

Ранняя диагностика и скрининг рака яичников

А.Р. Савинова^{1*}, И.Г. Гатауллин²

¹Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии последипломого образования, г. Казань, Россия

Реферат

Рак яичников — шестое по распространённости онкологическое заболевание у женщин. Общая 5-летняя выживаемость при раке яичников составляет примерно 40% в связи с тем, что большинство случаев диагностируют на поздних стадиях. Выявление рака яичников на максимально ранних стадиях — приоритетная задача здравоохранения. В статье проведён обзор существующих научных данных относительно раннего выявления и скрининга рака яичников, на основании анализа публикаций в международных электронных базах данных. Для выявления заболеваний на самих ранних стадиях наиболее эффективны скрининговые стратегии, но в настоящий момент не существует единого инструментального метода обследования, который можно рекомендовать в качестве скринингового обследования для выявления рака яичников на ранней стадии. В связи с этим большинство исследователей переключились на область биомаркёров и их комбинаций. В настоящий момент предложено более 200 онкомаркёров, которые с различной интенсивностью вырабатываются при раке яичников, но из них на клиническом опыте апробированы всего два маркёра — СА-125 и HE4. В статье освещена роль новых онкомаркёров, мультимаркёрных панелей, продольных алгоритмов в ранней диагностике рака яичников. Большая часть исследований относительно ранней диагностики рака яичников направлена на поиск новых биомаркёров либо на разработку мультимодальных алгоритмов с включением как онкомаркёров, свободной дезоксирибонуклеиновой кислоты, так и ультразвукового исследования органов малого таза. Однако до сих пор отсутствуют убедительные данные о сокращении смертности на основании рандомизированных контролируемых исследований, что останавливает врачей от включения той или иной стратегии по ранней диагностике рака яичников в национальные протоколы и/или рекомендации в качестве скринингового обследования.

Ключевые слова: обзор, рак яичников, ранняя диагностика, скрининг рака яичников, онкомаркёры рака яичников.

Для цитирования: Савинова А.Р., Гатауллин И.Г. Ранняя диагностика и скрининг рака яичников. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):476–483. DOI: 10.17816/KMJ2022-476.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-476

Early diagnostics and screening for ovarian cancer

A.R. Savinova^{1*}, I.G. Gataullin²

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy, a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Kazan, Russia

Abstract

Ovarian cancer is the sixth most common cancer in women. The overall 5-year survival rate for ovarian cancer is approximately 40% due to the fact that most cases are diagnosed at late stages. Detection of ovarian cancer at the earliest possible stages is a public health priority. The article provides a review of existing scientific data regarding the early detection and screening of ovarian cancer, based on an analysis of publications in international electronic databases. Screening strategies are most effective for detecting diseases in their early stages, but at the moment

*Для переписки: aigulkazan@mail.ru

Поступила 01.12.2021; принята в печать 27.12.2021;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: aigulkazan@mail.ru

Submitted 01.12.2021; accepted 27.12.2021;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

there is no standard instrumental method that could be recommended as a screening examination for detecting ovarian cancer at an early stage. In this regard, most researchers have switched to the field of biomarkers and their combinations. Currently, more than 200 tumor markers, which are produced with varying intensity in ovarian cancer, have been proposed, but only two of them, CA-125 and HE4, have been tested in clinical experience. The article highlights the role of new tumor markers, multimarker panels, longitudinal algorithms in the early diagnosis of ovarian cancer. Most of the studies on the early diagnosis of ovarian cancer is aimed at searching for new biomarkers or developing multimodal algorithms that include both tumor markers, free deoxyribonucleic acid, and ultrasound of the pelvic organs. However, there are still no convincing data on mortality reduction based on randomized controlled trials, which stops doctors from including one or another strategy for the early diagnosis of ovarian cancer in national protocols and/or recommendations as a screening examination.

Keywords: review, ovarian cancer, early diagnostics, ovarian cancer screening, ovarian cancer tumor markers.

For citation: Savinova AR, Gataullin IG. Early diagnostics and screening for ovarian cancer. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):476–483. DOI: 10.17816/KMJ2022-476.

Введение

Рак яичников — шестое по распространённости онкологическое заболевание у женщин. Ежегодно в мире регистрируют 152 000 смертей по причине рака яичников [1].

Общая 5-летняя выживаемость при раке яичников составляет ~40% в связи с тем, что большинство случаев диагностируют на поздних стадиях. Так, при III и IV стадиях рака яичников 5-летняя выживаемость составляет всего 3–19%, в то время как при I и II стадиях — 40–90% [2]. Следовательно, выявление рака яичников на максимально ранних стадиях — приоритетная задача здравоохранения [3].

