

ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им.П.А.Герцена Росмедтехнологий»

ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЕ МАРКЕРЫ В СКРИНИНГОВЫХ ПРОГРАММАХ, НАПРАВЛЕННЫХ НА АКТИВНОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ: РЕАЛЬНОСТЬ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Н.С.Сергеева, Н.В.Маршуткина

Следует признать, что сегодня методология скрининга, направленная на раннее/активное выявление РЯ, все еще находится в стадии разработки. Большой мировой опыт использования СА 125 (в том числе в сочетании с ТВУЗИ) позволил обрисовать возможности и выявил ряд «подводных камней» скрининговых программ. На этапах скрининга нужно руководствоваться очевидным фактом, что повышение маркера – не всегда опухолевый процесс, но почти всегда патологический процесс, который требует дообследования.

В настоящее время важной составляющей противораковой борьбы, способной улучшить результаты лечения злокачественных новообразований, является их скрининг. По мнению В.И. Чиссова и соавт. (2009 г.), достичь желаемых результатов по снижению смертности от онкологических заболеваний и, таким образом, обеспечить решение основной приоритетной задачи национального проекта «Здоровье» – улучшения демографической ситуации в России – возможно путем систематической работы по ряду направлений. Одним из главных является создание современной системы оказания онкологической помощи населению, ориентированной на раннее и активное выявление злокачественных новообразований на основе внедрения скрининговых программ массового обследования населения, таких, которые обладают высокой медицинской и экономической эффективностью, программ периодических медицинских осмотров [17].

Термин «скрининг» (от англ. «screening» – просеивание) в онкологии обозначает метод активного выявления лиц с какой-либо онкологической патологией или факторами риска ее развития, основанный на применении специальных диагностических исследований. Скрининг должен быть направлен на выявление тех злокачественных новообразований, удельный вес в структуре онкологической заболеваемости, смертности и запущенность которых велики, а также имеются эффективные методы лечения более ранних стадий.

Еще в середине прошлого века были выработаны основные рекомендации ВОЗ, согласно которым программы скрининга следует осуществлять лишь в тех случаях, когда подтверждена их эффективность, имеются возможности охватить не менее 70% обследуемой группы, существуют средства для подтверждения диагноза, а распространенность заболевания достаточно велика, чтобы оправдать усилия и расходы на скрининг [5].

В целях улучшения оказания специализированной онкологической помощи населению, совершенствования системы профилактики и лечения, уменьшения

Таблица 1
Эффективность скрининга для раннего выявления некоторых форм рака с использованием разных диагностических методов

Злокачественные опухоли	Метод скрининга	Результативность скрининга	Примечание	Ссылка
Рак молочной железы	Маммография	Увеличение 5-летней выживаемости на 22%; Снижение смертности на 32%	Протокол скрининга разработан	[71]
Колоректальный рак	Скрытая кровь в кале (бензидиновый метод) Сигмоидоскопия	Снижение смертности на 15-59%	Методы, неудобные для скрининга	[55, 70]
Рак шейки матки	Цитологическое исследование (ПАП)	Снижение смертности на 34-80%	-	[6]

смертности и инвалидизации от злокачественных новообразований при поддержке Правительства Российской Федерации была сформирована Национальная онкологическая программа, стартовавшая в 2009 г. [17].

Эффективность скрининга для раннего выявления некоторых форм рака с использованием разных методов доказана, и результативность таких исследований приведена в таблице 1.

Примерами разработчиков национальных программ скрининга и исполнителями доказательного подведения их итогов в мире являются такие организации, как Американский комитет по профилактическим мероприятиям, Согласительная комиссия Национального института здоровья (США), Комиссия по периодическим профилактическим осмотрам (Канада), Европейский противораковый союз и др. В России около 40 лет назад МЗ СССР был введен скрининг на рак шейки матки, а с 2002 года Департаментом здравоохранения г. Москвы в районных поликлиниках снова начато проведение массовых профилактических осмотров, направленных на выявление онкологических заболеваний молочной железы, легкого и предстательной железы.

Несмотря на достигнутые успехи скрининговых программ, в ряде случаев используемые в них методы оказываются слишком дорогостоящими, трудоемкими, а часто – инвазивными (как сигмоидоскопия или колоноскопия). Поэтому не вызывает сомнений необходимость совершенствования первого этапа скрининга. Он должен быть простым в выполнении как для обследуемого, так и для врача, умеренно дешевым и обладать оптимальным соотношением чувствительности и специфичности. В этом плане большой интерес вызывают опухолеассоциированные маркеры. «Опухлеассоциированными маркерами» (ОМ) в лабораторной диагностике называют вещества, концентрация которых в биологических жидкостях (крови, моче, содержимом кист, асците и др.) в большом количестве случаев начинает повышаться при развитии опухолевого процесса [35]. В большинстве случаев ОМ это сложные белки (с углеводным либо липидным компонентом), синтезируемые опухолевыми клетками или окружающими опухоль нормальными клетками в повышенных концентрациях [33, 35, 36].

Возрастание в крови уровней ОМ часто дает дополнительную информацию о степени распространенности опухолевого процесса и, что особенно важно, об эффективности проведенной терапии. Периодическое исследование опухолевых маркеров после окончания лечения дает возможность заподозрить развитие рецидива опухолевого процесса раньше традиционно используемых в онкологии методов диагностики [33, 35, 36].

В литературе описано большое количество (более 200) ОМ, повышение которых в сыворотке крови (СК) ассоциировано с развитием опухолевого процесса разного генеза, однако в онкологической клинике широко применяют не более 20–25 из них. Маркером выбора для эпителиального рака яичников (РЯ) является СА 125, а также имеется целый ряд традиционных (СА 19-9 и СА 72-4

маркеров) и новых, менее изученных с точки зрения клинической значимости для данной патологии, маркеров. Это такие маркеры, как НЕ4, активин, ингибин А и В, гликоделин, MMP-7, SLP1, Plan-R, MUC1, PAI-1, мезотелин (SMRP), остеопонтин, M-CSF, OVX-1, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), VEGF, Her2, калликреины и некоторые другие [29, 35, 60, 61].

