DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-18-28
УДК: 616-006.04-08-036.8:615.28

Для цитирования: *Хакимова Г.Г., Черкасова Ж.Р., Цуркан С.А., Федчиков Г.А., Суганов Н.В., Горбунова В.А.* Пилотное клиническое исследование по мониторингу эффективности химиотерапии злокачественных опухолей у пациентов с помощью маркера эпителиальных карцином СА-62. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(5): 18–28. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-18-28.
For citation: *Khakimova G.G., Cherkasova Zh.R., Tsurkan S.A., Fedchikov G.A., Suganov N.V., Gorbunova V.A.* A pilot clinical trial to monitor response to chemotherapy using the CA-62 marker of epithelial carcinomas. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(5): 18–28. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-18-28.

ПИЛОТНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО МОНИТОРИНГУ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОМОЩЬЮ МАРКЕРА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КАРЦИНОМ СА-62

Г.Г. Хакимова[1], Ж.Р. Черкасова[2], С.А. Цуркан[2], Г.А. Федчиков[2], Н.В. Суганов[2], В.А. Горбунова[1]

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия[1]
Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 23. E-mail: hgg_doc@mail.ru[1]
ООО «Джейвис Диагностикс», Инновационный центр Сколково, г. Москва, Россия[2]
Россия, г. Москва, 143026, Б. Бульвар, 42/1[2]

Аннотация

Цель исследования – оценка возможности использования контроля динамики сывороточного инновационного маркера эпителиальных карцином СА-62 для мониторинга лечения, выявления прогрессирования или стабилизации опухолевого процесса, а также для выявления рецидивов у пациентов в процессе химиотерапии. **Материал и методы.** Исследование проводилось в течение 12 мес двумя независимыми группами – клиническими онкологами и биохимиками в «двойном ослепленном» режиме. В пилотное клиническое исследование были включены 89 пациентов, имеющих различные солидные опухоли (рак желудка, мелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, нейроэндокринные опухоли и др.), подтвержденные результатами морфологического исследования, с наличием хотя бы одного измеряемого очага по критериям RECIST, состоянием на момент включения по ECOG 0–2 и удовлетворительными лабораторными показателями. Экспрессия онкомаркера СА-62 определялась при помощи опытного образца иммунохемилюминесцентного анализа «ИХА-СА-62», разработанного для выявления онкологических заболеваний эпителиального генеза, методом импульсной хемилюминесценции. **Результаты.** До лечения повышенный уровень биомаркера СА62 наблюдался у 76 % пациентов, который после химиотерапии снизился до нормальных референтных значений (<4600 Ед/мл) у 53 % больных, у 23 % пациентов он оставался повышенным. Из 24 % пациентов с изначально низким уровнем биомаркера (1000–4000 Ед/мл) у 12 % не наблюдалось изменений экспрессии СА-62 в ходе химиотерапии. После начала лечения у 5 % этой группы наблюдалось прогрессирование заболевания, у 7 % пациентов была достигнута стабилизация. У 12 % пациентов с изначально низким уровнем СА-62 наблюдался рост уровня онкомаркера в ходе лечения, что соответствовало прогрессированию заболевания. **Заключение.** Динамика изменений маркера СА-62 в ходе химиотерапии у больных раком желудка, мелкоклеточным раком, колоректальным раком, нейроэндокринными опухолями и раком яичников показала хорошую корреляцию (76–100 % в зависимости от локализации опухоли) с общим состоянием пациентов, согласно критериям RECIST. Показана возможность использования инновационного маркера эпителиальных карцином СА-62 для мониторинга, а также оценки проводимого системного лечения.

Ключевые слова: химиотерапия, рак желудка, мелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак яичников, нейроэндокринные опухоли, раковый антиген СА-62, иммунохемилюминесцентный анализ, онкомаркер, мониторинг, стабилизация, прогрессирование.

Хакимова Гульноз Голибовна, hgg_doc@mail.ru

A PILOT CLINICAL TRIAL TO MONITOR RESPONSE TO CHEMOTHERAPY USING THE CA-62 MARKER OF EPITHELIAL CARCINOMAS

G.G. Khakimova[1], Zh.R. Cherkasova[2], S.A. Tsurkan[2], G.A. Fedchikov[2], N.V. Suganov[2], V.A. Gorbunova[1]

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia[1]
23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia. E-mail: E-mail: hgg_doc@mail.ru[1]
Javis Diagnostics LLC, Skolkovo Innovation Center, Moscow, Russia[2]
42/1, B. Bulvar, Moscow 143026, Russia[2]

Abstract

The objective of the study was to assess the feasibility of using CA-62 marker of epithelial carcinomas for monitoring treatment response and detecting cancer progression or recurrence during chemotherapy. **Material and Methods**. A 12-month double-blind clinical trial was conducted by two independent groups: clinical oncologists and biochemists, and involved 89 patients with different cancers confirmed by histopathological findings. The other inclusion criteria were: the presence of at least one measurable lesion according to the RECIST criteria, ECOG performance status 0-2 and satisfactory laboratory parameters. The expression of CA-62 cancer marker was measured by immunochemiluminescent assay used for the detection of epithelial carcinomas. **Results.** The elevated level of CA-62 marker was observed in 76 patients before starting the treatment. After completion chemotherapy, the level of this marker decreased to the normal reference ranges (<4600 U/ml) in 53 % of patients and remained increased in 24 % of patients. Of 24 % of patients with the initial low level of CA-62 marker (1000–4000 U/ml) before treatment, 12 % had no changes in the level of this marker during chemotherapy; however, 5 % of these patients had disease progression and 7 % had stable disease after starting the treatment. In 12 % of patients with an initial low CA-62 level, it increased during chemotherapy, indicating disease progression. **Conclusion.** The changes in the level of CA-62 marker during chemotherapy in patients with gastric cancer, small-cell lung cancer, colorectal cancer, neuroendocrine cancer and ovarian cancer showed a high correlation (76–100 % depending on the tumor site) with the performance status of the patients according to RECIST criteria. The CA-62 marker was shown to be feasible for monitoring gastric cancer, small-cell lung cancer, colorectal cancer, neuroendocrine cancer and ovarian cancer as well as for assessing the response to chemotherapy.

Key words: chemotherapy, gastric cancer, small-cell lung cancer, colorectal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, CA-62 cancer antigen, immunochemiluminescent assay, cancer marker, monitoring, stable disease, disease progression.

Введение

В последнее десятилетие особое внимание уделяется персонифицированному подходу в лечении онкологических больных, направленному на увеличение частоты полных и частичных ответов, согласно классификации RECIST1.1, и контролю заболевания. Улучшение качества жизни пациентов напрямую коррелирует с показателями общей выживаемости [1–3].

