

ФГБУ НИИ
онкологии
им. Н.Н. Петрова
Минздравсоцразвития
России,
Санкт-Петербург

МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ВЫЯВЛЕНИЕ РЕЦИДИВОВ С ПОМОЩЬЮ БИОМАРКЕРОВ

А.И. Семенова

Обнаружение повышенного содержания маркеров в сыворотке крови является неотъемлемой составляющей ранней и дифференциальной диагностики ряда злокачественных новообразований, таких как рак яичника, предстательной железы и толстой кишки, герминогенные опухоли яичка, трофобластическая болезнь. Не меньшее практическое значение имеет определение уровня онкомаркеров в целях объективной оценки эффективности лечения, а также своевременного выявления рецидивов данных заболеваний.

Осуществление полноценного лечения и мониторинга больных определенными злокачественными опухолями требует, помимо данных физикального и инструментального обследования, обязательного контроля динамики сывороточных онкомаркеров. К этой группе злокачественных новообразований относят рак яичника, предстательной железы, толстой кишки, герминогенные опухоли яичка, трофобластическую болезнь (пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарциному).

1. Рак яичника

Наиболее изученным и широко используемым в диагностике, лечении и динамическом наблюдении больных раком яичника (РЯ) является опухоль-ассоциированный антиген СА-125, впервые выделенный в 1981 г. Он представляет собой гликопротеиновый антиген, вырабатываемый клетками серозных злокачественных опухолей яичников. Данный опухолевый маркер не является строго специфичным для РЯ. Повышение его уровня отмечается при других локализациях злокачественных опухолей серозно-папиллярного строения, таких как рак эндометрия, молочной железы, легкого и т.п., а также при ряде заболеваний, сопровождающихся поражением серозных оболочек (гепатит, цирроз печени, острый панкреатит, перитонит, эндометриоз, миома матки и др.). Повышение уровня СА-125 выше 35 ЕД/мл определяется практически у 80% больных эпителиальным РЯ, при этом у больных с распространенными стадиями серозного РЯ оно отмечается в 99-100% случаев. Частота экспрессии СА-125 другими гистологическими вариантами РЯ, такими как муцинозный, эндометриоидный, светлоклеточный раки, не превышает 30% [3].

Наибольшее клиническое значение имеет определение динамики уровня СА-125 при проведении лечения и дальнейшего наблюдения за больными РЯ с целью выявления рецидивов заболевания.

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) стандартом лекарственной терапии больных как ранним, так и распространенным РЯ является проведение 6 циклов химиотерапии с использованием препаратов платины. **Определение значения онкомаркера СА-125 во время проведения лекарственного лечения** является обязательным условием адекватной оценки его эффективности. Рекомендуются выполнение данного исследования перед каждым циклом химиотерапии с использованием идентичных диагностических тест-систем. У большинства пациенток, получающих лечение по поводу III-IV стадий РЯ, отмечается достижение максимального противоопухолевого эффекта, в том числе – нормализация уровня СА-125, к 4-ому циклу химиотерапии [1].

Согласно определению Гинекологической онкологической Интергруппы (GCIIG) эффективное противоопухолевое лечение должно сопровождаться снижением уровня СА-125 на 50% по сравнению с исходным на срок не менее 28 дней [19].

По данным большинства исследователей, наилучший прогноз в отношении безрецидивной и общей выживаемости ожидается в тех случаях, когда уровень СА-125 после завершения комбинированного лечения в объеме циторедуктивной операции и 6 циклов цитостатического лечения не превышает 10 ЕД/мл [16].

Доступность и информативность определения уровня СА-125 в сыворотке крови позволяет активно использовать его в качестве суррогатного маркера опухолевой прогрессии в период **динамического наблюдения** за больными РЯ после завершения первичного этапа лечения. Рекомендуется регулярный контроль значения СА-125 каждые 3 месяца на протяжении первых 2-х лет, каждые 4 месяца в течение 3-го года и каждые 6 месяцев в течение 4-го и 5-го годов наблюдения (или до прогрессирования).

