



ВОЗМОЖНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАКОВОГО АНТИГЕНА СА-62 ПРИ ПОВЫШЕННОМ УРОВНЕ ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ж. Р. Черкасова¹, С. А. Цуркан¹, А. И. Простякова^{2,3}, А. М. Борода³, А. А. Рожков³, Ю. Н. Пирогова³, Н. М. Никитина³, М. И. Секачева³

1. ООО «Джейвис Диагностикс», г. Москва, Российская Федерация
 2. Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва, Российская Федерация
 3. Институт персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
- ✉ prostyakova@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Оценить диагностические характеристики маркера эпителиальных карцином СА-62 при выявлении ранних стадий рака предстательной железы (РПЖ) в рамках двойного слепого клинического исследования и изучить возможность использования ракового антигена СА-62 в качестве дополнительного инструмента для принятия решения при диагностике РПЖ.

Пациенты и методы. Слепое клиническое исследование было проведено на 325 клинически верифицированных образцах сыворотки крови (144 больных РПЖ, 79 условно здоровых добровольцев–мужчин и 102 больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ)). Количественное измерение общего и свободного простат-специфического антигена (ПСА), а также маркера СА-62 в образцах сыворотки крови проводили с использованием электрохемилюминесцентного иммуноанализа ECLIA Elecsys Total и Free PSA (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Германия, ЕС) и хемилюминесцентного иммуноанализа ИХА-СА-62 (ООО «Джейвис Диагностикс», Москва, РФ).

Результаты. Сравнение диагностических характеристик маркера СА-62 с общим и свободным ПСА, а также с другими методами диагностики (prostate cancer antigen (PCA3), индекс здоровья простаты (ИЗП)) показало, что маркер СА-62 обладает наиболее высокими значениями прогностической ценности положительного результата (PPV 94,4 %) и прогностической ценности отрицательного результата (NPV 93,1 %). Это может повысить достоверность принятия решения о наличии РПЖ и использоваться врачами в качестве аргумента для необходимости проведения пациенту биопсии предстательной железы. Показано, что применение нового онкомаркера СА-62 позволяет выявлять до 90 % ранних стадий РПЖ при 97,2 % специфичности (AUC = 0,969).

Заключение. Использование маркера СА-62 в качестве вспомогательного метода диагностики в «серой зоне» ПСА от 2,5 до 10 нг/мл позволит значительно повысить точность выявления ранних стадий РПЖ при биопсии до 93,1 %, что поможет врачу эффективно дифференцировать РПЖ и ДГПЖ.

Ключевые слова:

онкомаркер, рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, простат-специфический антиген, раковый антиген СА-62, биопсия предстательной железы

Для цитирования: Черкасова Ж. Р., Цуркан С. А., Простякова А. И., Борода А. М., Рожков А. А., Пирогова Ю. Н., Никитина Н. М., Секачева М. И. Возможность клинического применения ракового антигена СА-62 при повышенном уровне простат-специфического антигена для дифференциальной диагностики рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1):10–26. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-1>, EDN: JVPCQC

Для корреспонденции: Простякова Анна Игоревна – к.х.н., научный сотрудник ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» РАН, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10
E-mail: prostyakova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-6600>, SPIN: 6625-0507, AuthorID: 821149, ResearcherID: H-5123-2016, Scopus Author ID: 29567590900

Соблюдение этических стандартов: исследование было одобрено Локальным этическим комитетом (Протокол № 07–17 от 13.09.2017) при ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» № 075–15–2022–304.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 21.11.2022; одобрена после рецензирования 10.02.2023; принята к публикации 27.03.2023.

© Черкасова Ж. Р., Цуркан С. А., Простякова А. И., Борода А. М., Рожков А. А., Пирогова Ю. Н., Никитина Н. М., Секачева М. И., 2023

POTENTIAL CLINICAL APPLICATION OF THE CANCER ANTIGEN CA-62 FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AT THE ELEVATED PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN

Zh. R. Cherkasova¹, S. A. Tsurkan¹, A. I. Prostyakova^{2✉}, A. M. Boroda³, A. A. Rozhkov³, Yu. N. Pirogova³, N. M. Nikitina³, M. I. Sekacheva³

1. LLC "JVS Diagnostics", Moscow, Russian Federation

2. Shemaykin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russian Federation

3. Institute of Personalized Oncology, Center for Digital Bio design and Personalized Healthcare, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

✉ prostyakova@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. Evaluation of the diagnostic characteristics of the CA-62 marker for epithelial carcinomas for detecting early-stage prostate cancer in a double-blind clinical study. This study is also focused on the possibility of using the CA-62 antigen as an auxiliary tool for decision-making in prostate cancer diagnosis.

Patients and methods. A blinded clinical study was conducted on 325 clinically verified blood serum samples. This includes 144 prostate cancer samples, 79 generally healthy volunteers-men and 102 samples from patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). Quantitative determination of the total and free prostate specific antigen (PSA) levels, as well as the CA-62 marker of serum samples was performed using the electrochemiluminescent immunoassay ECLIA Elecsys Total and Free PSA (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Germany, EU) and the chemiluminescent immunoassay CLIA-CA-62 (JVS Diagnostics LLC, Moscow, RF).

Results. A comparison of the CA-62 level with the results for total and free PSA, as well as other diagnostic methods (PCA3, PHI) for the analysis of the BPH and prostate cancer groups was performed. The results show that the CA-62 marker has the highest PPV (94.4 %) and NPV (93.1 %). This may increase the reliability of the decision related to the presence of PC and be used by doctors as an argument as an argument for a prostate biopsy referral. It has been demonstrated that using the novel cancer marker CA-62 makes it possible to detect up to 90 % of the early-stage prostate cancer with 97.2 % specificity (AUC = 0.969).

Conclusion. Using the CA-62 marker as an auxiliary diagnostic method within the PSA "grey zone" (from 2.5 to 10 ng/ml) made it possible to significantly increase the accuracy of detecting the PC early stages at biopsy up to 93.1 %. It will help the doctors to effectively differentiate between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia.

Keywords:

cancer marker, prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, prostate-specific antigen, CA-62 cancer antigen, prostate biopsy

For citation: Cherkasova Zh. R., Tsurkan S. A., Prostyakova A. I., Boroda A. M., Rozhkov A. A., Pirogova Yu. N., Nikitina N. M., Sekacheva M. I. Potential clinical application of the cancer antigen CA-62 for differential diagnosis of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia at the elevated prostate-specific antigen. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2023; 10(1): 10-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-1>, EDN: JVPCQC

For correspondence: Anna I. Prostyakova – Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Shemaykin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS

Address: 16/10 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117997, Russian Federation

E-mail: prostyakova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-6600>, SPIN-код: 6625-0507, AuthorID: 821149, Scopus Author ID: 29567590900, ResearcherID: H-5123-2016

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 07-17 of 13.09.2017) at the Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: the study was conducted with funding of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of World-Class Research Centers «Digital bio design and personalized healthcare» № 075-15-2022-304.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 21.11.2022; approved after reviewing 10.02.2023; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных видов злокачественных новообразований (ЗНО) и одной из лидирующих причин смертности от рака среди мужчин во всем мире [1–3]. В течение последнего десятилетия в РФ наблюдается неуклонный рост заболеваемости РПЖ (средний темп прироста – 5,09 % в год) и прирост показателя смертности от этой патологии на 13,85 % (среднегодовой темп прироста 1,29 %) [2, 3]. В связи с наблюдаемой тенденцией роста этой патологии во всем мире в последнее время особое внимание уделяется ранней диагностике РПЖ и его своевременному лечению. Несмотря на комбинирование тестирования на простат-специфический антиген (ПСА) с другими современными методами диагностики, например, трансректальным пальцевым исследованием (ТПИ), трансректальным ультразвуковым исследованием (ТРУЗИ), внедрением ПСА-мониторинга, использованием индекса здоровья простаты (ИЗП) для комплексной оценки риска рака простаты, заболеваемость запущенными формами РПЖ как в мире, так и в России остается высокой [2, 3].

Широко применяемый в Северной Америке и ряде Европейских стран ПСА-скрининг позволяет выявлять РПЖ на менее инвазивных стадиях, что способствует повышению общей выживаемости пациентов, возможности радикального удаления опухоли, исключению химиотерапии из алгоритма лечения и повышению качества жизни пациентов [1, 2]. Тем не менее, многочисленные клинические исследования по оценке эффективности ПСА-скрининга РПЖ показали, что он приводит к увеличению диагностирования РПЖ, но не к снижению смертности от этого заболевания [1, 2]. Помимо очевидных достоинств, ПСА-скрининг РПЖ связан с повышенным риском гипердиагностики (48 %), наличием большого количества ложноположительных результатов (до 80 %) и низкой чувствительностью теста (около 20–30 %) при выявлении ранних стадий РПЖ [1]. Таким образом, данные об эффективности ПСА-скрининга РПЖ, основанные на современных доказательствах, неоднозначны и достаточно противоречивы [1].

