https://doi.org/10.26442/20751753.2023.6.202307

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Практическое применение онкомаркера СА-62 при первичной постановке диагноза онкозаболевания эпителиального генеза: помощь врачу в интерпретации результатов

Ж.Р. Черкасова[1], С.А. Цуркан[1], А.И. Простякова✉[2], Н.В. Суганов[1], А.М. Борода[3], А.И. Хамитова[4], А.П. Ройтман[5]

[1]ООО «Джейвис Диагностикс», Москва, Россия;
[2]ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[4]ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», Казань, Россия;
[5]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Показать возможность практического применения высокочувствительного онкомаркера СА-62 при первичной постановке диагноза у малосимптомных пациентов с подозрением на рак и/или наличием патологических изменений при инструментальных исследованиях, а также описать критерии интерпретации результатов для помощи врачу в принятии решения.

Материалы и методы. В статье использовались результаты и выводы проведенных слепых клинических исследований по выявлению ранних стадий рака молочной железы (РМЖ), рака предстательной железы (РПЖ), колоректального рака (КРР) и немелкоклеточного рака легкого с использованием онкомаркера СА-62 и других онкомаркеров. Статистический анализ проводили с использованием программы MedCalc (MedCalc Software Ltd, Belgium). Диагностическую эффективность оценивали по показателям чувствительности, специфичности, точности теста, положительной предиктивной и отрицательной предиктивной величины ROC-анализа. За уровень значимости принимали $p<0{,}001$.

Результаты. Использование стандартной пороговой величины 5000 Ед/мл онкомаркера СА-62 позволяет достичь 97% чувствительности при 95% специфичности на I стадии РМЖ. Комбинация онкомаркеров СА-62 и СА 15-3 позволяет достигать 100% специфичности при дифференцировании РМЖ и доброкачественной гиперплазии молочной железы. Применение маркера СА-62 (≥6500 Ед/мл) в «серой» зоне простатического специфического антигена 2,5–10 нг/мл позволяет улучшить точность выявления РПЖ при биопсии с 35 до 93,1% при 90% чувствительности и 97% специфичности. Использование комбинации онкомаркеров (СА-62>5000 Ед/мл, CYFRA 21-1>2,5 нг/мл и раково-эмбриональный антиген >5 нг/мл) позволит врачу повысить эффективность дифференцирования рака легкого от хронической обструктивной болезни легких. Комбинированное использование маркеров (раково-эмбриональный антиген >3,5 нг/мл и СА-62≥5000 Ед/мл) позволяет достичь 100% специфичности при 97% чувствительности при выявлении ранних стадий КРР.

Заключение. В статье показаны возможности применения маркера СА-62, а также приведены новые алгоритмы для выявления и дифференцирования ранних стадий РМЖ, РПЖ, немелкоклеточного рака легкого и КРР и доброкачественных новообразований при первичной диагностике. Использование онкомаркера СА-62 или его комбинации с другими методами диагностики может быть полезной стратегией для комплексной оценки риска наличия злокачественных новообразований и повышения диагностической чувствительности выявления ранних стадий рака.

Ключевые слова: иммунохемилюминесцентный анализ ИХА-СА-62, карцинома, онкомаркер СА-62, интерпретация результатов, ранние стадии, СА 15-3, ПСА, РЭА, CYFRA 21-1

Для цитирования: Черкасова Ж.Р., Цуркан С.А., Простякова А.И., Суганов Н.В., Борода А.М., Хамитова А.И., Ройтман А.П. Практическое применение онкомаркера СА-62 при первичной постановке диагноза онкозаболевания эпителиального генеза: помощь врачу в интерпретации результатов. Consilium Medicum. 2023;25(6):406–414. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202307

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Простякова Анна Игоревна** – канд. хим. наук, науч. сотр. ФГБУН «ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова».
E-mail: prostyakova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5922-6600;
SPIN-код: 6625-0507; Scopus ID: 29567590900

Черкасова Жаннета Рашидовна – канд. хим. наук, вед. науч. сотр. лаб. онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей, ген. дир. ООО «Джейвис Диагностикс». ORCID: 0000-0002-9074-7233;
SPIN-код: 4166-2280; Scopus ID: 51162065700

Цуркан Сергей Александрович – канд. фарм. наук, вед. науч. сотр. лаб. онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей ООО «Джейвис Диагностикс». ORCID: 0000-0002-0030-1802;
SPIN-код: 5645-2279; Author ID: 947434

Суганов Николай Валерьевич – врач-хирург, медицинский консультант ООО «Джейвис Диагностикс». SPIN-код: 5359-8202; Author ID: 1015756

Борода Александр Моисеевич – науч. сотр. Института персонализированной онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: 0000-0002-4196-6042; Scopus ID: 56485884100

Хамитова Альбина Ильгизаровна – канд. хим. наук, доц. ФГБОУ ВО КНИТУ. Scopus ID: 6603012570