Для диагностики рака яичников в клинической практике рутинно применяют два теста: определение сывороточных уровней ракового антигена-125 (CA-125) и трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ), однако специфичность и чувствительность обоих тестов не очень высоки с клинической точки зрения. К примеру, уровни CA-125 повышаются не только при раке яичников, но и при доброкачественных заболеваниях, таких как эндометриоз и кистозные образования яичников [4, 5]. Что касается УЗИ, то эффективность данного исследования зависит от опыта исследователя [6], индекса массы тела пациенток, перенесённых заболеваний и т.д. [7].

HE4 (HE4/WFDC2) — ещё один онкомаркер, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA — от англ. Food and Drug Administration) для дифференциальной диагностики рака яичников, однако и данный онкомаркер имеет серьёзные ограничения в выявлении ранних и бессимптомных форм рака яичников [8].

Некоторые исследователи утверждают, что применение онкомаркеров в совокупности, то есть так называемых «мультимаркерных

тестов», в значительной степени улучшает диагностические возможности по сравнению с их применением по отдельности [9]. Таким образом, с учётом недостатков современных алгоритмов диагностики рака яичников существует острая необходимость поиска новых диагностических подходов и онкомаркеров.

Цель настоящей статьи — обзор существующих научных данных относительно раннего выявления и скрининга рака яичников на основании анализа англоязычных публикаций в электронных базах данных Google Scholar и Pubmed.

Нами был проведён поиск по заранее определённым ключевым словам и их сочетаниям: ovarian neoplasm (новообразование яичников), ovarian cancer (рак яичников), ovarian malignancy (злокачественная опухоль яичников), ovarian biomarkers (онкомаркеры при раке яичников), early diagnostics (ранняя диагностика), screening (скрининг). Критериями включения служили рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования, а также обзорные статьи, посвящённые ранней диагностике рака яичников.

Окончательный поиск литературы был проведён в июле 2021 г., после чего авторы поступили к анализу и систематизации полученных данных.

Скрининг рака яичников

Согласно определению скрининговых обследований, сформулированному Вилсоном и Джангнером ещё в 1968 г., «скрининг-обследование направлено на снижение смертности путём выявления и лечения ранее не выявленного заболевания, при этом не нанося повреждений здоровым индивидуумам» [10].

Для того чтобы диагностический тест считать подходящим в качестве скринингового теста, и к нему, и к заболеванию, для которого

данный тест подходит, выдвигают определённые требования.

К примеру, данное заболевание должно быть актуальной проблемой здравоохранения, то есть сопровождаться значительной заболеваемостью и смертностью. Более того, для заболевания должно существовать общедоступное лечение с потенциальным излечением, если заболевание выявлено на ранней (доклинической) фазе [11].

Для того чтобы диагностический тест пошёл в качестве скринингового инструмента, он должен обладать высокими диагностическими характеристиками (чувствительностью и специфичностью), быть безопасным и доступным, иметь доказанную эффективность для общественного здоровья [12].

Лечение рака яичников зависит от стадии заболевания и базируется на национальных и международных рекомендациях. Принципиальная отличительная черта этих рекомендаций — комбинированная терапия с максимальной хирургической циторедукцией и химиотерапией платиновыми и таксановыми препаратами [13].

Помимо этого, в настоящее время всё чаще используют антиангиогенную терапию, ингибиторы поли-АДФ-рибозы¹ полимеразы, ингибиторы факторов роста или ингибиторы рецепторов фолиевой кислоты, а также несколько иммунотерапевтических стратегий в качестве дополнения к традиционной химиотерапии при прогрессирующем течении заболевания [14].

В связи с глубоким расположением яичников в полости малого таза симптомы заболевания редко распознаются рано, даже опытными клиницистами [15]. Некоторые попытки обучения пациенток относительно ранних признаков диагностики (постоянное вздутие живота, боль в животе и чувство быстрого насыщения) не увенчались особым успехом [16].

Особый интерес представляет в этом плане трансвагинальное УЗИ, которое позволяет напрямую визуализировать придатки и выявить заболевание на основании структурных изменений яичников или увеличения их объёма [17]. Однако большинство агрессивных опухолей яичника метастазируют до того, как опухоль достигает эхографически заметных размеров. К примеру, в исследовании UKSTOCS было выявлено увеличение сывороточных уровней СА-125, в то время как результаты УЗИ, выполненных опытными специалистами ультра-

звуковой диагностики в гинекологии, были без патологии [18]. Более того, УЗИ служит субъективным методом исследования, и его результаты в значительной степени зависят от опыта исследователей [6].

И, наконец, визуализация яичников, особенно оценка их объёма, затруднена у пациенток с высоким индексом массы тела, а также у женщин после гистерэктомии, перевязки труб, односторонней оофорэктомии [7]. Существуют также ограничения для визуализации фаллопиевой трубы и опухолей менее 1 см в диаметре. Подобные ограничения в ближайшем будущем удастся обойти с помощью доплеровской флоуметрии, микропузырькового контрастного усиления и фотоакустической визуализации [4].