Основной проблемой ПСА-скрининга является то, что в «серой зоне» значений ПСА от 2,5 до 10 нг/мл тест не позволяет достоверно определить наличие злокачественной опухоли простаты: примерно у 75 % пациентов в этой группе диагностируют доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ), а частота выявления РПЖ при биопсии у мужчин 50–66 лет с сывороточной концентрацией ПСА 3–4 нг/мл составляет лишь 13,2 % [1–8]. Гипердиагностика рака простаты вследствие ПСА-скрининга явля-

ется причиной того, что пациентам, чьи показатели ПСА находятся в «серой зоне» значений, зачастую назначают ненужную биопсию предстательной железы, а также «радикальное лечение» клинически незначимого РПЖ. С другой стороны, согласно данным проспективного когортного исследования, включившего 1275 больных РПЖ, выбравших опцию активного наблюдения, 35 % пациентов отказались от проведения подтверждающей биопсии простаты в течение 12 мес. от даты постановки диагноза РПЖ. В группе тех мужчин, кто впоследствии получил радикальное лечение, риск рецидива был в 1,6 раза выше, а риск метастазирования – в 3,6 раза выше по сравнению с теми пациентами, кто следовал рекомендациям и проходил плановую биопсию простаты в рамках протокола активного наблюдения [1, 2]. Различные изоформы ПСА (свободный и общий ПСА, 2-про-ПСА и их соотношение) не обладают достаточным уровнем чувствительности при выявлении ранних стадий РПЖ и не могут использоваться в качестве однозначных критериев для назначения биопсии простаты [9]. Нужно отметить, что биопсия предстательной железы до 2 % случаев вызывает ряд осложнений, таких как инфекции, кровотечение, проблемы с мочеиспусканием и эректильную дисфункцию, поэтому ее назначение должно быть клинически обоснованным [1]. Вышеуказанные проблемы можно решить при более эффективном подходе к дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных патологий предстательной железы и разработке новых алгоритмов оценки вероятности наличия РПЖ.

Для улучшения эффективности дифференцирования злокачественных и доброкачественных заболеваний предстательной железы и повышения вероятности диагностики РПЖ при биопсии альтернативой использованию инвазивных инструментальных методов диагностики рака простаты для пациентов с незначительным повышением уровня ПСА от 2,5 до 10 нг/мл возможно применение другого метода иммуноанализа в комбинации с ПСА. Интересным методом для этой цели представляется высокочувствительный маркер эпителиальных карцином СА-62, который является опухоль-ассоциированным мезенхимальным N-гликопротеином и экспрессируется на поверхности эпителиальных ЭМП-трансформированных недифференцированных стволовых клеток с самого начала канцерогенеза. Гликопротеин СА-62 выполняет транспортные функции, в частности альфа-фетопротеина (АФП) посредством рецепторопосредованного эндоцитоза [1–3].

Цель исследования: оценить диагностические характеристики маркера эпителиальных карцином СА-62 при выявлении ранних стадий РПЖ в рамках двойного слепого клинического исследования и изу-

чить возможность использования ракового антигена СА-62 в качестве дополнительного инструмента для принятия решения при диагностике РПЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Всего в анализ было включено 55 пациентов с гистологически подтвержденным РПЖ и 56 условно здоровых мужчин. Образцы сыворотки были собраны в клиническом центре Сеченовского университета у участников исследования после ночного голодания и доставлены в клиническую лабораторию.

Пациенты с гистологически подтвержденным РПЖ до начала лечения ($n = 55$) и условно здоровые добровольцы-мужчины ($n = 56$) были включены в наблюдательное клиническое исследование в 2018 г. на базе Института персонализированной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. Критериями включения пациентов в исследование являлись возраст мужчин (45–85 лет), симптомы заболевания предстательной железы, наличие первичной опухоли предстательной железы, а также гистологическая верификация ранних стадий РПЖ по результатам биопсии в соответствии с 8 изданием AJCC [1], которая использовалась в качестве золотого стандарта для окончательной диагностики заболевания предстательной железы. Критерии исключения: проведение химиотерапии или лучевой терапии в анамнезе. Здоровые контрольные субъекты ($n = 56$) были отобраны из большого пула практически здоровых мужчин на основе совпадения представляющих интерес переменных: возраст, пол, отсутствие подтвержденного онкологического заболевания. Учитывалось также наличие нормальных референтных интервалов биохимического и общего анализа крови, наблюдаемых у здоровой эталонной популяции в соответствии с международным стандартом ISO 15189:2012 по качеству в медицинских лабораториях.

Образцы сыворотки крови

В исследовании использовались 325 образцов сыворотки крови, включая 56 образцов пациентов с РПЖ и 56 образцов условно здоровых мужчин, полученные из Института персонализированной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия). Ретроспективные образцы сыворотки от другой группы пациентов с подтвержденным диагнозом рака простаты ($n = 89$), ДГПЖ ($n = 102$) и условно здоровых мужчин ($n = 23$) были получены из биобанка PromedEx (Precision For Medicine, Inc., США). Медианы возраста для больных РПЖ, ДГПЖ и условно здоровых мужчин

составили 67, 57 и 56 лет, соответственно. Клинико-эпидемиологические данные о пациентах приведены в табл. 1.

Забор крови проводили с использованием вакуумных пробирок с активатором свертывания и разделительным гелем до проведения инвазивных исследований. Сыворотку отделяли центрифугированием, переносили в чистую криопробирку и замораживали при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до использования. Перед использованием образцы сыворотки размораживали при температуре $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение суток. Перед выполнением иммуноанализа ECLIA Elecsys Total PSA and Free PSA образцы сыворотки выдерживали при комнатной температуре в течение 60 мин. Для количественного определения маркера СА-62 с использованием набора реагентов ИХА-СА-62 размороженные аликвоты сыворотки по 500 мкл выдерживали в течение 2 часов при комнатной температуре, после чего образцы инактивировали при помощи термообработки в течение 30 мин. при $+56\text{ }^{\circ}\text{C}$ в соответствии с рекомендациями производителя. Далее к образцам сыворотки добавляли мертиолят натрия до конечной концентрации 0,05 %.

Дизайн клинического исследования

Контролируемое двойное слепое клиническое исследование с использованием образцов сыворотки пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом было проведено в Сеченовском Университете в Москве. В ходе проведения исследования группа врачей-исследователей Сеченовского университета не располагала данными об идентификации образцов до выполнения анализа данных. Ослепление проводили специалисты внешней независимой лаборатории Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации. Такой дизайн исследования обеспечивает высокий уровень внутренней достоверности и позволяет избежать какой-либо предвзятости, случайности или путаницы. В результате группа независимых экспертов предъявила идентификацию образцов только после раскрытия полученных данных.

Электрохемилюминесцентный анализ Elecsys Total and free PSA

Для количественного определения уровня общего и свободного ПСА все образцы сыворотки крови ($n = 325$) анализировали с использованием электрохемилюминесцентного иммуноанализа ECLIA Elecsys Total PSA и ECLIA Elecsys Free PSA (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Германия, ЕС) согласно инструкции производителя. Измерения проводили на многорежимном иммуноанализаторе MODULAR ANALYTICS E170 Elecsys (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Германия, ЕС) в режиме электрохемилюминесцентного

анализа. Оба используемых метода определения концентрации общего и свободного ПСА основаны на двухстадийном твердофазном «сэндвич»-типе электрохемилюминесцентного анализа (ЭХЛА) с использованием двух типов моноклональных антител к антигену ПСА: биотинилированных моноклональных анти-ПСА антител (Anti-PSA-Ab~Biotin) и конъюгированных с комплексом рутения анти-ПСА моноклональных антител (Anti-PSA-Ab~Ru(bpy)). Общее время выполнения анализа каждого теста – 18 минут. Минимально определяемые концентрации общего и свободного ПСА данными тестами на анализаторе MODULAR ANALYTICS E170, согласно инструкции производителя, составляют 0,003 нг/мл и 0,01 нг/мл, соответственно.

Иммунохемилюминесцентный анализ ИХА-СА-62

Все образцы сыворотки крови ($n = 325$) анализировали с использованием набора реагентов «ИХА-СА-62» (ООО «Джейвис Диагностика», Москва, Россия) для количественного измерения карцином-специфического антигена СА-62 в соответствии с инструкцией производителя. Измерение люминесцентного сигнала проводили на хемилюминесцентном ридере Tecan Spark (Tecan Trading AG, Швейцария) в режиме импульсной хемилюминесценции. Набор реагентов «ИХА-СА-62» представляет собой одностадийный конкурентный вариант твердофазного иммунохемилюминесцентного анализа (ИХА) с использованием специфических анти-СА-62 антител, иммобилизованных в лунках 96-луночного планшета и конъюгата ракового антигена СА-62 с хемилюминесцентной меткой – NHS-эфиром акридина. Интенсивность люминесцентного сигнала обратно пропорциональна концентрации измеряемого анализа в образцах. Аналитическая чувствительность теста составляет 35 Ед/мл СА-62 при линейности теста 1250–10000 Ед/мл. Общее время анализа составило 4 часа. Внутрисерийный коэффициент корреляции был $\leq 10\%$ на всем диапазоне концентраций.

Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных результатов измерений, ROC-анализ, измерение площади под кривой (AUC), расчет диагностических характеристик теста (чувствительность (Sen), специфичность (Sp), PPV, NPV) и вычисление точности (Accuracy) теста для выявления ранних стадий РПЖ по сравнению с ДГПЖ и данными условно здоровых мужчин проводили с помощью программы MedCalc (MedCalc Software Ltd., Бельгия). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В качестве дополнительной оценки эффективности применения маркеров был использован такой показатель, как коэффициент Каппа

па [1, 2]. Коэффициент Каппа показывает, насколько один метод оценки (диагностический тест) согласуется с другим методом оценки, принятым за истинное суждение («Золотой стандарт») [2]. Согласие между двумя методами оценки считается:

- плохим, если $k < 0,00$
- небольшим, если $0,00 < k < 0,20$
- средним, если $0,21 < k < 0,40$
- посредственным, если $0,41 < k < 0,60$
- значительным, если $0,61 < k < 0,80$
- хорошим, если $k > 0,81$
- полное согласие если $k = 1$

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках слепого клинического исследования было проведено сравнение диагностических характеристик маркеров СА-62, ПСА и соотношения св. ПСА/общ. ПСА на 325 образцах сыворотки пациентов, включая 144 образца РПЖ (стадии I–IV), 79 образцов от условно здоровых мужчин и 102 образцов пациентов с ДГПЖ. Большинство больных РПЖ (67,4 %) были от пациентов с ранними стадиями и 32,6 % – с распространенными и метастатическими формами рака простаты.

Распределение клинических образцов по стадиям заболевания, средние и медианные значения уровня онкомаркеров общего и свободного ПСА, СА-62 приведены в табл. 1. Уровень экспрессии простат-специфического антигена (свободный и общий ПСА), а также их соотношение коррелирует с литературными данными для ранних (I, II) и распространенных стадий РПЖ [1]. Большинство образцов РПЖ (66 %) ранних стадий имели низкую степень гистопатологической дифференцировки (Глисон 7–9) и 35 % имели среднюю степень дифференцировки (Глисон 6).

Результаты проведенного исследования достоверно показали, что уровень маркера СА-62 значительно повышен (10 408 Ед/мл) в сыворотке у 135/144 (93,7 %) пациентов РПЖ на всех стадиях по сравнению с уровнем СА-62 для здоровых мужчин (2693 Ед/мл). В когорте пациентов с ДГПЖ 78,4 % имели повышенный уровень ПСА (ложноположительные результаты), в том числе 62 % из них находились в диапазоне от 2,5 до 10 нг/мл. В группе условно здоровых мужчин также встречались образцы с повышенным уровнем ПСА, хотя его медиана составила 0,78 нг/мл, что согласуется с литературными данными [1]. Большинство (83 %) пациентов с ДГПЖ показали медиану концентрации карцином-специфического маркера СА-62 (2606 Ед/мл), что находится на том же уровне, что и в группе условно здоровых мужчин. Лишь 9,9 % образцов из группы ДГПЖ (18/102) и условно здоровых мужчин (0/79) показали незначительно повышенный уровень СА-62 при стандартной пороговой величине 5000

Ед/мл (специфичность теста 90 %). Диагностические ROC-кривые были построены в соответствии с гистологической TNM классификацией. Сравнительный анализ ROC-кривых для маркеров ПСА и СА-62 (рис. 1А) показал достоверное различие в значениях площади под кривой между СА-62 (AUC = 0,971) и ПСА (AUC = 0,606) при исследовании всей когорты пациентов. Новая пороговая величина СА-62 (6500 Ед/мл) для более точного дифференцирования рака простаты от ДГПЖ была получена эмпирически из диагностической ROC-кривой больных РПЖ против пациентов с ДГПЖ (рис. 1Б).

Учитывая ожидаемо низкие диагностические характеристики ПСА-теста, мы дополнительно проанализировали все когорты пациентов, в которых потенциально могли быть пропущенные случаи РПЖ. В первую очередь, интерес представляли пациенты с ранними стадиями рака простаты, когда симптомы заболевания еще не проявляются, либо они слабо выражены. Независимый анализ когорты, включающей пациентов со стадией I ($n = 37$) и стадией II ($n = 60$), всех пациентов с ДГПЖ и условно здоровых мужчин показал значительное повышение чувствительности (93,8 %) и специфичности при выявлении

Таблица 1. Описательная статистика сывороточных значений маркеров в клинических образцах
Table 1. Descriptive statistics of serum marker values in clinical samples

Маркер / Marker	Результат биопсии / Biopsy result	N	Среднее / Average	Медиана / Median	Мин / Min	Макс / Max	Станд. Ошибка / Standard error
Общ ПСА / Total PSA	ДГПЖ / ВРН	102	7,2	6,01	0,04	43,16	7,1
	Здоровые / Healthy	79	1,0	0,88	0	2,76	0,7
	РПЖ / РА	144	200	6,0	0	9270,8	7,1
	Стадия I / Stage I	37	6,8	4,22	0	29,7	9,6
	Стадия II / Stage II	60	8,6	10,6	0,51	42,1	7,1
	Стадия III / Stage III	30	10,2	12,9	0,08	113,7	20,8
св.ПСА/общ ПСА / freePSA/totalPSA	Стадия IV / Stage IV	17	1630,9	556,2	0,03	9270,8	2724,3
	ДГПЖ / ВРН	102	16,6	13,9	4,6	56,3	9,4
	РПЖ / РС	144	22,8	49,6	0,5	98	9,6
	Стадия I / Stage I	37	12,7	7,8	2,2	33,4	5,7
	Стадия II / Stage II	60	12,8	56,8	0,5	32,9	9,7
	Стадия III / Stage III	30	31,6	32,6	5,6	64,8	18,6
	Стадия IV / Stage IV	17	16,0	57,6	0,6	98	25,4
Здоровые / Healthy	79	7,8	8,5	0	12	3,8	
СА-62	ДГПЖ / ВРН	102	3010	2606	568	9543	1934,8
	Здоровые / Healthy	79	2508	2620	1250	4300	931,9
	РПЖ / РС	144	11 107	10 408	2692	26 574	1952,4
	Стадия I / Stage I	37	10 669	10 014	2692	22 469	4981,5
	Стадия II / Stage II	60	10 688	10 598	2783	21 772	1939,9
	Стадия III / Stage III	30	13 106	12 900	5578	26 574	4407
	Стадия IV / Stage IV	17	10 000	7874	3892	22 758	656,3

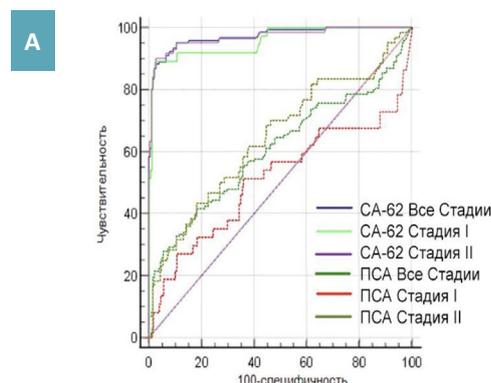
ранних стадий РПЖ с использованием стандартной пороговой величины маркера СА-62 (5000 Ед/мл) по сравнению с ПСА. Результаты анализа ПСА-теста при пороговом значении 2,5 нг/мл в группах пациентов коррелируют с ранее опубликованными данными: чувствительность теста для всех стадий РПЖ составила лишь 61,1 % при специфичности 54,2 %, PPV 51,5 %, NPV 63,6 %.

Чувствительность маркера СА-62 составила 89,2 % на стадии I (0,958; 95 % ДИ: 0,922–0,980), 95,0 % на стадии II (0,969; 95 % ДИ: 0,930–0,987), 100 % на стадии III (0,98; 95 % ДИ: 0,952–0,99) и 88,2 % (0,92; 95 % ДИ: 0,822–0,9) на IV стадии РПЖ. Общая чувствительность ИХА-СА-62 теста для всей когорты РПЖ (I–IV стадии) составила 93,7 % при специфичности 90 %. В отличие от СА-62, общий и свободный ПСА при той же специфичности показали значительно меньшую чувствительность для ранних стадий РПЖ (26 % общ. ПСА, 0 % соотношение св. ПСА/общ. ПСА) и 29,8 % общ. ПСА (39,3 % для соотношения св. ПСА/общ. ПСА) для всех стадий рака простаты. С использованием новой пороговой величины СА-62 в 6500 Ед/мл во всей когорте пациентов удалось точно выявить 90 % (87/97) ранних стадий (I и II) рака про-

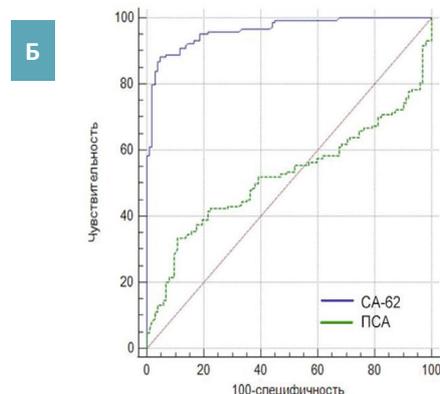
статы и 97,2 % (176/181) ДГПЖ и условно здоровых мужчин (табл. 2). Диагностические характеристики ИХА-СА-62 теста при выявлении всех стадий РПЖ: чувствительность – 88,2 %, специфичность – 95 %, PPV = 96,2 %, NPV = 91,2 % и 95,3 % точности теста.