Ройтман Александр Польевич – д-р мед. наук, проф. каф. клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-2592-6857

✉**Anna I. Prostyakova** – Cand. Sci. (Chem.), Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry. ORCID: 0000-0001-5922-6600;
SPIN code: Scopus ID: 29567590900

Janneta R. Tcherkassova – Cand. Sci. (Chem.), "JVS Diagnostics„ LLC. ORCID: 0000-0002-9074-7233, SPIN code: 4166-2280,
Scopus ID: 511620657003

Sergei A. Tsurkan – Cand. Sci. (Pharmaceut.), "JVS Diagnostics„ LLC. ORCID: 0000-0002-0030-1802; SPIN code: 5645-2279;
Author ID: 947434

Nikolai V. Suganov – Surgeon, medical supervisor, "JVS Diagnostics„ LLC. SPIN code: 5359-8202; Author ID: 1015756

Alexander M. Boroda – Res. Officer, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: 0000-0002-4196-6042; Scopus ID: 56485884100

Albina I. Khamitova – Cand. Sci. (Chem.), Kazan National Research Technological University. Scopus ID: 6603012570

Alexander P. Roytman – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-2592-6857

https://doi.org/10.26442/20751753.2023.6.202307

ORIGINAL ARTICLE

Practical application of the CA-62 tumor marker in the initial diagnosis of oncological disease of epithelial origin: assistance to the doctor in interpreting the results

Janneta R. Tcherkassova[1], Sergei A. Tsurkan[1], Anna I. Prostyakova[2], Nikolai V. Suganov[1], Alexander M. Boroda[3], Albina I. Khamitova[4], Alexander P. Roytman[5]

[1]"JVS Diagnostics„ LLC, Moscow, Russia;
[2]Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia;
[3]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[4]Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia;
[5]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Demonstration the possibility of practical application of the highly sensitive tumor marker CA-62 in the initial diagnosis in asymptomatic patients with suspected cancer and/or the presence of pathological changes in instrumental studies, as well as describe the criteria for interpreting the results to help the doctor make a decision.

Materials and methods. The article used the results and conclusions of blind clinical trials conducted to detect early stages of breast cancer (BC), prostate cancer (PC), colorectal cancer (CRC) and non-small cell lung cancer using the CA-62 tumor marker and other tumor markers. Statistical analysis was performed using the MedCalc program (MedCalc Software Ltd, Belgium). Diagnostic efficiency was assessed in terms of sensitivity, specificity, test accuracy, PPV and NPV, ROC analysis. The significance level was taken as $p<0.001$.

Results. The use of the standard cut-off value of 5000 U/ml of the CA-62 tumor marker makes it possible to achieve 97% sensitivity with 95% specificity in stage I BC. The combination of tumor markers CA-62 and CA 15-3 allows achieving 100% specificity in differentiation of BC and benign breast hyperplasia. The use of the CA-62 marker (≥6500 U/ml) in the "gray" zone of PSA 2.5–10 ng/ml improves the accuracy of detecting PC in biopsy from 35 to 93.1% with 90% sensitivity and 97% specificity. The use of a combination of tumor markers (CA-62>5000 U/ml, CYFRA 21-1>2.5 ng/ml and CEA>5 ng/ml) will allow the doctor to improve the efficiency of differentiating lung cancer from chronic obstructive pulmonary disease. The combined use of markers (CEA>3.5 ng/ml) and (CA-62≥5000 U/ml) achieves 100% specificity with 97% sensitivity in detecting early stages of CRC.

Conclusion. The article shows the possibilities of using the CA-62 marker, as well as new algorithms for the detection and differentiation of early stages of BC, PC, non-small cell lung cancer and CRC and benign neoplasms using the CA-62 marker in primary diagnosis. The use of the CA-62 tumor marker or its combination with other diagnostic methods can be a useful strategy for a comprehensive assessment of the risk of malignant neoplasms and increasing the diagnostic sensitivity of detecting early stages of cancer.

Keywords: CLIA-CA-62 immunochemiluminescent assay, carcinoma, tumor marker CA-62, interpretation of results, early stages, CA 15-3, PSA, CEA, CYFRA 21-1

For citation: Tcherkassova JR, Tsurkan SA, Prostyakova AI, Suganov NV, Boroda AM, Khamitova AI, Roytman AP. Practical application of the CA-62 tumor marker in the initial diagnosis of oncological disease of epithelial origin: assistance to the doctor in interpreting the results. Consilium Medicum. 2023;25(6):406–414. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202307

Введение

Рак является вторым по смертности заболеванием в экономически развитых странах. Однако самая большая проблема заключается в том, что часто злокачественные новообразования (ЗНО) выявляются на поздних стадиях, когда прогноз излечения неблагоприятный. Показатель распространенности ЗНО в Российской Федерации в 2021 г. составил 2690,5 на 100 тыс. населения, что выше уровня 2011 г. на 32,6%. «Грубый» показатель заболеваемости на 100 тыс. населения РФ составил 396 человек, что означает прирост на 8,5% за последние 10 лет [1, 2]. На рис. 1 представлена структура заболеваемости ЗНО в России для мужчин и женщин. Наибольший удельный вес у мужчин формируют злокачественные опухоли органов мочеполовой системы, составляя 25,8% всех ЗНО (см. рис. 1). Для женщин наибольший удельный вес (39%) составляют опухоли органов репродуктивной системы, из которых рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией (22,1% женщин) [1, 2].

