

Опухолевые маркеры в диагностике рака тела матки (обзор литературы)

Д.Б. Олькин, Л.И. Бокина, Е.А. Мустафина, В.В. Баринов, И.И. Бокин
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Дмитрий Борисович Олькин olkindmitry@yandex.ru

Рак тела матки к концу прошлого столетия приобрел статус ведущей онкогинекологической патологии не только в экономически развитых странах, но и в странах третьего мира. Ведущими факторами, определяющими прогноз заболевания и выбор тактики лечения, являются распространенность опухоли и степень ее дифференцировки к моменту диагностики. Актуальным является поиск информативных и значимых показателей биологической активности опухоли, определяемых малоинвазивными лабораторными методами в до- и послеоперационном периодах, комбинация которых позволила бы дополнительно судить о распространенности и степени дифференцировки опухоли. В настоящее время не существует значимых опухолевых маркеров для скрининга и оценки прогрессирования рака тела матки, которые обладали бы высокой специфичностью и чувствительностью, хотя постоянно ведется их поиск.

Ключевые слова: рак тела матки, опухолевые маркеры, CA-125, HE4, VEGF, ICAM1

Tumor markers in the diagnosis of cancer of the corpus uteri (a review of literature)

D.B. Olkin, L.I. Bokina, E.A. Mustafina, V.V. Barinov, I.I. Bokin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Towards the end of the past century, cancer of the corpus uteri achieved the status of leading gynecologic cancer not only in developed countries, but also in Third World countries. The leading determinants of prognosis and treatment policy are tumor extent and grade at diagnosis. It is important to search for the informative and significant indicators of biological tumor activity, which are determined by pre- and postoperative mini-invasive laboratory studies, the combination of which could additionally judge the extent and grade of a tumor. At present, there are no significant tumor markers for the screening for and evaluation of progressive cancer of the corpus uteri, which would have a high specificity and sensitivity although their search is constantly underway worldwide.

Key words: cancer of the corpus uteri, tumor markers, CA-125, HE4, VEGF, ICAM1

Рак тела матки (РТМ) к концу прошлого столетия приобрел статус ведущей онкогинекологической патологии не только в экономически развитых странах, но и в странах третьего мира. За последние десятилетия отмечается постепенный и неуклонный рост заболеваемости РТМ, а также смертности от данной патологии, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в диагностике и лечении этого вида рака [1, 2].

Ведущими факторами, определяющими прогноз заболевания и выбор тактики лечения, являются распространенность опухоли и степень ее дифференцировки к моменту диагностики. Для определения риска неблагоприятного течения и клинического исхода РТМ в настоящее время используется система клинико-морфологических критериев, выявляемых после удаления опухоли. Эндоскопические методики и цитологическое исследование не всегда позволяют выявить опухоль на ранней стадии, гистологический же анализ материала, полученного при диагностическом выскабливании, позволяя определить наличие опухоли, не отражает реальную глубину и степень местного распространения процесса. В связи с этим актуальным

является поиск информативных и значимых показателей биологической активности опухоли, определяемых малоинвазивными лабораторными методами в до- и послеоперационном периодах, комбинация которых позволила бы дополнительно судить о распространенности и степени дифференцировки опухоли. В настоящее время не существует значимых опухолевых маркеров для скрининга и оценки прогрессирования РТМ, которые обладали бы высокой специфичностью и чувствительностью, хотя в мире постоянно ведется их поиск. Изучаются раковые антигены, факторы роста, молекулы клеточной адгезии, цитокины, хемокины, гормоны и другие белки [3–5].

Опухолевыми маркерами называют вещества (преимущественно белковой природы), концентрация которых повышается либо в самой опухолевой ткани, либо в жидкостях организма, пораженного опухолью. от соединений, продуцируемых нормальными клетками, они отличаются качественно (опухолеспецифичные) или количественно (ассоциированные с опухолью, но присутствующие также в нормальных клетках). Возрастание в крови уровней таких марке-

ров часто указывает на развитие опухолевого процесса, дает дополнительную информацию о степени его распространенности (стадии болезни), а также об адекватности и эффективности выбранного метода лечения.

