

Скрининг рака яичников: реальность и перспективы. Обзор литературы

Е. В. Герфанова, Л. А. Ашрафян, И. Б. Антонова, О. И. Алешикова, С. В. Ивашина

ФГБУ РНЦРР Минздрава России;
 Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Евгения Викторовна Герфанова evgeniyagerf@gmail.com

В обзорной статье представлены данные о современных методах скрининга и ранней диагностики первичного рака яичников (РЯ). Данный вопрос остается актуальным в связи с сохраняющейся тенденцией к росту показателей заболеваемости наряду с незначительным снижением смертности и 5-летней выживаемости, а также в связи с отсутствием четкой формулировки концепции патогенеза. Обсуждаются диагностическое значение опухолевых маркеров, их потенциал, преимущества и недостатки, в связи с которыми становится очевидной необходимость в их комбинации с лучевыми методами визуализации, в частности с трансвагинальной сонографией, как наиболее доступным, безопасным и многократно воспроизводимым методом, позволяющим наиболее точно определить характер процесса, его нозологическую принадлежность, а также провести необходимый динамический мониторинг в течение короткого времени. Более совершенные методы визуализации, такие как компьютерная или магнитно-резонансная томография, оказались слишком дорогими для широкого применения с учетом их ограниченной чувствительности и специфичности. Попытка рассмотреть производительность маркерного скрининга на основе СА-125 в группах, разделенных по патогенетическим и клиническим вариантам развития РЯ, также оказалась малоэффективной. В настоящее время ни один из представленных алгоритмов не может соответствовать критериям экономической эффективности даже в самых развитых странах. Ввиду вышесказанного рассматриваются возможные варианты повышения их производительности путем разработки надежных мультимаркерных панелей, использования ультразвукового цветового энергетического доплеровского картирования и т. д. Кроме того, обсуждаются целесообразность и перспективы применения соноэластометрии, масс-спектрометрии, IVDMIA-тестов, OVA dx-теста в рамках скрининговых программ. Приводятся данные последних исследований, посвященных непосредственному сравнению диагностических тестов. Отмечается важная роль генетического консультирования для лиц с высоким риском развития онкологического процесса. В случае выявления мутации генов BRCA1, BRCA2 в некоторых странах рекомендуется широкий спектр профилактических мероприятий: от регулярных «прицельных» профилактических осмотров до проведения профилактических овариоэктомий и мастэктомий. Увеличение выживаемости больных РЯ является главной целью всех научных изысканий.

Ключевые слова: рак яичников, новая концепция патогенеза, опухолевые маркеры, методы лучевой диагностики, соноэластометрия, генетическое консультирование, мультимаркерные диагностические тесты, трансвагинальная ультразвуковая сонография, ROMA, OVA1, OVA dx-тест

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-69-75

Screening for ovarian cancer: reality and prospects. Review of the literature

E. V. Gerfanova, L. A. Ashrafyan, I. B. Antonova, O. I. Aleshikova, S. V. Ivashina

Russian Roentgenology and Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia

A review article presents the modern methods of screening and early diagnosis of primary ovarian cancer (OC). This issue is still relevant in view of the continuing upward trend in incidence rate ratios along with a slight decrease in mortality and 5-year survival rate, as well as the lack of clear definition of the concept of pathogenesis. The diagnostic value of tumor markers and their potential, advantages and disadvantages are discussed. In light of this the need becomes evident for combination of tumor markers with radiological method of imaging, such as transvaginal sonography as the most affordable, safe and multi-reproducible method enabling to most accurately determine the nature of the process, its nosology belonging, as well as to carry out the required dynamic monitoring within a short time. More advanced imaging techniques such as computer tomography or magnetic resonance imaging proved too expensive for widespread use in view of their limited sensitivity and specificity. Attempt to assess the performance of marker screening on the base of CA-125 in groups, divided by clinical and pathogenic way of OC development also proved to be ineffective. Currently, none of the presented algorithms can meet the criteria of economic efficiency, even in the most developed countries. In view of the above, possible options to enhance their performance by developing reliable multimarker panels, the use of ultrasound color power doppler mapping, and others are considered. In addition, the feasibility and application prospects of ultrasound elastometry, mass-spectrometry, IVDMIA tests, OVA dx-test as part of screening programs are discussed. The data of recent studies on the direct comparison of diagnostic tests is given. The importance of genetic counseling for persons at high risk of cancer development process is noted. In case of mutation detection in the BRCA1, BRCA2 genes, in some countries a wide range of preventive activities is recommended: from regular «targeted» preventive examinations to the prophylactic oophorectomy and mastectomy. Increased survival rate of patients with OC is the main aim of all scientific research.