Диагностическую значимость ОМ определяют его чувствительность и специфичность. ОМ считают идеальным, если его специфичность и чувствительность составляют 100% (только у всех больных раком должен быть положительный тест на данный маркер). Однако до настоящего времени подобного маркера не найдено. Известные на сегодня ОМ могут повышаться при доброкачественных процессах и при воспалительных заболеваниях, но, как правило, в меньшем количестве случаев и в значительно меньших концентрациях, чем при онкологических заболеваниях [35].

Еще одна характеристика каждого ОМ – дискриминационный уровень (ДУ), т. е. допускаемая верхняя граница концентраций этого белка у здоровых лиц. Маркер удовлетворяет требованиям опухолевого, если при заданном ДУ его специфичность относительно доноров не менее 90–95%, а чувствительность превышает 50% [35]. Также важной характеристикой клинической значимости маркера являются его прогностические показатели – положительный и отрицательный. Положительный прогностический показатель или значение (ППП или ППЗ) отражает с какой вероятностью положительный результат тестирования (в смешанной группе обследуемых) соответствует наличию опухоли у конкретного индивидуума. Он рассчитывается как отношение количества истинно-положительных результатов к сумме истинно-положительных и ложно-положительных результатов теста. Отрицательный прогностический показатель или значение (ОПП или ОПЗ) отражает вероятность отсутствия опухоли при отрицательном результате теста. Он рассчитывается как отношение количества истинно-отрицательных результатов теста к сумме истинно-отрицательных результатов и ложно-отрицательных результатов теста [35].

Кроме того, существует такое понятие, как «серая зона» (переходная зона), обозначающее диапазон концентраций ОМ, в который попадают значения, характерные для пациентов с доброкачественными опухолями, воспалительными и иными неонкологическими заболеваниями, а также для определенной доли больных со злокачественными новообразованиями. То есть дифференциальная лабораторная диагностика «по маркеру» в этой зоне затруднена. В то же время это «зона онкологического риска». При значениях маркера ниже этой зоны вероятность иметь рак, как правило, мала, а выше – велика [10, 35]. При использовании ОМ в скрининговых исследованиях целесообразно снижать ДУ в нижний диапазон «серой зоны».

Использование ОМ в скрининге рака научно обосновано: уровень многих из них у онкологических больных при первом обращении во много раз превышает нормальный (табл. 2). Во многих случаях при ретроспективном

Таблица 2

Средний уровень некоторых опухолевых маркеров при первом поступлении онкологических больных в клинику

Маркер	Злокачественное заболевание	ДУ	Средний уровень при поступлении	Во сколько раз превосходит ДУ	Ссылки
ПСАобщ	Рак предстательной железы	4,0 нг/мл	38,0 нг/мл	~10	Данные МНИОИ им. П.А.Герцена
СА 125	Рак яичников	35,0 Ед/л	1050,0 Ед/л	~30	[8]
SCC	Рак шейки матки	1,5 нг/мл	5,6 нг/мл	~4	[9]
РЭА	Рак желудка	5,0 нг/мл	58,0 нг/мл	~11	Данные МНИОИ им. П.А.Герцена
УВС	Рак мочевого пузыря	4,9 Ед	60,8 Ед	~12	[11]

Таблица 3.

Проспективные исследования по скринингу РЯ в общей популяции

Метод	Авторы	Ссылка	Возраст (годы) и др. характеристики обследуемых	Стратегия скрининга	Количество лиц, вошедших в скрининговые исследования	Количество лиц с положительным тестом	Операции (выявление РЯ)
Только СА125	Einhorn N. et al. (1992)	[32]	≥40	СА125	5,550	175	29
СА125 → УЗИ во 2-й линии (ММС)	Jacobs et al. (1993)	[46]	>45 постменопауза	СА125; ТАУЗИ, если СА125 ↑	22,000	41	3,7
СА125 → УЗИ во 2-й линии (ММС)	Grover et al. (1995)	[39]	≥40 или семейная история	СА125; ТАУЗИ/ТВУЗИ, если СА125 ↑	2,550	16	16
СА125 → УЗИ во 2-й линии (ММС)	Adonakis et al. (1996)	[21]	≥ 45	СА125; ТВУЗИ, если СА125 ↑	2,000	15	15
СА125 → УЗИ во 2-й линии (ММС)	Jacobs et al. (1999)	[47]	≥ 45 постменопауза	РКИ СА125; ТАУЗИ / ТВУЗИ, если СА125 ↑	10,958	29	4,8
Только УЗИ	Campbell et al. (1989)	[28]	≥ 45 или семейная история	ТАУЗИ 3 этапа скрининга с интерв. 18 мес.	5,479	326	163
Только УЗИ	Depriest et al. (1994)	[30]	≥ 50 или ≥ 25 с семейной историей	ТВУЗИ	8,500	121	15
УЗИ+ ЦД (тесты 1-й линии)	Kurjak et al. (1995)	[53]	40-71	ТВУЗИ и ЦД	5,013	38	9,5
УЗИ + ЦД (тесты 1-й линии)	Vuento et al. (1995)	[76]	56-61	ТВУЗИ и ЦД	1,364	28 ^c	-
УЗИ → тесты 2-й линии	Sato et al. (2000)	[68]	>30	ТВУЗИ, затем КТ, МРТ, сывороточные маркеры, если ТВУЗИ +	15,282	48	48
УЗИ → тесты 2-й линии	Holbert et al. (1994)	[43]	30-89 постменопауза	ТВУЗИ, затем СА125, если ТВУЗИ +	478	33 ^d	33
УЗИ → тесты 2-й линии	Parkes et al. (1994)	[66]	50-64	ТВУЗИ, затем ЦД если ТВУЗИ+	8,678	15	15

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование; ТАУЗИ – трансабдоминальное УЗИ; ТВУЗИ – трансвагинальное УЗИ; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ЦД – цветная доплеросонография; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; – уровень маркера, превышает ДУ; ММС – мультимодальная стратегия; + – положительные находки на УЗИ.