Наиболее изученным опухолеассоциированным антигеном при раке женских половых органов является СА-125 – гликопротеин, который вырабатывается преимущественно клетками серозных злокачественных опухолей яичников, но может экспрессироваться на поверхности и других типов опухолевых клеток. Его концентрация в крови обычно пропорциональна размеру опухоли. Этот биомаркер широко используется в клинической практике для диагностики и мониторинга течения рака яичников. Хотя маркер СА-125 не является специфичным для РТМ, его повышенная концентрация наблюдается в 11–43 % случаев этого заболевания [6, 7]. В то же время имеются немногочисленные работы, посвященные взаимосвязи сывороточного уровня СА-125 при РТМ со стадией болезни [8]. Показано, что уровень СА-125 ассоциирован с глубиной инвазии опухоли в миометрий и метастазами в лимфатические узлы [9, 10]. Поскольку СА-125 является гликопротеином, локализованным на клеточной поверхности, его повышенный уровень в крови может указывать на диссеминацию опухолевых клеток, что свидетельствует об агрессивном поведении опухоли, или, другими словами, о ее высокой степени злокачественности [11]. В литературе есть указания на то, что сывороточная концентрация СА-125 коррелирует со степенью тяжести болезни, внематочным распространением опухоли, снижением выживаемости и неблагоприятным прогнозом в целом [8, 10, 12, 13].

Однако, несмотря на то что СА-125 рекомендуют использовать в качестве главного и независимого прогностического показателя при РТМ, следует иметь в виду, что у значительного числа пациенток после хирургического стадирования опухолевый процесс оказывается гораздо более распространенным, чем указывал на это уровень СА-125 до операции. Кроме того, уровень СА-125 часто оказывается повышенным в крови пациенток с отсутствием злокачественных новообразований, подвергшихся радиационному облучению брюшной полости [14]. Использование маркера СА-125 в комбинации с другими биохимическими показателями существенно повышает его чувствительность [5, 9, 15].

Также в последнее время изучается роль опухолевого маркера HE4 в диагностике степени миометриальной инвазии при эндометриоидном РТМ [16].

HE4 (белок 4 эпидидимиса человека) принадлежит семейству ингибиторов протеиназ. Это кислый гликопротеин с 4 дисульфидными связями и молекулярной массой 25 кДа. Биологическая функция HE4

до конца не изучена. Предполагается, что он обладает антипротеиназной активностью, но протеиназа-мишень не известна, и в нормальном эпидидимисе он вовлечен в созревание спермы. Возможно, он обладает также антимикробной и противовоспалительной активностью.

HE4 экспрессируется в нормальном эпителии репродуктивных органов, верхних дыхательных путей и поджелудочной железы. Повышенная продукция белка выявляется при раке яичника и эндометрия, редко – при распространенной форме аденокарциномы легких. Важно, что в нормальной ткани яичника наблюдается только минимальная экспрессия гена, кодирующего HE4. Изначально HE4 использовался для дифференциальной диагностики доброкачественных новообразований яичника от злокачественных с помощью индекса ROMA.

Но в последнее время показана эффективность HE4 в качестве дооперационного маркера для оценки степени миометриальной инвазии и, соответственно, необходимости выполнения лимфодиссекции у больных РТМ.

В настоящее время большое внимание в онкогинекологии уделяется маркерам опухолевого ангиогенеза, поскольку рост опухоли невозможен без формирования новых кровеносных сосудов, обеспечивающих поступление кислорода и питательных веществ. В норме ангиогенез имеет большое значение в регуляции менструального цикла, особенно во вторую его фазу. Образование новых кровеносных сосудов необходимо для имплантации зародышевого пузыря, а также роста и развития плаценты [17].

Имеются доказательства того, что опухолевый ангиогенез играет существенную роль в развитии опухолей женских половых органов. Так, показано, что усиление плотности микрососудистой сети является индикатором появления и роста злокачественных новообразований, независимым прогностическим фактором для солидных опухолей. Кроме того, применение антиангиогенных препаратов, направленных на угнетение опухолевого ангиогенеза, существенно подавляет рост опухоли [18]. Стимуляция ангиогенеза во время роста опухоли является результатом нарушения баланса между про- и антиангиогенными факторами вследствие усиленной экспрессии активаторов ангиогенеза на фоне снижения антиангиогенных факторов.