Согласно критериям Гинекологической онкологической Интергруппы (GCIg) устойчивое повышение уровня СА-125 свидетельствует о возникновении **рецидива заболевания**. Чувствительность метода при выявлении рецидива серозного РЯ достигает 95-97%. Прогрессирование РЯ должно быть подтверждено результатами двух последовательных измерений значения СА-125 с интервалом в 7 дней. Общепринятым определением т.н. «**маркерного рецидива**» является двукратное увеличение уровня СА-125 по сравнению с верхней границей нормы (у больных, имевших его нормализацию в результате первичного лечения) или надиром (у пациенток с сохранявшимся повышенным уровнем СА-125). Чувствительность данного метода выявления рецидива РЯ составляет 84% и 94% соответственно [18].

Важно отметить, что у пациенток, продолжающих поддерживать лечение мышиными моноклональными антителами (напр., бевацизумабом), результаты определения уровня СА-125, как правило, являются ложно положительными и не могут считаться достоверными. Аналогичная ситуация наблюдается у больных, подвергавшихся оперативным вмешательствам, затрагивающим серозные оболочки (плевра, брюшина) в течение 4 недель до выполнения исследования. Помимо вышеперечисленных факторов, причиной повышения (или персистенции) уровня СА-125 может являться его продукция мезотелием брюшины вследствие хронического воспаления, обусловленного предшествующей циторедуктивной операцией или цитостатической терапией. Кроме того, на синтез и метаболизм маркера могут оказывать значительное и непредсказуемое влияние новые противоопухолевые агенты, что необходимо учитывать у больных РЯ, принимающих участие в клинических исследованиях.

Медленные темпы прогрессирования наряду с отсутствием строгой корреляции между повышенным уровнем маркера и возникновением истинного рецидива РЯ приводят к тому, что практически у 70% пациенток клинические симптомы заболевания возникают спустя несколько месяцев после получениястораживающих лабораторных результатов. В среднем интервал между началом повышения уровня СА-125 и появлением первых признаков опухолевой прогрессии составляет 4,5-6 месяцев (от 1 до 15 месяцев) [23].

До последнего времени оставался дискуссионным вопрос относительно необходимости начала химиотерапии второй линии лишь на основании роста уровня

маркера при отсутствии клинических симптомов прогрессирования РЯ. Основным аргументом сторонников данного лечебного подхода являлась большая вероятность достижения эффекта в отношении минимального объема опухолевой массы, что, в свою очередь, сопровождалось бы предупреждением развития клинической симптоматики, улучшением качества жизни и увеличением общей выживаемости больных. Немаловажным фактором в принятии решения о немедленном начале паллиативной химиотерапии является желание больной, обусловленное естественной тревогой о состоянии своего здоровья.

Серьезным противовесом стратегии лечения «маркерного рецидива» являются данные рандомизированного исследования III фазы MRC OVO5/EORTC 55955, представленные Rustin G.J. и соавт. на ASCO в 2009 г. Авторами была осуществлена оценка результатов раннего начала химиотерапии 2-3 линии по сравнению с выжидательной тактикой, подразумевавшей проведение лекарственного лечения лишь при появлении клинических признаков прогрессирования. При медиане наблюдения, равной 49 месяцам, различий в показателях общей выживаемости в обеих группах больных выявлено не было (HR=1,01; 95% CI 0,82-1,25; P=0,91). При этом пациенткам, включенным в группу незамедлительного начала лечения, химиотерапия второй линии была проведена в среднем на 4,8 месяцев раньше по сравнению с контрольной группой. Следствием раннего начала и большей продолжительности цитостатического лечения закономерно явилось ухудшение качества жизни пациенток вследствие высокой токсичности лечения [20]. Т.о., отсутствие улучшения показателей общей выживаемости больных наряду с преждевременным использованием потенциально эффективных цитостатиков и риском проведения химиотерапии на основании ложноположительных значений СА-125 являются весомыми аргументами в пользу выжидательной тактики ведения больных.