анализе у больных раком было обнаружено устойчивое повышение концентрации того или иного маркера в сыворотке крови за 1 год и более до клинического проявления злокачественного новообразования [23, 42, 49, 57, 77]. В то же время следует иметь в виду, что в ряде случаев повышение ОМ может наблюдаться как при доброкачественных опухолях, так и при неопухолевых заболеваниях. Поэтому повышенный уровень какого-либо ОМ не означает наличия злокачественного новообразования, но является прямым указанием на необходимость дообследования [23]. Это обстоятельство учитывается в скрининговых программах, что будет продемонстрировано ниже.

В США и ряде стран Европы многолетние скрининговые исследования с использованием простат-специфического антигена (ПСА) привели к выявлению рака предстательной железы на более ранних стадиях, снижению смертности от данного заболевания в среднем на 20%. В то же время нельзя не отметить существующую проблему гипердиагностики [34].

Изучение возможности проведения скрининга, направленного на выявление РЯ в общей популяции женщин в постменопаузе или с наследственным семейным РЯ с использованием опухолевых маркеров и/или УЗИ, было начато около 20 лет назад (табл. 3).

В настоящее время в России РЯ стоит на 7-м месте в структуре общей онкологической заболеваемости, составляя 5% всех онкологических заболеваний у женщин. Однако по показателям смертности РЯ опережает рак тела и шейки матки, занимая 5-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний у женщин [2, 7]. Нельзя не отметить, что заболеваемость и смертность от РЯ в разных странах мира имеют тенденцию к увеличению. В России показатель заболеваемости РЯ за последние 10 лет увеличился на 7,1%, и до настоящего времени около 70% вновь выявленных пациенток имеют уже распространенный опухолевый процесс [1, 2, 16]. Данное обстоятельство является одной из главных причин низкой 5-летней выживаемости больных РЯ (35% в целом для всех стадий) [1, 7, 16].

Кроме того, приблизительно в 5-10% случаев РЯ является наследуемой формой заболевания (семейный РЯ). Выделяют 3 формы семейного рака: собственно РЯ, РЯ в сочетании с раком молочной железы и РЯ в сочетании с колоректальным раком (синдром Линча). При выявлении мутаций в BRCA1 и BRCA2 риск развития рака яичников повышается от 16 до 60% [3].

В связи с вышеизложенным остро стоит проблема ранней диагностики злокачественных заболеваний яичников, особенно среди женщин с отягощенным семейным анамнезом по РЯ [1, 15]. Одним из решений данной проблемы, вероятно, является организация скрининговых программ. Число проведенных и продолжающихся скрининговых исследований с использованием ультразвукового исследования и/или СА 125, а также некоторых других ОМ и иных параметров за последние 20 лет огромно. В таблице 3 приведена лишь небольшая часть таких исследований последней декады прошлого века. В то же

время тактика эффективного скрининга РЯ все еще не может считаться разработанной [48]. Основной акцент в скрининговых программах, как планируемых, так и уже апробируемых в США, Канаде, Англии, Австралии и некоторых странах Западной Европы, делается на определение ОМ: СА 125 (одного или в сочетании с другими ОМ) и трансвагинальное УЗИ [14, 23, 67, 75]. Целью когортных и пилотных рандомизированных исследований различных групп женщин является оценка эффективности, влияния на продолжительность жизни, стоимости скрининга.

СА 125 – гликопротеиновый эпитоп (м.м. 200 кДа) на высокомолекулярном муцине. СА 125 относится к классу онкофетальных белков, выявляется в эпителии серозных оболочек плода и тканях, производных эпителия целома [23, 65]. У взрослых людей его экспрессия в следовых количествах сохраняется в мезотелии брюшной и плевральной полостей и перикарда. Основным источником СА 125 у здоровых женщин является эндометрий, что и обуславливает изменение величины этого ОМ в процессе менструального цикла [50, 56]. Биологический период полужизни СА 125 – 4-6 дней [43]. ДУ СА 125 составляет: 35 ед/мл (т. е. 95% здоровых лиц имеют уровни СА125 менее 35 ед/мл), средний уровень у доноров составляет 14,0 ед/мл [13, 18]. У здоровых женщин в постменопаузе ДУ СА125 не превышает 20 ед/мл, что связано с инволютивными-атрофическими изменениями эндометрия [74].

Диагностическая чувствительность СА 125 для серозного РЯ колеблется от 42 до 99%, в зависимости от стадии (при III-IV ст. – близка к 100%) [75]. Определенным ограничением использования СА 125 в скрининге при массовых обследованиях является его стадиязависимость и связанная с этим низкая чувствительность (<50%) для I-II стадий болезни [74]. В то же время основным обоснованием использования этого маркера в скрининге является тот факт, что средний уровень СА 125 у больных РЯ при первичной диагностике в среднем более чем в 30 раз превышает норму, т. е. его рост начинается задолго до клинического проявления опухоли (табл. 2) [8, 42, 77]. Еще в конце прошлого века в ретроспективном исследовании образцов из банка сывороток Janus (Норвегия) обнаружили, что уровни СА 125 в ряде случаев, превышали 35 ед/мл за 18 мес. до клинического проявления РЯ [77]. Также было показано, что рост маркера может начаться за несколько месяцев и даже лет до клинического диагностирования РЯ [49].

По мнению R.Bell с соавторами (1998), если основываться на оптимистичном предположении, что рано начатое лечение РЯ приведет к снижению смертности на ~40%, возможность выявления РЯ на ранних стадиях должна улучшить показатели выживаемости этих больных [24].

Серьезным ограничением скрининга в общей популяции с помощью СА 125 является недостаточная специфичность маркера, особенно у молодых женщин. Действительно, повышение его уровня в ряде случаев может быть обусловлено беременностью, особенно в I тримес-

тре, эндометриозом, воспалительными процессами в малом тазу, доброкачественными опухолями яичников [20, 23, 50, 56]. То есть если исключить беременность, то повышение СА 125 не всегда означает наличие злокачественного новообразования, но почти всегда означает наличие патологического процесса и является обоснованием для дообследования.

