

Wartość predykcyjna stężenia CA 125 w diagnostyce raka jajnika u kobiet przed i po menopauzie

Predictive value of CA 125 in detection of ovarian cancer in pre- and postmenopausal patients

Grzybowski Wojciech¹, Beta Jarosław¹, Fritz Anna¹, Durczyński Andrzej¹, Bidziński Mariusz³, Grabiec Marek⁴, Jakimiuk Artur J.^{1,2}

¹ Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej CSK MSWiA, Warszawa

² Zakład Zdrowia Prokreacyjnego IMiDz, Warszawa

³ Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa

⁴ Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Pielęgniarstwa Ginekologicznego, Collegium Medicum, Bydgoszcz

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy jest porównanie przydatności oznaczania CA 125 w diagnostyce raka jajnika u kobiet przed i po menopauzie.

Materiał i metodyka: Do badań zgromadzono surowice 99 chorych z rakiem jajnika, z czego 28 było przed, a 71 po menopauzie. Grupę kontrolną stanowiło 86 kobiet bez patologii w obrębie przydatków (34 przed i 52 po menopauzie).

Do badań stężenia markera CA 125 użyto zestawu CA 125 ELISA Kit produkcji Zymed Laboratories. Przy użyciu statystyk opisowych obliczono wartości średnie, odchylenie standardowe, przedziały ufności stężeń CA 125 w obu grupach z podziałem na chore przed i po menopauzie. Przydatność oznaczania stężenia CA 125 w diagnostyce raka jajnika oceniono porównując parametry trafności diagnostycznej testu u chorych przed i po menopauzie. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu pakietu StatSoft, Inc. (2001); STATISTICA (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com.

Wyniki: Zaobserwowano wyższe (NS) stężenia CA 125 u pacjentek przed ($10,01 \pm 15,41$; 95%CI: 4,63-15,39IU/ml) w porównaniu do pacjentek po menopauzie ($8,88 \pm 13,74$; 95%CI: 5,06-12,71IU/ml) w grupie kontrolnej. Natomiast u chorych z rakiem jajnika stwierdzono wyższe stężenia markera po menopauzie i różnica ta była istotna statystycznie ($352,11 \pm 432,07$ vs $541,59 \pm 547,98$; 95%CI: 184,57-519,65 vs 411,89-671,29, $p < 0,05$).

W grupie pacjentek przed menopauzą oceniono czułość testu oznaczania CA 125 na 64%, swoistość – 94,12% (FPR 5,9%; OR: 10,9), pozytywną wartość predykcji – 90% i negatywną wartość predykcji – 94,12%. Podobnie parametry trafności diagnostycznej testu oceniono w grupie kobiet po menopauzie, uzyskując czułość – 88,73%, swoistość – 98,07% (FPR 1,9%, OR: 46,7), pozytywną wartość predykcji – 98,44% i negatywną wartość predykcji – 86,44%.

Adres do korespondencji:

Artur J. Jakimiuk

Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej CSK MSWiA,

02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137

tel. 22 5081120; fax. 22 5081125

e-mail: jakimiuk@yahoo.com

Otrzymano: 14.04.2010

Zaakceptowano do druku: 30.05.2010

Wnioski: Stwierdzono większą przydatność oznaczania CA 125 w diagnostyce raka jajnika u kobiet po menopauzie. W tej grupie pacjentek obserwowano wyższe stężenia markera u chorych z rakiem jajnika w stosunku do nieznacznie obniżenia stężenia CA 125 u kobiet zdrowych. Potwierdziła to analiza parametrów trafności diagnostycznej testu wskazująca na wyższą czułość, swoistość i pozytywną wartość predykcyjną testu w populacji kobiet pomenopauzalnych.

Słowa kluczowe: **CA 125 / markery / rak jajnika /**

Abstract

Aim: The aim of the study was to evaluate the usefulness of CA125 measurements in ovarian cancer diagnostics in pre- versus postmenopausal women.

