

Противоопухолевая активность комбинации дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) и цисплатина на модели диссеминированного рака яичников

Кзыргалин Шамиль Римович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0001-9721-108X

Ямиданов Ренат Салехович — к.б.н., кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО

Амиров Рустэм Ахмадулович — orcid.org/0009-0002-3275-5638

Ганцев Шамиль Ханафиевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-2047-963X

Ш.Р. Кзыргалин^{1,2*}, Р.С. Ямиданов^{1,2}, Р.А. Амиров², Ш.Х. Ганцев^{1,2}

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Научно-исследовательский институт онкологии Башкирского государственного медицинского университета, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Кзыргалин Шамиль Римович, e-mail: ufa.shamil@gmail.com

Аннотация

Введение. Рак яичников (РЯ) является актуальной проблемой современной онкологии. В лечение РЯ важную роль играет проведение циторедуктивной операции и комбинированной терапии препаратами платины и таксанами. Частота ответа на терапию первой линии составляет около 80–90 %, но у большинства пациентов возникает рецидив и развивается резистентность к терапии. Таким образом, поиск новых эффективных лекарственных средств и новых комбинаций для лечения РЯ является актуальной задачей современной онкологии. **Цель исследования.** В эксперименте *in vivo* оценить противоопухолевую активность комбинации дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) и цисплатина на модели рака яичников. **Материалы и методы.** Для оценки противоопухолевой активности использовали экспериментальную модель диссеминированного РЯ у крыс. Было отобрано 200 крыс-самок Вистар, которым перевивался штамм опухоли яичников (ОЯ). Препараты вводились внутривентриально. Ориентиром качества экспериментального лечения принимали медиану продолжительности жизни. **Результаты.** Было получено, что при использовании комбинации DHMEQ с цисплатином увеличение выживаемости составило 387 % ($p = 0,005$, log-rank test) по сравнению с контрольной группой и на 91 % по сравнению с группой животных, которым был введен цисплатин ($p = 0,003$, log-rank test) в монорежиме. Более 50 % животных в группе комбинации DHMEQ + цисплатин оставались живыми на 73 сутки эксперимента. В группе с цисплатином не осталось ни одного животного, а в группе с DHMEQ в живых оставалось лишь одна крыса. **Обсуждение.** Таким образом, были получены данные, демонстрирующие потенцирующий противоопухолевый эффект комбинации DHMEQ с цисплатином на 387 % по сравнению с контрольной группой. **Заключение.** В результате проведенных экспериментов были получены данные, демонстрирующие потенцирующий противоопухолевый эффект DHMEQ в комбинации с цисплатином. Полученные данные также демонстрируют, что DHMEQ в комбинации с цисплатином проявляет высокую эффективность на *in vivo* модели рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников, потенцирующий противоопухолевый эффект, противоопухолевая активность, дегидроксиметилэпоксихиномицин, цисплатин, медиана выживаемости, модель болезни на животных, крысы

Для цитирования: Кзыргалин Ш.Р., Ямиданов Р.С., Амиров Р.А., Ганцев Ш.Х. Противоопухолевая активность комбинации дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) и цисплатина на модели диссеминированного рака яичников. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):210–214. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-210-214>

Antitumor Activity of Dehydroxymethylepoxyquinomycin (DHMEQ) and Cisplatin Combination in a Model of Disseminated Ovarian Cancer

Shamil R. Kzyrgalin^{1,2*}, Renat S. Yamidanov^{1,2}, Rustem A. Amirov², Shamil Kh. Gantsev^{1,2}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Scientific Research Institute of Oncology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Shamil R. Kzyrgalin, e-mail: ufa.shamil@gmail.com