В ходе одного из проходивших в Англии мультимодальных скрининговых исследований был подтвержден важный факт, что у здоровых женщин уровни СА 125 не имеют тенденции к росту во времени, тогда как у заболевших впоследствии РЯ уровни маркера в период, предшествовавший клиническому проявлению болезни, монотонно возрастали в течение 1,5-3 лет [57]. Поэтому еще S.Skates с соавт. (1995) показали, что оценка уровней СА125 во времени (более чем одно определение), вероятно, улучшит выявление пациенток с высоким риском РЯ [72].

Для повышения чувствительности СА 125 в скрининге S.Skates и U.Menon с соавт. предложили ввести ROC-анализ (Risk of Ovarian Cancer) с использованием компьютеризированного алгоритма, основанного на теореме Bayes. В ходе ROC-анализа индивидуальный профиль уровня СА 125 каждой обследуемой сравнивается с образцами динамических кривых, характерных как для случаев РЯ, так и для профилей маркера у здоровых женщин [57, 63]. Применение ROC-алгоритма в проспективном рандомизированном исследовании 13582 женщин старше 50 лет, по данным U.Menon и соавт. (2005), позволило достичь высоких показателей специфичности (99,8%) и ППЗ, равного 19% [58].

При ретроспективном изучении 33621 СК от 9233 женщин с использованием алгоритма (ROC-анализ) оценки изменения уровней СА 125 во времени достигалась чувствительность предклинического выявления РЯ, равная 86%, превышавшая чувствительность (62%) при единичном измерении СА 125 [29, 72, 73].

То есть при проведении исследований, направленных на выявление РЯ, важно учитывать не только абсолютное значение СА 125, а в ряде случаев динамику его изменения (у некоторых обследуемых даже в пределах традиционной «нормы» - 35 ед/мл). Такой подход может повысить чувствительность и специфичность теста на СА 125 в выявлении РЯ.

С 2001 г. в Англии проводится рандомизированное, контролируемое исследование UKCTOCS (U.K. Collaborative Trial of Ovarian Cancer Scrinig), в которое вошли более 200 тыс. женщин в возрасте 50-74 года. Они были рандомизированы на 3 группы: группа мультимодального скрининга (MMS), группа подлежащих ежегодному трансвагинальному УЗИ-скринингу (USS) и контрольная группа. Обследуемым из MMS-группы ежегодно определяли уровни СА 125, которые затем обрабатывались в программе ROC-алгоритма с трансвагинальным УЗИ. Женщин из обеих групп, у которых обнаруживались аномальные находки в ходе скрининга, повторно тестировали и в случае устойчиво превышающего норму резуль-

тата направляли на врачебный осмотр с последующим принятием решения об операции. Полученные к настоящему времени результаты свидетельствуют о высокой чувствительности (>80%) как MMS-, так и USS-дизайна скрининга. В то же время специфичность была выше для MMS, что отражалось в более низком количестве повторных тестирований и операций в этой группе [48]. U. Menon и соавт. объясняют это высоким распространением доброкачественных образований в яичниках и более частым выявлением доброкачественных и пограничных опухолей с помощью УЗИ (в USS- группе). По их мнению, обе скрининговые стратегии приемлемы [59]. Огромный банк сывороток, сосредоточенный в UKCTOCS, включающий образцы, полученные до клинического выявления РЯ и других заболеваний, представляет уникальный ресурс для дальнейшего изучения возможностей скрининга, в том числе с использованием протеомных технологий [48].

В пилотном рандомизированном мультимодальном скрининговом исследовании, проведенном с помощью последовательного измерения СА 125 и трансабдоминального УЗИ среди 22 тыс. англичанок (в постменопаузе), Jacobs I.J. и соавт. была получена специфичность – 99,9% и ППЗ – 26,8% (т.е. операции у 4 женщин для выявления одного случая РЯ) [47, 48].

Еще более десяти лет назад R.C. Bast и соавт., а также Rosenthal A.N. и Jacobs I.J. [23, 67] писали, что в перспективе использование комбинации ОМ (например, СА 125, М-CSF и OVX-1) позволит выявлять значительно большее количество РЯ I стадии [23, 67]. В последние годы подход к использованию СА 125 в комбинации с другими ОМ, прежде всего с новым маркером HE4, вызывает все больший интерес среди исследователей.

В конце прошлого века в эпителии эпидидимиса человека был идентифицирован белок HE4 со свойствами ингибитора протеаз, вовлеченный в процесс созревания спермы [51, 52]. Тогда еще не предполагали, что он станет перспективным ОМ для РЯ. Белок HE4 принадлежит семейству сывороточных кислых белков, содержащих 4 дисульфидных связи в коровой части (WFDC). К этому семейству также относятся такие белки, как SLPI (секреторный лейкоцитарный ингибитор протеазы), элафин и PS20 (WFDC1) [27, 45]. Ген HE4 (wfdc2) кодирует пептид с мол. массой 13 кДа (мол. масса зрелого гликозилированного белка составляет 20-25 кДа), содержащий два WFDC домена [75].

Впоследствии экспрессия HE4 была показана иммуногистохимически во многих нормальных тканях, включая эпителий респираторного тракта и репродуктивной системы, а также в тканях опухолей яичника [31, 37, 38, 44, 69]. При этом сверхэкспрессия HE4 наблюдалась в большинстве образцов серозного и эндометриоидного РЯ, в половине случаев – светлоклеточного и практически не обнаруживалась в муцинозном РЯ [31]. Кроме того, было показано, что HE4 секретируется в кровь и его повышенные уровни обнаруживаются у 67% больных РЯ и значительном числе больных раком эндометрия, тогда как у

здоровых лиц и пациенток с доброкачественными опухолями — лишь в 4% [41, 54]. Также не было отмечено повышения уровней HE4 при эндометриозе и кистозе яичников [54, 62]. R.M. Moore и соавт. обнаружили, что уровни HE4 повышены более чем в 50% случаев РЯ, не экспрессирующих СА 125 [60]. В качестве новых, дополнительных к СА 125, серологических ОМ этими авторами были изучены такие белки, как HE4, мезотелин (SMRP), СА72-4, активин, ингибин, остеопонтин, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и Her2. Сравнение HE4 с различными ОМ, информативными для РЯ, показало его наибольшую чувствительность, особенно для ранних стадий процесса [60, 61, 62]. Комбинация HE4 с СА 125 давала наилучшую чувствительность (76%) и специфичность (95%) в дифференциальной диагностике злокачественного и доброкачественного процесса в яичниках и, по мнению авторов, является более точным предиктором злокачественного процесса при наличии у женщины образований в малом тазу [60, 61, 62].