Из технологий будущего также следует отметить такие инструментальные методы обследования, как визуализация на основании модифицированных макрофагов, нацеленных на раковые клетки, а также применение нано-проб. Оба метода в настоящее время исследуют *in vitro* [19, 20].

Таким образом, в настоящий момент не существует единого инструментального метода обследования, который бы можно было рекомендовать в качестве скринингового обследования для выявления рака яичников на ранней стадии. В связи с этим большинство исследователей переключились на область биомаркёров и их комбинаций в надежде разработать диагностические тесты с достаточной чувствительностью для выявления рака яичников на ранней стадии.

Онкомаркёры, применяемые для раннего выявления рака яичников

Онкомаркёрами называют любые молекулярные или биохимические изменения, которые поддаются измерению и могут быть эффективно использованы в клинической практике для ранней диагностики рака, определения прогноза заболевания или терапевтического ответа [21].

Из множества предложенных онкомаркёров со стороны FDA для рака яичников апробированы всего два: СА-125 и HE4. До сих пор СА-125 остаётся самым эффективным онкомаркёром для выявления высокодифференцированной серозной аденокарциномы яичников. Применение СА-125 в качестве скрининг-теста эволюционировало от использования уровней отсечения, таких как >35 ЕД/мл [22], до применения продольных алгоритмов, например алгоритма риска рака яичников (ROCA — от англ. Risk of Ovarian Cancer Algorithm) [23].

¹ АДФ — аденозиндифосфат.

Последний позволяет выявить большой процент раковых заболеваний даже при показателях СА-125 <35 ЕД/мл.

С целью повышения диагностических характеристик онкомаркёров в клинической практике обычно руководствуются сочетанием этих маркёров, например сочетанием СА-125 и HE4. В частности, было доказано, что при сочетанном применении чувствительность этих онкомаркёров выше, чем при отдельном применении [24].

Также рассматривают возможности сочетания более широкого спектра сывороточных онкомаркёров, таких как транстретин, СА-15-3, СА-72.4 [25], TP53 [26], гликоделин, мезотелин, MMP7 [27], CYFRA 21-1, VTCN1 [28], протеин Z, фибронектин и С-реактивный белок [29].

В настоящий момент предложено более 200 онкомаркёров, которые с различной интенсивностью вырабатываются при раке яичников [30, 31]. Однако при всём разнообразии онкомаркёров для рака яичников до сих пор не существует единого маркёра для ранней диагностики либо скрининга рака яичников (табл. 1).

Роль продольных мультимаркёрных моделей в ранней диагностике рака яичников

Эффективность продольных моделей в ранней диагностике рака яичников была доказана в нескольких ретроспективных исследованиях, некоторые из которых приведены ниже.

Алгоритм ROMA (от англ. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm — алгоритм риска злокачественных образований яичников), в котором сочетаются СА-125 и HE4 для диагностики рака яичников в предоперационном периоде, продемонстрировал чувствительность 88% по сравнению с СА-125 и HE4 по отдельности (63 и 78% соответственно) [60, 61]. Другая модель, которая называется ROCA, была разработана в рамках исследования UKCTOCS (UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening — скрининг рака яичников в рамках колаборативного исследования Объединённого Королевства) и подразумевала ежегодные измерения уровней СА-125. В результате была доказана эффективность модели и были разработаны уровни отсечения СА-125 для каждой стадии рака яичников [7].

Другой алгоритм, предложенный Н.Ж. Whitwell, J. Worthington, O. Blyuss и соавт. (2020) [3], включает такие биомаркёры, как СА-125, HE4, CH13L1, PEBP4 и/или AGR2, с чувствительностью 85,7% и специфичностью 95,4% прогнозирует рак яичников до 1 года до постановки диагноза, а для рака II типа (высо-

кодифференцированной серозной карциномы) чувствительность достигает 95,5%, а специфичность — 95,4%. При этом следует отметить, что данная модель прогнозирует рак яичников намного раньше, чем начинается повышение содержания СА-125 [45].

Также следует отметить OVERA, который также был одобрен FDA для сортировки пациенток, у которых уже выявлены образования яичников. OVERA является следующим поколением теста OVA1 и включает панель таких маркёров, как СА-125, HE4, аполипопротеин А-1, фолликулостимулирующий гормон, трансферрин. Этот тест, согласно клиническим исследованиям, продемонстрировал 91% чувствительность и 69% специфичность [24].