Для осуществления полноценного контроля лечения, оценки его эффективности, а также для выявления возможного рецидива заболевания большое практическое значение, помимо данных физикального осмотра и инструментального обследования, имеет динамика уровня опухолевых биомаркеров в сыворотке пациентов, проходящих химиотерапию. Польза сывороточных маркеров для мониторинга эффективности лечения и выявления рецидивов у пациентов с распространенной формой онкологического заболевания с недавнего времени стала привлекать широкое внимание различных исследовательских центров. Многочисленные клинические исследования, проведенные в России, Европе, Канаде и США [4–12], определили некоторые перспективные биомаркеры, способные выявлять в отдельных случаях рецидивы, прогнозировать течение опухолевого процесса, а также предсказывать ответ опухоли на проводимое лекарственное лечение. Примерами таких маркеров являются CA 19-9, PSA, CEA, NSE, CYFRA 21-1 или CA-125. В то же время, несмотря на достаточно высокую специфичность вышеуказанных биомаркеров, они имеют недостаточную чувствительность и/или ограниченный спектр. Это не позволяет выявить прямую корреляцию между прогрессированием заболевания и уровнем экспрессии биомаркеров.

Поиск высокочувствительных опухолевых маркеров, способных служить индикатором прогрессирующего роста злокачественной опухоли или, наоборот, указывать на частичный или полный ответ опухоли на лечение, не менее актуален, чем разработка новых противоопухолевых лекарственных препаратов. В качестве перспективного

маркера для мониторинга лечения пациентов с различными солидными опухолями был выбран инновационный раковый антиген CA-62 с M.W 62 kDa, который показал высокую чувствительность при выявлении эпителиальных злокачественных новообразований ранних стадий и получил высокую оценку экспертов в слепых исследованиях в Европе и Канаде [13–15].

Раковый антиген CA-62 представляет собой N-гликопротеин с NAc-гликозидной связью и разветвленными антеннами полисахаридов, который в больших количествах образуется на поверхности малигнизированных клеток эпителия с самого начала канцерогенеза. Гликопротеин CA-62 встроен в поверхностную мембрану и присоединяет АФП при помощи особой комбинации олигосахаридов [16–19], а также связывается с цитоплазматическими белками и способствует рецептор-опосредованному эндоцитозу внутрь клетки [18, 19]. Уровень и характер экспрессии ракового антигена CA-62 в клетках опухолей человека в сравнении с экспрессией этого белка в здоровых тканях значительно отличаются [19–22], при этом опухолевые клетки выделяют две основные растворимые фракции гликопротеина в кровь, в результате чего количественное измерение циркулирующего в крови антигена CA-62 может быть использовано в качестве метода для диагностирования, скрининга и мониторинга лечения эпителиальных опухолей.

В данной работе представлены результаты изучения динамики инновационного сывороточного маркера эпителиальных карцином CA-62 в процессе химиотерапии. Измерение экспрессии биомаркера проводилось при помощи опытного образца разработанного компанией ООО «Джейвис Диагностикс» иммунохемилюминесцентного анализа «Набор реагентов «ИХА-CA62.

Целью исследования была оценка возможности использования контроля динамики инновационного сывороточного маркера эпителиальных карцином CA-62 для мониторинга лечения, выявления прогрессирования или стабилизации опухолевого роста, а также для выявления рецидивов у пациентов, проходящих химиотерапию. Исследование было разработано таким образом, что данные измерения сывороточного уровня антигена CA62 у онкологических пациентов с IIb (n=4) и III/IV стадией заболевания (n=85), проводимого наряду с химиотерапией, сравнивались с критерием RECIST, отражающим оценку эффективности проводимого лечения.

Материал и методы

Исследование проводилось с августа 2015 г. по февраль 2016 г. двумя независимыми группами – клиническими онкологами и биохимиками – в «двойном ослепленном» режиме. В пилотное клиническое исследование были включены пациенты с морфологически подтвержденным местнораспространённым (стадии II и III) и метастатическим раком, с наличием, по крайней мере, одного измеряемого очага по критериям RECIST, состоянием на момент включения по ECOG 0–2 и удовлетворительными лабораторными показателями. Измерения уровня маркера CA-62 в сыворотке каждого пациента проводились 1 раз в месяц в ходе курса химиотерапии (3 мес) и продолжались в том же режиме в течение 2–3 мес после лечения.

Образцы крови 120 больных с подтвержденным диагнозом (II стадия, n=22 и III/IV стадия, n=98), а также образцы крови 28 здоровых людей, взятых в качестве «слепого» здорового контроля, были первоначально включены в исследование. Из окончательного анализа были исключены больные (n=31), не проходившие регулярного обследования, необходимого для решения исследовательских задач. В исследование вошли 28 здоровых контролей и 89 больных, страдающих различными солидными опухолями: раком желудка (РЖ, n=30), мелкоклеточным раком легкого (МРЛ, n=22), раком яичников (РЯ, n=11), колоректальным раком (КРР, n=7), нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта (НЭО ЖКТ) и поджелудочной железы (НЭО ПЖ, n=6), раком шейки матки (РШМ, n=3), мезотелиомой плевры (n=2), раком молочной железы (РМЖ, n=2), адренокортикальным раком (АКР, n=3) и саркомой (n=3).

Таким образом, в окончательный список исследования вошли 28 здоровых контролей и две группы больных: первая группа включает в себя 42 больных, исследование которых было начато до химиотерапии (ХТ), и вторая группа – 47 больных, вошедших в исследование уже в процессе химиотерапии. Показатели ракового антигена CA-62 у добавленных к исследованию 47 пациентов изучались уже в процессе ХТ. Оценка первоначального уровня ракового антигена CA-62 производилась только в первой группе больных, тогда как оценка эффективности проводимой терапии оценивалась в обеих группах.

Кровь у пациентов забиралась и обрабатывалась перед началом лечения (первая группа), в процессе и по окончании лечения (первая и вторая группы). Забор крови производился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в соответствии с утвержденными стандартными протоколами. Так как исследование проводилось в рамках стандартного текущего врачебного наблюдения и его результаты не влияли на принятие решения врачом и не приводили к дополнительным медицинским процедурам для больных, то в соответствии с медицинской деонтологией разрешение этического комитета на такое исследование не требуется. Забор крови проводился совместно с лабораторными исследованиями пациентов с вышеуказанным диагнозом.

Определение уровня опухолевого маркера СА-62 в сыворотке пациентов производили при помощи опытного образца разработанного компанией ООО «Джейвис Диагностикс» иммунотеста «ИХА-СА-62». Сывороточный тест «ИХА-СА-62» представляет собой одностадийный конкурентный вариант твердофазного иммунохемилюминесцентного анализа (ИХА), при котором происходит конкуренция между содержащимся в анализируемом образце раковым антигеном СА-62 и люминесцентным конъюгатом СА-62-Акридин за связывание с моноклональными антителами к гликопротеину СА-62, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок планшета. Во время 2-часовой инкубации к иммобилизованным специфическим антителам добавляется раствор, содержащий разбавленный образец сыворотки и фиксированную концентрацию меченого антигена, после чего сорбент отмывается от несвязавшихся компонентов и регистрируется люминесцентный сигнал образовавшихся на твердой фазе иммунных комплексов.