Анализ данных по сочетанному использованию двух ОМ (СА 125 и HE4) в дифференциальной диагностике РЯ с использованием логистической регрессии позволили разработать алгоритм, получивший название «Risk Ovarian Malignancy Algorithm» (ROMA). Алгоритм ROMA учитывает концентрации онкомаркеров HE4 и СА 125, а также менопаузальный статус пациентки и позволяет рассчитать вероятность эпителиального РЯ, разделяя женщин в пре- и постменопаузе (при наличии образований в малом тазу) на группы с высоким и низким риском РЯ [62].

Сначала рассчитывается прогностический индекс (ПИ) для женщин в пременопаузе и постменопаузе с использованием уравнений (1) и (2) соответственно:

1) ПИ для женщины в пременопаузе = $-12,0 + 2,38 \times \ln[\text{HE4}] + 0,0626 \times \ln(\text{CA } 125)$, где \ln — натуральный логарифм значения HE4, полученного в результате анализа сыворотки с помощью метода HE4 EIA и \ln значения сывороточного уровня СА125, определенного с помощью метода ARCHITECT СА125 II;

2) ПИ для женщины в постменопаузе = $-8,09 + 1,04 \times \ln[\text{HE4}] + 0,732 \times \ln[\text{CA } 125]$, где сохраняются те же обозначения, что и в формуле 1.

Затем для расчета величины ROMA (т.е. «Предсказанной вероятности») полученное значение ПИ вносится в уравнение 3:

3) Значение ROMA (%) = $\exp(\text{ПИ}) / [1 + \exp(\text{ПИ})] \times 100$.

Было показано, что значения ROMA $\geq 27,7\%$ для женщины в постменопаузе ассоциировано с высоким риском обнаружения эпителиального РЯ, ROMA $< 27,7\%$ — с низким риском обнаружения эпителиального РЯ.

Для женщины в пременопаузе значение ROMA $\geq 13,1\%$ ассоциировано с высоким риском обнаружения эпителиального РЯ, тогда как значения ROMA $< 13,1\%$ — с низким риском обнаружения эпителиального РЯ.

Таким образом, для комбинации методов HE4 (EIA) + СА125 (Architect) были выбраны ДУ ROMA = 13,1% (для

женщин в пременопаузе) и ДУ ROMA = 27,7% (для женщин в постменопаузе), которые обеспечивают специфичность 75% [62]. Динамическое исследование показало, что использование комбинации HE4, СА 125 и алгоритма ROMA дает возможность дифференцировать женщин с высоким и низким риском наличия РЯ. В стадии исследования находятся и другие подходы к выявлению РЯ с использованием ОМ. Как сообщают L.J. Havrilesky с соавт. (2008), при распространенности 1 случая РЯ на 2500 женщин в постменопаузе в США стратегия эффективного скрининга для общей популяции должна достигнуть, как отмечал еще J.Bast в 1998 г. [23], чувствительности — 75 % и специфичности — 99,7% для получения минимально допустимого ППЗ, равного 10% (т.е. проведения 10 диагностических операций для одного случая диагностирования РЯ), для выявления всех стадий РЯ [40]. На сегодняшний день не обнаружено ни одного ОМ, который бы в моноанализе удовлетворял всем этим условиям [40]. Авторами были проанализированы различные комбинации из 9 ОМ, которые бы подошли для выявления РЯ на ранних стадиях: HE4, гликоделин, MMP, SLP1, Plan-R, MUC1, ингибин А, PAI-1 и СА125. Их уровни были оценены в группе из 200 больных РЯ и 396 подобранных по возрасту здоровых женщин. Были разработаны две мультимаркерные комбинации, которые, по данным L.J. Havrilesky с соавт., позволяют выявлять ранние стадии рака [40]. Однако эти результаты требуют подтверждения и дальнейшего изучения.

На сегодняшний день HE4, вероятно, обладает наибольшей чувствительностью для РЯ. L.J.Havrilesky с соавт. выбрали данный маркер для первого этапа в двухэтапном формате исследования [40]. СК с повышенным уровнем HE4 ($>1,8$ ng/мл) исследовали затем во 2 этапе тестирования, включавшем различные комбинации ранее указанных маркеров (гликоделин, MMP, SLP1, Plan-R, MUC1, ингибин А, PAI-1 и СА125). Чувствительность выявления РЯ ранней стадии составила 73,7% с соответствующей специфичностью 93,7%.

Для одноэтапного анализа эти авторы исследовали комбинацию СА 125, HE4, гликоделин, Plan-R и MMP7, что приводило к выявлению раннего РЯ с чувствительностью 78,9% и специфичностью 93,2%. Используя такой подход, авторам удалось приблизиться к требуемым (для скрининговых тестов) показателям, достигнув специфичности более 90% с высокой чувствительностью (около 80%) для выявления ранних стадий РЯ. Следует отметить, что более низкая специфичность допускается в популяциях с повышенным риском — у женщин с семейной историей РЯ или при подозрении на образования в малом тазу [40]. Авторы предполагают, что использование как одноэтапного, так и двухэтапного мультимаркерных алгоритмов возможно для применения в дальнейшем в скрининговых исследованиях для общей популяции женщин [40].