Среди ЗНО, выявленных в РФ в 2021 г., около 58% диагностированы на I и II стадиях, что незначительно превышает аналогичные показатели 10-летнего периода (2011 г. – 49,8%) [1, 2]. При этом наибольшая смертность в РФ наблюдается у больных раком легкого (РЛ), раком желудка и РМЖ.

Раннее выявление онкологического заболевания у пациента повышает вероятность его излечения. Существующие в настоящее время в РФ методы ранней диагностики рака (маммография – ММГ, ультразвуковое исследование – УЗИ, низкодозная компьютерная томография – НДКТ, магнитно-резонансная томография – МРТ, жидкостная цитология на вирус папилломы человека, анализ кала на скрытую кровь, а также трансректальное УЗИ, фиброколоноскопия) позволяют выявлять до 40–50% ранних стадий рака у пациентов с уже имеющимися симптомами при диспансерном обследовании в лечебно-профилактическом учреждении. Самыми главными достоинствами инструментальных методов диагностики являются возможность выявления рака при обследовании, оценка размера опухоли и степени ее распространенности. К недостаткам инструментальных обследований относятся их высокая стоимость, низкая эффективность ранней диагностики [3 из 4 случаев рака выявляются на инвазивных стадиях (IIB–IV)], большое количество ложноположительных результатов и низкая доступность инструментального обследования для выявления рака на ранних стадиях.

В отличие от инструментальных методов исследования, которые в основном выявляют инвазивные стадии рака, серологический тест «ИХА-СА-62» (ООО «Джейвис Диагностикс», РФ) направлен именно на выявление самых ранних бессимптомных стадий рака (стадии 0, I и IIA).

Целью работы было продемонстрировать практическое применение высокочувствительного онкомаркера СА-62 при первичной постановке диагноза у малосимптомных пациентов с подозрением на рак и/или наличием патологических изменений при инструментальных исследованиях, а также описать критерии интерпретации результатов для помощи врачу в принятии решения.

Материалы и методы

В статье использовались результаты и выводы проведенных слепых клинических исследований по выявлению 529 ранних бессимптомных стадий РМЖ, рака предстательной железы (РПЖ), колоректального рака (КРР) и немелкоклеточного РЛ (НМРЛ) с использованием онкомаркера

https://doi.org/10.26442/20751753.2023.6.202307

СА-62 из теста «ИХА-СА-62» по сравнению с другими онкомаркерами. Количественное определение других онкомаркеров (раково-эмбрионального антигена – РЭА, СА-125, СА 15-3, СА 19-9, CYFRA 21-1, NSE, SCC, простатического специфического антигена – ПСА), а также маркера СА-62 во всех образцах сыворотки крови проводили с использованием электрохемилюминесцентных иммуноанализов Elecsys CA-125, ELECSYS CA 19-9, ELECSYS CYFRA 21-1 и ELECSYS SCC, ECLIA Elecsys Total и Free PSA (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Германия, ЕС), иммуноферментных анализов СА15-3-ИФА-БЕСТ, РЭА-ИФА-БЕСТ, NSE-ИФА-БЕСТ (АО «ВЕКТОР-БЕСТ», РФ) и иммунохемилюминесцентного анализа (ИХА) ИХА-СА-62 (ООО «Джейвис Диагностикс», РФ). Для обработки результатов использовали различные методы статистического анализа: линейно-регрессионный анализ, распределение значений маркеров СА-62, СА 15-3, СА-125, ПСА, SCC, NSE, CF 19-9, CYFRA 21-1 и РЭА в сыворотке здоровых и больных с ЗНО с использованием D'Agostino–Pearson omnibus test. Для оценки диагностических характеристик каждого онкомаркера рассчитывали чувствительность и специфичность, точность теста, положительную предиктивную величину (PPV), отрицательную предиктивную величину (NPV) и сравнивали образцы РМЖ, РПЖ, НМРЛ и КРР с условно здоровыми добровольцами и больными доброкачественными заболеваниями с использованием анализа ROC-кривых. Уровень значимости был определен как $p<0{,}001$. Статистический анализ проводили с использованием программы MedCalc (MedCalc Software Ltd, Belgium). Взвешенные коэффициенты kappa (k-coefficients) использовали для оценки результатов диагностических тестов против «золотого стандарта» – результатов гистологического исследования.