Возможными опциями при выявлении повышенного уровня СА-125 в отсутствие клинических симптомов заболевания, в соответствии с рекомендациями NCCN (Version 2.2011), являются назначение антиэстрогенов (тамоксифен) или других гормональных лекарственных препаратов, а также участие в клинических исследованиях. Также необходимо помнить, что увеличение концентрации маркера в сыворотке крови может быть обусловлено наличием потенциально резектабельных рецидивов РЯ. В отношении данной группы пациенток эффективным лечебным подходом может являться выполнение повторной циторедуктивной операции [21].

В заключение следует напомнить о целесообразности выполнения физикального и инструментального (УЗИ, КТ) обследования больной с целью выявления клинических признаков прогрессирования в каждом случае выявления повышенного уровня СА-125.

Определение уровня СА-125 при проведении химиотерапии второй линии

Основной целью химиотерапии второй и последующих линий у больных распространенным РЯ является увеличение выживаемости больных в сочетании с удовлетворительным качеством жизни. В ряде исследований эффективности химиотерапии второй линии была отмечена большая прогностическая значимость снижения уровня СА-125 по сравнению с достижением объективного эффекта в соответствии с критериями RESIST в отношении общей выживаемости больных [10].

2. Трофобластическая болезнь (пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома)

Основным и высокочувствительным маркером для выявления трофобластической болезни и злокачественных новообразований, возникающих из зародышевых клеток, является β -субъединица хорионического гормона человека (β -ХГЧ). ХГЧ представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 46 кД, состоящий из двух субъединиц (α и β), который секретируется нормальной тканью плаценты и хориона, а также пролиферирующими клетками трофобласта и хориокарциномы. Период полужизни β -ХГЧ в сыворотке крови составляет 2-3 суток. Нормальные значения маркера у здоровых лиц не превышают 5 МЕ/мл [3].

При нормальном течении беременности повышенная концентрация β -ХГЧ в сыворотке крови определяется, начиная с 5-х суток после имплантации яйцеклетки. Его уровень достигает максимальных значений ($50-200 \times 10^3$ МЕ/мл) к 8-10 неделе беременности, затем снижается до $10-50 \times 10^3$ МЕ/мл и сохраняется на этом уровне до окончания беременности.

Отсутствие снижения концентрации маркера к 10-12 неделе или через 3-4 недели после выскабливания матки является признаком возможного развития пузырного заноса.

Риск развития злокачественной трофобластической опухоли (ЗТО) возрастает при отсутствии нормализации уровня β -ХГЧ через 4-8 недель после удаления пузырного заноса. Сохранение повышенного уровня маркера в течение 8 недель после хирургического вмешательства, как правило, свидетельствует о возникновении ЗТО и требует выполнения тщательного гинекологического и инструментального обследования больной. Дальнейшее наблюдение в течение следующих 8 недель (до 16-ой недели) допускается только в случае прогрессивного снижения уровня β -ХГЧ. Мониторинг уровня β -ХГЧ подразумевает еженедельный контроль до получения 3-х последовательных отрицательных результатов, далее ежемесячно в течение 6 месяцев и каждые 2 месяца на протяжении последующих 6 месяцев.

К группе ЗТО относят инвазивный пузырный занос, хориокарциному, трофобластическую опухоль плацентарного ложа и эпителиоидную трофобластическую опухоль.

Согласно критериям FIGO, принятым в 2000 г., диагноз ЗТО устанавливается при сохранении или дальнейшем повышении уровня β -ХГЧ в сыворотке крови в 3-х последовательных исследованиях в течение 2-х недель (с интервалом в 7 дней), а также при определении повышенной концентрации маркера через 6 и более месяцев после удаления пузырного заноса [6].

