

© Коллектив авторов, 1997
УДК 618.11-006.6-07

В. М. Шелепова, Н. В. Порханова, А. В. Соколов,
К. И. Жордания, И. В. Панченко, З. Г. Кадагидзе

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СА-125 В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ

НИИ клинической онкологии

Одной из причин, обуславливающих высокую смертность от рака яичников, является частое и скрытое рецидивирование, протекающее в основном бессимптомно. Несвоевременное выявление рецидивов приводит к низкой эффективности их лечения: до 2 лет доживают лишь около 18% больных с рецидивами. Даже при локальных формах заболевания после проведенного, казалось бы, адекватного, комбинированного лечения у 20—50% пациенток возникают рецидивы, которые в каждом третьем случае заканчиваются летально по причине позднего распознавания [3]. Возможность субклинической диагностики рецидивов могла бы значительно улучшить эту печальную статистику, тем более, что, по отдельным данным, своевременное лечение рецидивов заболевания (начатое до их клинического проявления) увеличивает продолжительность жизни больных в 3—4 раза [2, 5].

До настоящего времени не существует надежных методов доклинической диагностики рецидивов.

С развитием гибридной технологии широкое распространение получили различные иммунометрические системы, предназначенные для определения опухолевых маркеров в сыворотке крови больных. Наиболее информативным при эпителиальных злокачественных новообразованиях яичников является опухолеассоциированный антиген СА-125. Его уровень в сыворотке крови повышен у 85% больных раком яичников [10]. Во многих исследованиях подробно освещены возможности и недостатки этого маркера при использовании его в целях ранней диагностики рака яичников [5—12]. Не вызывает сомнения целесообразность серийного определения СА-125 в сыворотке крови для оценки эффективности лечения заболевания [10]. Однако мнения относительно значимости СА-125 в плане раннего распознавания рецидивов носят противоречивый характер [7, 3, 10, 14].

Целью настоящей работы было изучение возможности использования СА-125-тест-системы для раннего выявления рецидивов серозного рака яичников.

Материалы и методы. Объектом исследования служили образцы сывороток крови, полученные от больных, находившихся на лечении в ОНЦ РАМН с 1989 по 1995 г. по поводу рака яичников I—III стадии. Средний возраст больных 52 года (от 15 до 65 лет).

Все включенные в исследование пациентки ($n = 51$) после радикально проведенной операции находились в состоянии ремиссии. У 36 из них через 4—60 мес после начала ремиссии наступал рецидив заболевания, у остальных 15 за время наблюдения (от 4 до 48 мес) рецидива не наблюдалось. Состояние ремиссии или наступление рецидива оценивали с использованием клинических и инструментальных методов исследования.

Для определения антигена в сыворотке крови использовали диагностические наборы производства «Hoffmann La Roche» (Швейцария).

Концентрация маркера 35 Е/мл принята за дискриминационную (ДК), поскольку при использовании тест-системы «Hoffmann La

V. M. Shelepova, N. V. Porkhanova, A. V. Sokolov,
K. I. Zhordania, I. V. Panchenko, Z. G. Kadagidze

SIGNIFICANCE OF CA-125 DETECTION IN DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF OVARIAN CANCER RECURRENCE

Research Institute of Clinical Oncology

The high ovarian cancer mortality is to a large degree due to frequent and mainly asymptomatic recurrence. Late recurrence detection results in low treatment efficacy: only 18% of patients with the recurrence survive 2 years. Even in local ovarian cancer 20 to 50% of patients undergoing adequate combined-modality treatment develop recurrence which is fatal in every third case due to the late recognition [3]. Subclinical diagnosis of the recurrence could improve significantly this poor statistics, more so because according to some publications timely treatment of ovarian cancer recurrences (started before disease clinical manifestation) increases life time of the patients 3-4-fold [2, 5].

There are no reliable methods for preclinical diagnosis of the recurrence so far.

Immunometric systems designed for detection of tumor markers in patients' serum have been widely adopted over the last years due to the progress in hybridoma technologies. The tumor-associated antigen CA-125 is the most informative marker of epithelial malignancies. Its blood level is increased in 85% of ovarian cancer patients [10]. Many reports describe advantages and disadvantages of this marker in early diagnosis of ovarian cancer [5-12]. No doubt that serial determination of serum CA-125 is a reliable method of evaluation of treatment efficacy in ovarian cancer [10]. However, data on significance of CA-125 for early diagnosis of the recurrence are equivocal [7, 3, 10, 14].