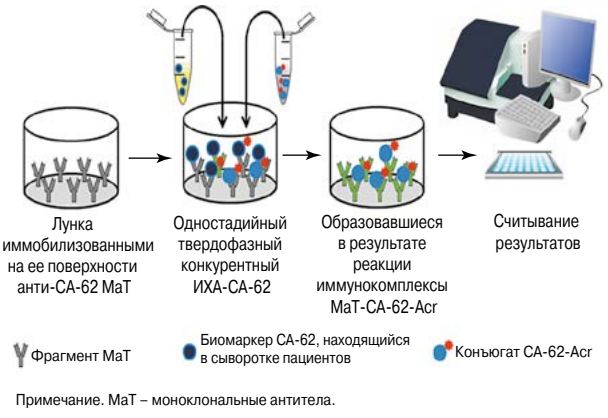
Рис. 1. Структура заболеваемости онкологическими заболеваниями в России в 2021 г. (прирост 4,4% за год), %.

Мужчины (45,7% – 265 039 человек)	
РЛ и рак бронхов	16,3
Рак простаты	15,1
Рак кожи и меланома	12,2
КРР	12,4
Рак желудка	7,1
Гемобластозы	5,1
Рак почки	4,7
Рак мочевого пузыря	4,6
Рак поджелудочной железы	3,3



Женщины (54,3% – 315 376 человек):	
РМЖ	22,1
Рак кожи и меланома	17,2
КРР	11,7
Рак тела матки	8,1
Рак шейки матки	4,9
Гемобластозы	4,7
Рак желудка	4,4
Рак яичников	4,1
РЛ и рак бронхов	3,8
Остальные виды рака	20,1

Рис. 2. Схема диагностического теста «ИХА-СА-62».



Примечание. МаТ – моноклональные антитела.

Одобрение этических норм и согласие на участие

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол №07-17 заседания от 13.09.2017. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, сбор биологического материала и клинических данных.

Результаты и обсуждение

Применение онкомаркера СА-62 в ранней диагностике онкозаболеваний эпителиального генеза. Диагностический тест «ИХА-СА-62» (РУ №РЗН 2020/9880) представляет собой высокочувствительный и высокоспецифичный метод количественного измерения онкомаркера СА-62, основанный на ИХА с использованием антител к СА-62 (рис. 2), с целью обнаружения эпителиальных карцином различных локализаций у взрослого населения независимо от пола и расы.

Уникальность и новизна теста «ИХА-СА-62» основаны на исключительно высокой чувствительности мезенхимального маркера СА-62, который появляется в большом количестве на мембране «переродившихся» эпителиальных клеток во время эпителиально-мезенхимального перехода с самого начала канцерогенеза. Причиной такой необычно высокой чувствительности (>90%) онкомаркера СА-62 для ранних стадий (стадии 0, I, IIA) онкозаболеваний, обнаруженной в ряде слепых клинических исследований [3–5], является то, что он представляет собой поверхностный легкий N-гликопротеин, который попадает в кровоток задолго до образования других опухолевых маркеров. Высокая чувствительность разработанного метода детекции данного N-гликопротеина позволяет использовать его как для выявления ранних бессимптомных стадий рака, так и для обнаружения рецидивов онкозаболеваний и мониторинга лечения онкобольных.

Несмотря на то что СА-62 не является тканеспецифичным маркером для конкретной локализации опухоли, он позволяет специфично выявлять все имеющиеся карциномы в организме человека независимо от их локализации. Пациенты, имеющие значительное повышение уровня СА-62 в сыворотке, могут иметь другой тип карциномы, чем изначально предполагал врач, но это не делает результат ложноположительным, а, скорее, важным индикатором обнаружения другого присутствующего у пациента вида рака.

Комбинация маркера СА-62 с другими тканеспецифичными или онко-эмбриональными маркерами (ПСА, СА 15-3, CYFRA 21-1 и РЭА) позволяет достичь близкой к 100% специфичности, это приводит к устранению ложноположительных результатов исследования, что показано в наших последних публикациях [3–5]. Таким образом, уникальная чувствительность маркера СА-62 при выявлении ранних стадий карцином перевешивает возможные недостатки данного метода диагностики.

Методы расчета и интерпретации результатов. Мы проанализировали более 2000 образцов различных карцином и построили гистограмму с двумя когортами образцов (здоровых и больных людей). Из полученных данных мы выявили 2 пороговые величины (5000 и 7000 Ед/мл), соответствующие разной (6 и 90%) вероятности наличия рака у пациента. Доля больных раком среди пациентов с подозрением на рак составляет менее 6% при пороговой величине 5000 Ед/мл, что практически соответствует общей точности гистологических исследований. Среди больных раком до 85% случаев приходится на долю пациентов с уровнем СА-62≥7000 Ед/мл, для которых требуется серьезная оценка состояния для выявления онкопатологии. Однако для пациентов, попадающих в «зону настороженности» СА-62 от 5000 до 7000 Ед/мл, врачам следует назначать динамическое наблюдение уровня онкомаркера СА-62 в течение полугода для выявления или исключения онкозаболевания. В зоне 5000–7000 Ед/мл доля доброкачественных новообразований (около 4%) приблизительно в 1,4 раза меньше доли злокачественных (около 5,6%), но при этом доля пациентов, приходящихся на эту группу, составляет менее 10% всех пациентов с подозрением на рак.