Несвязавшиеся компоненты удаляются во время отмывки, а образовавшийся иммунный комплекс {анти-СА62-МаТ-(СА-62-Акридин)} регистрируется при помощи люминесцентного сигнала, вызванного химической реакцией окисления Акридина (люминофора) при добавлении пре-активатора (водного раствора 1 ммоль/л HNO_3 и 0,1 % H_2O_2), а затем активирующего 1N раствора NaOH. Величина регистрируемого люминесцентного сигнала продукта окисления субстрата обратно пропорциональна содержанию ракового антигена СА-62 в анализируемой пробе. Серия калибровочных проб (Стандартные калибраторы «СА-62») тестируется одновременно с образцами, на основе чего строится калибровочная кривая (Logit-Log кривая) (рис. 1) для количественного определения гликопротеина СА-62 (Ед/мл) в неизвестных образцах.

Для регистрации люминесцентного сигнала использовался метод импульсной хемилюминесценции. Считывание результатов производили на микропланшетном люминометре Glomax 96 Microplate Luminometer (Promega, США), оснащенным инжекторным блоком для проведения импульсной люминесценции.

При статистической оценке полученных результатов для ROC-анализа характеристической кривой использовали программу Analyse-it Software, Ltd., Великобритания. Для классификации случая как положительного или отрицательного по маркеру СА-62 была определена пороговая величина, которая выражалась в 95 % специфичности в нашей базе данных. После этого в качестве положительного рассматривался любой случай, который был выше этой пороговой величины. Определение коэффициента детерминации (r^2) и линейного коэффициента корреляции производили с использованием функции Data Analysis в программе Microsoft Excel.

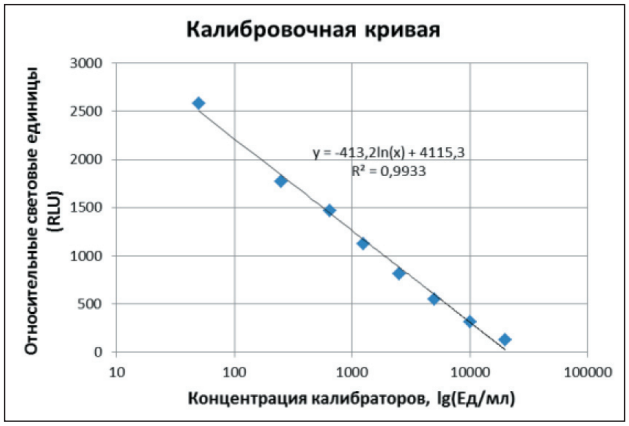


Рис. 1. Калибровочная кривая

Результаты

Общая длительность наблюдения пациентов составила 12 мес. За время наблюдения каждые 2–3 курса химиотерапии, согласно критериям RECIST 1.1, проводилась оценка объективного ответа по данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, УЗИ, МРТ головного мозга и сцинтиграфии костей. Производилась оценка корреляции показателя маркера СА-62 с течением заболевания, обусловливающая взаимосвязь прогрессирования заболевания по RECIST 1.1. с повышением значения СА-62 свыше пороговой величины 4600 Ед/мл, а положительную динамику и стабилизацию процесса – с его уменьшением.

В ходе исследования были выделены 4 гетерогенные группы пациентов с различными локализациями онкологического процесса, основанные исключительно на динамике маркера СА62.

В 1-й группе (25 %) наблюдалось постепенное снижение уровня биомаркера СА62 в процессе химиотерапии. У 21 % таких пациентов наблюдалась стабилизация опухолевого процесса в ходе лечения, у 4 % – прогрессирование заболевания. Число умерших в 1-й группе – 1 пациент.

Во 2-й группе (27 %) в процессе ХТ сохранялся высокий уровень биомаркера СА-62 (4600–10 000 Ед/мл), что коррелировало с прогрессированием заболевания. У этих пациентов наблюдался дальнейший рост первичной опухоли, появление отдаленных метастазов и ухудшение общего состояния организма, 9 % пациентов из этой группы умерли к концу исследования. У большинства пациентов этой группы был РЖ, РПЖ или МРЛ.

В 3-й группе (29 %) в ходе лечения сохранялся стабильно низкий уровень маркера СА-62 (1000–4500 Ед/мл). У большинства пациентов этой группы (24 %) к концу лечения была достигнута стабилизация процесса, однако у 5 % пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания,

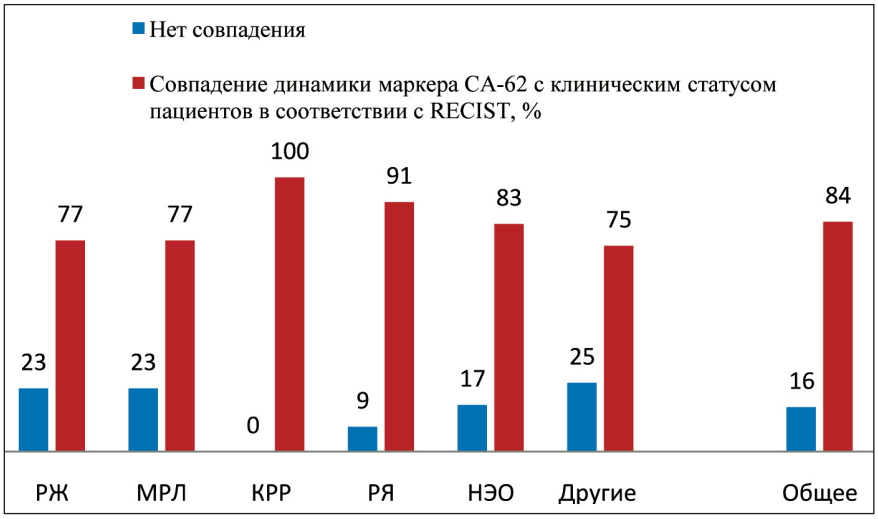


Рис. 2. Корреляция динамики уровня маркера СА-62 с клиническим статусом пациентов в ходе химиотерапии

подтвержденное инструментальными методами исследования. Ранее, до нашего исследования, 25 % больных из этой группы уже получали системное лечение. Умерших пациентов в данной группе – 9 %.

В 4-й группе (19 %) с распространенными формами РЛ, РЖ, КРР, РЯ и мезотелиомой наблюдалось повышение уровня маркера СА-62 в ходе лечения, что соответствовало прогрессированию заболевания и возникновению рецидивов, особенно у 7 % пациентов, проходивших системное лечение ранее. В данной группе не умерло ни одного больного. В зависимости от локализации онкологического процесса наблюдалось большее или меньшее количество совпадений с динамикой роста опухоли. Выявлена 75–100 % корреляция уровня биомаркера СА-62 к концу химиотерапии у больных РЖ, МРЛ, КРР, НЭО и РЯ с клиническим статусом пациентов в соответствии с критериями RECIST (рис. 2).