Abstract

Introduction. Ovarian cancer (OC) is recognized to be a pressing problem of modern oncology. Cytoreductive surgery and combined therapy based on platinum and taxanes play an important role in OC treatment. The response rate to first-line therapy accounts for about 80–90%. However, most patients relapse and develop resistance to therapy. Thus, the search for new effective drugs and new combinations for OC treatment is an urgent task of modern oncology. **Aim.** To evaluate *in vivo* the antitumor activity of dehydroxymethylepoxyquinomycin (DHMEQ) and cisplatin combination in an ovarian cancer model. **Materials and methods.** An experimental model of disseminated OC in rats was used to evaluate antitumor activity. A strain of ovarian tumor (OT) was transplanted into 200 female Wistar rats. The drugs were administered intraperitoneally. The “median life expectancy” was taken as a benchmark for the quality evaluation of experimental treatment. **Results.** It was found that DHMEQ and cisplatin combination increased the survival rate by 387% ($p = 0.005$, log-rank test) compared to the control group and by 91% compared to the group of animals treated with cisplatin ($p = 0.003$, log-rank test) in mono mode. More than 50% of the animals in the DHMEQ + cisplatin group remained alive on day 73 of the experiment. No animals remained alive in the cisplatin group, and only one rat remained in the DHMEQ group. **Discussion.** Thus, the obtained data demonstrate a potentiating antitumor effect of the DHMEQ + cisplatin combination by 387% compared to the control group. **Conclusion.** The results of the experiments demonstrated a potentiating antitumor effect of DHMEQ in combination with cisplatin. DHMEQ in combination with cisplatin manifests high efficacy in an *in vivo* model of ovarian cancer.

Keywords: ovarian cancer, potentiating antitumor effect, antitumor activity, dehydroxymethylepoxyquinomycin, cisplatin, median survival, animal model of disease, rats

For citation: Kzyrgalin Sh.R., Yamidanov R.S., Amirov R.A., Gantsev Sh.Kh. Antitumor activity of dehydroxymethylepoxyquinomycin (DHMEQ) and cisplatin combination in a model of disseminated ovarian cancer. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(3):210–214. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-210-214>

Shamil R. Kzyrgalin — *Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-9721-108X*

Renat S. Yamidanov — *Cand. Sci. (Biology), Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education*

Rustem A. Amirov — *orcid.org/0009-0002-3275-5638*

Shamil Kh. Gantsev — *Dr. Sci. (Med), Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-2047-963X*

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) является одним из наиболее опасных видов онкогинекологических заболеваний [1, 2]. Ежегодно в мире выявляется более 200 тыс. случаев РЯ, а по некоторым данным — 295 тыс. [3, 4]. Предполагается, что к 2040 году заболеваемость раком яичников значительно возрастет [5]. По данным статистики, в период с 1990 по 2017 год уровень смертности от рака яичников увеличился на 84,2% [6].

В структуре онкологической заболеваемости женского населения России РЯ занимает долю 4,4%, что составляет одну треть всех онкогинекологических заболеваний [7]. Около 30% всех женщин с диагнозом РЯ погибают в течение первого года после установки диагноза. Такая ситуация вокруг данной патологии сложилась, поскольку его симптомы в начальной стадии являются незаметными [8].

Несмотря на большой объем исследований в области онкологии, на сегодня существует ограниченное количество методов для диагностики рака яичников на ранних стадиях [9, 10]. В лечение РЯ важную роль играет проведение интервальной или первичной циторедуктивной операции [11] и проведение комбинированной терапии препаратами платины и таксанов [12, 13]. Частота ответа на терапию первой линии составляет около 80–90%, но у большинства пациенток в дальнейшем возникает рецидив и развивается резистентность к терапии, что приводит к тому, что 5-летняя выживаемость составляет <35% [7]. Таким образом, поиск новых эффективных лекарственных средств и новых комбинаций для лечения РЯ является актуальной задачей современной онкологии [14].

Цель настоящего исследования: в эксперименте *in vivo* оценить противоопухолевую активность комбинации дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) и цисплатина на модели рака яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки противоопухолевой активности использовали экспериментальную модель диссеминированного РЯ у крыс. Для проведения эксперимента было отобрано 200 крыс-самок Вистар массой тела 160–200 г, которым перевивался штамм опухоли яичников (ОЯ), который был получен из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Эксперименты

на лабораторных животных проведены с соблюдением принципов гуманного обращения с животными, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕСС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Несмотря на то что ксенографтные модели не являются идеальными, они широко используются для оценки потенциальной эффективности лекарственных препаратов против РЯ в доклинических исследованиях. В данном исследовании использована экспериментальная модель диссеминированного РЯ у крыс, получаемая внутрибрюшинной перевивкой асцитной ОЯ, которая является воспроизводимой и адекватной для изучения эффективности и безопасности препаратов при внутрибрюшинном введении. Используемая в данном эксперименте ОЯ является низкодифференцированным эпителиальным РЯ. Опухоль прививалась в 100% случаев. По своей морфологии и течению (характер метастазирования, накопление асцита) ОЯ весьма близка соответствующим опухолям человека. Для данной опухоли характерно метастазирование в параграхеальные лимфоузлы, образование многочисленных опухолевых узлов в брюшной полости, обильного асцита и отсутствие крупной солидной опухоли. По литературным сведениям известно, что ОЯ является более агрессивной по сравнению с ксенографтными моделями [15, 16].