Рис. 3. «Светофор принятия решения» на основе уровня СА-62.

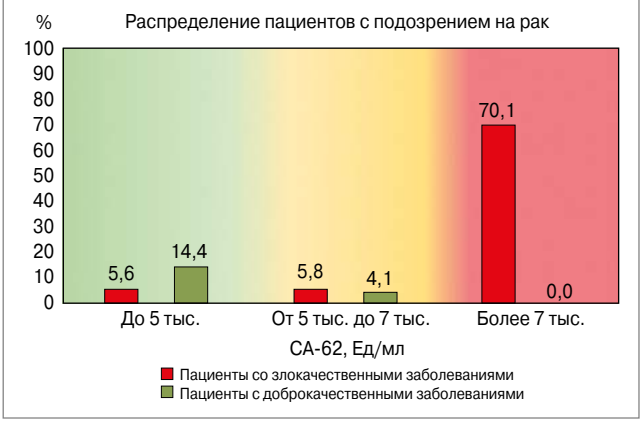


Таблица 1. Интерпретация результатов определения уровня СА-62

Зона	Уровень маркера, Ед/мл	Интерпретация результатов
Норма	0–4999	Нормальный диапазон значений маркера, соответствует нормальным референсным значениям. Низкий уровень риска
Настороженность	5000–7000	Диапазон повышенных значений маркера СА-62, соответствующий повышенному риску наличия онкозаболевания. Необходимо динамическое измерение маркера СА-62 в течение полугода для выявления или исключения онкозаболевания
Красная зона высокого риска	>7000	Диапазон высоких значений, соответствующий очень высокому риску наличия онкозаболевания. Необходимо проведение дополнительного инструментального обследования. Высокий уровень риска

Данные результаты необходимо иметь в виду при принятии врачебного решения по постановке диагноза и выборе диагностической тактики.

Мы показали, что совместное применение СА-62 с другими маркерами существенно проясняет диагностическую картину «зоны настороженности». Таким образом, применение двухпороговой системы оценки уровня маркера СА-62 позволит снизить долю ложноположительных результатов, которые оказывают серьезную нагрузку на здравоохранение в рамках скрининга или диспансеризации, и в то же время позволит не упустить существующих онкобольных в рамках динамического наблюдения уровня СА-62. Мы разработали определенную систему оценки результатов онкомаркера СА-62 на основе «светофора принятия решения», представленного на рис. 3 и в табл. 1.

Анализ полученных ранее результатов клинических исследований уровня маркера СА-62 по РМЖ, РПЖ, РЛ и КРР [3–5] показал, что значительное повышение уровня онкомаркера СА-62 в сыворотке пациентов по сравнению с нормальным уровнем этого маркера у здоровых людей напрямую связано с развитием канцерогенеза. При интерпретации результатов необходимо учитывать следующие факторы.

1. Уровень концентрации онкомаркера СА-62 является максимальным на самых ранних стадиях карцином (включая *in situ*), когда раковые клетки низко дифференцированы.
2. Пороговое значение СА-62 составляет 5000 Ед/мл. Референсный диапазон нормальных значений СА-62 – от 50 до 4999 Ед/мл.

Таблица 2. Значимые факторы анамнеза и уровень риска онкозаболевания

№	Значимый фактор анамнеза	Уровень риска	Фактор риска
1	Возраст старше 50 лет	Незначительно повышенный	1,2
2	Отягощенная наследственность	Повышенный	2–5 раз
3	Появление крови в моче или сперме	Повышенный	2–3 раза
4	Появление боли или пальпируемых уплотнений в молочной железе (МЖ) или новообразований в яичниках	Повышенный	2–3 раза
5	Кровохарканье	Высокий	3 раза
6	Повышенная утомляемость, снижение работоспособности	Повышенный	1,2
7	Быстрая потеря массы тела без каких-либо причин	Повышенный	2
8	Индекс массы тела (от 16 до 30 – 0; ниже 16 и выше 30 – 1)	Повышенный	2
9	Курение в течение 10–15 лет перед обследованием	Повышенный	2
10	Нарушение работы ЖКТ или наличие полипов	Повышенный	2
11	Наличие дефектных генов *BRCA1/2*	Повышенный	1,3–2
12	Наличие синдрома Линча	Н/д	2–5
13	Наличие синдрома Гарднера	Н/д	2–5
14	Наличие хронических инфекций мочеполовой системы	Н/д	2
15	Прием эстрогенных контрацептивов	Н/д	2

3. Результаты, превышающие пороговое значение в 5000 Ед/мл, могут служить достаточным основанием для поиска причин необычной экспрессии онкомаркера СА-62, который может сигнализировать о возможном патологическом процессе.