Определение опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)

При поиске методов ранней диагностики рака яичников, особенно таких, которые смогли бы стать скрининговыми, особый интерес представляет анализ циркулирующей опухолевой ДНК. Одно из последних исследований — панель CancerSEEK — комбинировало некоторые мутации, в том числе TP53, циркулирующую свободную ДНК и 8 протеиновых биомаркёров, включая СА-125. В этом исследовании методом «случай-контроль» приняли участие пациентки с установленным диагнозом «рак яичников» и 812 контрольных участниц из бессимптомной популяции. Панель CancerSEEK продемонстрировала 98% чувствительность и 79% специфичность относительно инвазивного рака яичников [62]. Другие исследователи доказали эффективность определения опухолевой ДНК в образцах нижних половых путей, таких как вагинальные и эндоцервикальные жидкие цитологические образцы, тампоны [62, 63] и жидкость маточного лаважа [19, 63].

На данный момент было проведено только 2 рандомизированных исследования влияния скрининга рака яичников на смертность. Первое исследование под названием PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial — исследование скрининга рака предстательной железы, лёгких, колоректального рака и рака яичников) включало 78 286 женщин со средним возрастом 34,7 года. В результате исследования не было выявлено статистически достоверной разницы в смертности у пациенток с раком яичников в группе со скринингом и без него (относительный риск 1,06; 95% доверительный интервал 0,87–1,3) [64].

Второе исследование — UKCTOCS — проведено 2001–2005 гг. у 202 638 постмено-

Таблица 1. Наиболее распространённые онкомаркёры рака яичников

Онкомаркёр	Авторы (исследование)	Характеристика	Биологическая жидкость, в которой их можно определить
CA-125	[32]	Sn* 80%/Sp** 45%	Сыворотка, плазма
CA-125 IR-2 α	[33]	Sn 88,5%/Sp 27,1%	Сыворотка, плазма
CA-125 и простагин	[34]	Sn 92%/Sp 94%	Сыворотка, плазма
CA-125, апоА, ТТГ и ИТН4	[35]	Sn 74%/Sp 97%	Сыворотка, плазма
Лептин, пролактин, IGF-2	[36]	Sn 95%/Sp 95%	Сыворотка, плазма
Остеопонтин	[37]	Sn 66%/Sp 88%	Сыворотка, плазма
Амилоид А1	[38]	Прогностический маркёр, эффективность химиотерапии	Плазма
Катаболические фрагменты факторов комплемента, EMILIN2, VWF, PEVPI	[39]	Нет данных. Первая фаза клинических исследований	Сыворотка, плазма
Афамин	[40]	Sn 42,4%	Сыворотка, плазма
β -Гемоглобин	[41]	Нет данных	Сыворотка, плазма
Трансферрин	[42]	Прогностический маркёр, оценка эффективности химиотерапии	Сыворотка, плазма
Нр, Нр-1 прекурсор, Нр- α -субъединица	[43]	Sn 64%/Sp 95%	Сыворотка, плазма
Фибринопептид А	[44]	Sn 62%/Sp 100%	Сыворотка, плазма
HE4	[45]	Sn 55%/Sp 97%	Сыворотка, плазма
Клаудин-4	[46]	Нет данных	Сыворотка, плазма
Мезотелин	[47]	Sn 23%/Sp 99%	Моча
Эозинофильный протеин X	[48]	Прогностический маркёр, эффективность химиотерапии	Моча
FGA, FGB NT COL3A1 фрагменты	[49]	AUC*** 88%	Моча
Ангиостатин	[50]	Нет данных. Первая фаза клинических исследований	Моча
ECM1	[51]	Cancer-to-control ratio**** 1.6	Сыворотка, плазма, асцитическая жидкость, ткани
PRG4	[52]	Cancer-to-control ratio 2.1	Сыворотка, плазма
LBP1	[52]	Cancer-to-control ratio 1,95	Сыворотка, плазма
CA-15-3	[51]	Sn 62,5%/Sp 86,5%	Сыворотка, плазма
M-SCF	[52]	Sn 66,2%/Sp 76,0%	Сыворотка, плазма
CA-72.4 [63]	[53]	Sn 54,2%/Sp 91,6%	Сыворотка, плазма
CA-19.9	[54]	Sn 24%/Sp 88,2%	Сыворотка, плазма
Гликоделин	[55]	Прогностический маркёр выживаемости	Сыворотка, плазма
MMP7	[56]	Sn 80,4%/Sp 87,5%	Сыворотка, плазма
CYFRA 21-1	[57]	Прогностический маркёр эффективности химиотерапии	Сыворотка, плазма
VTCN1 [63]	[58]	Прогностический маркёр эффективности химиотерапии	Сыворотка, плазма
Протеин Z	[59]	AUC 81–82%	Сыворотка, плазма

Примечание: *Sn — чувствительность; **Sp — специфичность; ***AUC — площадь под кривой ROC-анализа; ****Cancer-to control ratio — соотношение значений между группой с раком и контрольной группой; ТТГ — тиреотропный гормон.