Material and methods: The study group consisted of 99 serum specimens of women diagnosed with ovarian cancer (28 pre- and 71 postmenopausal).

The control group consisted of 86 specimens collected from women without any ovarian pathology (34 pre- and 52 postmenopausal). CA 125 measurements were performed with Zymed Laboratories CA 125 ELISA Kit. Descriptive statistics, including mean values, standard deviation (SD) and 95CI of CA 125 among pre- and postmenopausal women, were calculated. The usefulness of CA 125 measurements in ovarian cancer diagnostics was assessed by calculating specificity, sensitivity, positive and negative predictive rates among pre- versus postmenopausal women. Statistical calculation was performed with the use of STATISTICA 6.0 StatSoft Inc. (2001) software (www.statsoft.com).

Results: Higher CA 125 concentrations were observed in controls among pre- versus postmenopausal women (10,01±15,41; 95%CI: 4,63-15,39IU/ml vs. 8,88±13,74; 95%CI: 5,06-12,71IU/ml, respectively, NS). In contrary, among women with ovarian cancer, CA 125 levels were higher in postmenopausal women when compared to premenopausal (352,11±432,07; 95%CI: 184,57-519,65 vs. 541,59±547,98 95%CI: 411,89-671,29, respectively, $p<0,05$). In premenopausal group the CA 125 sensitivity was calculated at 64% whereas specificity 94,12% (FPR 5,9%; OR: 10,9), positive predictive value 90% and negative predictive value 94,12%. Among postmenopausal women results were as follows: sensitivity 88,73%, specificity 98,07% (FPR 1,9%, OR: 46,7), positive predictive value 98,44% and negative predictive value 86,44%.

Conclusions: CA 125 measurements were more useful in the postmenopausal group. Higher CA 125 levels were observed in women with ovarian cancer diagnosis when compared to controls, in which lower CA 125 were observed. Higher sensitivity, specificity and positive predictive values were observed in the postmenopausal group.

Key words: **CA 125 / biomarkers / ovarian cancer /**

Wprowadzenie

Rak jajnika to jeden z najczęstszych nowotworów u kobiet. Stanowi ok. 1/3 złośliwych nowotworów narządów płciowych kobiety oraz jest główną przyczyną zgonów kobiet z powodu tych nowotworów [1, 2, 3]. Polska należy do krajów o wysokiej zachorowalności na raka jajnika. Standaryzowany współczynnik zachorowalności w roku 2000 wynosił 10,1/100.000 kobiet i wzrósł znacznie od roku 1963, gdy wynosił 5,9/100.000. Struktura umieralności z powodu raka jajnika wyniosła w 2000r. 5,6%, a standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł 6,7/100.000 kobiet [4, 5].

Mimo rozwoju medycyny, udoskonalenia technik chirurgicznych oraz wprowadzenia nowych protokołów leczenia chemicznego odsetek pięcioletnich przeżyć na świecie zasadniczo nie uległ zmianie i dotyczy grupy ok. 30-50% pacjentek we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego, w Polsce ok. 44% [6, 7]. Główną przyczyną takiego stanu rzeczy jest późne rozpoznawanie choroby, gdyż 75% raków jajnika rozpoznajemy w zaawansowanych stadiach (FIGO III i IV) [1, 6, 8, 9].

W chwili obecnej podstawowym biochemicznym markerem raka jajnika jest antygen CA 125. Ekspresja CA 125 jest głównie związana z nowotworami nabłonkowymi. Ze względu na dużą czułość (78-85,5%) i swoistość (78,3-93%) uznawany jest za najlepszy marker innych niż śluzowe raków jajnika [10, 11].

We wczesnym etapie choroby antygen CA 125 uwalniany jest z powierzchni komórek raka i może drogą naczyń chłonnych i żylnych dostać się do krążenia systemowego. Niestety u połowy kobiet z rakiem jajnika w I stopniu zaawansowania wartości CA 125 są prawidłowe, a znacznie podwyższone wartości markera obserwuje się u 90% pacjentek z chorobą zaawansowaną. Ponadto około 20% wszystkich złośliwych nowotworów nabłonkowych jajnika nie wykazuje lub wykazuje nieznacznie ekspresję CA 125 [12, 13].