The purpose of this investigation was to study the expediency of CA-125 detection in early diagnosis of ovarian cancer recurrence.

Materials and Methods. The study was performed in sera from patients managed at the CRC RAMS during 1989-1995 for stage I-III ovarian cancer. Mean patients' age was 52 (15 to 65) years.

All the patients ($n = 51$) were in remission after radical surgery. 36 of them relapsed at 4 to 60 months following remission beginning, the remaining 15 patients had no recurrence during a follow-up of 4 to 48 months. Evaluation of remission and recurrence was performed by clinical and instrumental methods.

Serum antigen detection was carried out using diagnostic sets supplied by the Hoffmann La Roche (Switzerland).

A marker content of 35 U/ml was taken as discriminative concentration (DC) because 95% of normal donors had CA-125 levels not higher than this value as determined by the Hoffmann La Roche test system [1].

Serum CA-125 was measured before surgery, once a month during postoperative chemotherapy (3 to 6 cycles), at 2 and 4 months after the chemotherapy, and further every 6 months of remission till clinical recurrence (if any). In some cases the marker measurements were made at shorter intervals. In some patients CA-125 level was determined after several months or even years of remission. About 12 (6 to 14) CA-125 measurements per patient were performed to make a total of 528 antigen determinations.

Statistical analysis of differences was carried out [4].

Results and Discussion. Serum CA-125 content showed a good correlation with the patients' status (table 1): before

Roche» уровень СА-125 не превышал этого значения у 95% здоровых доноров [1].

Уровень СА-125 в сыворотке измеряли до операции, с частотой 1 раз в месяц в течение цикла (3–6 курсов) послеоперационной химиотерапии, затем через 2, 4 мес, а впоследствии — каждые 6 мес от начала ремиссии вплоть до клинически установленного рецидива (если он имел место). В ряде случаев определение маркера проводили чаще. У некоторых пациенток уровень СА-125 начинали определять, когда они находились в ремиссии уже несколько месяцев или даже лет. В ходе наблюдения на каждую больную приходилось в среднем 12 измерений СА-125 (от 6 до 14). В целом проведено 628 определений антигена.

Материалы статистически обработаны [4].

Результаты и обсуждение. Содержание СА-125 в сыворотке крови больных хорошо отражало их клиническое состояние (табл. 1): у всех пациенток до лечения значение СА-125 превышало ДК, отражая наличие опухоли, и составляло в среднем 178,5 Е/мл. Через месяц после радикального удаления опухоли уровень маркера у больных нормализовался и в зависимости от исходного значения составлял от 0 до 30 Е/мл. В ходе послеоперационной химиотерапии уровень СА-125 продолжал снижаться и к моменту, когда состояние пациентки расценивалось как ремиссия, приближался к нулевой отметке. Близкий к нулю уровень маркера (в среднем $2,9 \pm 2,5$ Е/мл) был индивидуальным для каждой больной (от 0,0 до 8,2 Е/мл) и сохранялся без существенных изменений в течение более или менее длительного времени (4–60 мес) у всех обследованных больных. Пятнадцать пациенток находились в состоянии клинической ремиссии в течение всего периода наблюдения (4–60 мес) и у 11 (73%) из них все это время значения СА-125 оставались близкими к нулю (табл. 2). У остальных 4/15 пациенток через 4, 18, 26 и 38 мес после начала ремиссии регистрировалось повышение уровня маркера, хотя рецидив и не был диагностирован.

При рецидиве лишь у 1 женщины из 36 маркер был отрицательным (см. табл. 2). У остальных пациенток он превышал ДК (выше 35 Е/мл) и составлял в среднем 357,4 Е/мл (от 35,2 до 1750,0 Е/мл), причем положительная динамика маркера при наступлении рецидива наблюдалась уже в пределах ДК (см. рисунок).

В табл. 2 представлены данные по уровню СА-125 в сыворотке крови обследуемых пациенток в соответствии с клинически установленным рецидивом заболевания.