Немаловажное значение в качестве опухолевого маркера при РТМ имеет VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста, сигнальный белок, который стимулирует развитие новых кровеносных сосудов, способствуя тем самым неоваскуляризации опухоли и, возможно, связанной с этим ранней ее диссеминации. Связывание VEGF с рецепторами на поверхности опухолевых клеток активирует внутриклеточную ти-

розинкиназу, что служит пусковым импульсом для каскада нисходящих сигналов, запускающих формирование капилляров и их продвижение вглубь опухоли. Поскольку VEGF и его рецепторы в высокой степени экспрессируются в опухолях тела матки, данный сигнальный путь может играть важную роль в развитии этого вида рака. Тем не менее, имеющиеся в литературе данные относительно связи этого фактора с распространенностью опухолевого процесса при РТМ неоднозначны. По некоторым данным, экспрессия VEGF в злокачественных опухолях сочетается с усилением метастатической активности и снижением продолжительности жизни [19].

В других исследованиях, напротив, показано снижение уровня VEGF в сыворотке крови на более поздних стадиях РТМ [20]. Следует также учесть, что данный фактор не является специфичным для одного типа опухолей, его повышенная концентрация наблюдается и при других злокачественных новообразованиях [21, 22].

Активно изучаются нарушения эндотелиальной функции у больных злокачественными новообразованиями. С помощью эндотелия осуществляется регуляция тонуса сосудов, процессов гемостаза, адгезии и агрегации тромбоцитов, синтеза медиаторов воспаления и ростовых факторов. Значительную роль в патогенезе рака играют адгезивные белки, факторы роста и их рецепторы. Адгезия клеток к стенке сосуда регулируется путем экспрессии на эндотелиальных клетках различных адгезивных молекул. Одной из таких молекул является трансмембранный гликопротеин ICAM-1, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов. ICAM-1 в небольших количествах присутствует на поверхности многих типов клеток. Его экспрессия увеличивается при различных заболеваниях в ответ на действие цитокинов, таких как эпидермальный и тромбоцитарный факторы роста, фактор некроза опухоли α (TNF- α) и интерлейкин-1.

Обнаружено, что у больных злокачественными новообразованиями увеличение титров ICAM-1 в сыворотке крови связано с опухолевым ростом, наличием отдаленных метастазов и плохим прогнозом в целом [23]. Наиболее вероятным механизмом увеличения ICAM-1 в сыворотке крови является протеолитическое расщепление мембраносвязанного ICAM-1 на поверхности опухолевых клеток. ICAM-1 является костимулирующим фактором, который стабилизирует рецепторное взаимодействие между опухолевыми клетками и Т-лимфоцитами [24]. ICAM-1 может функционировать как иммуносупрессорный агент, блокируя интегрин LFA-1 на поверхности Т-лимфоцитов и подавляя тем самым их связывание с ICAM-1 на поверхности клеток опухоли [25].

Таким образом, вследствие потери иммунного контроля высокие концентрации ICAM-1 в сыворотке

крови могут ускорить метастатический процесс. Взаимосвязь уровня ICAM-1 с распространенностью и степенью злокачественности опухоли при РТМ не изучалась. Но, с учетом вышеизложенного, исследование ICAM-1 в качестве предиктора опухолевого роста является вполне обоснованным.

На любую опухоль организм реагирует как на чужеродную ткань, пытаясь ее элиминировать. Активация иммунной системы приводит к выбросу провоспалительных цитокинов, в частности TNF- α , который является основным медиатором апоптоза, воспаления и иммунного ответа. Этот цитокин играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе рака. TNF- α представляет собой тримерный белок, который может продуцироваться как самими опухолевыми клетками, так и макрофагами, окружающими опухоль или инфильтрирующими в нее. Его биологическая роль при злокачественных опухолях хорошо изучена. Эффект TNF- α опосредуется двумя его рецепторами (TNFR-I, или p55, и TNFR-II, или p75). Уже давно обнаружено, что у пациентов, страдающих раком, наблюдается повышенный уровень этого цитокина [26]. Доказано, что TNF- α обладает цитотоксическим действием по отношению к опухолевым клеткам [27]. Однако, оставаясь в организме продолжительное время, он теряет свою противоопухолевую активность. Это может происходить вследствие полимеризации цитокина, утраты рецепторов опухолевыми клетками, усиления продукции анти-TNF-антител, обнаруженных у пациентов с хронической инфекцией или карциномами.