Cel pracy

Celem pracy jest ocena wartości predykcyjnej testu oznaczania CA 125 w diagnostyce raka jajnika u kobiet przed i po menopauzie.

Materiał i metodyka

Grupę badaną stanowiło 99 chorych z rakiem jajnika, z czego 28 było przed, a 71 po menopauzie. Stopień zaawansowania klinicznego ustalono na podstawie pełnego protokołu operacyjnego.

Wczesne stadia zaawansowania choroby (FIGO I) stwierdzano odpowiednio u 10 (35,7%) pacjentek przed menopauzą i u 10 (14,1%) po menopauzie. (Tabela I).

Wartość predykcyjna stężenia CA 125 w diagnostyce raka jajnika...

Tabela I. Rozkład stopni zaawansowania klinicznego raka jajnika u kobiet przed- i po menopauzie.

Grupa pacjentek FIGO	Przed menopauzą		Po menopauzie	
	n	%	n	%
I	10	35,7	10	14,1
II	5	17,9	2	2,8
III	9	32,1	53	73,2
IV	4	14,3	7	9,9
I-IV	28	100	71	100

Tabela II. Zestawienie wartości średnich i zakresu stężeń CA 125 w poszczególnych grupach pacjentek. (SD: odchylenie standardowe; SEM: błąd standardowy średniej; 95%CI: przedziały ufności); (K – grupa kontrolna, B – grupa badana, K_pre – grupa kontrolna przed menopauzą, K_post – grupa kontrolna po menopauzie, B_pre – grupa badana przed menopauzą, B_post – grupa badana po menopauzie).

	Liczba pacjentek	Średnie stężenie (U/ml)	SD	SEM	95% CI	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
K	86	9,33	14,35	1,54	6,25 – 12,41	0,50	59,00
K_pre	34	10,01	15,41	2,64	4,64 – 15,39	0,50	59,00
K_post	52	8,88	13,74	1,91	5,06 – 12,71	0,50	56,00
B	99	488,00	522,76	52,54	383,74 – 592,26	22,00	2900,00
B_pre	28	352,11	432,07	81,65	184,57 – 519,65	8,00	1232,00
B_post	71	541,59	547,98	65,03	411,89 – 671,30	13,00	2900,00

Najczęstszym typem histologicznym był rak surowiczy – 67 przypadków. Ponadto stwierdzono 10 endometrialnych, 9 śluzowych oraz 14 rzadziej spotykanych postaci raka jajnika, m. in. jasnokomórkowe, neuroendokryne, niezróżnicowane.

Grupa kontrolna to 86 kobiet bez patologii w obrębie przydatków (34 przed i 52 po menopauzie). W grupie kontrolnej znalazły się zarówno kobiety bez schorzeń ginekologicznych, jak i leczone z powodu różnych dolegliwości, m. in. nieprawidłowe krwawienia maciczne, dysplazja szyjki macicy, wysiłkowe nietrzymanie moczu, itp.

Do badań stężenia markera CA 125 użyto zestawu CA 125 ELISA Kit produkcji Zymed Laboratories. Oznaczenia stężeń CA 125 w surowicy krwi wykonano zgodnie z procedurą laboratoryjną wg załączonej przez producenta instrukcji.

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu pakietu StatSoft, Inc. (2001); STATISTICA (*Data analysis software system*), version 6. www.statsoft.com.

Wyniki

Dokonano pomiarów stężeń CA 125 w grupie kontrolnej oraz grupie badanej z podziałem na pacjentki przed i po menopauzie. Obliczono średnie stężenia, odchylenia standardowe (SD), błąd standardowy (SEM), zakres wartości (min i max) oraz 95% przedziały ufności (CI). Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli II oraz graficznie. (Rycina 1).