паузальных женщин в возрасте 50–74 лет со средним риском рака яичников, которые были рандомизированы в три группы (2:1:1): без скрининга, с продольным мультимодальным скринингом СА-125 и с ежегодным УЗИ малого таза. Скрининг продолжался до 2011 г., женщины в среднем проходили 9 (максимум 11) ежегодных скрининговых тестов). Период наблюдения в среднем составил 11,1 года (межквартильный интервал 10,0–12,0 лет).

В результате исследования было выявлено, что процентная доля инвазивного рака яичников ранней стадии (I, II и IIIA) выше в группе больных с мультимодальным скринингом (40%) по сравнению с группой с ультразвуковым скринингом (24%) и группой без скрининга (26%). Анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что в обеих группах была незначительная тенденция к сокращению смертности от рака яичников на 11% в группе с УЗИ и 15% в группе с мультимодальным скринингом. Однако в связи со статистической недостоверностью полученных результатов необходимы дальнейшие исследования в данном направлении [65].

Заключение

Поиск стратегий и диагностических методов раннего выявления рака яичников остаётся актуальной задачей здравоохранения в связи с высокими показателями смертности от данного заболевания. Большая часть исследований направлена на поиск новых биомаркёров либо на разработку мультимодальных алгоритмов с включением как онкомаркёров, так и свободной ДНК и УЗИ органов малого таза. Несмотря на достижения в области выявления рака яичников при помощи указанных мультимаркёрных алгоритмов, до сих пор отсутствуют убедительные данные о сокращении смертности на основании рандомизированных контролируемых исследований. Именно это останавливает врачей во всём мире от включения той или иной стратегии по ранней диагностике рака яичников в национальные протоколы и/или рекомендации в качестве скринингового обследования.

Участие авторов. А.Р.С. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; И.Г.Г. — научное редактирование рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): Review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2021;28(6):1167–1180. DOI: 10.1007/s12282-020-01148-2.

2. CRUK. *Cancer statistics: ovarian cancer survival statistics*. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer/survival> (access date: 14.01.2022).

3. Whitwell HJ, Worthington J, Blyuss O, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Gunu R, Timms JF. Improved early detection of ovarian cancer using longitudinal multimarker models. *Br J Cancer*. 2020;122(6):847–856. DOI: 10.1038/s41416-019-0718-9.

4. Chen YN, Ma F, Zhang YD, Chen L, Li CY, Gong SP. Ultrasound features improve diagnostic performance of ovarian cancer predictors in distinguishing benign and malignant ovarian tumors. *Curr Med Sci*. 2020;40(1):184–191. DOI: 10.1007/s11596-020-2163-7.

5. Funston G, Hamilton W, Abel G, Crosbie EJ, Rous B, Walter FM. The diagnostic performance of CA-125 for the detection of ovarian and non-ovarian cancer in primary care: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(10):e1003295. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003295.

6. Stott W, Campbell S, Franchini A, Blyuss O, Zaikin A, Ryan A, Menon U. Sonographers' self-reported visualization of normal postmenopausal ovaries on transvaginal ultrasound is not reliable: results of expert review of archived images from UKCTOCS. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(3):401–408. DOI: 10.1002/uog.18836.

7. Sharma A, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Campbell S, Amso NN, Seif MW, Fletcher G, Brunel C, Turner G, Rangar R, Ryan A, Jacobs I, Menon U. Factors affecting visualization of postmenopausal ovaries: descriptive study from the multicenter United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(4):472–477. DOI: 10.1002/uog.12447.

8. Olsen M, Lof P, Stiekema A, van den Broek D, Wilthagen EA, Bossuyt PM, Lok CA. The diagnostic accuracy of human epididymis protein 4 (HE4) for discriminating between benign and malignant pelvic masses: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;00:1–2. DOI: 10.1111/aogs.14224.

9. Potenza E, Parpinel G, Laudani ME, Macchi C, Fuso L, Zola P. Prognostic and predictive value of combined HE-4 and CA-125 biomarkers during chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer. *Int J Biol Markers*. 2020;35(4):20–27. DOI: 10.1177/1724600820955195.

10. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ*. 2008;86:317e9. DOI: 10.2471/BLT.07.050112.

11. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(4):47. DOI: 10.21037/cco-20-34.

12. McNeil BJ, Adelstein SJ. Determining the value of diagnostic and screening tests. *J Nucl Med*. 1976;17(6):439–448. DOI: 10.1136/jmg.13.6.439.

13. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, Engh AM. Ovarian cancer, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(2):191–226. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0007.

14. Haunschild CE, Tewari KS. The current landscape of molecular profiling in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2021;60(1):333–345. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.043.