Key words: ovarian cancer, a new concept of pathogenesis, tumor markers, radiological techniques, ultrasound elastometry, genetic counseling, multimarker diagnostic tests, ultrasound transvaginal sonography, ROMA, OVA1, OVA dx-test

Несмотря на затраченные усилия самых прогрессивных научных умов своего времени, рак яичников (РЯ) по-прежнему остается сложнейшей задачей для онкологов всего мира. Для ее решения необходимо ответить на ряд вопросов, касающихся в первую очередь вариантов, возможности и целесообразности организации скрининга среди населения, эффективности проводимой терапии и тщательного мониторинга рецидивов заболевания.

За последнее десятилетие практически во всех странах отмечается тенденция к росту показателей заболеваемости наряду с незначительным снижением смертности и 5-летней выживаемости, что, несомненно, определено неблагоприятным направлением демографических процессов, обусловленных старением населения [1–5]. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC), при сохраняющейся тенденции к 2030 г. заболеваемость и смертность в России в абсолютных числах составят 13898 и 8624 случая соответственно [3]. Сегодня имеется то необходимое временное окно, ряд инструментов и методов для потенциального воздействия на снижение этих показателей.

Ссылаясь на один из тезисов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), являющихся постулатами онкологии, ранняя диагностика рака спасает жизнь, надо отдать ему должное и в отношении РЯ. Стохастическая модель, разработанная на основе ежегодного скрининга, показала, что изменение постановки диагноза заболевания с поздней (III стадия) на раннюю (I стадия) стадию даст увеличение продолжительности жизни до 3,4 года для каждого пациента [6], а показатель 5-летней выживаемости при адекватном лечении составит более 90 % против 15–20 % при III стадии [6, 7]. Поэтому скрининговые методики, нацеленные на выявление РЯ на ранних стадиях, имеют столь большое значение.

До сих пор не существует общепринятого золотого стандарта неинвазивной ранней диагностики, позволяющего идентифицировать злокачественные новообразования яичников на этапе пограничных опухолей и ранних стадий малигнизации. Это связано с рядом причин, в основе которых лежит отсутствие четко обоснованного представления об этиологии и патогенезе РЯ. Учитывая эти пробелы в научных знаниях, ряд требований к эффективному скринингу (ВОЗ) выполняется с поправками и условностями: так, скрининг должен сосредоточиться на раннем обнаружении инвазивного рака (ввиду отсутствия достаточных знаний

о предшествующем поражении (предраке)); необходимо учесть возможный кратчайший временной интервал перехода от I к III стадии (не известно, есть ли эволюционное развитие от ранней к поздней стадии или же заболевание изначально возникает как диффузный процесс в брюшной полости); и наконец, идентифицировать и использовать метод диагностики, позволяющий определить раковую опухоль на столь ранней стадии, чтобы изменить прогноз для пациента (с чувствительностью не менее 75 % и специфичностью более 99,6 % до достижения положительной прогностической ценности 10 %, обозначающей на каждые 10 операций один случай обнаружения рака) [8–11].

Существующие методы диагностики РЯ, утвержденные Обществом онкологов-гинекологов (Society of Gynecologic Oncology – SGO) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG), включают клинический осмотр с подробным сбором анамнеза и оценкой симптомов, лучевые методы визуализации (трансвагинальный ультразвук, ультразвуковую доплерографию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ)), генетическое консультирование женщин с высоким риском развития заболевания и определение биомаркеров различными методами, основанными как на определении экспрессии белков, так и на определении изменений генов [9, 12–15].

В настоящее время общепризнанным мировым протоколом для скрининга РЯ является комбинация онкомаркера СА-125 и трансвагинального ультразвука в случае его повышения [16, 17].