Приведенные данные свидетельствуют о высокой информативности теста: у 35 из 36 больных рецидиву соответствовал «положительный» (превышающий ДК) уровень маркера в крови. Следовательно, рецидив опухоли мог быть диагностирован с помощью СА-125 в 97% случаев.

Значения маркера при этом колебались в широких пределах (табл. 3). Так, опухолевому узлу диаметром 2–2,5 см соответствовала концентрация маркера 60,0–80,0 Е/мл, локализованному образованию размером 7–7,5 см — 230,0–280,0 Е/мл. В то же время в случае диссеминированного процесса уровень СА-125 в сыворотке достигал 1500,0–1750,0 Е/мл. Представляет интерес тот факт, что у двух пациенток на фоне клинической ремиссии с использованием лапароскопии были обнаружены просовидные образования, при этом

Таблица 1

Table 1

Уровень СА-125 в сыворотке крови пациенток в соответствии с их клиническим состоянием
Serum CA-125 with respect to patients' clinical status

Клиническое состояние	CA-125, Е/мл	
	среднее	диапазон колебаний
До лечения Before treatment	178,5	40,0—500,0
Начало ремиссии Remission beginning	0,6	0,0—2,3
Рецидив Recurrence	357,4	35,2—1750,0
Clinical status	mean	range
	CA-125, U/ml	

treatment CA-125 content in all the patients exceeded the DC (178.5 U/ml on the average) which was evidence of the tumor presence. At 1 month following radical treatment the CA-125 content reduced to the normal level and was ranging from 0 to 30 U/ml depending upon the baseline content. The CA-125 concentration continued to decrease during chemotherapy to approach zero by the time of remission. The close-to-zero level of the marker (mean 2.9 ± 2.5 U/ml) was individual for each case (0.0 to 8.2 U/ml) and remained unchanged for some time (4 to 60 months) in all the patient tested. 15 women were in clinical remission for the entire follow-up (4 to 60 months), 11 (73%) of them had CA-125 values close to zero (table 2). The remaining 4 of the 15 patients presented with increase in the marker concentration at 4, 18, 26 and 38 months of remission though no diagnosis of recurrence was made by clinical findings.

Таблица 2

Table 2

Уровень СА-125 в зависимости от наличия рецидива
CA-125 with respect to recurrence

Клиническое состояние	Количество больных с СА-125		Всего
	выше 35 Е/мл	ниже 35 Е/мл	
Ремиссия Remission	4	11	15
Рецидив Recurrence	35	1	36
Итого... Overall...	39	12	51

Чувствительность Sensitivity	97% (35/39)
Специфичность Specificity	73% (11/15)
Положительный прогноз Positive prognosis	90% (35/39)
Отрицательный прогноз Negative prognosis	92% (11/15)

Clinical status	above 35 U/ml	below 35 U/ml	Total
	No. of patients with CA-125		

значения СА-125 составляли 35,2 и 35,9 Е/мл. Таким образом, ДК в нашем исследовании уже соответствовало наличию опухоли и по этой причине она не может рассматриваться как «нормальная» концентрация маркера.

Как видно из представленных результатов (см. табл. 3 и рис.), у 80% больных (у 29 из 36) уровень СА-125, превышающий ДК, отмечался задолго до диагностирования рецидива. Следовательно, в 80% случаев на фоне клинической ремиссии о наличии рецидива можно было судить по «положительному» значению маркера на 1—6 мес, а иногда на 8 мес раньше. Субклиническое выявление рецидивов может иметь большое практическое значение, особенно в случае, когда рецидив развивается очень быстро. В табл. 3 приведены значения СА-125 отдельно для больных, у которых при рецидиве обнаруживалось локализованное опухолевое образование (А), и отдельно, когда рецидив являл собой диссеминацию процесса (Б). В первом случае наблюдалось постепенное повышение уровня маркера (приблизительно вдвое за 1—6 мес), отражавшее чаще всего лишь увеличение опухолевого образования в размерах. Во втором случае, едва достигнув ДК (35 Е/мл), уровень СА-125 увеличивался на порядок за очень короткий промежуток времени и при этом наблюдалось качественно новое состояние — диссеминация опухолевого процесса. Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация СА-125 и в данной ситуации не может рассматриваться как «нормальная», поскольку при следующем контрольном обследовании (через 4—6 мес и даже раньше) у каждой третьей больной уровень СА-125 может превысить 540 Е/мл, что свидетельствует об уже распространенном процессе.