15. Funston G, Hardy V, Abel G, Crosbie EJ, Emery J, Hamilton W, Walter FM. Identifying ovarian cancer in symptomatic women: A systematic review of clinical tools. *Cancers*. 2020;12(12):3686. DOI: 10.3390/cancers12123686.
16. Low EL, Waller J, Menon U, Jones A, Reid F, Simon AE. Ovarian cancer symptom awareness and anticipated time to help seeking for symptoms among UK women. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2013;39(3):163–171. DOI: 10.1136/jfphc-2012-100473.
17. Ladegaard Baun ML, Dueholm M, Heje HN, Hamilton W, Petersen LK, Vedsted P. Direct access from general practice to transvaginal ultrasound for early detection of ovarian cancer: a feasibility study. *Scand J Prim Health Care*. 2021;39(2):230–239. DOI: 10.1080/02813432.2021.1922831.
18. Sharma A, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Campbell S, Amso NN, Seif MW, Menon U. Quality assurance and its impact on ovarian visualization rates in the multicenter United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Ultrasound Obs Gynecol*. 2016;47(2):228–235. DOI: 0.1002/uog.14929.
19. Aalipour A, Chuang HY, Murty S, D'Souza AL, Park SM, Gulati GS, Gambhir SS. Engineered immune cells as highly sensitive cancer diagnostics. *Nat Biotechnol*. 2019;37:531–539. DOI: 10.1038/s41587-019-0064-8.
20. Pal S, Ray A, Andreou C, Zhou Y, Rakshit T, Wlodarczyk M, Kircher MF. DNA-enabled rational design of fluorescence-Raman bimodal nanoprobe for cancer imaging and therapy. *Nat Commun*. 2019;10(1):19–26. DOI: 10.1038/s41467-019-09173-2.
21. Patriotis C, Maruvada P. Molecular detection and diagnosis of Cancer. In: Colemann WB, Tsongalis GJ, editors. *The molecular basis of human cancer*. 2nd edition. New York: Springer; 2017. p. 797–809. DOI: 10.1007/978-1-59745-458-2_41.
22. Palmer D, Adam C. A proof of concept for biomarker-guided targeted therapy against ovarian cancer based on patient-derived tumor xenografts. *Cancer Res*. 2020;80(19):4278–4287. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3850.
23. Haque R, Skates SJ, Armstrong MA, Lentz SE, Anderson M, Jiang W, Powell CB. Feasibility, patient compliance and acceptability of ovarian cancer surveillance using two serum biomarkers and Risk of Ovarian Cancer Algorithm compared to standard ultrasound and CA 125 among women with BRCA mutations. *Gynecol Oncol*. 2020;157(2):521–528. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.02.027.
24. Gentry-Maharaj A, Blyuss O, Ryan A, Burnell M, Karpinskyj C, Gunu R, Kalsi JK, Dawnay A, Marino IP, Manchanda R, Lu K. Multi-marker longitudinal algorithms incorporating HE4 and CA-125 in ovarian cancer screening of postmenopausal women. *Cancers*. 2020;12(7):1931. DOI: 10.3390/cancers12071931.
25. Li M, Men X, Zhang X. Diagnostic value of carbohydrate antigen 72-4 combined with carbohydrate antigen 15.3 in ovarian cancer, cervical cancer and endometrial cancer. *J BUON*. 2020;25(4):1918–1927. PMID: 33099933.
26. Boyarskikh UA, Gulyaeva LF, Avdalyan AM, Kechin AA, Khrapov EA, Lazareva DG, Filipenko ML. Spectrum of TP53 mutations in BRCA1/2 associated high-grade serous ovarian cancer. *Front Oncol*. 2020;10:1103. DOI: 10.3389/fonc.2020.01103.
27. Giampaolino P, Foreste V, Della Corte L, Di Filippo C, Iorio G, Bifulco G. Role of biomarkers for early detection of ovarian cancer recurrence. *Gland Surg*. 2020;9(4):1102–1111. DOI: 10.21037/gso-20-544.
28. Nash Z, Menon U. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Ovarian cancer screening: Current status and future directions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;65:32–45. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.010.
29. Ullah N, Ma FR, Han J, Liu XL, Fu Y, Liu YT, Li HY. Monomeric C-reactive protein regulates fibronectin mediated monocyte adhesion. *Mol Immunol*. 2020;117:122–130. DOI: 10.1016/j.molimm.2020.06.001.
30. Fekete JT, Ösz Á, Pete I, Nagy GR, Vereczkey I, Györfly B. Predictive biomarkers of platinum and taxane resistance using the transcriptomic data of 1816 ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2020;156(3):654–661. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.01.006.
31. Graça G, Lau CHE, Gonçalves LG. Exploring cancer metabolism: Applications of metabolomics and metabolic phenotyping in cancer research and diagnostics. *Tumor Microenviron*. 2020;1219:367–385. DOI: 10.1007/978-3-030-34025-4_19.
32. Fekete JT, Ösz Á, Pete I, Nagy GR, Vereczkey I, Györfly B. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1983;309(15):883–887. DOI: 10.1056/nejm198310133091503.
33. Hurteau JA, Woolas RP, Jacobs IJ, Oram DC, Kurman CC, Rubin LA, Mills GB. Soluble interleukin-2 receptor α is elevated in sera of patients with benign ovarian neoplasms and epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 1995;76:1615–1620. DOI: 10.1002/1097-0142(19951101)76:9<1615::AID-CNCR2820760918>3.0.CO;2-G.
34. Hurteau JA, Woolas RP, Jacobs IJ, Oram DC, Kurman CC, Rubin LA, Mills GB. Prostatein, a potential serum marker for ovarian cancer: identification through microarray technology. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1458–1464. DOI: 10.1093/jnci/93.19.1458.
35. Zhang Z, Bast RC, Yu Y, Li J, Sokoll LJ, Rai AJ, Chan DW. Biomarkers identified from proteomic analysis for the detection of early stage, and ovarian cancer. *Cancer Res*. 2004;64:5882–5890. DOI: 10.1158/0008-5472.can-04-0746.
36. Mor G, Visintin I, Lai Y, Zhao H, Schwartz P, Rutherford T, Ward DC. Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(21):7677–7682. DOI: 10.1073/pnas.0502178102.
37. Ye B, Skates S, Mok SC, Horick NK, Rosenberg HF, Vitonis A, Cramer DW. Proteomic-based discovery and characterization of glycosylated eosinophil-derived neurotoxin and C-terminal osteopontin fragments for ovarian cancer in urine. *Clin Cancer Res*. 2006;12:432–441. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-05-0461.
38. Helleman J, Van Der Vlies D, Jansen MphM, Luijckx TM, Van Der Burg MEL, Stoter G, Berns EMJJ. Serum proteomic patterns for ovarian cancer monitoring. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:985–995. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01139.x.
39. Scholler N, Fu N, Yang YI, Ye Z, Goodman GE, Hellström KE, Hellström I. Soluble member (s) of the mesothelin/megakaryocyte potentiating factor family are detectable in sera from patients with ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96(20):11531–11536. DOI: 10.1073/pnas.96.20.11531.
40. Jackson D, Craven RA, Hutson RC, Graze I, Lueth P, Tonge RP, Banks RE. Proteomic profiling identifies afamin as a potential biomarker for ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(24):7370–7379. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0747.
41. Kozak KR, Su F, Whitelegge JP, Faull K, Reddy S. Characterization of serum biomarkers for detection of early stage ovarian cancer. *Proteomics*. 2007;5:4589–4596. DOI: 10.1002/pmic.200500093.
42. Ahmed N, Oliva KT, Barker G, Hoffmann P, Reeve S, Smith IA, Rice GE. Proteomic tracking of serum protein isoforms as screening biomarkers of ovarian cancer. *Proteomics*. 2005;5:4625–4636. DOI: 10.1002/pmic.200401321.
43. Bergen III, HR, Vasmatzis G, Cliby WA, Johnson KL, Oberg AL, Muddiman DC. Discovery of ovarian cancer biomarkers in serum using NanoLC electrospray ionization TOF