Основным методом лечения больных ЗТО является химиотерапия. Уровень β -ХГЧ, регистрируемый перед началом лекарственной терапии, является одним из основных факторов, определяющих риск развития резистентности ЗТО. К другим факторам относятся возраст больной, максимальные размеры опухоли, локализация и количество метастазов и др. Степень риска возникновения резистентности, измеряемая суммой баллов по шкале FIGO (2000 г.), определяет выбор стандартной **химиотерапии первой линии** (монотерапия метотрексатом или дактиномицином или полихимиотерапия по схеме ЕМА-СО). На протяжении цитостатической терапии необходимо осуществлять еженедельный контроль уровня β -ХГЧ в сыворотке крови для оценки динамики опухолевого процесса. Эффективность лекарственного лечения коррелирует с непрерывным снижением сывороточной концентрации β -ХГЧ. Продолжительность химиотерапии определяется сроком нормализации значения маркера, после которого обязательно проведение 2-4 циклов с консолидирующей целью [8].

Дальнейшее **динамическое наблюдение за больными**, завершившими химиотерапию первой линии, включает определение уровня β -ХГЧ в сыворотке крови ежемесячно в течение 6 месяцев, каждые 2 месяца на протяжении последующих 6 месяцев, далее 1 раз в 4 месяца в течение 2-ого года наблюдения и 1 раз в год в течение 2 лет [22].

У части больных ЗТО приобретают резистентность к лекарственному лечению, как правило, в связи с несоблюдением стандартов химиотерапии первой линии. Более редкой причиной возникновения резистентности являются биологические особенности опухоли. Выделяют следующие **критерии развития резистентности ЗТО**:

1. Отсутствие снижения (плато) или снижение менее чем на 10% уровня β -ХГЧ, определяемое при 3-х последовательных еженедельных измерениях в течение 14 дней на фоне лекарственной терапии;

2. Увеличение уровня β -ХГЧ на 20% и более во время или в течение 6 месяцев после окончания химиотерапии, определяемое при 3-х последовательных еженедельных измерениях в течение 14 дней.

Химиотерапия второй линии сопровождается еженедельным контролем уровня маркера в сыворотке крови и продолжается до его нормализации с обязательным проведением 2-4 консолидирующих циклов в прежнем режиме [17].

3. Герминогенные опухоли яичка (ГОЯ)

В диагностике, стадировании и лечении ГОЯ исследование сывороточных маркеров, к которым относятся

α-фетопротеин (α-ФП), β-ХГЧ и лактатдегидрогеназа (ЛДГ), имеет принципиальное значение [5].

Напомним, что α-ФП, гликопротеин с молекулярной массой, равной 70 кД, является структурным аналогом альбумина у плода. В норме он вырабатывается желточным мешком и печенью плода. Концентрация α-ФП в сыворотке крови здоровых лиц старше 1 года не превышает 15 нг/мл, период полужизни составляет 5-7 дней. ЛДГ, имеющая молекулярную массу около 130 кД, представлена пятью изомерами, один из которых (ЛДГ1) синтезируется в клетках ГОЯ. ЛДГ относится к малоспецифичным маркерам, в большей степени обладая прогностическим значением, поскольку отражает объем опухолевой массы и интенсивность метаболических процессов. Верхняя граница нормальной концентрации ЛДГ в сыворотке крови в зависимости от используемых тест-систем составляет от 220 до 280 ЕД/л [3]. Диагностическое значение имеет **повышение уровня маркера выше 2000 ЕД/л.**

Динамика уровня сывороточных маркеров исследуется на всех этапах лечебного процесса, начиная с **хирургического вмешательства**. Уровень биомаркеров необходимо определить непосредственно перед выполнением орхофуникулэктомии и спустя 7-8 дней после нее. С учетом периода полужизни α-ФП и β-ХГЧ, их концентрация в сыворотке больных, не имеющих регионарных и отдаленных метастазов (т.е. при I стадии несеминомных ГОЯ), должна нормализоваться. Тенденция к снижению уровня онкомаркеров допускает его повторное определение через 7-10 дней. Полная нормализация уровня α-ФП, β-ХГЧ и ЛДГ подтверждает I стадию заболевания. Сохранение плато или дальнейшее повышение концентрации маркеров свидетельствует о наличии субклинических метастазов опухоли (стадия IS). Данная когорта больных подлежит проведению стандартного лекарственного лечения.