Кроме того, при постановке диагноза врачу необходимо учитывать различные значимые факторы анамнеза, факторы риска и результаты лабораторных исследований, которые суммарно могут определять вероятность наличия онкозаболевания у пациента и дают основание для назначения теста на онкомаркер СА-62. В частности, в качестве значимых факторов анамнеза и факторов риска могут быть рассмотрены критерии, обозначенные в табл. 2 и клинических рекомендациях по диагностике и лечению онкологических заболеваний Ассоциации онкологов России.

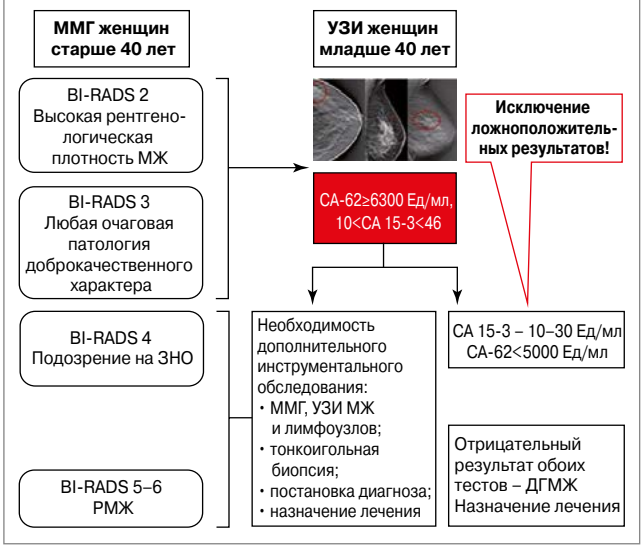
На основе указанных в табл. 2 параметров в настоящее время мы разрабатываем многопараметровую математическую модель расчета вероятности наличия онкозаболевания, включающую 12 и более клинических факторов, которая позволит с высокой точностью определять группы высокого (СА-62>7000 Ед/мл), среднего (от 5000 до 7000 Ед/мл) и низкого (<5000 Ед/мл) уровня риска наличия онкозаболевания у бессимптомных пациентов и пациентов с незначительными симптомами, характерными для многих заболеваний. Онлайн-калькулятор «Онкодиаг» скоро будет доступен на сайте: http://oncodiag.ru. Детальный алгоритм дальнейшего обследования бессимптомных пациентов с высоким уровнем онкомаркера СА-62 будет представлен в статье, показывающей возможности прескрининга с использованием онкомаркера СА-62. В данной статье мы рассматриваем возможность применения онкомаркера СА-62 при первичной постановке диагноза при подозрении на ЗНО для помощи врачу в интерпретации результатов и принятии решения.

Алгоритм 1. Выявление ЗНО МЖ при обследовании

РМЖ, как правило, выявляется при ММГ-скрининге или обследовании женщин во время диспансеризации, когда пациента направляют на биопсию и дополнительные

https://doi.org/10.26442/20751753.2023.6.202307

Рис. 4. Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний МЖ при «подозрительных» томограммах.



обследования в связи с выявленными патологическими изменениями МЖ. При постановке диагноза РМЖ врачу необходимо учитывать клинически значимые факторы анамнеза и факторы риска пациентов с подозрением на РМЖ (см. табл. 2). При оценке факторов риска наличия РМЖ необходимо учитывать возраст, отягощенную наследственность, репродуктивный фактор, уровень эстрогенов и стиль жизни. Согласно данным NCI [4] риск возникновения РМЖ у женщин до 50 лет составляет лишь 2%, от 50 до 70 лет – 5% и старше 70 лет – до 74%. Риск наследственно обусловленного РМЖ составляет около 15%.

По результатам пилотного скрининга на выявление РМЖ с помощью ММГ среди бессимптомных женщин в Москве за 12 мес программы рак выявлен у 479 из 18 178 обследованных женщин, что соответствует 0,48% распространенности (4,3 случая на 1000) [6]. Ранние стадии РМЖ в рамках проведенного скрининга выявлены у 58% больных, в то время как без скрининга РМЖ в России на I стадии диагностируется от 24 до 28%, на II стадии – 30–44% [1, 2]. В США и Канаде организованный популяционный скрининг РМЖ среди женщин 40–70 лет привел к тому, что в 81% случаев опухоль диагностируется на ранних стадиях, при этом I стадия составляет до 46% [7].

Ранее проведенные слепые клинические исследования больных РМЖ и доброкачественной гиперплазией (ДГ) МЖ [3] показали очень высокую чувствительность онкомаркера СА-62: 93% при 95% специфичности, которая незначительно снижалась с более распространенными стадиями РМЖ (стадия I – 97%, стадия II – 88%, стадии III и IV – 85%). В то же время чувствительность ММГ составляет от 63 до 80% при 60% специфичности, в зависимости от стадии заболевания и плотности паренхимы [8, 9].