and FT-ICR mass spectrometry. *Dis Markers*. 2003;19(4,5):239–249. DOI: 10.1155/2004/797204.

44. Whitwell HJ, Blyuss O, Menon U, Timms JF, Zaikin A. Parenchitic networks for predicting ovarian cancer. *Oncotarget*. 2018;9(32):22717. DOI: 10.18632/oncotarget.25216.

45. Hegab HM, Malis MeS, Mostafa MF, El-Saaba BM, El-agwany AS, Tawfik RT. Claudin-4 in ovarian cancer and its relation to platinum compounds resistance. *Progresos Obstet Ginecol*. 2015;58(6):269–274. DOI: 10.1016/j.pog.2015.03.001.

46. Hilliard TS. The impact of mesothelin in the ovarian cancer tumor microenvironment. *Cancers*. 2018;10(9):277. DOI: 10.3390/cancers10090277.

47. Coelho R, Ricardo S, Amaral AL, Huang YL, Nunes M, Neves JP, David L. Regulation of invasion and peritoneal dissemination of ovarian cancer by mesothelin manipulation. *Oncogenesis*. 2020;9(6):1–2. DOI: 10.1038/s41389-020-00246-2.

48. Drenberg CD, Saunders BO, Wilbanks GD, Chen R, Nicosia RF, Kruk PA, Nicosia SV. Urinary angiostatin levels are elevated in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2010;117(1):117–124. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.12.011.