Определение минимального уровня сывороточных маркеров, регистрируемого после хирургического вмешательства, необходимо для адекватного стадирования

(табл. 1). ГОЯ (символ «S») и определения прогностической группы (IGCCCG, 1997 г.) [12].

В зависимости от стадии опухолевого процесса и отношения к той или иной прогностической группе осуществляется выбор оптимальной лечебной тактики (режимы химиотерапии, ее продолжительность подробно освещены в соответствующих руководствах и здесь не рассматриваются).

Динамический контроль уровня сывороточных маркеров должен осуществляться на всем протяжении **лекарственного лечения** больных ГОЯ. Необходимо проведение данных исследований перед каждым циклом химиотерапии и после ее завершения (как правило, через 3-4 недели). У больных с большим объемом опухолевой массы возможно повышение уровня маркеров на фоне первого цикла лекарственного лечения, обусловленное распадом опухоли и не требующее коррекции цитостатического лечения [4].

Отсутствие снижения или рост уровня сывороточных маркеров на протяжении лекарственного лечения или вскоре после его окончания являются основанием для признания его неэффективности и перехода на **химиотерапию второй линии**.

Определение уровня α-ФП, β-ХГЧ и ЛДГ крайне необходимо при возникновении **синдрома растущей зрелой тератомы**. Невысокий или нормальный уровень сывороточных маркеров позволяет избежать ошибочной трактовки данного процесса как прогрессирующего заболевания.

После завершения лечения, которое в зависимости от гистологического типа опухоли и стадии заболевания может быть представлено различным сочетанием хирургического, лекарственного и лучевого методов, необходимо продолжение интенсивного **динамического наблюдения за больными ГОЯ**. Важно помнить, что наибольший риск возникновения рецидивов наблюдается в течение первых 2-х лет после окончания лечения. Помимо контроля уровня сывороточных маркеров (табл. 2),

Таблица 1
Значения сывороточных маркеров, учитываемые в клинической классификации ГОЯ (TNM, 6-ое изд., 2002)
SX – невозможна оценка уровня сывороточных маркеров;
S0 – уровень сывороточных маркеров в пределах нормы

	ЛДГ (ЕД/л)	β-ХГЧ (мМЕ/мл)	α-ФП (нг/мл)
S1	< 1.5 x ВГН	и < 5 000	и < 1 000
S2	1.5 – 10 x ВГН	или 5 000 – 50 000	или 1 000 – 10 000
S3	≥ 10 x ВГН	или ≥ 50 000	Или ≥ 10 000

ВНГ – верхняя граница нормального значения ЛДГ

Таблица 2
Мониторинг уровня сывороточных маркеров ГОЯ после завершения лечения

Годы наблюдения	Частота определения уровня сывороточных маркеров
1	Каждые 1-2 мес
2	Каждые 2 мес
3	Каждые 3 мес
4	Каждые 6 мес
5	Каждые 6 мес
6+	Каждые 12 мес

необходимо выполнение рентгенографии органов грудной клетки и УЗИ/КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Подобный подход обеспечивает наиболее раннее выявление рецидивов заболевания и улучшение результатов последующего лечения.

4. Рак предстательной железы

Простатоспецифический антиген (ПСА) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 34 кД, синтезируемый эпителиальными клетками предстательной железы. Помимо использования в ранней и дифференциальной диагностике рака предстательной железы, данный маркер широко применяется для оценки эффективности проводимого лечения и на этапе динамического наблюдения за больными.

Динамическое наблюдение больных, подвергавшихся **хирургическому лечению**, помимо клинико-инструментального обследования, включает регулярное определение уровня ПСА в сыворотке крови. По данным большинства авторов, содержание маркера после выполнения радикальной простатэктомии не превышает 0.1 нг/мл. Первое определение его концентрации осуществляют через 1 месяц после оперативного вмешательства, затем с интервалом в 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение 2-5 лет, и далее ежегодно (табл.3) [2].

Установлено, что предоперационный уровень ПСА является основным прогностическим фактором, определяющим возникновение рецидива рака предстательной железы [15]. **Рецидивом заболевания** считается **повышение уровня ПСА более 0.2 нг/мл** при двукратном исследовании с интервалом не менее 2 недель [7].