Для оценки комбинированного действия с DHMEQ и как препарат сравнения в данном исследовании использовался цисплатин, который девитализирует клетки на разных стадиях клеточного цикла, образует сшивки ДНК-белок и ДНК-ДНК, а также взаимодействует с их нуклеофильными группами. Низкая молекулярная масса цисплатина по сравнению с другими цитостатиками способствует его более быстрому проникновению в опухолевую ткань, что увеличивает его эффективность при внутрибрюшинном введении [17, 18].

Животные были разделены на 4 группы по 50 особей:

- ОЯ (контроль);
- ОЯ + цисплатин (4 мг/кг) — ежедневно;
- ОЯ + DHMEQ (14,2 мг/кг) — ежедневно;
- ОЯ + цисплатин (4 мг/кг) + DHMEQ (14,2 мг/кг) — ежедневно.

Все препараты вводили внутрибрюшинно. Ориентиром качества экспериментального лечения принимали медиану продолжительности жизни.

Эксперимент проводился с соблюдением всех этических принципов работы с лабораторными животными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования продолжительности жизни животных при введении цисплатина, DHMEQ, комбинации DHMEQ с цисплатином относительно контрольной группы представлены в таблице 1.

После обработки данных было получено, что при использовании комбинации DHMEQ (14,2 мг/кг) с цисплатином (4 мг/кг) увеличение выживаемости составило 387% ($p = 0,005$, log-rank test) по сравнению с контрольной группой и на 91% по сравнению

№	Группа	Продолжительность жизни, сутки		
		средняя	медиана	максимальная
1	ОЯ (контроль)	17,4 ± 1,7	19	21
2	ОЯ + цисплатин (4 мг/кг) — ежедневно	32,3 ± 2,5	34	40
3	ОЯ + DHMEQ (14,2 мг/кг) — ежедневно	25,5 ± 7,4	15	73
4	ОЯ + цисплатин (4 мг/кг) + DHMEQ (14,2 мг/кг) — ежедневно	61,8 ± 8,2	73	73

Таблица 1. Результаты исследования продолжительности жизни
Table 1. Results of the life expectancy study

с группой животных, которым был введен цисплатин ($p = 0,003$, log-rank test) в монорежиме. Более 50 % животных в группе комбинации DHMEQ + цисплатин оставались живыми на 73 сутки эксперимента. При этом в группе с цисплатином не осталось ни одного животного, а в группе с DHMEQ в живых оставалось лишь одна крыса. Результаты в группе комбинации были бы выше, если бы не принудительная остановка эксперимента согласно плану продолжительности эксперимента. Медиана выживаемости в ходе исследования у группы с комбинацией DHMEQ + Цисплатин максимальна (73 дня).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование показывает, что комбинация DHMEQ и цисплатина может повысить выживаемость животных, подвергшихся опухолевой терапии. В сравнении с группой, которой был введен только цисплатин, комбинация DHMEQ + цисплатин оказалась наиболее эффективной в увеличении продолжительности жизни и количества выживших животных.

Результаты данного исследования согласуются с ранее проведенными работами, которые также показывали положительный эффект комбинационной терапии. Например, в работе Z. Liu и соавт. (2018) было показано, что комбинация ресвератрола и цисплатина приводит к повышению чувствительности раковых клеток яичников к цисплатину и увеличению эффективности лечения [19].

Однако необходимо отметить, что данное исследование проводилось на животных и его результаты не всегда могут быть полностью применимы к человеческой практике. Также необходимо провести дополнительные исследования для уточнения дозировок и протоколов комбинационной терапии.

Тем не менее результаты данного исследования являются перспективными и могут послужить основой для дальнейших исследований в области комбинационной терапии рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов были получены данные, демонстрирующие потенцирующий противоопухолевый эффект (эффект комбинации больше суммарного эффекта комбинантов) DHMEQ в комбинации с цисплатином. Полученные данные также демонстрируют, что DHMEQ в комбинации с цисплатином проявляет высокую эффективность на *in vivo* модели рака яичников. Полученный потенцирующий эффект свидетельствует, что исследуемая комбинация характеризуется существенно улучшенными показателями эффективности для лечения рака яичников. По результатам исследования был получен патент «Комбинация дегидроксиметилэпоксиминомидина (DHMEQ) и цитостатиков для лечения рака яичника» [20].