Следует признать, что на сегодняшний день пока нет строгих доказательств снижения смертности от РЯ, выявленного путем проведения скрининговых программ в

Таблица 4

Рекомендации экспертных групп по использованию СА 125 при раке яичников

Цель исследования	EGTM	ESMO	NACB и EGTM	NCC N	NIH	ACS	ACOG
	[26]	[4]	[36]	[29, 63]	[64]	[22]	[19]
Скрининг в общей популяции (нет семейной истории или других факторов риска)	нет	-	нет	-	нет	нет	нет
Раннее выявление при наследственных синдромах, в сочетании с трансвагинальным УЗИ	да	-	да	да каждые 6 мес.	да	возможно, но пока не доказано улучшит ли выживаемость	-
Дифференциальная диагностика при обнаружении опухолевых образований в малом тазу	да (только у женщин в постменопаузе)	-	да (только у женщин в постменопаузе)	да	да (только у женщин в постменопаузе)	-	да (при наличии симптомов подозрительных на РЯ)
Выявление рецидивов	да	да	да	да	да	да	да
Мониторинг терапии	да	да	да	да	-	да	да
Прогноз	да	да	да	-	да	да	да

Примечание: EGTM, European Group on Tumor Markers (Европейская группа по опухолевым маркерам);

ESMO, European Society for Medical Oncology (Европейское общество медицинской онкологии);

NACB, National Academy for Clinical Biochemistry (Национальная академия клинической биохимии);

NCCN, National Comprehensive Cancer Network (Национальная комплексная онкологическая сеть);

NIH, National Institutes of Health (Национальный институт здоровья);

ACS, American Cancer Society (Американское противораковое общество);

ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists (Общество акушеров и гинекологов США) – не рассматривается.

общей (чаще – среди лиц, находящихся в менопаузе) популяции женского населения. Кроме того, в литературе дискутируется вопрос о соотношении пользы и возможного вреда от скрининга на РЯ. Последнее обстоятельство связано, в частности, с тем, что женщины, у которых в ходе исследования выявлено повышение СА 125, безусловно, испытывают психологические проблемы. Кроме того, описаны не единичные ошибочные хирургические вмешательства [23, 24].

Рекомендации по использованию СА 125 при РЯ основных ведущих медицинских организаций Запада, занимающихся проблемами скрининга, приведены в таблице 4.

В целом следует признать, что сегодня методология скрининга, направленная на раннее/активное выявление РЯ, все еще находится в стадии разработки. Большой мировой опыт использования СА 125 (в том числе в сочетании с ТВУЗИ) позволил обрисовать возможности и выявил ряд «подводных камней» скрининговых программ. Так, если говорить о программах, основанных на оценке СА 125 и ТВУЗИ, то до конца не отработаны критерии включения и периодичность обследования, однако очевидно, что скрининг такого типа целесообразно проводить не в общей популяции женщин, а среди лиц с отягощенным семейным анамнезом, а также среди постменопаузальных женщин. Однократное обследование, безус-

ловно, выявит ряд лиц с положительными результатами, что требует как четких алгоритмов для дообследования, так и тактики мониторинга лиц, у которых при дообследовании РЯ не выявлено. При этом закономерно встает вопрос о периодичности скрининговых мероприятий. Кроме того, учитывая возможность повышения СА 125 при неопухолевой патологии и злокачественных новообразованиях других органов, необходимо предусмотреть (для женщин с монотонным ростом маркера) обследование по другим диагностическим линиям. Таким образом, в целом на этапах скрининга нужно руководствоваться очевидным фактом, что повышение маркера – не всегда опухолевый процесс, но почти всегда патологический процесс, который требует дообследования.

Очевидно, что включение ТВУЗИ в первый этап скрининга было обусловлено недостаточной чувствительностью СА 125 при ранних стадиях РЯ. Однако мировой опыт свидетельствует о том, что даже при сочетании этих двух методов часть случаев раннего РЯ остаются нераспознанными. В то же время следует отметить, что поскольку средний уровень СА 125 у больных РЯ в России при первом обращении более чем в 30 раз превосходит верхнюю границу нормы, то, безусловно, исследование СА 125 у постменопаузальных женщин и/или при отягощенном семейном анамнезе позволит активно выявить женщин с развивающимся, пока клинически бессимптом-

ным РЯ (по аналогии с тем, что введение ПСА-скрининга при первом обследовании позволило выявить огромное количество «немых» раков предстательной железы).

Что касается новых подходов к выявлению РЯ, основанных на использовании дополнительных маркеров (например HE4 и других), то научная и экономическая целесообразность их включения в государственные программы скрининга будет оценена в ближайшие годы в рамках научных исследований и ограниченных испытаний.