Porównano stężenia CA 125 w grupach kontrolnej i badanej stwierdzając obecność istotnej statystycznie różnicy. (Tabela III).

Wartości średnich stężeń oraz 95% przedziałów ufności wyniosły odpowiednio:

- 9,33IU/ml (95%CI: 6,25-12,41IU/ml) oraz
- 488,00IU/ml (95%CI: 383,74-592,26IU/ml).

Zaobserwowano wyższe stężenia CA 125 u kobiet przed (10,01±15,41; 95%CI: 4,63-15,39IU/ml) w porównaniu do pacjentek po menopauzie (8,88±13,74; 95%CI: 5,06-12,71IU/ml) w grupie kontrolnej. Jednak różnica nie była istotna statystycznie. Natomiast u chorych z rakiem jajnika stwierdzono wyższe stężenia markera po menopauzie i różnica ta była istotna statystycznie (352,11±432,07 vs 541,59±547,98; 95%CI: 184,57-519,65 vs 411,89-671,29IU/ml, p<0,05). (Tabela III).

Na podstawie analizy stężeń CA 125 w grupie kontrolnej skalkulowano wartość odcinającą testu diagnostycznego na poziomie 52,38U/ml (wartość średnia + 3SD).

Posługując się wartością odcinającą zbadano parametry trafności diagnostycznej testu oznaczania stężenia CA 125 jako markera raka jajnika. (Tabela IV).

Wartości liczbowe dotyczą odpowiednio pacjentek: wszystkich / przedmenopauzalnych / pomenopauzalnych.

- Czulość = 80,81/64,28/87,32%.
- Swoistość = 96,51/94,12/98,08%.
- Pozytywna wartość predykcji = 96,38/90/98,41%.
- Negatywna wartość predykcji = 81,37/76,19/85%.
- Iloraz szans (OR - Likelihood Ratio) = 23,15/10,93/45,48.
- Odsetek wyników fałszywie pozytywnych (FPR – *False positive rate*) = 3,49/5,88/1,92%.

Tabela III. Porównanie stężeń CA 125 pomiędzy poszczególnymi grupami. Test U Manna-Whitneya, istotny statystycznie z $p < 0,05$. (K – grupa kontrolna, B – grupa badana, K_pre – grupa kontrolna przed menopauzą, K_post – grupa kontrolna po menopauzie, B_pre – grupa badana przed menopauzą, B_post – grupa badana po menopauzie).

	Liczba Pacjentek	Średnie stężenie CA 125 (U/ml)	Suma rang	p
K	86	9,33	4063,50	p<0,001
B	99	488,00	13141,50	
K_pre	34	10,01	1514,00	p=0,7572 NS
K_post	52	8,88	2227,00	
B_pre	28	352,11	1130,00	p<0,05
B_post	71	541,59	3820,00	

Tabela IV. Ocena trafności diagnostycznej testu przy użyciu wartości odcinającej. Wartości liczbowe dotyczą odpowiednio pacjentek: wszystkich/przedmenopauzalnych/pomenopauzalnych. Rak jajnika (+): pacjentki z rakiem jajnika; Rak jajnika(-): pacjentki zdrowe; CA 125 (+): pacjentki ze stężeniem CA 125 powyżej wartości odcinającej; CA 125 (-): pacjentki ze stężeniem CA 125 poniżej wartości odcinającej.).

	Rak jajnika (+)	Rak jajnika (-)	Σ
CA 125 (+)	80/18/62	3/2/1	83/20/63
CA 125 (-)	19/10/9	83/32/51	102/42/60
Σ	99/28/71	86/34/52	185/62/123