Повышенный уровень СА-125 наиболее часто связан с серьезными опухолями, которые являются наиболее агрессивным гистологическим типом рака [9, 18]. Диагностическая чувствительность СА-125 для РЯ серьезного типа варьирует от 42 % (I–II стадии) до практически 100 % (IV стадия) [19]. Продолжающееся более 30 лет (с момента открытия) исследование СА-125 выявило ряд ограничений для его применения. Несмотря на то, что СА-125 часто повышен при распространенных стадиях РЯ, онкомаркер повышается менее чем в 50 % случаев при I стадии заболевания и часто остается в норме при муцинозных (32 %), эндометриоидных (30–60 %) и светлоклеточных (40 %) аденокарциномах [20, 21]. Кроме того, ряд других доброкачественных и злокачественных заболеваний, I триместр беременности, менструация, раса/этниче-

ская принадлежность, возраст, гистерэктомия, курение и ожирение могут приводить к повышенным значениям СА-125 [20, 22–24]. Поэтому определение концентрации СА-125 целесообразнее проводить среди женщин в менопаузе, а также в репродуктивном возрасте у лиц с высоким риском развития РЯ (мутация генов *BRCA1*, *BRCA2*, женщины, подвергшиеся гиперстимуляции яичников, нерожавшие женщины) [9, 15, 20].

Существуют методики определения СА-125 в динамике: алгоритмы ROC (Risk Ovarian Cancer) и PEB (Parametric Empirical Bayes). Так, ROC-алгоритм основан на определении индивидуального исходного базового уровня онкомаркера и в случае его повышения в геометрической прогрессии позволяет с высокой вероятностью идентифицировать заболевание на доклиническом этапе или ранней стадии, чувствительность метода составила 86 % (при стандартном однократном измерении СА-125 – 62 %), специфичность – 98 %. Этот алгоритм имеет достаточно высокую прогностическую ценность – 19 % и продолжает исследоваться в когортах пациенток с различными параметрами [25]. PEB-алгоритм, основанный на теореме Байеса, использует для вычисления индивидуального риска все предшествующие скрининговые измерения биомаркера, присваивая субъекту его нижнее пороговое значение и используя эти данные для обнаружения патологического повышения. Результаты PEB- и ROC-алгоритмов превосходят показатели чувствительности и специфичности СА-125 при однократном измерении.

Попытка рассмотреть производительность маркерного скрининга на основе СА-125 в группах женщин, разделенных по патогенетическим и клиническим вариантам развития РЯ (с локализованными и диссеминированными (системными) формами), показала его малоэффективность и несоответствие критериям, отработанным для скрининга, не изменив исходную точку зрения. Так, в группе с локальными формами для стадии IA чувствительность составила 58,3 %, а в группе с системным вариантом развития – 94,8 %, однако следует уточнить, что столь высокая информативность соответствовала III стадии заболевания, что никак не соответствует пониманию скринингового теста [26].

Учитывая вышесказанное, становится очевидной необходимость комбинации скрининга с лучевым методом визуализации, в частности с трансвагинальной сонографией, как наиболее доступным, широко распространенным, безопасным и многократно воспроизводимым методом, позволяющим наиболее точно определить характер процесса, его нозологическую принадлежность, а также провести необходимый динамический мониторинг в течение короткого времени, что имеет большое значение при выборе последу-

ющей рациональной тактики ведения больных [26–28].

Для того чтобы провести количественную оценку риска малигнизации на основе ультразвукового исследования уровня СА-125 и менопаузального статуса, I. Jacobs et al. разработали алгоритм RMI (Risk of Malignancy Index – индекс риска малигнизации) [29]. Он представляет собой множество между цифровыми значениями онкомаркера и вышеуказанных показателей, выраженных в условных баллах. Индекс более 190 позволяет диагностировать РЯ с чувствительностью метода 85,4 %, специфичностью 98 % [30]. Тем не менее RMI скорее служит для констатации необходимости хирургического лечения, чем для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественным образованием и РЯ, и разделения пациенток на группы с низким и высоким риском малигнизации [31].