Из полученных результатов следует, что использование СА-125 позволяет не только диагностировать наличие рецидивов с достаточно высокой точностью, но и с большой вероятностью прогнозировать их появление. В нашей работе чувствительность СА-125 в отношении рецидива составила 97% (у 35 из 36 пациенток). Это согласуется с данными [7, 9, 12], согласно которым чувствительность маркера при диагностировании рецидива была от 90 до 100 %. Во многих исследованиях, посвященных выяснению роли СА-125 при мониторинге, также отмечается регистрация «положительного» уровня маркера задолго (за 1—12 мес) до клинического выявления рецидива [7, 8, 11, 13]. Это может быть обусловлено тем, что рецидивы при раке яичников в большинстве случаев представляют собой многочисленные микроскопические образования, находящиеся за пределами разрешающей способности современных методов исследования (КТ, УЗТ, лапароскопия). Поэтому самым первым индикатором наличия рецидивной опухоли является продукт ее жизнедеятельности — опухолевый маркер [5].

При полной ремиссии в отсутствие опухоли уровень СА-125 должен быть близок нулю. Это согласуется с данными [15], а также с результатами, полученными [14] в отношении раково-эмбрионального антигена у больных, радикально оперированных по поводу рака прямой кишки. В нашем исследовании такой уровень

Таблица 3

Table 3

СА-125 как прогностический фактор при рецидиве
CA-125 as a prognostic factor

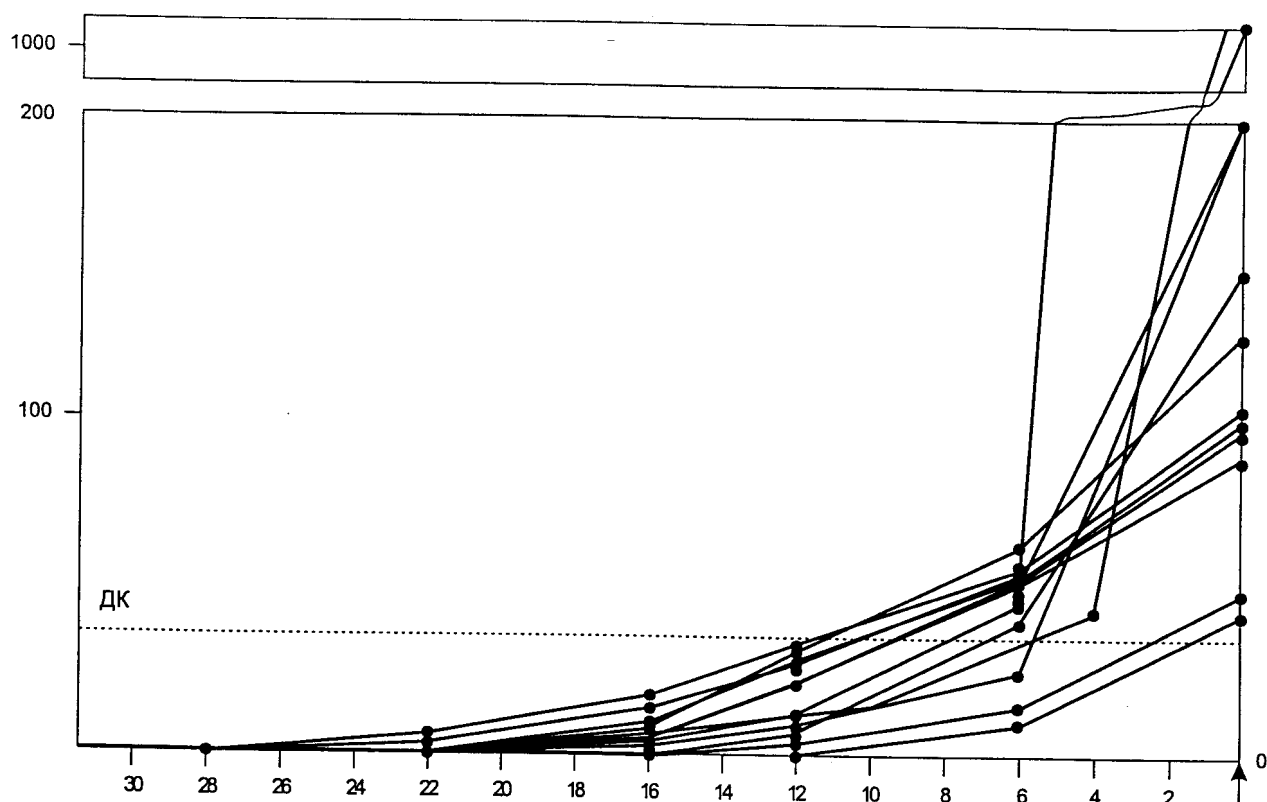
СА-125 ниже 35 Е/мл на фоне клинической ремиссии			СА-125 при рецидиве, Е/мл
время до рецидива, мес	число больных	значение маркера, Е/мл	
Локализованное опухолевое образование Local disease during recurrence			
0	7	53,9 (35,2—79,7)	53,9 (35,2—79,7)
1	4	52,7 (42,0—81,9)	97,3 (80,0—110,0)
2	4	61,6 (41,9—85,0)	153,7 (64,5—279,6)
3	1	37,0	57,3
4	2	36,5 (36,1;37,0)	191,8 (114,9;268,8)
5	2	43,9 (38,0;49,8)	208,1 (183,1;233,2)
6	4	50,2 (36,0—66,5)	130,5 (113,5—311,3)
8	1	54,0	95,4
0—8	25	51,5 (35,2—85,0)	114,2 (35,2—279,6)
Диссеминация и метастазы Dissemination and metastases during recurrence			
1	1	62,7	678,0
2	2	156,1 (122,0;190,3)	444,6 (352,0;537,2)
3	2	64,7 (50,0;79,5)	480,0 (419,0;540,0)
4	1	48,2	388,0
6	4	45,0 (36,0—59,1)	1291,0 (720,0—1750,0)
1—6	10	73,2 (36,0—190,3)	807,9 (352,0—1291,0)
time before recurrence, months	No. of patients	marker content, U/ml	CA-125 during recurrence, U/ml
CA-125 below 35 U/ml during clinical remission			