До начала лечения повышенный уровень биомаркера СА-62 наблюдался у 76 % пациентов, он снизился до нормальных референтных значений (<4600 Ед/мл) у 53 % больных после начала химиотерапии. У 23 % пациентов уровень экспрессии онкомаркера СА-62 оставался повышенным. Из 24 % пациентов с изначально низким уровнем онкомаркера (1000–4000 Ед/мл) до начала лечения у 12 % в ходе химиотерапии не наблюдалось никаких изменений экспрессии СА-62, при этом у 5 % больных этой группы после начала лечения наблюдалось прогрессирование заболевания, у 7 % была достигнута стабилизация. У 12 % пациентов с изначально низким уровнем СА-62 в ходе лечения наблюдался рост уровня маркера, что соответствовало прогрессированию заболевания.

У 54 % больных, которые были включены в исследование уже в процессе химиотерапии, наблюдались низкие показатели маркера СА-62, отражающие эффективность лечения, сходную с показателем эффективности в первой группе (53 %). При этом у всех пациентов со стабильно высоким уровнем экспрессии биомаркера СА-62 (6000–20000 Ед/мл), вне зависимости от проводимого лечения, наблюдалось прогрессирование заболевания. У 12 % пациентов с изначально высоким уровнем биомаркера СА-62 были выявлены рецидивы заболевания, совпадающие с динамикой уровня маркера СА-62.

Детали проводимого лечения исследованных пациентов с различной нозологией рака приведены в таблице, содержащей обобщенные данные для всех групп пациентов.

Больным РЖ (n=30) проводилась химиотерапия производными платины, фторпиримидина и трастузумабом при мутации HER2. Выявлено, что у 23 из 30 (77 %) пациентов наблюдалась прямая зависимость клинического состояния от уровня экспрессии биомаркера СА-62. Из них у 9 больных была выявлена корреляция между повышением уровня биомаркера СА-62 в ходе лечения и прогрессированием заболевания (9/15), у 14 больных наблюдалась корреляция между снижением уровня маркера и стабилизацией опухоли (14/15). Умерло 9 больных РЖ.

Больные МРЛ (n=22) получали химиотерапию производными платины и противоопухолевыми препаратами растительного происхождения, лучевую терапию на первичный очаг и область средостения, а также облучение головного мозга. Динамика развития опухолевого процесса была сопоставима с уровнем экспрессии маркера у 17 из 22 пациентов (77 %). При этом у 9 из 14 пациентов была выявлена корреляция между повышением уровня биомаркера СА-62 в ходе лечения и прогрессированием заболевания, у 8 больных наблюдалась 100 % корреляция между снижением уровня маркера и стабилизацией опухолевого ро-

Таблица

Обобщение данных закодированного клинического исследования по всем группам больных в соответствии с критерием RECIST

Диагноз	Лечение	Совпадение с клиническим статусом	Клинический статус пациентов в соответствии с RECIST	Несовпадение с клиническим статусом	Клинический статус пациентов в соответствии с RECIST
РЖ (n=30)	Препараты платины, фторпиримидины или таргетная терапия при мутации HER2	77 %	Прогрессирование заболевание у 50 % пациентов, метастазы по брюшине и в печень. Стабилизация в 50 %, в отдельных случаях полный эффект от лечения	23 %	Прогрессирование заболевания у 26 % пациентов, метастазы по брюшине, в печень, асцит
КРР (n=7)	Фторпиримидины, производные платины, противоопухолевые препараты растительного происхождения и таргетная терапия при мутации K-RAS, N-RAS и B-RAF белков	100 %	Прогрессирование заболевания у 28 % пациентов, метастазы в печень, в легкие, по брюшине, асцит. В 72 % случаев стабилизация процесса	0 %	Прогрессирование заболевания у всех пациентов, метастазы в печень, в легкие
МРЛ (n=22)	Производные платины, ингибиторы топоизомераз и противоопухолевые препараты растительного происхождения, лучевая терапия на первичный очаг и область средостения, а также облучение головного мозга	77 %	Прогрессирование заболевания у большей части (64 %) больных, метастазы в лимфоузлы средостения, головной мозг. В 36 % случаев стабилизация процесса	23 %	Прогрессирование заболевания у всех пациентов, метастазы в лимфоузлы корня легкого, средостения, в печень и кости
РЯ (n=11)	Платиносодержащие препараты, таксаны и противоопухолевые антибиотики	91 %	Прогрессирование заболевания у большинства (64 %) больных, метастазы по брюшине, в лимфоузлы, рост остаточной опухоли в малом тазу. В отдельных случаях метастазы в кости, в нижний отдел средостения, асцит. В 36 % случаев стабилизация процесса	9 %	Прогрессирование заболевания у всех пациентов, метастазы по брюшине, по плевре, в забрюшинные лимфоузлы, асцит
НЭО ЖКТ и ПЖ (n=6)	Производные платины и фторпиримидина, биотерапия аналогами соматостатина	83 %	Стабилизация процесса и прогрессирование заболевания в равных (50 %) долях. Метастазы в забрюшинные и внутрибрюшинные лимфоузлы	17 %	Прогрессирование заболевания у всех больных, метастазы по брюшине, асцит
Прочие (n=13)	Алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, таксаны и винкаалколоиды	75 %	Прогрессирование заболевания у 40 % больных. В зависимости от первичного очага, метастазы по брюшине, в печень, в легкие, по плевре. В большинстве случаев (60 %) наблюдается стабилизация	25 %	Прогрессирование заболевания у всех пациентов. В зависимости от первичного очага, метастазы в тазовые или аксиллярные лимфоузлы
Всего (n=89)		84 %		16 %	