Возможным решением для эффективного дифференцирования РМЖ и ДГМЖ при ММГ может быть оптимизированный алгоритм, представленный на рис. 4. В соответствии с предлагаемым алгоритмом обследования женщин рекомендуется применение онкомаркера СА-62 в качестве дополнительного метода диагностики к УЗИ или ММГ МЖ, который значительно повысит диагностическую чувствительность при выявлении бессимптомных карцином *in situ* DCIS и стадии I и II РМЖ. При повышении уровня маркера от 5000 до 7000 Ед/мл рекомендуется наблюдательная тактика за уровнем СА-62 в течение 6 мес для того, чтобы не упустить РМЖ. Как показано в работе [3], с использованием стандартной пороговой величины СА-62 5000 Ед/мл удается достичь 97% чувствительности при 95% специфичности для выявления I стадии РМЖ.

При наличии высокой рентгенологической плотности МЖ или любой очаговой патологии доброкачественного характера (BI-RADS 2 или 3) врачу рекомендуется назначать пациенту УЗИ в комплексе с онкомаркерами СА-62 и СА 15-3 [3] для уточнения диагноза. Для улучшения дифференцирования РМЖ и ДГМЖ рекомендуется использовать комбинацию онкомаркеров (СА-62>6300 Ед/мл; 10<СА 15-3<46 нг/мл), которая позволяет достигать 100% специфичности и исключения ложноположительных результатов тестирования при сохранении достаточно высокой чувствительности 75%. При получении положительных результатов комплексного обследования рекомендуется направлять пациента на дополнительное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России [10]: ММГ и/или УЗИ МЖ и лимфоузлов, МРТ, биопсия МЖ и назначение соответствующего лечения.

Критерии назначения онкомаркера СА-62: наличие у пациента боли в груди, повышенная чувствительность МЖ, отягощенная семейная наследственность, выделения из соска, пальпируемое уплотнение МЖ или в подмышечных лимфоузлах, а также наличие патологических изменений на ММГ или УЗИ МЖ.

Клинический случай выявления малосимптомного больного РМЖ при обследовании

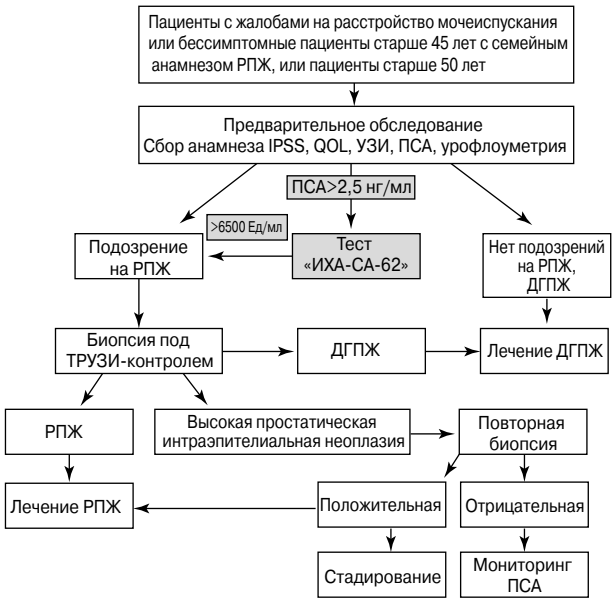
Пациентка Л., 54 года (Германия), при проведении скрининговой ММГ обнаружены микрокальцинаты в нижне-внутреннем квадранте правой МЖ на площади 5,5×2,5 см. На границе нижних квадрантов определялось узловое образование с четкими контурами с крупными кальцинатами. При пальпации узловые новообразования в МЖ не определяются, выделений из сосков нет. На фоне преобладания жировой ткани с остаточными элементами фиброзной ткани в правой МЖ узловые образования на УЗИ не визуализируются. При МРТ: в нижне-внутреннем квадранте определялось нарушение архитектоники ткани с сегментарным асимметричным усилением интенсивности сигнала на площади 3,6×2,5 см – внутрипротоковое распространение процесса, BI-RADS 4. Пациентка приглашена для участия в слепом клиническом исследовании с использованием онкомаркера СА-62, который показал значительное повышение – до 8800 Ед/мл. Учитывая полученные данные, больной выполнена повторная биопсия узлового образования правой МЖ под контролем УЗИ.

Диагноз. По данным комплексного обследования (ММГ, МРТ и контрастная ММГ – CESM, УЗИ) и повторной биопсии у пациентки диагностирован С50 инфильтративный внутрипротоковый рак умеренной степени злокачественности G2 правой МЖ С50 cT1N0M0, стадия IA, люминальный тип B, Her2-негативный подтип. Иммуногистохимическое исследование: ЭР-8, ПР-4, Her2/neu – 1+, Ki67 – 47%. Выполнена радикальная мастэктомия по Маддену справа. В адъювантном режиме запланирована гормональная терапия.