Опираясь на заключительные данные крупнейших рандомизированных исследований: PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary), проведенного в США (завершено в 2006 г., данные будут анализироваться до 2015 г.) с участием 78 216 женщин в возрасте от 55 до 74 лет, и UKCTOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening), проведенного в Великобритании, с участием 202 638 женщин в постменопаузе (завершено в 2011 г., данные будут накапливаться до 2018 г.), целью которых было определить, улучшает ли скрининг РЯ выживаемость, можно сделать вывод об острой необходимости в разработке биомаркеров, способных дополнить СА-125 для достижения необходимого уровня диагностики, ибо доля первичного инвазивного РЯ и рака маточных труб, диагностированных на I и II стадиях заболевания в исследовании UKCTOCS, составила 48 % по сравнению с показателем контрольной группы больных – 26 % [32] и с 22 % при скрининге PLCO [33]. Кроме того, команда проекта PLCO пришла к более удручающим выводам о том, что скрининговый подход, включающий СА-125 и трансвагинальный ультразвук, не уменьшает специфическую смертность по сравнению с контрольной группой, а приводит к увеличению инвазивных медицинских вмешательств и связанных с ними осложнений [34]. Очевидная разница в диагностическом соотношении заболевания на ранних стадиях между исследованиями PLCO и UKCTOCS, возможно, объясняется тем, что в каждом сомнительном случае в исследовании PLCO наблюдение продолжали лечащие врачи, а в исследовании UKCTOCS большинство сомнительных случаев было проконсультировано у онкогинекологов [35].

Таким образом, данный скрининг не считается эффективным и не может удовлетворять экономическим критериям профилактических мероприятий даже в самых развитых странах [36]. В результате в настоящее

время этот скрининг не рекомендуется в общей популяции женщин [8, 19, 37–39].

Трансвагинальный ультразвук оказался полезным в качестве диагностического инструмента второго этапа, однако его применение в качестве первой линии скрининга остается под вопросом, так как в этом случае он продемонстрировал низкий показатель прогностической ценности (3–5 %) и клинически недостаточный уровень чувствительности (75 %) [40].

Достигнуть увеличения чувствительности ультразвукового метода в рамках первичной диагностики РЯ возможно при использовании цветового энергетического доплеровского картирования, оценивающего качественные и количественные характеристики кровеносных сосудов яичникового новообразования и идентифицирующего специфические критерии начального опухолевого процесса [6, 26]. Кроме того, накопление опыта по применению эластометрии в гинекологии для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей яичников позволит более четко определить вероятную перспективу внедрения указанной ультразвуковой методики для массовых клинических исследований [41]. Принимая во внимание невозможность выполнения эластометрии, приблизительно в 30 % случаев у пациенток со злокачественными образованиями яичников целесообразно использовать данный способ не избирательно, а в качестве дополнительной методики на заключительном этапе комплексного ультразвукового исследования с обязательным учетом данных В-режима, доплерографии, 3D-ангиографии [41].

Более совершенные методы визуализации, такие как КТ или МРТ, оказались слишком дорогими для широкого применения с учетом их ограниченных чувствительности и специфичности. ПЭТ/КТ оказалась полезной при оценке новообразований малого таза [42] (чувствительность/специфичность – 100%/92,5%; $n = 97$) и для мониторинга при рецидивах РЯ (чувствительность/специфичность – 87,5%/89,7%; $n = 56$) [28], однако высокая стоимость этого метода также ограничивает его рутинное использование [9].

Таким образом, в настоящий момент весь спектр исследований отчетливо демонстрирует, что ни один из методов и идентифицированных биомаркеров в индивидуальном порядке, включая СА-125, не может обеспечить достаточную чувствительность и высокую специфичность для диагностики раннего РЯ, включая масс-спектрометрию.

Масс-спектрометрический профиль при РЯ в настоящее время не рассматривается в качестве скринингового теста (специфичность 73 %), но может быть использован в качестве дополнительного диагностического теста (например, при неясном генезе асцита) [26].

Поэтому основная часть научных усилий в настоящее время сосредоточена на разработке надежных мультимаркерных алгоритмов, объединяющих информативные биомаркеры, дополняющие СА-125 [9, 43].