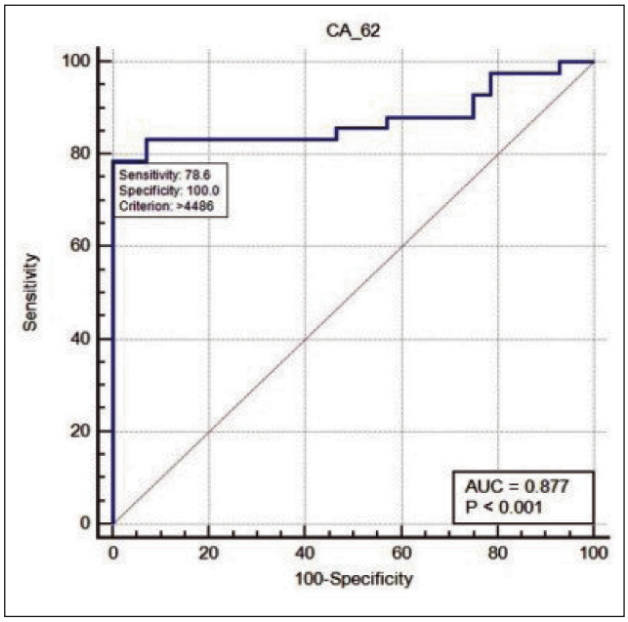
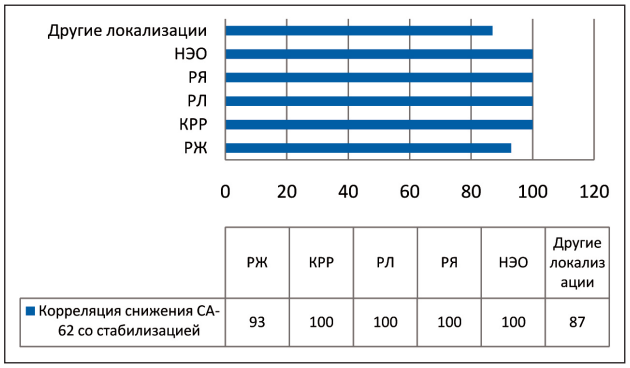


Рис. 3. Характеристическая кривая для пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями и здоровых добровольцев



	РЖ	КРР	РЛ	РЯ	НЭО	Другие локализации
Корреляция снижения СА-62 со стабилизацией	93	100	100	100	100	87

Рис. 4. Корреляция между снижением уровня СА-62 и стабилизацией роста опухоли в процессе химиотерапии

ста. Было отмечено, что у оставшихся пациентов с прогрессированием злокачественного процесса было зафиксировано уменьшение показателя биомаркера СА-62. Умерли 11 больных МРЛ.

Больные КРР (n=7) получали лечение фторпиримидинами, производными платины, противоопухолевыми препаратами растительного происхождения и таргетную терапию при мутации K-ras, N-ras и B-raf белков. У всех больных выявлена корреляция объективного ответа опухоли с уровнем показателя маркера СА-62. У большинства больных наблюдалась стабилизация роста опухоли (71 %), у 29 % – прогрессирование заболевания.

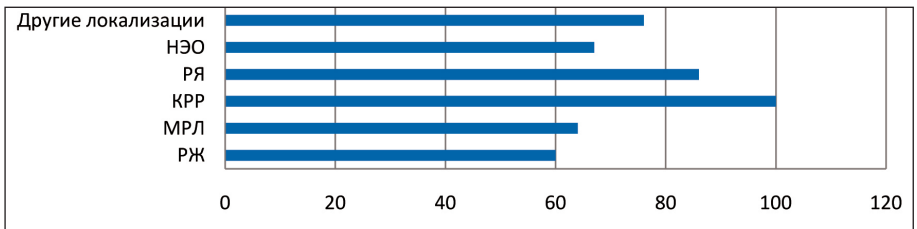
Больные РЯ (n=11) получали лечение производными платины, таксанами и аналогами пиримидина. У 91 % зарегистрирована корреляция клинического процесса со значениями маркера СА-62. Из них у 36 % наблюдалась стабилизация, у 54 % – прогрессирование роста опухоли. При этом у всех больных со стабилизацией опухоли наблюдалось полное совпадение экспрессии уровня маркера СА-62 с ответом опухоли на лечение. Умерла 1 больная.

Больные НЭО ЖКТ и ПЖ (n=6) получали химиотерапию производными платины и фторпиримидина, биотерапию – аналогами соматостатина. У 83 % пациентов была зарегистрирована корреляция клинического процесса с уровнем экспрессии маркера СА-62, у которых в равных долях наблюдалась стабилизация и прогрессирование роста опухоли.

У всех больных мезотелиомой плевры (n=2), получавших лечение производными платины, была выявлена 100 % корреляция стабилизации роста опухоли с уровнем показателя маркера СА-62.

У всех больных АКР (n=3), получавших лечение противоопухолевыми антибиотиками, производными платины, антиметаболитами, ингибиторами синтеза гормонов надпочечников, соответственно, была выявлена 100 % корреляция между ростом и распространением опухоли с уровнем экспрессии биомаркера СА-62. Умер 1 человек.

Больные РШМ (n=3) получали производные платины, таксаны и антиметаболиты. В этой группе наблюдалась 75 % корреляция между динамикой уровня маркера и ответом опухоли на проводимое



	РЖ	МРЛ	КРР	РЯ	НЭО	Другие локализации
Процент %	60	64	100	86	67	76

Рис. 5. Корреляция между повышением уровня маркера СА-62 и прогрессированием опухоли в процессе химиотерапии

лечение. Из них у 50 % наблюдалась стабилизация заболевания, у 25 % – прогрессирование опухоли. Умерла 1 больная.

У больных РМЖ (n=2), получавших алкилирующие агенты, противоопухолевые антибиотики и антиметаболиты, после комбинированного лечения наблюдалась 100 % корреляция между прогрессированием заболевания и повышением уровня маркера СА-62.

У всех больных саркомами мягких тканей или костей (n=3), получавших лечение противоопухолевыми антибиотиками, алкилирующими агентами и препаратами растительного происхождения, после высокодозной комбинированной химиотерапии не наблюдалось корреляции между отрицательной динамикой заболевания и повышением уровня маркера СА-62. Умер 1 человек.

До начала химиотерапии повышенный уровень маркера СА-62 наблюдался у большинства пациентов по сравнению с 28 здоровыми добровольцами из группы контроля, что соответствует 83 % чувствительности при 90 % специфичности. Характеристическая ROC-кривая представлена на рис. 4. Здесь показаны обобщенные данные корреляции между снижением уровня маркера СА-62 и стабилизацией роста опухоли у пациентов в ходе ХТ для всех групп. На рис. 5 показана корреляция между повышением уровня СА-62 и прогрессированием роста опухоли у больных в ходе химиотерапии.

Обсуждение

В связи с изменением к персонализированному подходу лечения онкологических больных во многих клинических центрах Западной Европы и Северной Америки в последние годы применяются новые методики «комбинаторного» использования нескольких биомаркеров для мониторинга онкологического процесса определенной локализации, дифференциальной диагностики заболевания или своевременного выявления рецидивов [32–35]. Комбинаторное использование нескольких опухолевых маркеров позволяет выявлять некоторые «тренды» мониторинга лечения онкологических заболеваний и тем самым повышать его эффективность [32–34]. Такие подходы уже подтвердили свою обоснованность и позволили выявить большое количество рецидивов заболевания, несмотря на то, что на данный момент использование на регулярной основе «комбинаторного» скрининга пациентов является достаточно дорогостоящим и как следствие мало востребованным подходом.

Анализ полученных ранее данных по исследованию пациентов с ранними стадиями различных онкологических заболеваний [13–15] показал, что значительное повышение уровня N-гликопротеина СА-62 в крови пациентов, по сравнению с нормальным уровнем этого белка в сыворотке здоровых людей, напрямую связано с развитием канцерогенеза. Пороговое значение маркера СА-62 составляет 4600 Ед/мл, при этом референтный диапазон, отражающий нижнюю и верхнюю границу нормы лабораторного показателя СА-62, составляет 50–4599 Ед/мл.

