar hastalık gibi benign jinekolojik patolo-

jilerde de çok yüksek seviyelere ulaşabileceği akılda tutulmalı; fakat CA 125 düzeyinin 1500 U/ml'un üzerinde saptandığı durumlarda bu değer in over kanseri için spesifitesinin %99,1'e yükseldiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadlar LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68: 1331-1337.
2. Bast RC Jr, Klug TL, St John E. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883-887.
3. Richard GM, Miller MC, Steinhoff M, Skates S. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA 125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:351-358.
4. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46:765-781.
5. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Human Reprod* 1989;4:1-12.
6. Buamah PK, Skillen AW. Serum CA 125 concentrations in patients with benign ovarian tumours. *J Surg Oncol* 1994;56:71-74.
7. Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA 125 concentration. *J Surg Oncol* 2000;75:264-265
8. Fuith LC, Daxenbichler G, Dapunt O. CA 125 in the serum and tissue of patients with gynecological disease. *Arch Gynecol Obstet* 1987;241:157-164.
9. Meden H, Fattahi-Meibodi A. CA 125 in benign gynecological conditions. *Int J Biol Markers* 1998;13:231-237.
10. Nilott JM, Knapp RC, Schaetzl E, Reynolds C, Bast RC. CA 125 antigen levels in obstetrics and gynecologic patients. *Obstet Gynecol* 1984;64:703-707.
11. Buller RE, Berman ML, Bloss JD, Manetta A, Di Saia PJ. Serum CA 125 regression in epithelial ovarian cancer: correlation with reassessment findings and survival. *Gynecol Oncol* 1992;47:87-92.
12. Canney PA, Moore M, Wilkinson PM, James RD. Ovarian cancer antigen CA 125: a prospective clinical assesment of its role as a tumour marker. *Br J Cancer* 1984; 50:765-769.
13. Gorp TV, Veldman J, Calster BV, et al. Subjective assesment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *European Journal of Cancer* 2012;48: 1649-1656.
14. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status fort he accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922-929.
15. Tolman C, Vaid T, Schreuder H. Extremely elevated CA 125 in benign ovarian disease due to stretch of the peritoneum. *BMJ Case Reports* 2012;10:1136-1140.
16. Myers Er, Bastian A, Havrilesky LJ. Management of adnexal mass. *Evid Rep Technol Assess* 2006;130:1-145.
17. Sauer MV, Vasilev Sa, Campeau J, Vermesh M. Serum cancer antigen 125 in ectopic pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1989;27:164.
18. Şahin Y, Ayata D, Muhtaroglu S, Ökten S. Pelvik kitlelerde preoperatif Serum CA 125 değerleri. [Preoperative serum CA 125 levels in pelvic masses]*Anatolian J Gynecol Obstet* 1993;3:225-229.
19. Yetimalar H, Köksal A, Uğur H, Zeteroğlu Ü. Transvaginal ultrasonografi ile adneks kitlelerinin benign-malign ayrımının yapılması [Malign or benign differential diagnosis of adnexial masses with transvaginal ultrasonography]. *T Klin Obstet* 2001;11:174-179.