Как известно, высокая экспрессия TNF- α наблюдается на поверхности эндометрия [28], и он играет немаловажную роль в развитии опухоли, запуская каскад реакций, приводящих к экспрессии онкогенов *NF- κ B* и *c-jun*, которые индуцируют апоптоз и пролиферацию. Тем не менее, определение самого TNF- α в крови, секретах и тканях не имеет существенной диагностической ценности, так как он быстро сорбируется на клетках и тканях. Участие TNF- α в онкопатологии легко можно определить благодаря тому, что связывание его со «своими» рецепторами, в основном с рецептором p55 (p75 играет модулирующую роль, участвует в усилении сигнала), приводит к их диссоциации с клеточной поверхности и переходу в растворимую форму. Высокий уровень растворимого p55 в крови является чувствительным маркером как активно прогрессирующих, так и постоянно рецидивирующих и метастазирующих опухолей [29]. В некоторых исследованиях показано, что предоперационная концентрация p55 и p75 в сыворотке крови пациенток, страдающих РТМ, коррелирует с распространенностью и стадией опухоли и может быть чувствительным индикатором опухолевой активности [30, 31].

Еще одним независимым прогностическим показателем, отражающим активацию онкогенов и генов-супрессоров, является определяемый в тканях белок — HER-2/neu. Данный белок относится к семейству тирозинкиназных рецепторов эпидермального фактора роста, играющих важную роль в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе. Нарушение функции гена HER-2/neu обнаружено при многих опухолях человека. Установлена взаимосвязь между повышенной экспрессией HER-2/neu и снижением выживаемости онкологических больных. Кроме того, экспрессия HER-2/neu ассоциируется с ранними рецидивами и может применяться для выявления степени агрессивности опухолевых клеток [32]. По данным литературы, избыточная экспрессия обнаруживается примерно у 23 % больных РТМ [33]. Внеклеточный домен рецептора (p185) высвобождается с поверхности раковых клеток и циркулирует в крови, где возможно его определение иммунологическими методами. Число работ, посвященных изучению уровня p185 в крови онкологических больных, невелико [34, 35]. По некоторым данным литературы, повышенный уровень этого рецептора в сыворотке крови при раке молочной железы напрямую зависит от его экспрессии в опухолевой ткани [36], в то время как при раке яичников подобной корреляции не выявлено [37].

На сегодняшний день не существует единого мнения о прогностической ценности p185 и пока не сформирована клиничко-лабораторная концепция использования фактора. В настоящее время доказано системное воздействие злокачественной опухоли на организм-опухоленоситель. По механизмам развития опухолевая интоксикация является примером воздействия местного процесса на все жизненно важные системы и органы. Возникновению и развитию большинства опухолей сопутствует каскадное накопление нарушений, затрагивающих все виды обмена веществ. Выявление этих нарушений на разных этапах опухолевого роста имеет решающее значение как для понимания распространенности, так и для оценки механизмов прогрессирования опухоли. В частности, развитие опухоли сопровождается окислительной модификацией биополимеров, что влечет за собой изменение их функции и физиологической активности. Это приводит к повреждающему действию опухоли на организм и появлению в крови так называемых индикаторов опухолевого процесса.

Метаболический статус организма онкологических больных характеризуется преобладанием катаболических реакций, что выражается понижением содержания общего белка, увеличением концентрации малонового диальдегида, диеновых конъюгатов; возникает дисбаланс между окислительной и антиоксидантной системами [38].

Молекулы средней массы, являясь продуктами распада белков, действуют как вторичные эндотоксины, вызывая расстройство различных физиологических процессов. Они способны формировать прочные комплексы с транспортными системами крови, делая их функционально инертными. В таких условиях происходит конформационная модификация транспортных компонентов в крови (альбумина, эритроцитов). Эти метаболические сдвиги, предположительно, зависят от стадии, распространенности и агрессивности опухоли.

Как показали исследования [39], степень тяжести состояния больных раком легкого коррелирует со степенью нарушения транспортной способности и функции альбумина. Интенсивность свободнорадикальных процессов, которая оценивалась по содержанию диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, карбонильных производных белков, среднемолекулярных пептидов, битирозина, SH-групп белков в крови, варьирует в зависимости от стадии рака легкого [40].

На сегодняшний день в клинической онкологии не существует по-настоящему надежного теста, позволяющего построить прогноз распространенности опухолевого процесса у больных РТМ на дооперационном этапе. Для некоторых маркеров показана взаимосвязь с распространенностью и прогрессированием РТМ [5, 12, 13, 16]. Однако ни один из них не удовлетворял требованиям практической онкологии из-за невысокой специфичности и чувствительности. Предпринимаются попытки создания диагностических панелей с применением комплексного (мультимаркерного) подхода, с помощью которого удастся повысить диагностическую ценность показателей, используемых для выявления рака [4, 5, 41, 42].