The marker had a value below the DC in 1 of 36 patients with recurrence only (see table 2). In the remaining patients it reached 357.4 U/ml on the average (35.2 to 1750.0 U/ml), i. e. was higher than the DC (35 U/ml). The rise in the CA-125 values during recurrence was observed already within the DC (see the figure).

Table 2 summarizes the serum CA-125 measurements with respect to recurrence onset.

These data demonstrate high informative value of the test: 'positive' (higher than the DC) concentration of the marker was detected in 35 of the 36 relapsing women. Therefore, the tumor recurrence could be diagnosed by CA-125 in 97% of the cases.

The marker measurements were varying considerably (table 3). Marker concentrations 60.0 to 80.0 U/ml correlated with a tumor node 2 to 2.5 cm in diameter, 230.0-280.0 U/ml to a local neoplasm 7 to 7.5 cm in size. In disseminated disease the serum CA-125 concentrations increased to 1500.0-1750.0 U/ml. Of interest is the fact that two patients had millet-like neoplasms during clinical remission as discovered by laparoscopy while their CA-125 levels were 35.2 and 35.9 U/ml. Thus, in our study the DC value correlated with the

**Диагностика СА-125 при наступлении рецидива.**

По оси абсцисс — время до диагностирования рецидива, мес; по оси ординат — значение маркера СА-125, Е/мл. ● — значение маркера в данный момент времени.

CA-125 diagnosis on recurrence onset

Numbers on the x axis demonstrate months till diagnosis of recurrence; numbers on the y axis show U/ml of CA-125 concentration. ●, present marker value.

(в среднем составляющий 2,9 Е/мл) наблюдался в течение более или менее длительного периода времени (от 4 до 60 мес в соответствии с длительностью ремиссии) у всех обследованных пациенток.