Специально для тестов такого типа Управлением контроля качества продуктов и лекарственных средств США (FDA) был создан групповой классификатор IVDMA (*in vitro* Diagnostic Multivariate Index Assays) [43]. Одним из первых, одобренных в сентябре 2009 г. IVDMA-тестов, основанных на одновременном анализе нескольких белков, стал тест под торговой маркой OVA1, разработанный Vermillion [9, 43, 44].

В тесте используется комбинация из 5 биомаркеров (СА-125, преальбумин, который также известен как транстретин, аполипопротеин А-1, β 2-микроглобулин, трансферрин), идентифицированных из сыворотки крови методом SELDI и измеряемых путем иммунохимии. Тест в настоящее время утвержден для использования только в качестве дополнения к клиническому осмотру и методам лучевой диагностики у женщин старше 18 лет, уже подготовленных к оперативному лечению, а оценка риска производится по шкале от 0 до 10 [45]. Для женщин в пременопаузальном возрасте уровень пороговой отсечки с высокой вероятностью злокачественного новообразования составляет 5,0; а для женщин в постменопаузе – 4,4.

В ряде исследований [46, 47] эффективность теста оценивалась как при индивидуальном применении, так и в совокупности с клиническим осмотром, а также в сравнении с онкомаркером СА-125 в тех же вариациях.

Результаты оказались неоднозначными. Так, в ACOG, заменив СА-125 на мультимаркерную панель OVA1, при обследовании пациентов получили следующие показатели: чувствительность/специфичность – 94%/35%; когда тест включили в профилактический осмотр, чувствительность и специфичность составили 96% и 35% соответственно. При сравнении теста OVA1 непосредственно с СА-125 наблюдалось уменьшение уровня специфичности и положительной прогностической ценности [46, 47]. Похожие и не столь радужные результаты были получены исследователями с использованием образцов сывороток крови, полученных в результате крупномасштабного исследования PLCO, что указывает на его возможное ограничение в применении [48].

Данные исследований, посвященных непосредственному сравнению OVA1 и еще одной IVDMA-панели – ROMA, одобренной FDA уже в 2011 г., еще не представлены научной общественности, хотя некоторые имеющиеся клинические результаты позволяют предположить преимущество ROMA, которое может быть связано с включением маркера HE-4, показавшего обнадеживающие результаты при индивидуальном применении.

ROMA основан на комбинации хорошо известного онкомаркера СА-125 и HE-4, являющегося секреторным гликопротеином, который имеет большой потенциал в качестве диагностического биомаркера РЯ, он был одобрен FDA в индивидуальном порядке еще в 2008 г. для послеоперационного мониторинга рецидивирования или прогрессирования заболевания у пациентов с эпителиальным РЯ [49].

Было показано, что HE-4 секретируется в кровь и его повышенные уровни обнаруживаются у 67 % больных РЯ и у значительного числа пациенток с раком эндометрия, тогда как у здоровых лиц и женщин с доброкачественными опухолями лишь в 4 % [50]. Также не было отмечено повышения уровней HE-4 при эндометриозе и поликистозе яичников [35, 51]. Уровни HE-4 были повышены более чем в 50 % случаев РЯ, не экспрессирующего СА-125 [9, 50]. Сверхэкспрессия HE-4 наблюдалась в большинстве образцов серозного и эндометриоидного РЯ, в половине случаев светлоклеточного РЯ и практически не обнаруживалась при муцинозном РЯ [50]. При дальнейшем изучении установлено, что уровень HE-4 имеет наибольшую чувствительность на ранних стадиях РЯ [43, 50].

Диагностический потенциал комбинации СА-125/HE-4 с учетом менопаузального статуса женщины впервые был признан R.G. Moor et al., а также предложена модель подсчета степени вероятности РЯ. По данным ряда научных работ, ROMA показал себя особенно хорошо у подгруппы пременопаузальных пациенток, достигнув чувствительности 100 % и специфичности 74 %, общая же чувствительность составила 93,8 %, специфичность осталась на том же уровне — 74 %.