Уровень ПСА до начала лечения имеет прогностическое значение и в отношении эффективности **лучевой терапии**, в частности риска развития местных рецидивов и отдаленных метастазов в течение 10 лет [25]. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов критерием эффективности лучевой терапии считается **снижение уровня ПСА менее 0.5 нг/мл**. Отсутствие эффекта определяется при регистрации повышения концентрации маркера в сыворотке крови более чем на 2 нг/мл по сравнению с надиром, достигнутым в результате проводимого лечения [9].

Важно помнить, что у 25-40% больных, перенесших радикальную простатэктомию или лучевую терапию, прогрессирование заболевания развивается по прошествии 5-10 и более лет, что свидетельствует о необходимости продолжения мониторинга уровня ПСА в течение достаточно длительного времени [14].

Определение «маркерного рецидива», по мнению ряда авторов, служит основанием для начала гормональной терапии. Возможным лечебным подходом является отсрочка лекарственного лечения до появления клинических симптомов прогрессирования рака предстательной железы. С целью оценки эффективности проводимого лечения каждые 3 месяца требуется определение уровня ПСА в сыворотке крови. Частота биохимического ответа (снижение уровня ПСА $\geq 50\%$) при проведении гормонотерапии достигает 95% [11].

К сожалению, особенности биологии рака предстательной железы приводят к развитию **гормонорезистентности** практически у 100% больных. Динамика уровня ПСА в этом случае заключается в его возрастании более чем на 50% от регистрируемого ранее надира в 3-х последовательных измерениях с интервалом в 2 недели [9].

5. Рак толстой кишки

Маркером колоректального рака является раково-эмбриональный антиген (РЭА), гликопротеин с молекулярной массой 180 кД, синтезируемый эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта. Верхняя граница нормального уровня РЭА в сыворотке крови составляет 3-5 нг/мл (для курильщиков – до 6-10 нг/мл).

Считается общепризнанным, что предоперационный уровень РЭА отражает объем опухолевой массы и является одним из прогностических факторов безрецидивной и общей выживаемости. В то же время, далеко не все больные ранним и даже метастатическим раком толстой кишки имеют повышенное содержание маркера в сыворотке крови. Так, увеличение уровня РЭА определяются у трети больных со стадиями Duke's A и B, у 74% - со стадией Duke's C и у 83% - со стадией Duke's D [24].

Наибольшее практическое значение имеет **мониторинг** уровня онкомаркера в послеоперационном периоде **с целью раннего выявления доклинического рецидива** колоректального рака. Определение концентрации РЭА производится каждые 3 месяца на протяжении первых 2-х лет наблюдения, затем каждые 6 месяцев в течение последующих 3-х лет. Общая продолжительность динамического наблюдения составляет 5 лет. Следует отметить, что контроль уровня РЭА должен осуществляться у всех больных, перенесших радикальное оперативное вмешательство, даже в случаях нормального предоперационного значения маркера. Обнаружение повышенного уровня РЭА является основанием для комплексного обследования больного (фиброскопия, УЗИ, КТ) с целью подтверждения прогрессирования заболевания. При отрицательных результатах обследова-

Таблица 3
Мониторинг уровня ПСА после хирургического лечения

Годы наблюдения	Частота определения уровня сывороточных маркеров
1	Каждые 3 мес
2-5	Каждые 6 мес
6+	Каждые 12 мес

ния рекомендуется их повторение каждые 3 месяца (до обнаружения признаков рецидива колоректального рака или до нормализации уровня РЭА).

Для оценки эффективности паллиативной химиотерапии определение динамики уровня РЭА имеет значение лишь у больных с изначально повышенным содержанием маркера и в совокупности с результатами инструментального обследования (УЗИ, КТ, рентгенография). В исследованиях ряда авторов, посвященных изучению кинетики РЭА, была продемонстрирована ее высокая

информативность в оценке эффективности лечения и прогностическая значимость в отношении выживаемости больных [13].