Есть основания полагать, что использование маркеров в совокупности существенно повышает их диагностическую ценность в качестве критериев оценки опухолевой прогрессии. Выраженность каждого из индикаторов опухолевого роста может не резко отличаться от величин при благоприятном прогнозе, но если повышается концентрация всех факторов в крови, это свидетельствует о высоком риске опухолевой прогрессии.

Таким образом, в настоящее время нет сведений о диапазоне значений и пороговых величинах СА-125, VEGF, ICAM-1, TNF- α , рецепторов p55 и p185 и показателей опухолевой токсичности при РТМ. Тем не менее, их расстановка по степени информативности перспективна, поскольку может помочь в выявлении маркеров, максимально коррелирующих со стадией и степенью дифференцировки опухоли. Это даст возможность осуществлять оценку степени распространенности РТМ на дооперационном этапе, дополняя результаты исследований на тканевом уровне.

ЛИТЕРАТУРА

- Заридзе Д.Г., Мень Т.Х. Приоритетные направления противораковой борьбы в России. Рос онкол журн 2001;(5):5–14.
- Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009;59(4):225–49.
- Kanat-Pektas M., Yenicesu O., Gungor T., Bilge U. Predictive power of sexual hormones and tumor markers in endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet 2010;281(4):709–15.
- Takano M., Kikuchi Y., Asakawa T. et al. Identification of potential serum markers for endometrial cancer using protein expression profiling. J Cancer Res Clin Oncol 2010;136(3):475–81.
- Kuninaka S., Yano T., Yokoyama H. et al. Direct influences of pro-inflammatory cytokines (IL-1beta, TNF-alpha, IL-6) on the proliferation and cell-surface antigen expression of cancer cells. Cytokine 2000;12(1):8–12.
- Cherchi P.L., Dessole S., Ruiu G.A. et al. The value of serum CA 125 and association CA 125/CA 19-9 in endometrial carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol 1999;20(4):315–7.
- Ginath S., Menczer J., Fintsi Y. et al. Tissue and serum CA125 expression in endometrial cancer. Int. J. Gynecol Cancer 2002;12(4):372–5.
- Molina R., Auge J.M., Escudero J.M. et al. Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA, and CA 15.3) in patients with locoregional breast cancer: prognostic value. Tumour Biol 2010;31(3):171–80.
- Chung H.H., Kim J.W., Park N.H. et al. Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. Chung Acta Obstet Gynecol Scand 2006;85(12):1501–5.
- Sebastianelli A., Renaud M.C., Gregoire J. et al. Preoperative CA 125 tumor marker in endometrial cancer: correlation with advanced stage disease. J Obstet Gynaecol Can 2010;32(9):856–60.
- Frumovitz M., Singh D.K., Meyer L. et al. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol 2004;95(3):463–8.
- Gadducci A., Cosio S., Carpi A. et al. Serum tumour markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. Biomed Pharmacother 2004;58(1):24–38.
- Powell J.L., Hill K.A., Shiro B.C. et al. Preoperative serum CA 125 levels in treating endometrial cancer. J Reprod Med 2005;50(8):585–90.
- Carpenter P.M., Gamboa G.P., Dorion G.E. et al. Radiation-induced CA 125 production by mesothelial cells. Gynecol Oncol 1996;63(3):328–32.
- Akhmedkhanov A., Zeleniuch-Jacquotte A., Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. Ann NY Acad Sci 2001;943:296–315.
- Moore R.G., Miller C.M., Brown A.K. et al. Utility of tumor marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus. Int J Gynecol Cancer 2011;21(7):1185–90.
- Obermair A., Preyer O., Leodolter S. Angiogenesis in gynecology and obstetrics. Wien Klin Wochenschr 1999;111(7):262–77.
- MacLean A.B., Reid W.M., Rolfe K.J. et al. Role of angiogenesis in benign, premalignant and malignant vulvar lesions. J Reprod Med 2000;45(8):609–12.
- Dobrzycka B., Terlikowski S.J., Kwiatkowski M. et al. Prognostic significance of VEGF and its receptors in endometrial cancer. Ginekol Pol 2010;81(6):422–5.
- Linkov F., Gu Y., Arslan A.A. et al. Reliability of tumor markers, chemokines, and metastasis-related molecules in serum. Eur Cytokine Netw 2009;20(1):21–6.