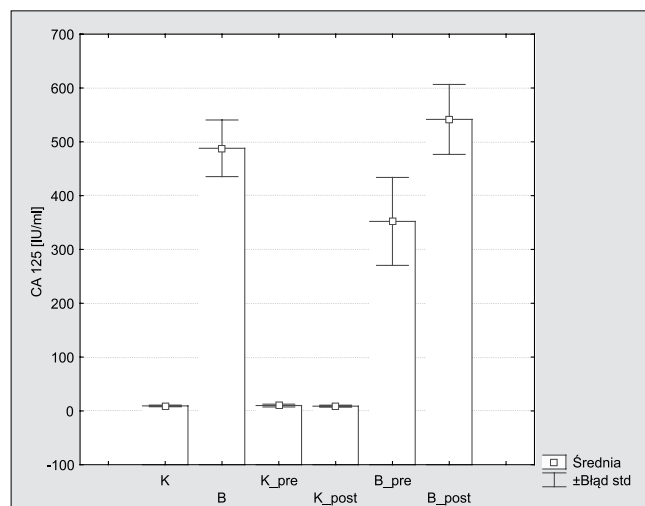
Na podstawie analizy parametrów trafności diagnostycznej testu należy stwierdzić najwyższą jego wartość u kobiet po menopauzie. W tej grupie chorych odsetek wyników fałszywie dodatnich wynosi zaledwie 1,92% – za dobry do badań przesiewowych należy uznać test z FPR na poziomie 5%. Porównując OR można przyjąć, że w razie stwierdzenia podwyższonych wartości CA 125 u chorych po menopauzie w grupie tej jest 4-krotnie wyższe ryzyko stwierdzenia procesu nowotworowego niż u kobiet przed menopauzą.

Dyskusja

Nowotwory z nabłonka powierzchniowego jajnika stanowią około 60% wszystkich guzów jajnika oraz około 80-90% złośliwych nowotworów jajnika. Odmiana surowicza raka jajnika jest najczęstsza i jest rozpoznawana w 60-80% przypadków. Do innych gruczolakoraków jajnika należą odmiany śluzowa, endometrialna, jasnokomórkowa oraz guzy zbudowane z komórek przejściowych.

W prezentowanej pracy, kobiety z rozpoznaniem raka surowiczym stanowiły 67,7% (67/99 przypadków), endometrialnym 10,1% (10/99 przypadków), śluzowym 9,1% (9/99 przypadków). Pozostałe postaci raka jajnika (jasnokomórkowe, neuroendokrynne i nieodróżnione) rozpoznawano w 14,1% przypadków (14/99 kobiet). Dane pokrywają się z danymi epidemiologicznymi prezentowanymi w innych pracach [14, 15].

Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej rozkład wieku pacjentek jest rozkładem normalnym. Testem t dla prób niezależnych porównano wiek kobiet w obu grupach.



Rycina 1. Stężenia CA 125 w poszczególnych grupach. (K – grupa kontrolna, B – grupa badana, K_pre – grupa kontrolna przed menopauzą, K_post – grupa kontrolna po menopauzie, B_pre – grupa badana przed menopauzą, B_post – grupa badana po menopauzie).

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, co świadczy, że obie grupy są porównywalne w zakresie wieku. Średnie wieku w obu grupach są zbliżone ($58,45 \pm 10,55$ vs $56,64 \pm 12,30$ lat, NS). Podobnie porównano wiek chorych w obu grupach przed i po menopauzie. Średnia wieku miesięczkujących kobiet z rakiem jajnika to $45,25 \pm 5,43$ lat w porównaniu z $44,94 \pm 5,95$ lat w grupie kontrolnej (NS).

Z kolei średnia wieku kobiet po menopauzie chorych na raka jajnika to $63,66 \pm 6,87$ lat w porównaniu do $64,29 \pm 8,86$ lat w grupie kontrolnej (NS). Przedstawione dane dowodzą, że analizy stężeń CA 125 dokonano w jednorodnych po względem wieku grupach.

Białko CA 125 jest w chwili obecnej rutynowo oznaczane podczas procesu diagnostyki i monitorowania raka jajnika. Przyjmuje się, że wartość powyżej 35U/ml jest wartością nieprawidłową. Białko to charakteryzuje się bardzo dużą specyficznością i czułością przy wykrywaniu raka jajnika. Stężenia CA 125 są podwyższone u ponad 80% kobiet z rakiem jajnika i tylko u mniej niż 1% zdrowych kobiet [16, 17, 18, 19].