При появлении рецидива содержание СА-125 увеличивалось, и это, по нашим данным, четко прослеживалось уже в диапазоне так называемых нормальных концентраций (до 35 Е/мл). В ряде работ отмечались случаи диагностирования рецидива при сыровоточном уровне СА-125 в пределах нормы (т.е. при СА-125 меньше 35 Е/мл). Эти результаты рассматривались как ложноотрицательные. Их частота достигала 43,5% [7] и даже 60% [3], на основании чего было сделано заключение о недостаточной чувствительности маркера при опухолях малого или микроскопического размера. Однако, если принимать за норму у больных в ремиссии ноль, а не 35 Е/мл, значения маркера в пределах ДК, да еще и имеющие положительную динамику, являются не ложноотрицательными, а истинно положительными.

Концентрация СА-125, близкая 35 Е/мл, была той минимальной концентрацией маркера, при которой в нашем исследовании эндоскопически обнаруживалась опухолевая просовидная диссеминация. По этой причине концентрация СА-125, равная или близкая 35 Е/мл, не может приниматься за норму у больных, радикально оперированных по поводу рака яичников, в противоположность тому, как это показано для большинства здоровых доноров. Наши результаты показывают

presence of a tumor and by this reason could not be considered normal.

As seen (see table 3 and the figure) 80% of the patients (29/36) had CA-125 levels higher than the DC long time before diagnosis of recurrence. Therefore, in 80% of the cases the recurrence onset could be detected against the background of clinical remission by 'positive' contents of the marker at 1 to 6 or even at 8 months earlier. The subclinical recurrence detection is of great practical value especially in cases with rapid recurrence progression. Table 3 presents the CA-125 measurements separately for patients with local (A) and disseminated recurrent disease (B). In the first group the marker level demonstrated a graduate increase (about two-fold for 1 to 6 months) which in most cases was a reflection of tumor growth. In the second group, immediately on reaching the DC (35 U/ml) the CA-125 content jumped by an order of magnitude for a very short time which corresponded to a qualitatively new disease status, i.e. dissemination. Note that the CA-125 in this situation could not be considered normal because each third of the patients presented with CA-125 concentrations higher than 540 U/ml at every further examination (at 4 to 6 months or even earlier) which was evidence of advanced disease.

Our findings demonstrate that CA-125 assay allows both a rather accurate diagnosis and a reliable prognosis of recurrence. In our study CA-125 sensitivity in relation to the recurrence was 97% (35 of 36 patients). This

также, что, если у пациентки наблюдается повышение маркера до 35 Е/мл, не следует, принимая эту концентрацию за норму, назначать следующее контрольное обследование через 4—6 мес, поскольку предвидеть развитие опухолевого процесса не представляется возможным. В случае диссеминации через 4—6 мес будет иметь место уже распространенный, практически необратимый процесс, и вероятность этого составляет, по нашим данным, около 30% (у 10 из 29 пациенток).

Повышение уровня маркера на фоне ремиссии должно стать основанием для комплексного дополнительного обследования пациентки с целью выявления рецидива, своевременное лечение которого могло бы значительно повысить эффективность терапии.

Выводы

1. При истинной ремиссии (отсутствие опухоли) наблюдается стационарный, близкий к нулевой отметке уровень СА-125. Этот уровень является нормой для радикально оперированных больных.

2. При появлении рецидива заболевания содержание СА-125 в сыворотке крови повышается, что отчетливо проявляется уже в диапазоне так называемых нормальных концентраций (0—35 Е/мл).