Анализ группы пациентов без злокачественного процесса в предстательной железе, включая 79 условно здоровых мужчин и 102 пациента с ДГПЖ, показал, что ПСА-тест оказался ложноположительным для 78,4 % пациентов с ДГПЖ (80/102) и 1 % здоровых.

Результаты сравнительного анализа двух тестов показали достоверное ($p < 0,0001$) различие в площадях под кривыми (AUC) при выявлении стадии I и стадии II (рис. 1А). При этом стоит отметить низкие значения k-коэффициента теста ПСА (0,42 и 0,52 для стадии I и стадии II, соответственно), что указывает на возможные случайные совпадения диагностического теста и результатов гистологии при выявлении ранних стадий рака простаты. Оценка согласия тестов с гистологическими результатами показала средний уровень согласия для ПСА ($k = 0,46$) и хороший уровень согласия в случае применения маркера СА-62 ($k = 0,91$), что свидетельствует о низкой доле «случайных» совпадений результатов теста с результатами гистологии.



	Все Стадии	Стадия I	Стадия II
Объем выборки	325	218	241
РПЖ	144 (44,31%)	37 (16,97%)	60 (24,90%)
Здоровые и ДГПЖ	181 (55,69%)	181 (83,03%)	181 (75,10%)
AUC СА-62	0,971	0,958	0,969
AUC ПСА	0,606	0,513	0,644
Разность площадей	0,366	0,445	0,325
Среднеквадратическая ошибка	0,0333	0,0645	0,0449
Интервал доверия 95%	от 0,300 до 0,431	от 0,319 до 0,571	от 0,237 до 0,413
z-статистика	10,979	6,901	7,232
Уровень значимости	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$



	Все Стадии
Объем выборки	246
РПЖ	144 (58,54%)
ДГПЖ	102 (41,46%)
AUC СА-62	0,962
AUC ПСА	0,521
Разность площадей	0,441
Среднеквадратическая ошибка	0,0387
Интервал доверия 95%	от 0,366 до 0,517
z-статистика	11,422
Уровень значимости	$P < 0,0001$

Рис. 1. А – ROC-кривые маркеров СА-62 и ПСА для всей когорты пациентов РПЖ в сравнении с всеми здоровыми и больными ДГПЖ. Б – Сравнение ROC-кривых всех злокачественных против доброкачественных заболеваний ПЖ.

Fig 1. А – ROC curves of CA-62 and PSA markers for the entire cohort of prostate cancer patients versus all healthy and BPH patients. Б – Comparison of ROC curves of all malignant versus benign pancreatic diseases.

Данные чувствительности, специфичности, PPV, NPV и точности для всех исследованных нами маркеров с использованием разных пороговых величин для раннего РПЖ представлены в табл. 2.

В исследованной когорте пациентов РПЖ с уровнем ПСА от 0–2,5 нг/мл находилось 17 образцов стадии I, 19 образцов стадии II, 14 образцов стадии III и 6 образцов стадии IV, что составило группу из 56 пациентов РПЖ, которые были «пропущены» ПСА тестом. Кроме этого, в диапазоне ПСА от 0 до 2,5 ПСА находились 76/79 образцов условно здоровых мужчин и лишь 21,6 % (21/102) образцов пациентов с гиперплазией простаты. Остальные 78,4 % образцов ДГПЖ показали уровень экспрессии ПСА, превышающий 2,5 нг/мл: 65/102 имели уровень от 2,5 до 10 нг/мл и 15/102 имели уровень от 10 до 43,9 нг/мл. Использование маркера СА-62 позволило в данной когорте выявить 51/56 (91,1 %) пациентов со злокачественным процессом при специфичности 99 %, которые были «пропущены» ПСА тестом и соотношением своб ПСА/общ ПСА. При этом коэффициент каппа составил 0,93, что указывает на высокую точность теста и исключает «случайное» совпадение результатов теста и гистологической верификации. Данные, полученные для раннего РПЖ (36 образцов), представлены в табл. 3.

Особый интерес представляет анализ когорты из 111 образцов с уровнем ПСА в диапазоне от 2,5 до 10

нг/мл, которая включает 45 образцов рака простаты (стадия I = 12, стадия II = 24, стадия III = 9), 64 образца с ДГПЖ и 2 образца условно здоровых мужчин, поскольку именно такой уровень ПСА в крови пациентов требует тщательного дифференцирования злокачественных от доброкачественных новообразований простаты. В диапазоне ПСА от 2,5 до 10 нг/мл у большинства пациентов (75 %) диагностируют доброкачественную гиперплазию простаты. В то же время у 13,2 % мужчин в возрасте от 50 до 66 лет с уровнем ПСА 3–4 нг/мл в сыворотке при биопсии диагностируют клинически значимый РПЖ [3]. В проведенном нами исследовании в так называемой «серой зоне» ПСА от 2,5 до 10 нг/мл оказались 58 % (64/111) пациентов с ДГПЖ, 1 % условно здоровых мужчин и только 41 % (45/111) больных РПЖ, большинство которых (36/45) имели ранние стадии.

Особо важным показателем при точном дифференцировании злокачественных и доброкачественных новообразований простаты является специфичность теста, которая значительно улучшилась в данной когорте 111 образцов с использованием маркера СА-62 до 94 % (62/66). Другим важным диагностическим показателем является прогностическая ценность положительного результата (PPV), которая в данном случае отражает 89,2 % вероятность наличия заболевания РПЖ при биопсии в соответствии с уровнем СА-62. Количе-

Таблица 2. Диагностические показатели исследованных маркеров на ранних стадиях РПЖ
Table 2. Diagnostic indicators of the studied markers in the early stages of prostate cancer

Маркер / Marker	Пороговая величина / Threshold value	Sen %	Sp %	PPV	NPV	Accuracy
		95 % ДИ / 95% CI	95 % ДИ/ 95% CI	95 % ДИ/ 95% CI	95 % ДИ/ 95% CI	95% ДИ/ 95% CI
Общ. ПСА / Total PSA	2,5 нг/мл / 2.5 ng/ml	62,9	54,4	42,4	73,3	57,2
		52,48–72,48	46,59–61,56	37,10–47,80	67,04–78,47	51,15–63,09
	4 нг/мл / 4 ng/ml	57,7	59,7	43,4	72,5	58,9
		47,28–67,70	52,14–66,88	37,50–49,52	66,97–77,39	52,96–64,83
% св. ПСА/ общ ПСА / %freePSA/ total PSA	15%	18,56	60,2	20,0	57,9	45,7
		11,39–27,73	52,70–67,41	13,70–28,24	54,24–61,63	39,72–51,74
	18%	12,4	69,1	17,7	59,5	49,3
		6,56–20,61	61,78–75,71	10,78–27,53	59,53–62,45	43,26–55,32
СА-62	5000 Ед/мл / 5000 Uп	92,8	90,0	82,6	95,9	90,6
		85,70–97,05	84,10–93,56	75,52–87,92	91,88–97,93	86,60–93,80
	6500 Ед/мл / 6500 U/ml	90,0	97,2	94,4	93,1	93,5
		78,17–92,67	93,67–99,10	87,58–97,56	89,08–95,74	89,96–96,12

Примечание: Sen – чувствительность; Sp – специфичность.
Note: Sen – sensitivity; Sp – specificity.

ство истинно выявленных случаев РПЖ в диапазоне ПСА 2,5–10 нг/мл с маркером СА-62 составило 42/45 (93,3 %), из них 91,7 % ранних стадий и 62/66 (92,4 %) верифицированных случаев ДГПЖ (табл. 4). Диагностическая ROC-кривая ранних стадий РПЖ с уровнем ПСА от 2,5 до 10 нг/мл против когорты ДГПЖ и условно здоровых мужчин подтвердила высокую эффективность маркера СА-62 (AUC = 0,97, Sen = 91,7 %, Sp = 94 %, PPV = 89,2 %, NPV = 95,4 %) при выявлении рака простаты в смешанной когорте 111 пациентов ДГПЖ, РПЖ и условно здоровых мужчин. Анализ ROC-кривых этой когорты больных РПЖ и ДГПЖ показывает достоверную разницу исследуемых маркеров (рис. 2).