Таким образом, можно сформулировать общий вывод по результатам проведенного исследования: DHMEQ в комбинации с цитостатиками, в частности

с цисплатином, перспективна для использования в качестве эффективного лекарственного средства для лечения и/или предотвращения рецидива рака яичников.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Исследование профинансировано за счет средств гранта Инновационного центра «Сколково».

Sponsorship data. The study was funded by a grant from the Skolkovo Innovation Center.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Torre L.A., Trabert B., DeSantis C.E., Miller K.D., Samimi G., Runo-wicz C.D., et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):284–96. DOI: 10.3322/caac.21456
- 2 American Cancer Society. *Global Cancer Facts & Figures.* Atlanta: American Cancer Society; 2018.
- 3 Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., et al. *Global Cancer Observatory: Cancer today.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
- 4 Gaona-Luviano P., Medina-Gaona L.A., Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020;9(4):47. DOI: 10.21037/cco-20-34
- 5 Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- 6 Zhou Z., Wang X., Ren X., Zhou L., Wang N., Kang H. Disease burden and attributable risk factors of ovarian cancer from 1990 to 2017: findings from the global burden of disease study 2017. *Front Public Health.* 2021;9:619581. DOI: 10.3389/fpubh.2021.619581
- 7 Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность).* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021.
- 8 Bonadio R.C., Crespo J.R., Estevez-Diz M.D.P. Ovarian cancer risk assessment in the era of next-generation sequencing. *Ann Transl Med.* 2020;8(24):1704. DOI: 10.21037/atm-20-1582
- 9 Harbin L.M., Gallion H.H., Allison D.B., Kolesar J.M. Next generation sequencing and molecular biomarkers in ovarian cancer—an opportunity for targeted therapy. *Diagnosics (Basel).* 2022;12(4):842. DOI: 10.3390/diagnostics12040842
- 10 US Preventive Services Task Force; Grossman D.C., Curry S.J., Owens D.K., Barry M.J., Davidson K.W., et al. Screening for ovarian cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;319(6):588–94. DOI: 10.1001/jama.2017.21926
- 11 Armstrong D.K., Alvarez R.D., Backes E.J., Bakkum-Gamez J.N., Barroilhet L., Behbakht K., et al. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(9):972–80. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0047
- 12 Micha J.P., Goldstein B., Markman M. Optimism and the continued promise of maintenance chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(4):879–80. DOI: 10.1007/s00280-017-3428-0
- 13 Armstrong D.K., Alvarez R.D., Bakkum-Gamez J.N., Barroilhet L., Behbakht K., Berchuck A., et al. 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 Nash Z., Menon U. 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
- 15 Huang Y., Shi J., Xu Y. Long non-coding RNA NNT-AS1 contributes to cell proliferation, metastasis and apoptosis in human ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2018;15(6):9264–70. DOI: 10.3892/ol.2018.8492
- 16 De Thaye E., Van de Vijver K., Van der Meulen J., Taminiau J., Wage-mans G., Denys H., et al. Establishment and characterization of a cell line and patient-derived xenograft (PDX) from peritoneal metastasis of low-grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep.* 2020;10:6688. DOI: 10.1038/s41598-020-63738-6