3. Содержание СА-125 выше 35 Е/мл и его положительная динамика в пределах ДК могут отражать наличие рецидива за несколько месяцев до его клинического выявления, что требует более углубленного обследования больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адамян Л. В., Фалченко Н. Д., Алексеева М. Л. // Диагностическая значимость определений онкомаркеров — СА-125, СА-12-9 и РЭА в гинекологии: Метод. рекомендации. — М., 1994.
2. Вишукров В. Л., Нечаева И. Д., Юркова Л. Е. и др. // Опухоли яичников. — Иркутск, 1990. — С. 192—200.
3. Нечаева И. Д. // Опухоли яичников. — Л., 1987.
4. Стрелков Р. Б. Экспресс-метод статистической обработки экспериментальных и клинических данных. — М., 1986.
5. Ballesta A., Molina R. // Up dating on tumor markers in tissues and in biological fluids. — Torino, 1993. — P. 75—85.
6. Bast R. C., Boyer C. M., Olt G. J. et al. // Ovarian cancer. Biological and therapeutic challenges. — Huston, 1991. — P. 265—275.
7. Bates S. E., Schwartz M. K., Bast R. C. // Hematology. — 1992. — Vol. 1. — P. 168.
8. Brioschi P. A., Irion O., Bischoff P. et al. // Br. J. Obstet. Gynecol. — 1987. — N 94. — P. 196—201.
9. Fanning J., Piver M. S. // Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 77, N 2. — P. 278—280.
10. Jacobs J., Bast R. C. // Human reproduction. — 1989. — Vol. 4, N 1. — P. 1—12.
11. Krebs H. B., Goplerud D. R., Kilpatrick S. J. et al. // Obstet. Gynecol. — 1986. — N 67. — P. 473—477.
12. Landoni F., Arosio M., Amico P. D. et al. // Up dating on tumor markers in tissues and in biological fluids. — Torino, 1993. — P. 507—523.
13. Niloff J. M., Bast R. C., Schaetz L. M. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1985. — Vol. 151. — P. 981—986.
14. Sicorska H. M., Fuks A., Gold P. // Up dating on tumor markers in tissues and in biological fluids. — Torino, 1993. — P. 217—243.
15. Yabushita H., Masuda T., Oganwa A. et al. // Gynecol. Oncol. — 1988. — Vol. 29. — P. 66—75.

Поступила 01.04.96 / Submitted 01.04.96

observation is supported by data from [7, 9, 12] which report of a 90 to 100% sensitivity of the marker in the recurrence diagnosis. Many publications dealing with the role of CA-125 in the monitoring also report of detection of 'positive' marker levels long before (1 to 12 months) clinical recurrence [7, 8, 11, 13]. This may be accounted for by the recurrence of ovarian cancer presenting itself as many microscopic formations which are beyond the capacity of most modern methods (CT, ultrasound, laparoscopy). That is why tumor markers, i. e. products of tumor activity, are the first indicators of recurrent disease [5].

CA-125 level in complete remission in the absence of tumors must be close to zero. This coincides with findings of [15] as well as with results of [14] concerning carcinoembryonic antigen in patients undergoing radical surgery for rectal cancer. In our study this level (2.9 U/ml on the average) was observed for some time (4 to 60 months depending upon remission duration) in all the patients.

After recurrence onset CA-125 concentration was increasing already within so called normal limits (under 35 U/ml). Some publications reported of recurrence in patients with serum CA-125 content within the normal limits (i.e. under 35 U/ml). These results were considered false negative. Their rate reached 43.5% [7] and even 60% [3], and therefore the conclusion was made that the method was not sensitive enough to detect small or microscopic disease. However, if a zero CA-125 level is taken for normal in patients in remission rather than 35 U/ml, then the marker values between 0 and 35 u/ml and, more so, those demonstrating a tendency to increase should be considered true positive rather than false negative results.

CA-125 concentration close to 35 U/ml was a minimal marker concentration at which we detected by endoscopy disseminated disease in the form of millet-like formations. By this reason the CA-125 concentration equal or close to 35 U/ml cannot be considered normal in patients after radical surgery for ovarian cancer like in healthy donors. Our findings also suggest that if a patient demonstrates an increase in CA-125 upto 35 U/ml the next check examination should be performed at an interval shorter than 4-6 months, because disease course cannot be foreseen in this case. If this marker level is evidence of disease dissemination then in 4-6 months the disease advance will be irreversible which by our findings is in store for 30% (10 of 29) of such patients.

Increased marker concentration during remission should be considered a reason for additional complex examination of the patient to detect disease recurrence and to start treatment at proper time.

Conclusions.

1. True remission (the absence of the tumor) is evidenced by a stable, close to zero CA-125 level. This level is normal for patients after radical surgery.

2. Serum CA-125 increases in recurrence which may occur even at the marker levels within the so called normal limits (0 to 35 U/ml)

3. CA-125 content above 35 U/ml and continuous increase within the DC may be evidence of disease recurrence at several months before its clinical onset and is a reason for a more careful examination of the patient.