На рис. 3 представлена ROC-кривая для третьей группы образцов с уровнем ПСА от 10 до 10000 нг/мл, состоящая из 63 образцов, включая 44 (30,5 %) РПЖ и 19 (18,6 %) образцов ДГПЖ. Все доброкачественные образцы в данной подгруппе показали ложноположительные результаты ПСА, в то время как по результатам ИХА-СА-62 теста данная когорта пациентов показала 100 % доброкачественные заболевания (табл. 5, рис. 3). Важно отметить, что значительно повышенный уровень ПСА (выше 500 нг/мл) наблюдался в исследованной когорте у 50 % пациентов (9/18) с местно-распространенным РПЖ или с метастазами в регионарных лимфоузлах (N1), у которых

Таблица 3. Диагностические показатели маркеров ПСА и СА-62 для раннего РПЖ в диапазоне 0–2,5 нг/мл ПСА
Table 3. Diagnostic indicators of PSA and CA-62 markers for early prostate cancer in the range of 0–2.5 ng/ml of PSA

	СА-62	ПСА / PSA
РПЖ / PC		36
ДГПЖ и условно здоровые мужчины / BPH and preliminary healthy men		97
AUC	0,92	0,5
Sensitivity, % 95% ДИ / 95% CI	89,0 73,94–96,88	0,00 0,00–9,74
Specificity, % 95% ДИ / 95% CI	99,0 94,39–99,97	100 96,27–100,00
PPV, % 95% ДИ / 95% CI	97,0 81,94–99,56	–
NPV, % 95% ДИ / 95% CI	96,0 90,50–98,37	72,93–72,93
Accuracy, % 95% ДИ / 95% CI	96,2 91,45–98,77	72,93 64,55–80,27

Таблица 4. Диагностические показатели маркеров ПСА и СА-62 в диапазоне 2,5–10 нг/мл ПСА раннего РПЖ
Table 4 Diagnostic indicators of PSA and CA-62 markers in the range of 2.5–10 ng/ml of PSA of early PC

	СА-62	ПСА / PSA
РПЖ / PC		36
ДГПЖ и условно здоровые мужчины / BPH and preliminary healthy men		66
AUC	0,93	0,5
Sensitivity, % 95 % ДИ / 95% CI	91,7 77,53–98,25	100,0 90,26–100,00
Specificity, % 95% ДИ / 95% CI	94,0 85,20–98,32	0,00 0,0–5,44
PPV, % 95% ДИ / 95% CI	89,2 76,05–95,54	35,3 35,26–35,29
NPV, % 95% ДИ / 95% CI	95,4 87,47–98,40	н/д
Accuracy, % 95% ДИ / 95% CI	93,1 86,37–97,20	35,3 26,09–45,38

имелись в наличии герминальные и соматические мутации генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR), например, BRCA1, BRCA2 и др. Данные результаты согласуются с литературными данными [1, 3].

В табл. 6 приведено сравнение диагностических характеристик исследуемого маркера СА-62 с литературными данными по свободному ПСА, маркеру PCA3, а также широко используемой комплексной оценки риска РПЖ – индекса здоровья предстательной железы (ИЗП) [1].

Сравнение представленных данных показывает, что маркер СА-62 обладает наиболее высокими значениями прогностической ценности положительного и отрицательного результата по сравнению с имеющимися лабораторно-диагностическими методами оценки злокачественности предстательной железы.

Таким образом, по результатам проведенного слепого клинического исследования представляется возможным использование маркера эпителиальных карцином СА-62 в качестве дополнительного неинвазивного инструмента для повышения специфичности ПСА-диагностики раннего РПЖ, уточнения диагно-

за и принятия обоснованного врачебного решения о проведении биопсии пациентам с повышенным уровнем ПСА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Простат-специфический антиген представляет собой мембранный N-гликопротеин с М.В. 30–34 кДа, который вырабатывается эпителиальными клетками предстательной железы и по своему строению напоминает железистые калликреины. ПСА обладает протеиназными свойствами, протеолитическая активность которого в крови ингибируется необратимым образованием комплексов с альфа-1-антихимотрипсином (АСТ) и альфа-2-макроглобулином. Помимо образования этих комплексов, около 10–30 % ПСА, присутствующего в крови, находится в свободной форме [1].

Как и простат-специфический антиген, маркер эпителиальных карцином СА-62 относится к семейству низкомолекулярных мембранных N-гликопротеинов. Однако, в отличие от протеиназной функции ПСА, СА-62 выполняет транспортный перенос различных



Рис. 2. ROC-кривые маркеров ПСА и СА-62 в когорте пациентов с ПСА 2,5–10 нг/мл.

Fig. 2. ROC curves of PSA and CA-62 markers in a cohort of patients with PSA 2.5–10 ng/ml.

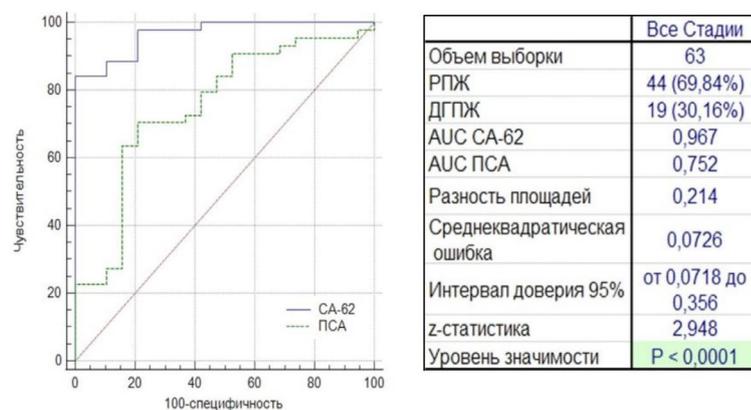


Рис. 3. ROC-кривые маркеров ПСА и СА-62 в когорте пациентов с ПСА 10–10 000 нг/мл.

Fig. 3. ROC curves of PSA and CA-62 markers in a cohort of patients with PSA 10–10 000 ng/ml.

белков с использованием особой комбинации разветвленных полисахаридов, расположенных на поверхности антигена и функционирующих с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза. Мембранный N-гликопротеин CA-62 является мезенхимальным маркером, образующимся в результате злокачественной трансформации эпителиальных клеток во время эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Во

время ЭМП различные эпителиальные клетки теряют свои уникальные характеристики (многоугольную форму клеток, адгезию клеток, их полярность, ограниченную подвижность) и приобретают подвижную форму клеток и мезенхимальные характеристики. В результате таких преобразований эпителиальные клетки, изначально обладающие различными морфологическими характеристиками, преобразуются

Таблица 5. Диагностические показатели маркеров ПСА и CA-62 в диапазоне ПСА > 10 нг/мл для раннего РПЖ
Table 5. Diagnostic indicators of PSA and CA-62 markers in the range of PSA >10 ng/ml for early PC

	CA-62	ПСА / PSA
РПЖ / PC		26
ДГПЖ / BPH		19
AUC	0,94	0,5
Sensitivity, % 95% ДИ / 95% CI	88,5 69,85–97,55	100,00 86,77–100,00
Specificity, % 95% ДИ / 95% CI	100 82,35–100,00	0,00 0,00–17,65
PPV, % 95% ДИ / 95% CI	100,00	57,8 57,78–57–78
NPV, % 95% ДИ / 95% CI	86,4 68,60–94,84	–
Accuracy, % 95% ДИ / 95% CI	93,3 81,73–98,60	57,8 42,15–72,34

Таблица 6. Сравнение диагностических характеристик тестов ПСА3, %св. ПСА, ИЗП и CA-62 при чувствительности 95%
Table 6. Comparison of diagnostic characteristics of PCA3, %freePSA, PHI and CA-62 tests at 95 sensitivity, %

Маркер / Marker	Значение общего ПСА, нг/мл / Total PSA value, ng/ml	Пороговое значение / Threshold value	Specificity (95% ДИ), % / 95% CI	PPV (95 % ДИ), % / 95% CI	NPV (95 % ДИ), % / 95% CI
ПСА3*	>2	35 нг/мл / 35 ng/ml	65,22 (42,73–83,62)	80,95 (65,88–91,40)	93,75 (69,77–99,84)
	2–10		66,67 (45,37–82,81)	78,13 (61,25–88,98)	100,0 (78,47–100)
%св ПСА* / % free PSA	>2	29 нг/мл / 29 ng/ml	4,348 (0,11–21,95)	50,0 (1,26–98,74)	40,82 (27,00–55,79)
	2–10		5 (0,26–23,61)	50,0 (2,57–97,44)	44,19 (30,43–58,89)
ИЗП* / PHI*	>2	24	23,81 (8,22–47,17)	58,14 (42,13–72,99)	83,33 (35,88–99,58)
	2–10		23,81 (10,63–45,09)	56,41 (40,98–70,70)	83,33 (43,65–99,15)
CA-62	>2	6500 Ед/мл / 6500 U/ml	94,62 (87,90–98,23)	94,12 (87,20–97,40)	95,65 (89,41–98,29)
	2–10		93,24 (84,93–97,77)	90,56 (80,43–95,73)	97,18 (89,86–99,26)

Примечание: данные приведены из работы [24].

в одинаковые плюрипотентные стволовые клетки. На клеточной мембране таких низкодифференцированных мезенхимальных стволовых клеток с самого начала канцерогенеза в больших количествах образуется сильно гликозилированный гликопротеин СА-62, который попадает в кровь с поверхности клеток на самых ранних стадиях рака, включая карциномы *in situ*, и детектируется при помощи ИХА-СА-62 хемилюминесцентного иммуноанализа. Более ранние исследования показали, что злокачественные клетки демонстрируют значительную экспрессию гликопротеина СА-62 во всех изученных эпителиальных карциномах различных локализаций, таких как молочная железа, простата, легкие, желудок, кишка и яичники [14–16]. Однако, несмотря на проявление маркера СА-62 в различных злокачественных новообразованиях эпителиального генеза, он обладает онкоспецифичностью (более 90 %) при сравнении злокачественных новообразований с доброкачественными заболеваниями и данными условно здоровых субъектов. Небольшой процент доброкачественных новообразований (10–15 %) показывает незначительное повышение уровня маркера СА-62, однако это может указывать на начало перехода от доброкачественной к злокачественной стадии развития опухоли, что было подтверждено недавно для некоторых пациентов с ДГМЖ.