Wartość CA 125 jest podwyższona u około 50% kobiet z rakiem jajnika w stadium FIGO I. Nie jest to wartość zachwycająca, jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że wyniki prawdziwie dodatnie w stadium FIGO II, III i IV uzyskuje się u 80% kobiet. Niestety pozostałe 20% przypadków raka jajnika pozostałoby nie wykryte przy zastosowaniu jedynie markera CA 125 [20, 21].

W przedstawianej pracy obliczona czułość i swoistość testu CA 125 wyniosła odpowiednio 80,8% i 96,5%. Pokrywa się to z doniesieniami literaturowymi dowodząc jednocześnie wiarygodności uzyskanych w pracy wyników [19].

Wiele chorób, czy stanów fizjologicznych może spowodować podwyższone wartości CA 125 w surowicy krwi, co znacząco utrudnia postawienie jednoznacznego rozpoznania. Należą do nich endometrioza, łagodne torbiele jajników, mięśniaki, zapalenie przydatków czy też miesiączka lub ciąża w pierwszym trymestrze. Ponadto, aż 60% chorych z marskością wątroby, 70% z rakiem trzustki i około 20-25% z nowotworami złośliwymi o innej lokalizacji niż jajnik prezentuje podwyższone stężenia markera CA 125 w surowicy krwi [21]. U zdrowych kobiet stwierdzono najwyższe wartości stężeń CA 125 w pierwszych 9 dniach cyklu, a najniższe po menopauzie [22].

W 2001 roku opublikowano dane z badania populacyjnego obejmujące grupę 18.748 kobiet po menopauzie. Zdefiniowano czynniki wpływające na poziom CA 125 w surowicy. Wyższe stężenia markera obserwowano u kobiet rasy kaukaskiej oraz w przypadku choroby nowotworowej innej niż rak jajnika w wywiadzie. Niższe stężenia markera stwierdzano u kobiet po histerektomii oraz u palaczek tytoniu i regularnie pijących kawę (kofeina). Czynniki predykcyjnymi stężeń CA 125 są także wiek *menarche* i menopauzy oraz torbiele jajników w wywiadzie.

Nie mają natomiast znaczenia: rodność, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej czy też antykoncepcyjnej [23].

Obserwowano wyższą czułość i specyficzność testu z użyciem CA 125 u kobiet po menopauzie (pozytywna wartość predykcji 98%, negatywna wartość predykcji 72%) w porównaniu do kobiet przed menopauzą (pozytywna wartość predykcji 49%, negatywna wartość predykcji 93%) [24]. Jest to zbieżne z wynikami uzyskanymi w pracy. Można w tym miejscu zadać pytanie: na ile różnice te wynikają z faktu, że kobiety przed menopauzą częściej mają fałszywie zawyżone wyniki CA 125 z powodu schorzeń współistniejących czy stanów fizjologicznych, a na ile zależy to od struktury stopni zaawansowania klinicznego nowotworu?

W zgromadzonym materiale częściej stwierdzano zaawansowane postaci choroby u chorych po menopauzie. Biorąc pod uwagę, że im bardziej zaawansowana choroba, tym wyższe wartości CA 125 można przyjąć, że u pacjentek w tej

grupie należy z założenia oczekiwać wyższych stężeń markera. Z drugiej strony dysproporcja w stopniach zaawansowania klinicznego w obu grupach kobiet dowodzi większych trudności diagnostycznych u chorych po menopauzie, co może mieć związek z brakiem specyficznych objawów, czy ze zgłaszalnością do badań, mniejszą po menopauzie.

Jeżeli rozpoznajemy u chorych po menopauzie raka jajnika to zwykle jest to postać zaawansowana. Tym bardziej należałoby się zastanowić nad zweryfikowaniem wartości odcinającej testu w tej grupie chorych.