В проведенном исследовании экспрессия биомаркера СА-62 измерялась для пациентов каждой нозологической группы до начала химиотерапии, ежемесячно в ходе первого и последующих курсов химиотерапии и после прохождения лечения (до 6 мес). До начала лечения повышенный уровень биомаркера СА-62 наблюдался у 76 % пациентов. У всех 27 % пациентов, у которых сохранялся высокий уровень экспрессии биомаркера СА-62, вне зависимости от проводимого лечения, наблюдалось прогрессирование заболевания. Из 76 % пациентов с высоким уровнем СА-62, который снизился в ходе химиотерапии, у 44 % была достигнута стабилизация. У 5 % пациентов с изначально высоким уровнем маркера СА-62 рецидивы заболевания совпадали с динамикой уровня маркера.

Из 24 % пациентов с низким уровнем биомаркера (1000–4000 Ед/мл) до начала лечения у 22 % пациентов не наблюдалось никаких изменений в экспрессии СА-62 в ходе химиотерапии. Большинство пациентов этой группы либо уже умерли, либо у них наблюдалось прогрессирование заболевания (22 %), подтвержденное с помощью инструментальных методов исследования. У 8 % пациентов с изначально низким уровнем СА-62 наблюдался рост уровня маркера в ходе лечения, что соответствовало возникновению рецидива заболевания. У 2 % пациентов со стабильно низким уровнем биомаркера СА-62 была достигнута стабилизация к концу лечения. Статистический анализ показал отсутствие корреляции между показателем общей выживаемости и первоначальным уровнем маркера СА-62.

Другими известными биомаркерами, используемыми для мониторинга химиотерапии, являются pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP), нейрон-специфичная енолаза (NSE), раково-эмбриональный антиген (CEA), растворимый фрагмент цитокератина 19 (CYFRA 21-1) и лактатдегидрогеназа (LDH) [32, 36]. Клинические исследования показали, что повышенный уровень биомаркеров ProGRP, NSE, CEA, CYFRA 21-1 и LDH до лечения наблюдался у 79,7; 57,8; 23,4 и 12,5 % пациентов соответственно. Несмотря на то, что предоперационный уровень CEA считается одним из прогностических факторов безрецидивной и общей выживаемости, как отражающий объем опухолевой массы, далеко не все больные КРР имеют повышенный уровень маркера CEA в сыворотке крови [35].

Несмотря на то, что у большого числа пациентов с МРЛ наблюдается экспрессия нейрон-специфичной енолазы (NSE), его диагностическая чувствительность составляет только 40–60 %

[36–42]. При этом диагностическая специфичность маркера NSE достаточно ограничена относительно высоким процентом ложноположительных результатов для пациентов с доброкачественными заболеваниями легких, нейроэндокринными опухолями и опухолями мозга [40, 42].

Использование мониторинга изменений величины биомаркера CA-62 для пациентов, проходящих химиотерапию, в проведенном нами двойном слепом клиническом исследовании достоверно показало, что у 75–100 % больных имеется прямая зависимость изменения уровня биомаркера CA-62 от ответа опухоли на ХТ. Только в 9–25 % случаев не наблюдалось корреляции между уровнем биомаркера и клиническим статусом пациентов в соответствии с критериями RECIST. При этом у пациентов с саркомой наблюдалось полное отсутствие корреляции между динамикой маркера CA-62 и клиническим статусом. У 12 % пациентов с РЖ и МРЛ, у которых изначальный уровень экспрессии биомаркера CA-62 был высоким и оставался таким в ходе химиотерапии, наблюдалось прогрессирование опухолевого роста, включая летальный исход (7 %). У 16 % больных РЖ и МРЛ, у которых уровень маркера был высоким и снижался в ходе лечения, в 9 % случаев наблюдалось прогрессирование опухоли, вплоть до летального исхода (6 %), в 7 % случаев достигнута стабилизация. Из 21 % пациентов с РЖ и МРЛ, у которых наблюдался изначально низкий уровень маркера CA-62, значительно ниже пороговой величины 4600 Ед/мл, и оставался на таком низком уровне до конца химиотерапии, прогрессирование наблюдалось у 12 % больных, включая летальный исход (8 %), в то время как стабилизация была достигнута у 9 % пациентов.

Таким образом, нормализация уровня CA-62 под воздействием эффективного противоопухолевого лечения и стабилизация его нормальных значений в крови свидетельствуют о достижении ремиссии у 42 % пациентов с РЖ и МРЛ. Постепенное или резкое увеличение значений CA-62 на фоне ремиссии наблюдалось у 7 % пациентов с РЖ и МРЛ, при этом происходил дальнейший рост опухоли, прогрессирование заболевания или возникновение рецидива, что подтвердилось инструментальными методами исследования. Таким образом, динамика биомаркера CA-62 может служить существенным прогностическим признаком.

Из всего вышеизложенного следует, что из 89 пациентов с онкологическим процессом различной локализации, у 84 % изменения уровня биомаркера CA-62 в ходе лечения были напрямую связаны с ответом опухоли на проводимую химиотерапию. При этом в исследованных группах наибольшая корреляция (77–100 %) наблюдалась между динамикой уровня маркера CA-62 и стабилизацией роста опухоли в результате химиотерапии. В меньшей степени (60–100 %) динамика уровня маркера CA-62 коррелировала с прогрессированием. У 16 % пациентов, имеющих разнонаправленные результаты сопоставимых критериев, не наблюдалось корреляции между показателем маркера и течением опухолевого процесса.

Динамика развития опухолевого роста таких локализаций, как МРЛ, РЖ, РЯ, КРР, НЭО, в большей степени коррелировала с уровнем биомаркера CA-62, что позволяет продолжить дальнейшие исследования по оценке эффективности мониторинга лечения и выявления рецидивов данных заболеваний с применением CA-62.

Таким образом, стабильно высокий уровень маркера CA-62 в процессе нескольких курсов химиотерапии может предполагать ее неэффективность и целесообразность смены схемы лечения. В то же время снижение уровня маркера CA-62 и его стабилизация в ходе лечения позволяют предполагать ответ опухоли на лечение, а при его повышении – вероятность прогрессирования. Целесообразным представляется проведение контролируемого слепого клинического исследования по мониторингу пациентов с РЖ, МРЛ или КРР с использованием динамики маркера CA-62 для объективной оценки эффективности проводимой химиотерапии и изучения всех достоинств и недостатков данного метода.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Jackson S.E., Chester J.D.* Personalised cancer medicine. Int J Cancer. 2015 Jul 15; 137(2): 262–6. doi: 10.1002/ijc.28940.