Несмотря на совершенствование методов диагностики РПЖ, использование ИЗП для комплексной оценки риска рака простаты, комбинирование ПСА с другими методами диагностики, например, ТПИ, ТРУЗИ, внедрением ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ как в мире, так и в России остается высокой. Примерно в одном из четырех случаев ПСА тест не может выявить РПЖ, когда используется без комплекса с другими анализами. В результате около 30 % мужчин, больных раком простаты, остаются невыявленными, что подтверждается результатами проведенных аутопсий [1]. Поскольку ПСА обладает ограниченной чувствительностью и специфичностью для скрининга рака простаты, продолжается активный поиск различных модификаций вспомогательных методов анализа, повышающих специфичность основанной на ПСА диагностики ранних стадий РПЖ и ДГПЖ, а также для определения показаний к повторной биопсии предстательной железы. Литературные данные по скринингу РПЖ показывают, что чувствительность при постановке диагноза РПЖ для уровня ПСА 4,1–10 нг/мл составляет 98,0 % при 9 % специфичности, а при повышении ПСА от 10 до 20 нг/мл чувствительность составляет 81,5 % при 55,5 % специфичности [3]. Таким образом, специфичность ПСА растет с повышением его концентрации в крови. При уровне ПСА 4–10,

10–20, 21–50, 50–100 и > 100 нг/мл специфичность возрастает следующим образом: 9,3 > 55,5 > 87,5 > 98,2 > 99,7. При этом, вероятность выявления РПЖ (PPV) при диагностике рака простаты с уровнем ПСА в диапазонах 2,1–4,0, 4,1–10 и 10,1–20 нг/мл составляет 26,9 %, 37,2 % и 50,1 %, соответственно [3].

Для ранней диагностики рака простаты во всем мире широко применяются различные изоформы простат-специфического антигена: общий ПСА, свободный ПСА (Free PSA), соотношение свободного и общего ПСА, а также 2-про-ПСА. Тем не менее, различные изоформы ПСА и их соотношение не обладают достаточным уровнем чувствительности и специфичности для выявления ранних стадий рака простаты и достоверной дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей простаты, в связи с чем не могут использоваться в качестве однозначного критерия для назначения биопсии простаты. В качестве дополнительного инструмента для оценки необходимости проведения биопсии в ряде исследований предлагается использовать ряд молекулярно-генетических маркеров, например индекс PCA3. В работе Мусаелян А. А. и соавт. [24] были исследованы пороговые значения, специфичность, PPV и NPV данного маркера при клинической чувствительности > 95 %. По результатам исследования специфичность при данной чувствительности составила 65,22 % (95 % ДИ 42,73–83,62 %). При этом, авторы указывают на заявленные производителем используемой тест-системы 68,4 % чувствительность и 73,1 % специфичность. Приведенные в табл. 2 и 6 сравнительные данные демонстрируют существенное превосходство диагностических характеристик исследуемого маркера СА-62 по сравнению с PCA3, соотношением свободного и общего ПСА, а также ИЗП.

Результаты проведенного нами двойного слепого клинического исследования наглядно показывают проблему «ненужных» биопсий – одного из главных вопросов в диагностике РПЖ. Данная инвазивная процедура назначается пациентам как со злокачественными, так и с доброкачественными заболеваниями предстательной железы по результатам ПСА-теста и ТРУЗИ, которые не дают точного дифференцирования РПЖ от гиперплазии простаты. Более того, ряд исследований показал, что первичная биопсия не всегда может подтвердить диагноз «рак простаты», при этом разные исследования определяют диагностическую ценность стандартной секстатной тонкоигольной биопсии простаты от 52 % до 71 % [1]. Вспомогательные инструментальные методы проведения биопсии предстательной железы (МРТ, КТ и ТРУЗИ) не дают однозначного ответа о наличии РПЖ при исследовании пациентов с отсутствием явных изменений в предстательной железе и уровнем ПСА 2,5–10 нг/мл [1].

Критика в адрес ПСА-скрининга основывается на данных о гипердиагностике малоактивных форм рака, об отсутствии положительного эффекта от лечения неагрессивной аденокарциномы у пациентов с малой продолжительностью жизни, экономической неэффективности и негативного влияния на качество жизни чрезмерно активного лечения РПЖ. Таким образом, оптимизация механизма выявления клинически значимого РПЖ подразумевает разработку высокоспецифичного метода, способного на предварительном этапе обследования достоверно предсказывать уровень риска наличия аденокарциномы. Это позволило бы отказаться от выполнения биопсии простаты у значительного количества пациентов с ДГПЖ, оградив их от возможных осложнений и проведения агрессивного лечения, снизив при этом нагрузку на систему здравоохранения [2–8, 11].

Одной из важных проблем неудовлетворительных результатов лечения РПЖ во всем мире считается низкая комплаентность (приверженность) пациентов к проведению биопсии, которая связана с рядом осложнений, включающих проблемы с мочеиспусканием и эректильной дисфункцией. На данный момент не существует однозначных критериев для назначения биопсии, и, в большинстве случаев, решение о назначении биопсии принимается врачами в индивидуальном порядке. Исходя из оцен-

ки риска рака простаты, как врачи, так и пациенты стараются избегать инвазивной процедуры биопсии простаты. До сих пор остаётся актуальным вопрос об оптимальном механизме отбора пациентов для назначения биопсии. При этом важно учитывать не только предиктивные характеристики методов исследования, но и такие экономические факторы, как доступность и стоимость необходимого оборудования и реагентов. В настоящее время многие эксперты Западной Европы и США пропагандируют отказ от биопсии в тех случаях, когда пациент, вероятно, не получит положительного эффекта от лечения рака простаты. Наиболее перспективные алгоритмы отбора пациентов для биопсии должны проводить комплексную оценку риска рака простаты и получать предварительную информацию об агрессивности аденокарциномы в случае её обнаружения. В последнее время во всем мире активно применяется тактика тщательного (активного) наблюдения (отсроченного лечения) пациентов с низким риском РПЖ [1]. Динамическое наблюдение недавно было предложено для уменьшения количества случаев гипердиагностики и излишнего лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ очень низкого риска прогрессирования, как при тактике тщательного наблюдения. Недавно проведенное учеными Fox Chase Cancer Center (США)

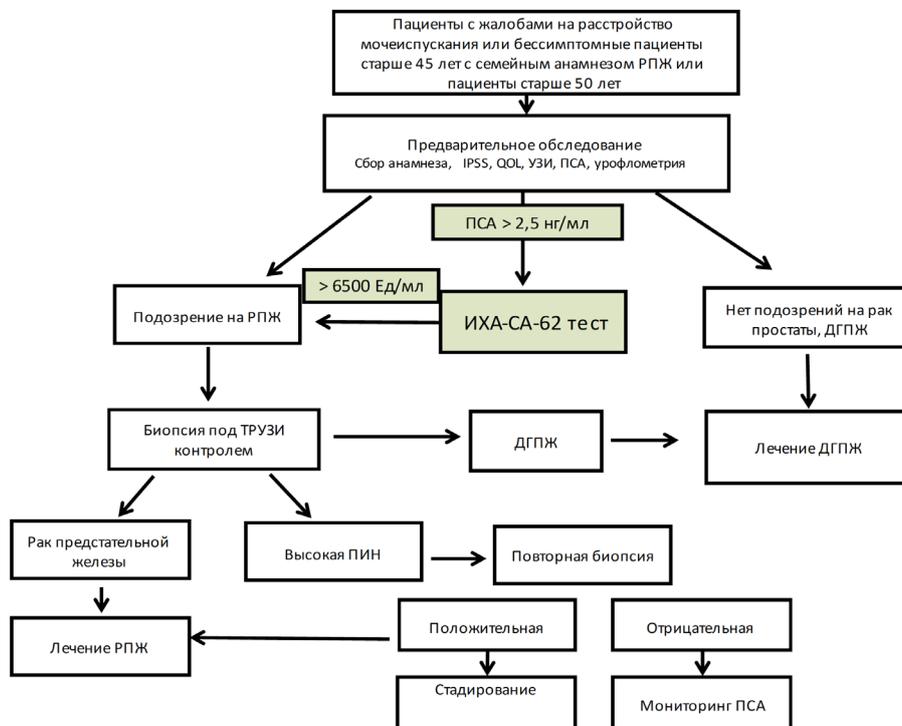


Рис. 4. Предлагаемый новый алгоритм дифференцирования ДГПЖ от РПЖ.

Fig. 4. The suggested new algorithm to differentiate BPH from PC.

исследование показало, что лишь около 60 % тех мужчин, кто выбрал опцию динамического активного наблюдения, проходит рекомендованную подтверждающую биопсию в течение 1 года после постановки им диагноза РПЖ, остальные же 40 % пациентов избегают проведения биопсии по ряду причин.