49. Yin H, Wang J, Li H, Yu Y, Wang X, Lu L, Yang G. Extracellular matrix protein-1 secretory isoform promotes ovarian cancer through increasing alternative mRNA splicing and stemness. *Nat Commun*. 2021;12(1):1–9. DOI: 10.1038/s41467-021-24315-1.

50. Zhang W, Peng P, Ou X, Shen K, Wu X. Ovarian cancer circulating extracellular vesicles promote coagulation and have a potential in diagnosis: an iTRAQ based proteomic analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1–3. DOI: 10.1186/s12885-019-6176-1.

51. Li JY, Li CJ, Lin LT, Tsui KH. Multi-omics analysis identifying key biomarkers in ovarian cancer. *Cancer Control*. 2020;27(1):1–10. DOI: 10.1177/1073274820976671.

52. Chen H, Shi P, Xu Z, Fan F, Wang Z, Du M. Oral administration of oyster peptide prevents bone loss in ovariectomized mice. *eFood*. 2020;1(4):298–309. DOI: 10.2991/efood.k.200812.001.

53. Yagi T, Kuschner CE, Shoaib M, Choudhary RC, Becker LB, Lee AT, Kim J. Relative ratios enhance the diagnostic power of phospholipids in distinguishing benign and cancerous ovarian masses. *Cancers*. 2020;12(1):72. DOI: 10.3390/cancers12010072.

54. Magalhaes JDS, Jammal MP, Crispim PCA, Murta EFC, Nomelini RS. Role of biomarkers CA-125, CA-15.3 and CA-19.9 in the distinction between endometriomas and ovarian neoplasms. *Biomarkers*. 2021;26(3):268–274. DOI: 10.1080/1354750x.2021.1885490.

55. Scholz C, Heublein S, Lenhard M, Friese K, Mayr D,

Jeschke U. Glycodelin A is a prognostic marker to predict poor outcome in advanced stage ovarian cancer patients. *BMC Res Notes*. 2012;5(1):1–8. DOI: 10.1186/1756-0500-5-551.

56. Wang FQ, So J, Reierstad S, Fishman DA. Matrilysin (MMP-7) promotes invasion of ovarian cancer cells by activation of progelatinase. *Int J Cancer*. 2005;114(1):19–31. DOI: 10.1002/ijc.20697.

57. Gadducci A, Ferdeghini M, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. The clinical relevance of serum CYFRA 21-1 assay in patients with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11:277–282. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200107000-00004.

58. Gao A, Zhang L, Chen X, Chen Y, Xu Z, Liu Y, Zhu W. Effect of VTCN1 on progression and metastasis of ovarian carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Biomed Pharmacother*. 2015;73:129–134. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.05.016.

59. Russell MR, Walker MJ, Williamson AJ, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Kalsi J, Graham RL. Protein Z: A putative novel biomarker for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2016;138(12):2984–2992. DOI: 10.1002/ijc.30020.

60. Liest AL, Omran AS, Mikiver R, Rosenberg P, Uppugunduri S. RMI and ROMA are equally effective in discriminating between benign and malignant gynecological tumors: A prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(1):24–33. DOI: 10.1111/aogs.13462.

61. Blyuss O, Burnell M, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Mariño IP, Kalsi J, Menon U. Comparison of longitudinal CA-125 algorithms as a first-line screen for ovarian cancer in the general population. *Clin Cancer Res*. 2018;24:4726–4733. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-0208.

62. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018;359:926–930. DOI: 10.1126/science.aar3247.

63. Erickson BK, Kinde I, Dobbin ZC, Wang Y, Martin JY, Alvarez RD, Landen JrCN. Detection of somatic TP53 mutations in tampons of patients with high-grade serous ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2014;124:881–885. DOI: 10.1097/aog.0000000000000484.

64. Pinsky PF, Miller EA, Zhu CS, Prorok PC. Overall mortality in men and women in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Med Screen*. 2019;26(3):127–134. DOI: 10.1177/0969141319839097.

65. National Institute for Healthcare Research (NIHR) Funding awards. *Long term impact of screening on ovarian cancer mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)*. <https://www.fundingawards.nihr.ac.uk/award/16/46/01> (access date: 14.11.2021).

Сведения об авторах

Савинова Айгуль Рафисовна, канд. мед. наук, врач-онколог, онкологическое отделение №9, Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия; aigulkazan@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7048-4125>

Гатауллин Ильгиз Габдуллович, докт. мед. наук, проф., каф. онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии последипломного образования, г. Казань, Россия; ilgizg@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5115-6388>

Author details

Aigul R. Savinova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Depart. No. 9, Tatarstan Clinical Cancer Center, Kazan, Russia; aigulkazan@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7048-4125>

Ilgiz G. Gataullin, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Oncology, Radiology and Palliative Care, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia; ilgizg@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5115-6388>