Однако последние оценки ROMA и HE-4 дали неоднозначные результаты. Группы исследователей сделали выводы как о превосходстве диагностических возможностей в случае комбинации маркеров [52, 53], так и о том, что добавление HE-4 или использование ROMA не улучшают скрининг на основе СА-125 [54]. Такие диаметрально противоположные выводы можно объяснить различиями в исследуемых группах (соотношением муцинозных, пограничных метастатических опухолей и т.д.), что еще раз подчеркивает необходимость дальнейшего поиска биомаркеров, которые помогут сделать скрининговый тест более надежным.

Новейшим передовым скрининговым тестом обещает стать OVA dx-тест (ovarian cancer diagnostic test), разработанный компаниями Arrayit Corporation и Avant Diagnostics. Он основан на применении микрочипов, которые позволяют измерять активизацию иммунной системы организма в ответ на развитие опухолевых изменений в клетках яичников, позволяя анализировать около 100 протеомных биомаркеров. Для разработанного анализа возможно использование как обычной сыворотки крови, так и нескольких капель крови, нанесенных на поверхность специальной карты и вы-

сушенных в течение 10 мин при комнатной температуре. Такие карты можно отправлять по почте в специальную лабораторию, где с помощью метода линейной хроматографии возможно отделить биомаркеры в образцах пациентов от эритроцитов менее чем за 1 мин. Микрочипы промывают, сканируют, выводя цифровые данные для каждого образца сыворотки крови, далее они анализируются в специализированной компьютерной программе, которая в итоге генерирует результат. Производители заявляют о проведенных исследованиях, подтверждающих высокую чувствительность (не менее 79,7 %) и специфичность (100 %) для всех типов и стадий РЯ. Для стадии IA чувствительность должна составить около 80 %. После утверждения FDA скрининговый тест будет предлагаться в качестве скрининга как в общей популяции, так и женщинам с высоким риском развития РЯ [55].

Касаясь современных методов скрининга, необходимо упомянуть генетический анализ для женщин с высоким наследственным риском развития РЯ. Геминальные мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* обуславливают предрасположенность к раку молочной железы и РЯ практически в 80–90 % случаев. Кроме того, определена группа мутаций гена-супрессора *p53*, которому отводится важная роль в регуляции клеточного апоптоза. Мутация гена *p53* регистрируется практически во всех видах опухолей. Также распространенной наследственной формой рака является так называемый синдром Lynch II (сочетание РЯ с коллатеральным раком): ряд мутаций генов, которые в норме исправляют поломки ДНК, — *hMLH1* и *hMLH2*. Вместе с тем канцерогенез является результатом взаимодействия генов, в котором онкогенам и генам-супрессорам отводится главная роль [30]. В случае выявления мутации вышеуказанных генов в ряде стран рекомендуется широкий спектр профилактических мероприятий от регулярных «прицельных» профилактических осмотров до проведения профилактических овариоэктомии и мастэктомии.