Западные и Российские исследования по оценке экономической эффективности [1] динамического наблюдения пациентов показали, что затраты на него наполовину сокращают расходы, связанные с проведением хирургического и последующего медикаментозного лечения. Кроме этого, комплексный поэтапный подход к диагностике и лечению ДГПЖ и РПЖ позволил увеличить относительное число выявленных пациентов с ранними стадиями заболевания, снизить скорость прогрессирования ДГПЖ, процент осложнений и потребность в экстренной хирургии. Доброкачественная гиперплазия простаты не является заболеванием, которое полностью финансируется государством при амбулаторном лечении. Включение в схему лечения ДГПЖ ингибиторов 5-альфа-редуктазы существенно повышает общую стоимость лечения этого заболевания. При этом вся финансовая нагрузка возлагается на пациента, из-за чего пациенты в большинстве случаев выбирают более дешевые и менее эффективные препараты с целью сокращения расходов на лечение.

Несомненно, очень важно выявлять рак простаты на самых ранних стадиях, однако большое количество ложноположительных результатов при скрининге означает, что значительное количество пациентов с ДГПЖ претерпевает ненужную биопсию. Кроме того, гипердиагностика рака простаты приводит к существенной финансовой нагрузке на систему здравоохранения, связанной с проведением излишнего лечения. В соответствии с рекомендациями ВОЗ качество скрининга описывается в терминах чувствительности и специфичности. Важно, чтобы скрининг РПЖ имел высокую достоверность положительного результата PPV, которая отражает высокую вероятность выявления РПЖ при биопсии. В то же самое время NPV отражает вероятность того, что отрицательный результат теста достоверно выявляет истинно здорового человека, но при этом не снижает стоимость обследования.

В связи с этим мы предложили новый алгоритм точного выявления рака простаты, который позволяет повысить точность выявления РПЖ при биопсии, сократить значительное количество биопсий, связанных с ДГПЖ (рис. 4).

Предложенная схема отбора пациентов для более обоснованного назначения биопсии предста-

тельной железы позволяет персонализированно подходить к дифференцированию клинически значимых форм рака простаты и доброкачественной гиперплазии простаты на основании исследованных параметров до выполнения биопсии. В диапазоне ПСА 2,5–10 нг/мл точность выявления ранних стадий РПЖ при биопсии повысилась с 35,3 % (ПСА-тест) до 93,1 % с использованием второго маркера СА-62 для уточнения диагноза РПЖ. Для повышения эффективности нового алгоритма выявления ранних стадий РПЖ рекомендуется делать забор крови для теста ИХА-СА-62 одновременно с ПСА тестом, что позволит избежать дискомфорта повторного забора крови у пациентов и позволит сократить медицинские расходы.

Необходимо отметить, что высокий риск наличия РПЖ у мужчин связан со стабильно повышенным уровнем маркера СА-62 (>5000 Ед/мл) в течение продолжительного времени при наличии или отсутствии симптомов (проблемы с мочеиспусканием, потеря веса, уремия и тд), значительным повышением уровня СА-62 (>7000 Ед/мл) при обследовании и повышением уровня ПСА выше 4 нг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в слепом клиническом исследовании результаты продемонстрировали перспективность использования маркера СА-62 в качестве вспомогательного метода для оценки риска выявления злокачественных процессов в предстательной железе и для эффективного выявления ранних стадий рака простаты. Маркер СА-62 прекрасно подходит под требуемые стандарты качества, необходимые для его применения в клинической практике. По результатам проведенного двойного слепого клинического исследования были сделаны следующие выводы:

1. Общая чувствительность ИХА-СА-62 теста для всей когорты РПЖ (I–IV стадии) составила 88,2 % при специфичности 95 %, PPV 96,2 %, NPV 91,2 % и точности теста 95,3 %.

2. Сравнительный анализ различных лабораторно-диагностических и инструментальных методов анализа в диагностике ранних стадий (I–II) предстательной железы показал, что маркер СА-62 имеет самые высокие диагностические показатели: чувствительность – 90 %, специфичность – 97,2 %, PPV – 95 %, NPV – 98,1 %, что повышает точность выявления РПЖ при биопсии.

3. Высокая точность (97 %) ИХА-СА-62 теста была показана при выявлении ранних стадий РПЖ (чувствительность – 90 %, специфичность – 99 %), «пропущенных» ПСА тестом с уровнем ПСА менее 2,5 нг/мл.

4. В когорте пациентов с высоким уровнем ПСА 10–10 000 нг/мл ИХА-СА-62 тест выявил до 70 % об-

разцов с ДГПЖ, которым была проведена биопсия.

5. Для повышения специфичности ПСА-диагностики раннего РПЖ в «серой зоне» ПСА 2,5–10 нг/мл использование маркера СА-62 позволило улучшить точность выявления РПЖ при биопсии до 93,1 %, что может повысить достоверность принятия решения о наличии злокачественного заболевания/гиперплазии простаты и использоваться врачами в качестве аргумента для необходимости проведения биопсии пациенту.

6. В перспективе использование СА-62 теста в дополнение к ПСА и трансректальному исследованию может значительно снизить количество пациентов, отказывающихся от проведения биопсии предстательной железы при уровне ПСА от 2,5 до 10 нг/мл, что приведет к повышению вероятности и точности выявления раннего РПЖ при биопсии и назначению своевременного лечения.

В целом, добавление онкоспецифичного маркера СА-62 в текущую используемую систему оценки риска наличия РПЖ позволит переоценить ранее отобранных кандидатов на проведение биопсии предстательной железы и повысить качество выявления РПЖ за счет повышения специфичности диагностирования. Таким образом, внедрение СА-62 теста в систему здравоохранения в комбинации с другими методами диагностики патологий предстательной железы может значительно снизить общую стоимость программ лечения РПЖ за счет более раннего выявления.

В связи с этим представляется целесообразным проведение клинической апробации на группе пациентов по выработке рабочего алгоритма достоверного выявления РПЖ с использованием маркера СА-62 в диапазоне ПСА от 2,5 до 10 нг/мл.

Список источников / References

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: Cancer incidence and mortality worldwide in 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. Accessed: 10.02.2023.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр.pdf. Дата обращения 10.02.2023. / Malignant neoplasms in Russia in 2020 (moridity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021, 252 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр.pdf. Accessed: 10.02.2023.
3. Каприн А. Д., Алексеев Б. Я., Матвеев В. Б., Пушкарь Д. Ю., Говоров А. В., Горбань Н. А., и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2021;23(2):211–247. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.2.200959>
4. Руководство по ранней диагностике рака. Всемирная организация здравоохранения, 2018, ISBN 978-92-4-451194-7. Доступно по: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272264/9789244511947-rus.pdf>. Дата обращения 10.02.2023. / Guide to cancer early diagnosis. World Health Organization, 2018, ISBN 978-92-4-451194-7. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272264/9789244511947-rus.pdf>. Accessed 10.02.2023.
5. Lundgren PO, Kjellman A, Norming U, Gustafsson O. Long-Term Outcome of a Single Intervention Population Based Prostate Cancer Screening Study. *J Urol*. 2018 Jul;200(1):82–88. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.01.080>
6. Misra-Hebert AD, Hu B, Klein EA, Stephenson A, Taksler GB, Kattan MW, Rothberg MB. Prostate cancer screening practices in a large, integrated health system: 2007-2014. *BJU Int*. 2017 Aug;120(2):257–264. <https://doi.org/10.1111/bju.13793>
7. Vickers AJ. Prostate Cancer Screening: Time to Question How to Optimize the Ratio of Benefits and Harms. *Ann Intern Med*. 2017 Oct 3;167(7):509–510. <https://doi.org/10.7326/m17-2012>
8. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer*. 2015 Dec 15;137(12):2795–2802. <https://doi.org/10.1002/ijc.29408>
9. Сергеева Н. С., Скачкова Т. Е., Маршутина Н. В., Алексеев Б. Я., Каприн А. Д. Клиническая значимость ПСА-ассоциированных тестов в диагностике и стадировании рака предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018;7(1):55–67. <https://doi.org/10.17116/onkolog20187155-67> / Sergeeva NS, Skachkova TE, Marshutina NV, Alekseev BYa, Kaprin AD. Clinical significance of psa-associated tests in the diagnosis and staging of prostate cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;7(1):55–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20187155-67>
10. Verbeek JFM, Bangma CH, Kweldam CF, van der Kwast TH, Kümmerlin IP, van Leenders GJLH, Roobol MJ. Reducing unnecessary biopsies while detecting clinically significant prostate cancer including cribriform growth with the ERSPC Rotterdam risk calculator and 4Kscore. *Urol Oncol*. 2019 Feb;37(2):138–144. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.11.021>
11. Detsky JS, Ghiam AF, Mamedov A, Comisso K, Comisso A, Zhang L, et al. Impact of Biopsy Compliance on Outcomes for Patients on Active Surveillance for Prostate Cancer. *J Urol*. 2020 Nov;204(5):934–940. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000001091>
12. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies--true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol*. 1993 Apr;71(4):460–463. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1993.tb15993.x>
13. Демин А. А., Говоров А. В., Васильев А. О. и др. Современный взгляд на биопсию предстательной железы. *Consilium Medicum*. 2018;20(7):11–14. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.7.11-14