В заключение хотелось бы отметить, что при введении скрининговых программ крайне важно формирование общественного мнения, учитывая добровольность обследования и возможные положительные и отрицательные стороны этих мероприятий. И, наконец, при разработке скрининговых протоколов необходимо адекватное технико-экономическое обоснование исследований и алгоритмы подведения итогов с применением современных методов мультипараметрического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Жордания К.И.* Некоторые аспекты диагностики и лечения рака яичников. // Рус. Мед. Жур. Онкология. – 2002. – Т. 10. – № 24 (166). – С.1095-1102.
2. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. акад. В.И.Чиссова, проф.В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2010. – 255с.
3. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. акад. В.И.Чиссова, проф. С.Л.Дарьяловой. – М.: ГЭОТАР Медиа. – 2006. – 720 с.
4. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской онкологии (ESMO) /Редакторы русского перевода: С.А.Тюляндин, Д.А.Носов, Н.И.Переводчикова. – Издательская группа РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН, 2008. – 218 с.
5. Национальные программы борьбы против рака. ВОЗ. – Женева, 1955. – 76 с.
6. *Новик В.И.* Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Практическая онкология: Рак шейки матки. – 2002. – Т.3. – № 3. – С.156-165.
7. *Новикова Е.Г., Ронина Е.А., Корнеева И.А.* Злокачественные опухоли яичников / Онкология. Национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР Медиа. – 2008. – С.812-819.
8. *Сергеева Н. С., Ахмедова С.А., Стороженко И.В. и др.* Сравнительная оценка значения опухолевых маркеров СА 125 и СА 19-9 в мониторинге рака яичников // Российский онкологический журнал. – 2001. – №2. – С.22-24.
9. *Сергеева Н.С., Дубовецкая О.Б., Маршутина Н.В. и др.* Опухолеассоциированный маркер SCC на этапах лечения и в мониторинге больных раком шейки матки // Российский онкологический журнал. – 2004. – №4. – С.12-14.
10. *Сергеева Н.С., Маршутина Н.В.* Серологические опухолеассоциированные маркеры / Онкология. Национальное руководство. Под ред. В.И.Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.8-26.
11. *Сергеева Н.С., Родина И.А., Русаков И.Г. и др.* Исследование UBC-антигена как возможного уринологического маркера рака мочевого пузыря.// Российский онкологический журнал. – 2004. – №1. – С.30-33.
12. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году / Под ред. акад. В.И.Чиссова, проф. В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2009. – 190 с.
13. *Таранов А.Г.* Антиген углеводный раковый СА 125 // Диагностические тест-системы (радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики). – М.: Издатель Макеев, 2002. – С.169-171.
14. *Урманчеева А.Ф., Мешикова И.Е.* Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников // Практическая онкология: Рак яичников. – 2000. – № 4(12). – С.7-13.
15. *Урманчеева А.Ф.* Современная химиотерапия рака яичника // Практическая онкология: Перспективные лекарственные методы лечения злокачественных опухолей. – 2002. – Т.3. – № 4. – С.295-304.
16. *Харитоновна Т.В.* Современные стандарты лечения рака яичников // Современная онкология. – 2003. – Т. 5. -- № 2. – С. 44-47.
17. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Гнатюк А.П. и др.* Национальная онкологическая программа оказания специализированной медицинской помощи онкологическим больным и этапы ее развития // Российский онкологический журнал. – 2009. – № 6. -- С.43-45.
18. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н.У.Тица, гл. ред. русского издания проф. В.В. Меньшиков. – М.: Лабинформ. – 1997. – 942 с.
19. ACOG Committee on Gynecologic Practice. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer // Gynaecol. Oncol. – 2002. – Vol.87. – P.237-239.
20. ACOG Committee Opinion Number 280: The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer // Obstet. Gynaecol. – 2002. – Vol. 100. – P.1413.
21. *Adonakis G.L., Paraskevaidis E., Tsiga S., Seferiadis K., Lolis D.E.* A combined approach for the early detection of ovarian cancer in asymptomatic women // Eur. J. Obstet. Gynecol., & Reprod Biol. – 1996. – Vol.65. – №2. – P.221-225.
22. American Cancer Society. Detailed guide: ovarian cancer – can ovarian cancer be found early? (Accessed June 12, 2009, at http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_Can_ovarian_cancer_be_found_early_33.asp?rnav=cricri)

23. Bast R.C., Xu F.J., Yu Y.U. et al. CA 125: The past and the future // Int. J. Biol. Markers. – 1998. – Vol. 13. – N4. – P.179-187.
24. Bell R., Petticrew M., Luengo S. et al. Screening for ovarian cancer: a systematic review // Health. Technol. Assess.(Review.). – 1998. – Vol. 2. – № 2. – P.1-84.
25. Bingle L., Singleton V., Bingle C.D. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (wfdc2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms // Oncogene. – 2002. – Vol.21. – P. 2768- 2773.
26. Bonfrer J.M.G., Duffy M.J., Radtke M. et al. Tumor markers in gynecological cancers: EGTM recommendations // Anticancer Res. – 1999. – Vol.273. – P.2807-2810.
27. Bouchard D., Morisset D., Bourbonnais Y. et al. Proteins with whey- acidic-protein motifs and cancer // Lancet Oncol. – 2006. – Vol.7. – P.167-174.
28. Campbell S., Bhan V., Royston P., Whitehead M.J., Collins W.P. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer // BMJ. – 1989. – Vol.299(6712). – P.1363-1367.
29. Clarke-Pearson D.L. Screening for Ovarian Cancer // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol.361. – P.170-177.
30. Depriest P.D., Varner E., Powell J. et al. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation.// Gynaecol. Oncol. – 1994. – Vol.55. – P.174-178.
31. Drapkin R., von Horsten H.H., Lin Y. et al. Human epididymis protein 4(HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas // Cancer Res. – 2005. – Vol.65. – P.2162-2169.
32. Einhorn N., Sjoval IK., Knapp R.C. et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer // J. Obstet. Gynaecol. – 1992. – Vol. 80. – P.14-18.
33. European Group on Tumor markers: Consensus recommendations // Anticancer Res. – 1999. – Vol. 19. – N 4A. – P.2789-2819.
34. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer (A. Heidenreich (chairman), M. Bolla, S. Joniau et al. – 2010.
35. Faten-Moghadam A., Stieber P. Sensible use of tumor markers. // J.Hartmann (ed). – Basel, Switzerland: Springer Verlag, Editiones Roche, 1993.– 70S.
36. Fleisher M., Dnistrian A.M., Sturgeon M. et al. Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic // Laboratory medicine practice guidelines. – 2002. – Vol.15. – P.1-56.
37. Galgano M.T., Hampton G.M., Frierson H.F. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues //Mod. Pathol. – 2006. – Vol.19. – P.847-853.
38. Gilks C.B., Vanderhyden B.C. Distinction between serous tumors of low malignant potential and serous carcinomas based on global mRNA expression profiling // Gynaecol. Oncol. – 2005. – Vol.96. – P.684-694.
39. Grover S., Quinn M.A., Weideman P. et al. Screening for ovarian cancer using serum CA 125 and vaginal examination: report on 2550 females // Int. J. Gynaecol Cancer. – 1995. – Vol.5. – P.291-295.
40. Havrilesky L.J., Whitehead C.M., Rubatt J.M. et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence // Gynaecol. Oncol. – 2008. – Vol. 110. – N3. – P.374-382.
41. Hellstrom I., Raycraft J., Hayden-Ledbetter M. et al. The HE4(WFDC2) protein is a biomarker for ovarian cancer // Cancer Res. – 2003. – Vol.63. – P.3695-3700.
42. Helzlsouer K.J., Bush T.L., Alberg A.J., Bass K.M., Zacer H., Comstock G.W. Prospective study of serum CA 125 levels as markers of ovarian cancer // JAMA. 1993. – Vol. 269. – P.1123-1126.
43. Holbert T.R. Screening transvaginal ultrasonography of postmenopausal women in a private office setting // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol.170. – №6. – P.1699-1703.
44. Hough C.D., Sherman-Baust C.A., Pizer E.S. et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer // Cancer Res. – 2000. – Vol.60. – P.6281-6287.
45. Israeli O., Goldring-Aviram A., Rienstein S. et al. In silico chromosomal clustering of genes displaying altered expression patterns in ovarian cancer //Cancer Genet Cytogenet. – 2005. – Vol.160. – P.35-42.
46. Jacobs I., Davies A.P., Bridges J. et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography // BMJ. – 1993. – Vol. 306(6884). – P.1030-1034.
47. Jacobs I.J., Skates S.J., MacDonald N. et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – № 916. – P. 1207-1210.
48. Jacobs I.J., Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer // Mol. Cell Proteomics. – 2004. – Vol.3. – №4. – P.355-366.
49. Jellum E., Andersen A., Lung-Larsen P. et al. Experiences of the Janus serum bank in Norway // Environ Health Perspect. – 1995. – Vol. 103. – Suppl. 3. – P. 85-88.
50. Jeyarajah A.R., Ind T.E., MakDonald N. et al. Increased mortality in postmenopausal women with serum CA 125 elevation // Gynecol.Oncol. – 1999. – Vol. 73. – N 2. – P.242-246.
51. Kirchhoff C., Habben I., Ivell R. et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular protease inhibitors // Biol. Reprod. –1991. – Vol. 45. – P.350-357.
52. Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins // Rev. Reprod. –1998. – Vol.3. – P. 86-95.