- West A.F., O'Donnell M., Charlton R.G. et al. Correlation of vascular endothelial growth factor expression with fibroblast growth factor-8 expression and clinico-pathologic parameters in human prostate cancer. Br J Cancer 2001;85(4):576–83.
- Price D.J., Miralem T., Jiang S. et al. Role of vascular endothelial growth factor in the stimulation of cellular invasion and signaling of breast cancer cells. Cell Growth Differ 2001;12(3):129–35.
- Nakata B., Hori T., Sunami T. et al. Clinical significance of serum soluble intercellular adhesion molecule 1 in gastric cancer. Clin Cancer Res 2006;6(3):1175–9.
- Yoo N.C., Chung H.C., Chung H.C. et al. Synchronous elevation of soluble intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) correlates with gastric cancer progression. Yonsei Med J 1998;39(1):27–36.
- Becker J.C., Termeer C., Schmidt R.E., Bröcker E.B. Soluble intercellular adhesion molecule-1 inhibits MHC-restricted specific T cell/tumor interaction. J Immunol 1993;151(12):7224–32.
- Burger R.A., Darcy K.M., DiSaia P.J. et al. Association between serum levels of soluble tumor necrosis factor receptors/CA 125 and disease progression in patients with epithelial ovarian malignancy: a gynecologic oncology group study. Cancer 2004;101(1):106–15.
- Dotters D.J. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? Am J Obstet Gynecol 2008;182(6):1328–34.
- Tabibzadeh S., Satyaswaroop P.G., von Wolff M., Strowitzki T. Regulation of TNF-alpha mRNA expression in endometrial cells by TNF-alpha and by oestrogen withdrawal. Mol Hum Reprod 1999;5(12):1141–9.
- Balkwill F.R. Inflammation and cancer: the TNF connection. Am Assoc Cancer Res Educ Book 2007. P. 39–42.
- Grosen E.A., Granger G.A., Gatanaga M. et al. Measurement of the soluble membrane receptors for tumor necrosis factor and lymphotoxin in the sera of patients with gynecologic malignancy. Gynecol Oncol 1993;50(1):68–77.
- Gadducci A., Ferdeghini M., Fanucchi A. et al. Serum levels of soluble receptors for tumor necrosis factor (p55 and p75 sTNFr) in patients with cervical cancer. Oncol Rep 1996;3(5):891–4.
- Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Любимова Н.В. Биологические маркеры опухолей: методические аспекты и клиническое применение. Вестн Моск онкол о-ва 2007;(1):6–7.
- Engelsen I.B., Stefansson I.M., Beroukhim R. et al. HER-2/neu expression is associated with high tumor cell proliferation and aggressive phenotype in a population based patient series of endometrial carcinomas. Int J Oncol 2008;32(2):307–16.
- Кушлинский И.Е. Растворимый фрагмент рецептора HER-2/neu в сыворотке крови больных раком молочной железы с различным уровнем экспрессии этого белка в опухоли. Клини лаб диагност 2007;(9):18–21.
- Прохорова В.И. Биологические основы использования растворимого рецептора p185 в прогнозировании результатов лечения пациенток с метастатическим раком молочной железы. Ars Medica 2010;(1):95–9.
- Santarosa M., Favaro D., Quaia M. et al. Expression and release of intercellular adhesion molecule-1 in renal-cancer patients. Int J Cancer 1995;62(3):271–5.
- Hoopmann M., Sachse K., Valter M.M. et al. Serological and immunohistochemical HER-2/neu statuses do not correlate and lack prognostic value for ovarian cancer patients. Eur J Cancer Care 2010;19(6):809–15.
- Pejic S., Todorovic A., Stojiljkovic V. et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in endometrium of patients with polyps, myoma, hyperplasia and adenocarcinoma. Reprod Biol Endocrinol 2009;7:149.
- Смолякова Р.М. Оценка связывающей способности и транспортной функции сывороточного альбумина у больных раком легкого. Новости хир 2005;13(1–4):78–84.
- Белоногов Р.Н. Окислительная модификация белков и липидов плазмы крови больных раком легкого. Сиб онкол журн 2009;(4):48–51.
- Farias-Eisner G., Su F., Robbins T. et al. Validation of serum biomarkers for detection of early- and late-stage endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 2010;202(1):73.e1–5.
- Zhu L.R., Zhang W.Y., Yu L. et al. Serum proteomic features for detection of endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 2006;16(3):1374–8.