Заключение

Учитывая множество представленных сегодня материалов и методов для скрининга и ранней диагностики РЯ, создается ложное представление о достижении значимого результата. Тем не менее такое многообразие скорее говорит об обратном — отсутствии в настоящий момент эффективного и экономически оправданного скрининга, позволяющего достичь главного — снижения смертности. Перспективными представляются исследования в области разработки мультибиомаркерных панелей, молекулярно-генетической диагностики, кроме того, вполне возможно, что четкая единая концепция этиопатогенеза заболевания, позволяющая сложить в одну картину все имеющиеся факты, позволит найти относительно простой и недорогостоящий метод, являющийся, на первый взгляд, очевидным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. С. 12, 16, 19, 136, 143. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Caprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. Pp. 12, 16, 19, 136, 143. (In Russ.).]
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2014. С. 15, 158. [Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignancies in Russia and the CIS countries in 2012. Moscow: N.N. Blokhin RCRC, 2014. Pp. 15, 158. (In Russ.).]
3. <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
4. Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132(5):1133–45.
5. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86.
6. Baker T.R., Piver M.S. Etiology, biology, and epidemiology of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol* 1994;10(4):242–8.
7. Holschneider C.H., Berek J.S. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19(1):3–10.
8. Сухих Г.Т., Солодкий В.А., Ашрафян Л.А., Рожкова Н.И. Скрининг и ранняя диагностика гинекологического рака. М.: Молодая гвардия, 2011. С. 119–32. [Sukhikh G.T., Solodsky V.A., Ashrafyan L.A., Rozhkova N.I. Screening and early diagnosis of gynecologic cancer. Moscow: Molodaya Gvardiya, 2011. Pp. 119–32. (In Russ.).]
9. Advances in diagnosis and management of ovarian cancer. S.A. Farghaly (ed.). N.Y., 2014. Pp. 33–58.
10. Ашрафян Л.А. Спорадический рак яичников: вероятная модель патогенеза. Журнал акушерства и женских болезней 2012;61(4):3–11. [Ashrafyan L.A. Sporadic ovarian cancer: the probable model of pathogenesis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* = *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2012;61(4):3–11. (In Russ.).]
11. Жордания К.И., Паяниди А.Г., Калиничева Е.В. Два пути развития серозного рака яичников. Онкогинекология 2014;3:42–8. [Zhordania K.I., Payanidi A.G., Kalinicheva E.V. Two ways of development of serous ovarian cancer. *Onkoginekologiya* = *Oncogynecology* 2014;3:42–8. (In Russ.).]
12. Kinkel K., Hricak H., Lu Y. et al. US characterization of ovarian masses: a meta-analysis. *Radiology* 2000;217(3):803–11.
13. Fishman D.A., Cohen L., Blank S.V. et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(4):1214–21.
14. Committee on Gynecologic Practice. The American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians Committee Opinion № 477. March 2011 (Replaces No. 280, December 2002).
15. <https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/ACOG-SGO-Committee-Opinion-Role-of-OB-Gyn-2011.pdf>.
16. Gold P., Freedman S.O. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965;121:439–62.
17. Bast R.C. Jr., Feeney M., Lazarus H. et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68(5):1331–7.
18. Tseng P.C., Sprance H.E., Carcangiu M.L. et al. CA-125, NB/70K, and lipid-associated sialic acid in monitoring uterine papillary serous carcinoma. *Obstet Gynecol* 1989;74(3 Pt 1):384–7.
19. Онкология: национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с. [Oncology: national guidelines. Ed. by V.I. Chissov, M.I. Davydov. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. p. 1072. (In Russ.).]
20. Никогосян С.О., Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М., Кузнецов В.В. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников. Онкогинекология 2014;3:49–54. [Nikoghosian S.O., Kadagidze Z.G., Shelepova V.M., Kuznetsov V.V. Modern methods of immunological diagnosis of malignant ovarian tumors. *Onkoginekologiya* = *Oncogynecology* 2014;3:49–54. (In Russ.).]
21. Barbati A., Lauro V., Orlacchio A., Cosmi E.V. Immunoblotting characterization of CA 125 in biological fluids: difference between pregnancy and cancer CA 125 origin. *Anticancer Res* 1996;16(6B):3621–4.
22. Neesham D. Ovarian cancer screening. *Aust Fam Physician* 2007;36(3):126–8.
23. Clarke-Pearson D.L. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009;361(2):170–7.
24. Johnson C.C., Kessel B., Riley T.L. et al. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Gynecol Oncol* 2008;110(3):383–9.
25. Skates S.J., Menon U., MacDonald N. et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2003;21(10 Suppl):206s–10s.
26. Люстик А.В. Ультразвуковые и молекулярно-биологические критерии ранней диагностики рака яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Lyustik A.V. Ultrasound and molecular-biological criteria of early diagnosis of ovarian cancer. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2012. (In Russ.).]
27. Озерская Н.А., Агеева М.И. Ультразвуковая диагностика опухолей яичников. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2005;4:127. [Ozerskaya N.A., Ageeva M.I. Ultrasound diagnosis of ovarian tumors. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* = *Ultrasound and functional diagnostics* 2005;4:127. (In Russ.).]
28. Когай С.В. Возможности сонографии, позитронно-эмиссионной томографии и серологического метода исследования в диагностике рецидивов рака яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М.: 2013. С. 116–7. [Kogay S.V. Opportunities of sonography, positron-emissive tomography and serological method of studies in the diagnosis of ovarian cancer recurrence. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2013. Pp. 116–7. (In Russ.).]
29. Jacobs I., Oram D., Fairbanks J. et al. A risk of malignancy index incorporating CA-125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(10):922–9.
30. Козаченко В.П. Клиническая онкология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 376 с. [Kozachenko V.P. Clinical Oncology. Guidelines for doctors. Moscow: Meditsina, 2005. 376 p. (In Russ.).]
31. <http://gyn-endo.ru/wp-content/uploads/2012/08/info20.pdf>.
32. Zhang B., Berek J.S., Kohler C. et al. Proteomics and biomarkers for ovarian cancer diagnosis. *Ann Clin Lab Sci* 2010;40(3):218–25.
33. Makridakis M., Vlahou A. Secretome proteomics for discovery of cancer biomarkers. *J Proteomics* 2010;73(12):2291–305.
34. Buys S.S., Partridge E., Black A. et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305(22):2295–303.
35. Koprowski H., Herlyn M., Steplewski Z., Sears H.F. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* 1981;212(4490):53–5.
36. Hussein N. Status of tumor markers in epithelial ovarian cancer has there been