53. Kurjak A, Sbalan H, Kupesic S. *et al.* An attempt to screen asymptomatic women for ovarian and endometrial cancer with transvaginal color and pulsed Doppler sonography // *J. Ultrasound Med.* – 1994. – Vol.13. – №4. – P.295-301.
54. Li J, Dowdy S, Tipton T. *et al.* HE4 as a Biomarker for Ovarian and Endometrial Cancer Management // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2009. – Vol.9. – №6. – P.555-566.
55. Mandel JS, Church TR, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 434-437.
56. Masabashi T, Matsuzawa K, Obsawa M. *et al.* Serum CA 125 levels in patients with endometriosis: changes of CA 125 levels during menstruation // *Obstet. Gynaecol.* – 1988. – Vol. 72. – N 3. – P. 328.
57. Menon U, Scates S, Macdonald N. *et al.* Risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) for the early detection of ovarian cancer // *Tumor Biol.* – 2000. – Vol. 21. – S.1. – P.15.
58. Menon U, Skates SJ, Lewis S. *et al.* Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P.7919-7926.
59. Menon U, Gentry-Mabbaraj 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. – Vol.10. – P. 327-340.
60. Moore RG, Brown AK, Miller MC. *et al.* The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass // *Gynaecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 108. – №2. – P. 402-408.
61. Moore RM, Brown AK, Miller MC. *et al.* The use of multiple novel tumor markers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass // *Gynaecol. Oncol.* – 2008. – Vol.108. – P.402-408.
62. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK. *et al.* A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass // *Gynaecol Oncol.* – 2009. – Vol. 112. – P. 40-46.
63. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology: ovarian cancer and genetic screening. (Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf.)
64. NIH Consensus Developmental Panel on Ovarian Cancer: NIH Consensus Conference. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up // *JAMA.* – 1995. – Vol.273. – P.491-497.
65. Pandha HS, Waxman J. Tumor marker. Review // *Q.J.Med.* – 1995. – Vol.88. – P.233-241.
66. Parkes CA, Smith D, Wald NJ. *et al.* Feasibility study of a randomised trial of ovarian cancer screening among the general population // *J. Med. Screen.* – 1994. – Vol.1. – №4. – P.209-214.
67. Rosenthal AN, Jacobs IJ. The role of CA 125 in screening for ovarian cancer // *Inter/ Journal of Biological Marcers.* – 1998. – Vol.13. – № 4. – P.216-220.
68. Sato S, Yokoyama Y, Sakamoto T, Futagami M, Saito Y. Usefulness of mass screening for ovarian carcinoma using transvaginal ultrasonography // *Cancer.* – 2000. – Vol.89. – №3. – P.582-588.
69. Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE. *et al.* Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas // *Gene.* – 1999. – Vol.238. – P.375-385.
70. Selby J, Friedman G, Quesenberry C, Weiss N. A case-control study of sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326. – P. 653-657.
71. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial Health Insurance Plan // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 1997. – Vol.22. – P.27-30.
72. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH. *et al.* Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers // *Cancer.* – 1995. – Vol.76. – Suppl. – P. 2004-2010.
73. Skates SJ, Menon U, MacDonald N. *et al.* Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA 125 values for preclinical detection in postmenopausal women // *Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – Suppl. – P. 206s-210.
74. Tumor markers in gynaecological cancers – EGTM recommendations European Group on Tumor Markers // *Anticancer Res.* – 1999. – Vol. 19. – № 4a. – P.2807-2810.
75. Tuxen MK. Tumor marker CA125 in ovarian cancer // *J. Tumor Marker Oncol.* – 2001. – Vol. 16. – №1. – P.49 - 67.
76. Vuento MH, Pirhonen JP, Makinen JI, Laippala PJ, Gronroos M, Salmi TA. Evaluation of ovarian findings in asymptomatic postmenopausal women with color Doppler ultrasound // *Cancer.* – 1995. – Vol.76. – №7. – P.1214-1218.
77. Zurawski VR Jr, Orjaseter H, Andersen A, Jellum E. Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer // *Int. J. Cancer.* – 1988. – Vol. 42. – P.677-680.