- 17 Chan C.Y., Li H., Wu M.F., Liu C.H., Lu H.W., Lin Z.Q., et al. Dose-finding trial for hyperthermic intraperitoneal cisplatin in gynecological cancer patients receiving hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Front Oncol.* 2021;11:616264. DOI: 10.3389/fonc.2021.616264
- 18 Qin Z., Ren G., Yuan J., Chen H., Lu Y., Li N., et al. Systemic evaluation on the pharmacokinetics of platinum-based anticancer drugs from animal to cell level: based on total platinum and intact drugs. *Front Pharmacol.* 2020;10:1485. DOI: 10.3389/fphar.2019.01485
- 19 Liu Z., Peng Q., Li Y., Gao Y. Resveratrol enhances cisplatin-induced apoptosis in human hepatoma cells via glutamine metabolism inhibition. *BMB Rep.* 2018;51(9):474–9. DOI: 10.5483/BMBRep.2018.51.9.114
- 20 Амиров Р.А., Арыбжанов Д.Т., Ганцев Ш.Х., Кзыргалин Ш.Р., Рысбеков М.М., Умезова К., Ямиданов Р.С. Комбинация дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) и цитостатиков для лечения рака яичника: патент 2704020 С1 Российская Федерация от 22.06.2018.
- 9 Harbin L.M., Gallion H.H., Allison D.B., Kolesar J.M. Next generation sequencing and molecular biomarkers in ovarian cancer—an opportunity for targeted therapy. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(4):842. DOI: 10.3390/diagnostics12040842
- 10 US Preventive Services Task Force; Grossman D.C., Curry S.J., Owens D.K., Barry M.J., Davidson K.W., et al. Screening for ovarian cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;319(6):588–94. DOI: 10.1001/jama.2017.21926
- 11 Armstrong D.K., Alvarez R.D., Backes F.J., Bakkum-Gamez J.N., Barroilhet L., Behbakht K., et al. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(9):972–80. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0047
- 12 Micha J.P., Goldstein B., Markman M. Optimism and the continued promise of maintenance chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(4):879–80. DOI: 10.1007/s00280-017-3428-0
- 13 Armstrong D.K., Alvarez R.D., Bakkum-Gamez J.N., Barroilhet L., Behbakht K., Berchuck A., et al. 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 Nash Z., Menon U. 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
- 15 Huang Y., Shi J., Xu Y. Long non-coding RNA NNT-AS1 contributes to cell proliferation, metastasis and apoptosis in human ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2018;15(6):9264–70. DOI: 10.3892/ol.2018.8492
- 16 De Thaye E., Van de Vijver K., Van der Meulen J., Taminau J., Wage-mans G., Denys H., et al. Establishment and characterization of a cell line and patient-derived xenograft (PDX) from peritoneal metastasis of low-grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep.* 2020;(10):6688. DOI: 10.1038/s41598-020-63738-6
- 17 Chan C.Y., Li H., Wu M.F., Liu C.H., Lu H.W., Lin Z.Q., ET AL. Dose-finding trial for hyperthermic intraperitoneal cisplatin in gynecological cancer patients receiving hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Front Oncol.* 2021;11:616264. DOI: 10.3389/fonc.2021.616264
- 18 Qin Z., Ren G., Yuan J., Chen H., Lu Y., Li N., et al. Systemic evaluation on the pharmacokinetics of platinum-based anticancer drugs from animal to cell level: based on total platinum and intact drugs. *Front Pharmacol.* 2020;10:1485. DOI: 10.3389/fphar.2019.01485
- 19 Liu Z., Peng Q., Li Y., Gao Y. Resveratrol enhances cisplatin-induced apoptosis in human hepatoma cells via glutamine metabolism inhibition. *BMB Rep.* 2018;51(9):474–9. DOI: 10.5483/BMBRep.2018.51.9.114
- 20 Amirov R.A., Arybzhonov D.T., Gantsev Sh.K., Kzyrgalin Sh.R., Rysbekov M.M., Umezava K., Yamidanov R.S. Combination of dehydroxymethyl epoxyquinomycin (DHMEQ) and cytostatics for treating ovarian cancer: Russian Federation patent 2704020 C1 2018 June 22.

REFERENCES

- 1 Torre L.A., Trabert B., DeSantis C.E., Miller K.D., Samimi G., Runowicz C.D., et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):284–96. DOI: 10.3322/caac.21456
- 2 American Cancer Society. *Global Cancer Facts & Figures.* Atlanta: American Cancer Society; 2018.
- 3 Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., et al. *Global Cancer Observatory: Cancer today.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
- 4 Gaona-Luviano P., Medina-Gaona L.A., Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020;9(4):47. DOI: 10.21037/cco-20-34
- 5 Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- 6 Zhou Z., Wang X., Ren X., Zhou L., Wang N., Kang H. Disease burden and attributable risk factors of ovarian cancer from 1990 to 2017: findings from the global burden of disease study 2017. *Front Public Health.* 2021;9:619581. DOI: 10.3389/fpubh.2021.619581
- 7 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality).* P.A Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology; 2021 (In Russ.).
- 8 Bonadio R.C., Crespo J.R., Estevez-Diz M.D.P. Ovarian cancer risk assessment in the era of next-generation sequencing. *Ann Transl Med.* 2020;8(24):1704. DOI: 10.21037/atm-20-1582