Wniosek

1. W świetle uzyskanych wyników należałoby rozważyć obniżenie wartości odcinającej testu CA 125 w grupie kobiet po menopauzie.
2. Przedstawione w pracy wyniki wymagają dyskusji i przeprowadzenia szerszych badań.

Piśmiennictwo

1. Hoskins W. Prospective on ovarian cancer: why prevent? *J Cell Biochem Suppl.* 1995, 23, 189-199.
2. Tortolero-Luna G, Mitchell M. The epidemiology of ovarian cancer. *J Cell Biochem Suppl.* 1995, 23, 200-207.
3. Zarcone R, Bellini P, Carfora E, [et al.]. Role of ultrasonography in the early diagnosis of ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1997, 18, 418-419.
4. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, [i wsp.]. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Warszawa: *Centrum Onkologii – Instytut*, 2003.
5. Markowska J. Onkologia Ginekologiczna. Wrocław: *Urban & Partner*, 2002.
6. Chu C, Rubin S. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006, 20, 307-320.
7. *Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. Statements of results obtained in patients treated in 1987 to 1989, inclusive actuarial survival up to 1993.* Twenty-second volume. 83, 226.
8. Wolfe C, Tilling K, Raju K. Management and survival of ovarian cancer patients in south east England. *Eur J Cancer.* 1997, 33, 1835-1840.
9. Patridge G, Philips J, Menck H, [et al.]. The National Cancer Data Base Report on Ovarian Cancer Treatment in United States Hospitals. *Cancer.* 1996, 78, 2236-2246.
10. Bast R Jr, Knapp R. Use of the CA 125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1985, 19, 354-356.
11. Fishman D. The present and future of biomarkers for the early detection of epithelial ovarian carcinoma. In: Prognostic factors in epithelial ovarian carcinoma. Ed. Bószé P. *CME J Gynecol Oncol.* 1999, Chapter 13, 4, 1, 33-6.
12. Jacobs I, Bast R Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of literature. *Human Reprod.* 1989, 4, 1-12.
13. Woolas R, Xu F, Jacobs I, [et al.]. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *Natl Cancer Inst.* 1993, 85, 1748-1751.
14. Rosenthal A, Jacobs I. Ovarian cancer screening. *Semin Oncol.* 1998, 25, 315-325. Review. Erratum in: *Semin Oncol.* 1998, 25(6), 707.
15. Nguyen H, Averette H, Hoskins W, [et al.]. National survey of ovarian carcinoma. VI. Critical assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system. *Cancer.* 1993, 15, 72, 3007-3011.
16. Bast R, Brewer M, Zou C, [et al.]. Prevention and early detection of ovarian cancer: mission impossible? *Recent Results Cancer Res.* 2007, 174, 91-100.
17. Bast R Jr, Knapp R. Use of the CA 125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1985, 19, 354-356.
18. Scholler N, Garvik B, Hayden-Ledbetter M. Development of a CA 125-mesothelin cell adhesion assay as a screening tool for biologics discovery. *Cancer Lett.* 2007, 247, 130-136.
19. Rapkiewicz A, Espina V, Petricoin E 3rd, [et al.]. Biomarkers of ovarian tumours *Eur J Cancer.* 2004, 40, 2604-2612.
20. Rosen D, Wang L, Atkinson J, [et al.]. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005, 99, 267-277.
21. Rustin G, Nelstrop A, Tuxen M, [et al.]. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA-125: a North Thames Ovary Group study. *Ann Oncol.* 1996, 7, 361-364.
22. Granberg S, Wiklund M, Friberg L. Tumor marker CA 125 level and ovarian volume at different cycle day periods and in postmenopause. *Int J Gynecol Obstet.* 1990, 33, 149-152.
23. Pauler D, Menon U, McIntosh M, [et al.]. Factors influencing serum CA 125II levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001, 10, 489-493.
24. Malkasian G Jr, Knapp R, Lavin P, [et al.]. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1988, 159, 341-346.