Мониторинг больных метастатическим колоректальным раком после завершения лекарственного лечения осуществляется аналогично наблюдению за пациентами ранних стадий. Контроль уровня РЭА производится каждые 3-6 месяцев в течение первых 2-х лет, далее каждые 6 месяцев на протяжении 3-х лет. Общая продолжительность наблюдения составляет 5 лет.

Список литературы

1. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке яичников. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) // Москва. – 2010. – С.33-48.
2. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке предстательной железы. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) // Москва. – 2010. – С.201-210.
3. Сергеева Н.С. Серологические опухолевые маркеры // Клинические рекомендации. Онкология / под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – Москва. – 2009. – С.83-134.
4. Трякин А.А., Буланов А.А., Тюляндин С.А. Индукционная химиотерапия метастатических герминогенных опухолей // Практическая онкология. – 2006. – Т.7, № 1. – С. 30-38.
5. Alberts P., Albrecht W., Algaba F. et al. Guidelines on Testicular Cancer // Europ. Urol. – 2005. – Vol. 48. – P. 885-894.
6. Benedet J.L., Bender H., Jones H. et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynaecologic Oncology // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2000. – Vol.70. – P.209-262.
7. Cookson M.S., Aus G., Burnett A.L. et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for localized prostate cancer update panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes // J. Clin. Urol. – 2007. – Vol.177. – P.540-545.
8. El-Helw L.M. et al. Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia // Lancet. Oncol. – 2007. – Vol. 8 (8). – P.715-724.
9. European Association of Urology. – Guidelines (edition). - 2007. – P.1-27.
10. Gronlund B., Hogdall C., Hilden J. Should CA-125 response criteria be preferred to response evaluation criteria in solid tumors (RESIST) for prognostication during second-line chemotherapy of ovarian carcinoma? // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22. – P.4051-4058.
11. Hellerstedt B.A., Pienta K.J. The current state of hormonal therapy for prostate cancer // C.A. Cancer J. Clin. – 2002. – Vol.52. – P.154-179.
12. International Germ Cell Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol.15. – P. 594-603.
13. Iwanicki-Caron I., Fiore F.D., Roque I. Usefulness of the serum carcinoembryonic antigen kinetic for chemotherapy monitoring in patients with unresectable metastasis of colorectal cancer // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26. – P.3681-3686.
14. Khan M.A., Partin A.W. Management of patients with increasing prostate-specific antigen after radical prostatectomy // Curr. Urol. Rep. – 2004. – Vol.5. – P.179-187.
15. Kupelian P.A., Katcher J., Levin H.S. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1997. – Vol. 37. – P.1043-1052.
16. Liu P.Y., Alberts D.S., Monk B.J. An early signal of CA-125 progression for ovarian cancer patients receiving maintenance treatment after complete clinical response to primary therapy // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25. – P.3615-3620.
17. Mao Y., Wan X., Lu W. et al. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2007. – Vol.98. – P.44-47.
18. Rustin G.J., Marples M., Nelstrop A.E. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol.19. – P.4054-4057.
19. Rustin G.J., Quinn M., Thigpen T. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer) // J. Natl. Cancer. – 2004. – Vol.96. – P.487-488.
20. Rustin G.J., van der Burg M.E. A randomized trial in ovarian cancer of early treatment of relapse based on CA-125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). – 2009. – Vol.27. – P.18s.
21. Santillan A., Garg R., Zaburak M.L. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – P.9338-9343.

22. *Soper J.T.* Gestational trophoblastic disease // *Obstet. Gynaecol.* – 2006. – Vol.108. – P.176-187.
23. *Tummala M., McGuire W.P.* Ovarian cancer, CA-125 addiction, and informed confusion: much ado about less // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.3570-3571.
24. *Van Cutsem E., Oliveira J.* Primary colon cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow up // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol.20. – iv49-50.
25. *Zagars G.K., von Eschenbach A.C.* Prostate-specific antigen: an important marker for prostate cancer treated by external beam radiation therapy // *Cancer.* – 1993. – Vol.72. – P.538-548.