- any progress? A review. *Gynecol Oncol* 2011;120(1):152–7.
37. <http://www.aafp.org/afp/2005/0215/p759.html>.
38. ACOG committee opinion. Role of loop electrosurgical excision procedure in the evaluation of abnormal Pap test results. Number 195, November 1997. Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61(2):203–4.
39. Brown D.L., Andreotti R.F., Lee S.I. et al. ACR appropriateness criteria[®] ovarian cancer screening. *Ultrasound Q* 2010;26(4):219–23.
40. Menon U., Gentry-Maharaj A., Hallett R. et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10(4):327–40.
41. Ашрафян Л.А., Ивашина С.И., Когай Н.В. и др. Возможности соноэластометрии для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2012;2:55–8. [Ashrafyan L.A., Ivashina S.I., Kogay N.V. et al. Opportunities of ultrasound elastometry for the differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors. *Opuholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy = Tumors of the female reproductive system* 2012;2:55–8. (In Russ.)].
42. Risum S., Høgdall C., Loft A. et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer – a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;105(1):145–9.
43. Полев Д., Баранова А. Диагностические биомаркеры в онкогинекологии: критический взгляд. *Онкогинекология* 2012;4:4–12. [Polev D., Baranova A. Diagnostic biomarkers in gynecological oncology: a critical look. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2012;4:4–12. (In Russ.)].
44. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm182057.htm>.
45. Zhang Z., Chan D.W. The road from discovery to clinical diagnostics: lessons learned from the first FDA-cleared in vitro diagnostic multivariate index assay of proteomic biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(12):2995–9.
46. Ware Miller R., Smith A., DeSimone C.P. et al. Performance of the American College of Obstetricians and Gynecologists' ovarian tumor referral guidelines with a multivariate index assay. *Obstet Gynecol* 2011;117(6):1298–306.
47. Ueland F.R., Desimone C.P., Seamon L.G. et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2011;117(6):1289–97.
48. Cramer D.W., Bast R.C. Jr., Berg C.D. et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(3):365–74.
49. Drapkin R., von Horsten H.H., Lin Y. et al. Human epididymis protein4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65(6):2162–9.
50. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Опухолеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы. *Практическая онкология* 2010;11(2):110–9. [Sergeeva N.S., Marshutina N.V. Tumor associated markers in screening programs aimed at active detection of ovarian cancer: reality, problems and prospects. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2010;11(2):110–9. (In Russ.)].
51. Obiezu C.V., Scorilas A., Katsaros D. et al. Higher human kallikrein gene 4 (KLK4) expression indicates poor prognosis of ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2001;7(8):2380–6.
52. Huhtinen K., Suvitie P., Hiissa J. et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100(8):1315–9.
53. Holcomb K., Vucetic Z., Miller M.C., Knapp R.C. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(4):358.e1–6.
54. Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):40–6.
55. http://www.arrayit.com/Microarray_Diagnostics/OvaDx_Ovarian_Cancer_Test/ovadx_ovarian_cancer_test.html.