2. *Mascaux C., Tomasini P., Greiller I., Barilsi F.* Personalised medicine for nonsmall cell lung cancer. Eur Respir Rev. 2017 Nov 15; 26(146). pii: 170066. doi: 10.1183/16000617.0066-2017.

3. *Baxendale S., van Eedan F., Wilkinson R.* The power of Zebrafish in Personalised Medicine. Adv Exp Med Biol. 2017; 1007: 179–197. doi: 10.1007/978-3-319-60733-7_10.

4. *Ballman K.V.* Biomarker: Predictive or Prognostic? J Clin Oncol. 2015 Nov 20; 33(33): 3968–71. doi: 10.1200/JCO.2015.63.3651.

5. *Huang J., Hu W., Sood A.K.* Prognostic Biomarkers in Ovarian Cancer. Cancer Biomark. 2010–2011; 8(0): 231–251. doi: 10.3233/CBM-2011-0212.

6. *Weigel M.T., Dowsett M.* Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognostic and predictive. Endocr Relat Cancer. 2010 Sep 23; 17(4): R245–62. doi: 10.1677/ERC-10-0136.

7. *Das V., Kalita J., Pal M.* Predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer: a systematic review of recent advances and challenges. Biomed Pharmacother. 2017 Mar; 87: 8–19. doi: 10.1016/j.biopha.2016.12.064.

8. *Rodriguez-Vida A., Strijbos M., Hutson T.* Predictive and prognostic biomarkers of targeted agents and modern immunotherapy in renal cell carcinoma. ESMO Open. 2016 May 25; 1(3): e000013. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000013.

9. *Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., Gonzalez-Martin A., Colombo N., Sessa C.; ESMO Guidelines Working Group*. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct; 24 Suppl 6: vi24–32. doi: 10.1093/annonc/mdt333.

10. *Parker C., Gillessen S., Heidenreich A., Horwich A.; ESMO Guidelines Committee.* ESMO clinical guidelines for diagnosis, treatment and follow-up for prostate cancer. Ann Oncol. 2015 Sep; 26 Suppl 5: v69–77. doi: 10.1093/annonc/mdv222.

11. *Minimum* clinical recommendations ESMO [Internet]. URL: https://www.jastro.or.jp/customer/guideline/2016/10/esmo_index.pdf (cited 10.01.2019).

12. *Семёнова А.И.* Мониторинг эффективности лечения и выявление рецидивов с помощью биомаркеров. Практическая онкология. 2011; 12(4): 171–177. [*Semenova A.I.* Monitoring of treatment efficacy and early detection of cancer recurrence using biomarkers. Practical oncology. 2011; 12(4): 171–177. (in Russian)].

13. *Moro R., Tcherkassova J., Song E., Shen G., Moro R., Schmid R., Hu X., Kummer A., Chen C.* A new broad-spectrum cancer marker. In-Vitro Diagnostic Technology. 2005; 1–6.

14. *Moro R., Gulyaeva-Tcherkassova J., Stieber P.* Icreased AFP-Receptor (RECAF) values in the serum of patients with early stages of breast cancer. J Curr Oncol. 2012; 19(1): e1–8. doi: 10.3747/co.19.979.

15. *Tcherkassova J., Abramovich C., Moro R., Chen C., Smit R., Gerber A., Moro R.* Combination of CA125 and RECAF biomarkers for early detection of Ovarian cancer. Tumor Biol. 2011; 32(4): 831–838. doi: 10.1007/s13277-011-0186-1.

16. *Moro R., Uriel J.* Early localization of AFP in the developing nervous system of the chicken. Oncodevelop Biol Med. 1981; 2: 391–398.

17. *Villacampa M.J., Moro R., Naval J., Failly-Crepin C. Lampreave F., Uriel J.* RECAFs in a human breast cancer cell line. Biochem Biophys Res Commun. 1984; 122: 1322–1327. doi: 10.1016/0006-291X(84)91236-1.

18. *Jacobson H.I., Bennett J.A., Mizejewski G.J.* Inhibition of estrogen-dependent breast cancer growth by a reaction product of alpha-fetoprotein and estradiol. Cancer Res. 1990; 50(2): 415–420.

19. *Mizejewski G.J., Phillips L., Stoll W.* In vitro studies of the abortogenic potential of anti-serum to alpha-fetoprotein. Int J Immunopharmacol. 1981; 3(1): 87–95.

20. *Moro R., Tamaoki T., Wegmann T.G., Longenecker B.M., Laderoute M.P.* Monoclonal antibodies directed against a widespread oncofetal antigen: the alpha-feloprotein receptor. Tumour Biol. 1993; 14(2): 116–30. doi: 10.1159/000217864.

21. *Laderoute M.* A new perspective on the nature of the cancer problem: anticellular senescence. Mol Carcinog. 1994 Jul; 10(3): 125–33.

22. *Uriel J., Villacampa M.J., Moro R., Naval l., Failly-Crepin C.* Uptake of radiolabeled alpha·fetoprolein by mouse mammary carcinomas and its usefulness in tumor scintigraphy. Cancer Res. 1984; 44: 5314–5319.

23. *Pepe M.S., Etzioni R., Feng Z., Potter J.D., Thompson M.L., Thornquist M., Winget M., Yasui Y.* Phases of biomarker development for early detection of cancer. J Natl Cancer Inst. 2001 Jul 18; 93(14): 1054–61. doi: 10.1093/jnci/93.14.1054.

24. *Uriel J., Poupon M.F., Geuskens M.* Alphafoecoprolein uptake by cloned cell lines derived from a nickel·induced rat rhabdomyosarcoma. J Cancer. 1983; 48: 261–269.

25. *Suzuki Y., Zeng C.Q., Alpert E.* Isolation and partial characterization of a specific alpha-fetoprotein receptor on human monocytes. Clin Invest. 1992; 90: 1530–6. doi: 10.1172/JCI116021.

26. *Torres J.M., Darracq N., Uriel J.* Membrane proteins from Lymphoblastoid cells showing cross-affinity for alpha-fetoprotein and albumin. Isolation and characterization. Biochim Biophys Acta. 1992 Sep 4; 1159(1): 60–6.

27. *Kanevsky V.Yu., Pozdnyakova L.P., Aksenova O.A., Severin S.E., Katukov V.Yu., Severin E.S.* Isolation and characterization of AFP binding proteins from tumor and fetal human tissues. Biochem Mol Biol Int. 1997; 41(6): 1143–51.

28. *Черешнев В.А., Родионов С.Ю., Васильев Н.В., Орлов О.А., Черкасов В.А.* Иммунотерапия злокачественных опухолей альфа-фетопротеином человека как этап комбинированного и комплексного лечения онкологических больных [Интернет]. URL: http:// www.a-fp.ru/articles/immunoterapiya-zlokachestvennyh-opuholey-alfa-fetoprotein-om-cheloveka-kak-etap (дата обращения: 10.01.2019). [*Chereshnev V.A., Rodionov S.D., Vasilyev N.V., Orlov O.A., Cherkasov V.A.* Immunotherapy of malignant tumors with human alpha-fetoprotein, as a stage of the combined and complex treatment of cancer patients [Интернет]. URL: www.a-fp.ru/articles/immunoterapiya-zlokachestvennyh-opuholey-alfa-fetoproteinom-cheloveka-kak-etap (cited 10.01.2019). (in Russian)].