14. Tcherkassova J, Prostyakova A, Tsurkan S, Ragoulin V, Boroda A, Sekacheva M. Diagnostic efficacy of the new prospective biomarker's combination CA 15-3 and CA-62 for early-stage breast cancer detection: Results of the blind prospective-retrospective clinical study. *Cancer Biomark.* 2022;35(1):57–69. <https://doi.org/10.3233/cbm-210533>
15. Cherkasova JR, Tsurkan SA, Kondratiev VB, Moro-Vidal R. Cancer antigen for early cancer detection. Patent RU2020114411A, WO2021215955A1 (2021). Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2021215955A1/en?q=WO2021215955A1>
16. Патент РФ RU2735918C2 Набор реагентов для выявления маркера эпителиальных карцином. 2018. / RF patent RU2735918C2 A set of reagents for the detection of a marker of epithelial carcinomas. 2018. (In Russ.).
17. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
18. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement*. 1960;20:37–46.
19. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 3rd ed. New York: Wiley; 2003.
20. Gilchrist JM. Weighted 2 x 2 kappa coefficients: recommended indices of diagnostic accuracy for evidence-based practice. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):1045–1053. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.11.012>
21. Thomsen FB, Westerberg M, Garmo H, Robinson D, Holmberg L, Ulmert HD, Stattin P. Prediction of metastatic prostate cancer by prostate-specific antigen in combination with T stage and Gleason Grade: Nationwide, population-based register study. *PLoS One*. 2020 Jan 29;15(1):e0228447. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228447>
22. Roddam AW, Rimmer J, Nickerson C, Ward AM; NHS Prostate Cancer Risk Management Programme. Prostate-specific antigen: bias and molarity of commercial assays for PSA in use in England. *Ann Clin Biochem*. 2006 Jan;43(Pt 1):35–48. <https://doi.org/10.1258/000456306775141731>
23. Scott RJ, Mehta A, Macedo GS, Borisov PS, Kanesvaran R, El Metnawy W. Genetic testing for homologous recombination repair (HRR) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): challenges and solutions. *Oncotarget*. 2021 Aug 3;12(16):1600–1614. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28015>
24. Мусаелян А. А., Назаров В. Д., Лапин С. В., Борискин А. Г., Рева С. А., Лебедев Д. Г., и др. Диагностическая значимость PCA3, TMPRSS2:ERG и производных простатического специфического антигена в выявлении рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2020;16(2):65–73. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-2-65-73> / Musaelyan AA, Nazarov VD, Lapin SV, Boriskin AG, Reva SA, Lebedev DG, et al. Diagnostic value of PCA3, TMPRSS2:ERG and prostatic specific antigen derivatives in the detection of prostate cancer. *Cancer Urology*. 2020;16(2):65–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-2-65-73>
25. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 15;21(2):383–391. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.02.083>
26. Kimura T, Sato S, Takahashi H, Egawa S. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 19;13(2):359. <https://doi.org/10.3390/cancers13020359>
27. Ha H, Chung JW, Ha YS, Choi SH, Lee JN, Kim BS, et al. Clinical significance of the De Ritis ratio for detecting prostate cancer in a repeat prostate biopsy. *Investig Clin Urol*. 2019 Nov;60(6):447–453. <https://doi.org/10.4111/icu.2019.60.6.447>
28. Говоров А. В., Васильев А. О., Ширяев А. А., Бродецкий Б. М., Садченко А. В., Ковылина М. В., и др. Сравнительный анализ результатов биопсии предстательной железы под контролем ТРУЗИ, системы HistoscanningTM и МРТ: выбор оптимальной тактики для выявления рака предстательной железы. *Материалы 12-го международного конгресса Российского общества онкоурологов*. М., 2017, с. 20–21. Доступно по: <https://www.calameo.com/books/0045207367ad73a665cd2>. Дата обращения: 10.02.2023. / Govorov AV, Vasilev AO, Shiryaev AA, Brodetskii BM, Sadchenko AV, Kovylyina MV, et al. Comparative analysis of the results of prostate biopsy under the control of TRUS, the HistoscanningTM system and MRI: the choice of optimal tactics for the detection of prostate cancer. *Proceedings of the 12th International Congress of the Russian Society of Oncurologists*. Moscow, 2017, pp. 20–21. (In Russ.). Available at: <https://www.calameo.com/books/0045207367ad73a665cd2>. Accessed: 10.02.2023
29. Detsky J, Ghiam AF, Mamedov A, Commisso K, Commisso A, Klotz L, et al. Impact of compliance on outcomes for patients on active surveillance for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(7):36–36. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.36
30. Аполихин О. И., Сивков А. В., Шишкин С. В., Шейман И. М., Сон И. М., Катибов М. И., и др. Медико-экономические аспекты комплексной этапной стандартизированной программы диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014;3:4–8. / Apolikhin OI, Sivkov AV, Shishkin SV, Sheyman IM, Son IM, Katibov MI, et al. Medical and economic aspects of a comprehensive program of staged standardized diagnostics and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Experimental and Clinical Urology*. 2014;3:4–8. (In Russ.).

Информация об авторах:

Черкасова Жаннета Рашидовна – к.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей, генеральный директор ООО «Джейвис Диагностика», г. Москва, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9074-7233>, SPIN: 4166-2280, Author ID: 945741, Scopus Author ID: 51162065700

Цуркан Сергей Александрович – к. фарм. н., ведущий научный сотрудник лаборатории онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей ООО «Джейвис Диагностика», г. Москва, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0030-1802>, SPIN: 5645-2279, AuthorID: 947434

Простякова Анна Игоревна ✉ – к.х.н., научный сотрудник, ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» РАН, г. Москва, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-6600>, SPIN: 6625-0507, AuthorID: 821149, ResearcherID: H-5123-2016, Scopus Author ID: 29567590900

Борода Александр Моисеевич – научный сотрудник Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4196-6042>, Scopus Author ID: 56485884100

Рожков Александр Александрович – младший научный сотрудник Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

Пирогова Юлия Николаевна – младший научный сотрудник Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

Никитина Наталья Михайловна – научный сотрудник Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

Секачева Марина Игоревна – д.м.н., профессор, директор Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, SPIN: 4801-3742, AuthorID: 631044, ResearcherID: AAP-7426-2020, Scopus Author ID: 24342526600

Information about authors:

Zhanneta R. Cherkasova – Cand. Sci. (Chem), Leading Researcher of the Laboratory of Cancer Markers and New methods of tumor Diagnostics, General Director of LLC «JVS Diagnostics», Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9074-7233>, SPIN: 4166-2280, Author ID: 945741, Scopus Author ID: 51162065700

Sergei A. Tsurkan – Cand. Sci.(Pharm.), Leading Researcher at the Laboratory of Cancer Markers and New Methods of Tumor Diagnostics, LLC «JVS Diagnostics», Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0030-1802>, SPIN: 5645-2279, Author ID: 947434

Anna I. Prostyakova ✉ – Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Shemaykin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-6600>, SPIN-код: 6625-0507, AuthorID: 821149, Scopus Author ID: 29567590900, ResearcherID: H-5123-2016

Alexander M. Boroda – Researcher at the Institute of Personalized Oncology, Center for Digital Biodesign and Personalized Healthcare, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4196-6042>, Scopus Author ID: 56485884100

Alexander A. Rozhkov – Junior Researcher at the Institute of Personalized Oncology, Center for Digital Biodesign and Personalized Healthcare, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Yulia N. Pirogova – Junior Researcher at the the Institute of Personalized Oncology, Center for Digital Biodesign and Personalized Healthcare, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Natalia M. Nikitina – Researcher at the Institute of Personalized Oncology, Center for Digital Biodesign and Personalized Healthcare, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Marina I. Sekacheva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Personalized Oncology, Center for Digital Biodesign and Personalized Healthcare, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, SPIN: 4801-3742, AuthorID: 631044, ResearcherID: AAP-7426-2020, Scopus Author ID: 24342526600

Вклад авторов:

Черкасова Ж. Р. – выработка общей концепции статьи, разработка дизайна исследования, интерпретация результатов, поиск литературы, пересмотр важного интеллектуального содержания, написание и редактирование текста рукописи;

Цуркан С. А. – выработка общей концепции статьи, поиск литературы, научное редактирование, пересмотр важного интеллектуального содержания;

Простякова А. И. – проведение экспериментов, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, интерпретация результатов, написание текста, подготовка статьи;

Борода А. М. – анализ данных, интерпретация результатов, поиск литературы, научное редактирование;

Рожков А. А. – забор клинических образцов, сбор данных, литературный обзор;

Пирогова Ю. Н. – проведение экспериментов, поиск литературы;

Никитина Н. М. – статистическая обработка данных;

Секачева М. И. – научное редактирование, критический обзор, научное руководство.

Contribution of the authors:

Cherkasova J. R. – development of the general concept of the article, development of the research design, interpretation of the results and data analysis, literature search, revision for important intellectual content, and writing and editing the manuscript;

Tsurkan S. A. – development of the general concept of the article, literature search, scientific editing, revision of the important intellectual content;

Prostyakova A. I. – conducting the experiments, data collection and analysis, statistical data processing, interpretation of the results, writing the manuscript, and preparation of the manuscript;

Boroda A. M. – data analysis, interpretation of the results, literature search and scientific editing;

Rozhkov A. A. – clinical samples and data collection, literature review;

Pirogova Yu. N. – conducting the experiments, literature search;

Nikitina N. M. – statistical data analysis;

Sekacheva M. I. – scientific editing, critical review, scientific supervision.