29. *Tcherkassova J., Tsurkan S., Smirnova G., Borisova J., Moro R., Treshalina H.* Binding characterization of the targetingdrug AIMPILA to AFP receptors in human tumor xenografts. Tumour Biol. 2017 Oct; 39(10): 1010428317734815. doi: 10.1177/1010428317734815.

30. *Ohkawa K., Tsukada Y., Abe T., Takada K., Hibi N.* Overcoming effect of antibody against rat alpha-fetoprotein (AFP) on the growth of daunorubicin-resistant mutant rat ascites hepatoma cell line AH66. Int J Cancer. 1989; 44(3): 489–493. doi: 10.1002/ijc.2910440319.

31. *Астахов Д.В., Коваленко Н.А., Сологуб В.К., Большакова Т.Д., Северин С.Е., Шатверян Г.А., Гудовский Л.М.* Определение антител к рецептору альфа-фетопротеина у онкологических больных. Вопросы биологической, медицинской и фармакологической химии. 1999; 2: 27–30. [*Astakhov D.V., Kovalenko N.A., Sologub V.K., Bol'shakova T.D., Severin S.E., Shatveryan G.A., Gudovskii L.M.* Detection of monoclonal antibodies against alpha-fetoprotein receptor in cancer patients. J Probl Biol Med Pharm Chem. 1999; 2: 27–30. (in Russian)].

32. *Molina R., Auge J.M., Escudero J.M., Marrades R., Viñolas N., Carcereny E., Ramirez J., Filella X.* Mucins CA 125, CA 19-9, CA 15.3, and TAG 72.3 as tumor markers in patinets with lung cancer: comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE. Tumour Biol. 2008; 29(6): 371–80. doi: 10.1159/000181180.

33. *Molina R., Augé J.M., Bosch X., Escudero J.M., Viñolas N., Marrades R., Ramírez J., Carcereny E., Filella X.* Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide in patients with lung cancer. Correlation and histology. Tumour Biol. 2009; 30(3): 121–9. doi: 10.1159/000224628.

34. *European Group on Tumor markers.* Consensus recommendations. Anticancer Res. 1999, 19: 2785–820.

35. *Iwanicki-Caron I., Di Fiore F., Roque I., Astruc E., Stetiu M., Duclos A., Tougeron D., Saillard S., Thureau S., Benichou J., Paillot B., Basuyau J.P., Michel P.* Usefulness of the serum carcinoembryonic antigen kinetic for chemotherapy monitoring in patients with unresectable metastasis of colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008 Aug 1; 26(22): 3681–6. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0904.

36. *Li C.S., Cheng B.C., Ge W., Gao J.F.* Clinical value of CYFRA21-1, NSE, CA15-3, CA19-9 and CA125 assay in the elderly patients with pleural effusions. nt J Clin Pract. 2007 Mar; 61(3): 444–8. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01111.x.

37. *Prados M.C., Alvarez-Sala R., Blasco R., Chivato T., García Satué J.L., García Río F.J., Gómez de Terrero F.J.* Villamor The clinical value of neuron-specific enolase as a tumor marker in bronchoalveolar lavage. Cancer. 1994 Sep 1; 74(5): 1552–5. doi: 10.1002/1097-0142-(19940901)74:5<1552::aid-cncr2820740510>3.0.co;2-f.

38. *Karnak D., Beder S., Kayacan O., Ibis E., Oflaz G.* Neuron-specific enolase and lung cancer. Am J Clin Oncol. 2005 Dec; 28(6): 586–90.

39. *Saba M.A., Valeh T., Ehteram H., Haddad Kashani H., Ghazi Zahedi M.* Diagnostic Value of Neuron-Specific Enolase (NSE) and Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3) in the Diagnosis of Pleural Effusions. Asian Pac J Cancer Prev. 2017 Jan 1; 18(1): 257–261. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.257.

40. *Jørgensen L.G., Osterlind K., Genollá J., Gomm S.A., Hernández J.R., Johnson P.W., Løber J., Splinter T.A., Szturmowicz M.* Serum neuron-specific enolase (S-NSE) and the prognosis in small cell lung cancer (SCLC): a combined multivariable analysis on data from nine centers. Br. J. Cancer 1996; 74; 463–467. doi: 10.1038/bjc.1996.383.

41. *Carney D.N., Teeling M.* Neuron-specific enolase: how useful as a cancer marker? Eur J Cancer Clin Oncol. 1988 May; 24(5): 825–8.

Поступила/Received 14.01.19
Принята в печать/Accepted 13.06.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хакимова Гульноз Голибовна, аспирант отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6939-8668. ORCID: 0000-0002-4970-5429.

Черкасова Жаннета Рашидовна, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей, ООО «Джейвис Диагностикс», ИЦ Сколково (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4166-2280. ORCID: 0000-0002-9074-7233. Author ID (Scopus): 51162065700.

Цуркан Сергей Александрович, кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей, ООО «Джейвис Диагностикс», ИЦ Сколково (г. Москва Россия). SPIN-код: 5645-2279. Author ID (РИНЦ): 947434. ORCID: 0000-0002-0030-1802.

Федчиков Глеб Александрович, инженер-исследователь лаборатории онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей, ООО «Джейвис Диагностикс», ИЦ Сколково (г. Москва, Россия).

Суганов Николай Валерьевич, хирург, врач-исследователь лаборатории онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей, ООО «Джейвис Диагностикс», ИЦ Сколково (г. Москва, Россия).

Горбунова Вера Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-0703-2550. Author ID (РИНЦ): 140309.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Gulnoz G. Khakimova, Postgraduate, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4970-5429.
Zhanetta R. Cherkasova, PhD, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Cancer Markers and New Diagnostic Methods, Javis Diagnostics LLC, Skolkovo Innovation Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9074-7233. Author ID (Scopus): 51162065700.
Sergey A. Tsurkan, PhD, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Cancer Markers and New Diagnostic Methods, Javis Diagnostics LLC, Skolkovo Innovation Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0030-1802.
Gleb A. Fedchikov, Research engineer, Laboratory of Cancer Markers and New Diagnostic Methods, Javis Diagnostics LLC, Skolkovo Innovation Center (Moscow, Russia).
Nikolay V. Suganov, MD, Surgeon, Laboratory of Cancer Markers and New Diagnostic Methods, Javis Diagnostics LLC, Skolkovo Innovation Center (Moscow, Russia).
Vera A. Gorbunova, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0703-2550.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.