Алгоритм 2. Выявление новообразований ПЖ при обследовании

РПЖ является одним из самых распространенных видов ЗНО (С61 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) и одной из лидирующих причин смертности от рака среди мужчин во всем мире [1, 2]. За последнее десятилетие в РФ неуклонно растут заболеваемость РПЖ (среднегодовой прирост – 5,09%), распространенность (среднегодовой прирост – 10,8%) и показатель смертности от РПЖ – на 13,85% [1]. Однако в последнее десятилетие наблюдается улучшение выявления ранних стадий (стадии I и II) РПЖ, которое возросло с 47,7% (2011 г.) до 60,1% (2021 г.) [2]. Сдвиг к более раннему выявлению рака произошел благодаря улучшению превентивных мер и качества медицинского обслуживания.

Рис. 5. Алгоритм дифференцирования ДГПЖ и РПЖ с использованием CA-62 в зоне ПСА 2,5–10 нг/мл.



Примечание. ТРУЗИ – трансректальное УЗИ.

Раннее выявление РПЖ является главным условием его успешного радикального лечения. Согласно официальным результатам организованные программы ПСА-скрининга рака простаты [11, 12] не приводят к повышению общей выживаемости пациентов, что связано с гипердиагностикой малоактивных форм РПЖ с низким онкологическим риском. В связи с этим оптимизация механизма выявления РПЖ подразумевает разработку метода, способного на этапе до проведения биопсии оценивать уровень онкологического риска аденокарциномы. Это позволит врачу отказаться от выполнения биопсии простаты у ряда пациентов, оградив их от возможных осложнений самой процедуры и агрессивного лечения. При диагностике РПЖ врачу необходимо учитывать клинически значимые факторы анамнеза и факторы риска (отягощенный семейный анамнез РПЖ, наличие мутаций генов *BRCA1/2*, наличие синдрома Линча, наличие хронических инфекций мочеполовой системы и т.д.), указанные в табл. 2 и клинических рекомендациях [12], которые могут указывать на повышенную вероятность наличия РПЖ.

Результаты, полученные в слепом клиническом исследовании [4] 325 клинических образцов от 144 больных РПЖ, 102 больных ДГПЖ и 79 условно здоровых добровольцев, показали перспективность использования онкомаркера CA-62 в качестве вспомогательного метода для оценки риска выявления злокачественных процессов в ПЖ и для эффективного выявления ранних стадий РПЖ. По сравнению с различными лабораторно-диагностическими и инструментальными методами анализа в диагностике ранних стадий (I–II) РПЖ онкомаркер CA-62 показал самые высокие диагностические характеристики для всех уровней ПСА: чувствительность 90%, специфичность 97,2%, PPV 95%, NPV 98,1%, что повышает точность выявления РПЖ при биопсии [4]. Кроме того, онкомаркер CA-62 показал высокую точность (97%) при выявлении ранних стадий РПЖ (чувствительность 90%, специфичность 99%), «пропущенных» ПСА-тестом с уровнем ПСА<2,5 нг/мл. Применение онкомаркера CA-62 (>6500 Ед/мл) в «серой» зоне ПСА 2,5–10 нг/мл позволяет улучшить точность выявления РПЖ при биопсии с 35 до 93,1% при 90% чувствительности и 97% специфичности.

Внедрение онкомаркера CA-62 в систему здравоохранения в комбинации с другими методами диагностики (ПСА и трансректальное исследование) патологий ПЖ может значительно снизить число пациентов, отказывающихся от проведения биопсии ПЖ 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.

Предложенный нами алгоритм дифференцирования ЗНО и доброкачественных новообразований простаты приведен на рис. 5. Предложенная нами схема отбора пациентов для более аргументированного назначения биопсии ПЖ позволит персонализированно подходить к дифференцированию клинически значимых форм рака простаты и ДГПЖ на основании исследованных параметров до выполнения биопсии.

Клинические рекомендации применения онкомаркера CA-62. Пациентам с признаками нарушения мочеиспускания или появлением крови в моче или сперме следует назначать исследование на онкомаркер CA-62 одновременно с проведением предварительных исследований: сбором анамнеза, IPSS, УЗИ, трансректального УЗИ, ПСА и урофлуометрией. Применение онкомаркера CA-62 (>6500 Ед/мл) в «серой» зоне ПСА 2,5–10 нг/мл позволяет улучшить точность выявления РПЖ при биопсии с 35 до 93,1% при 90% чувствительности и 97% специфичности [4], что может помочь врачу эффективно дифференцировать РПЖ от ДГПЖ. Положительные результаты комбинированного теста (CA-62>6500 Ед/мл, 2,5<ПСА<10 нг/мл) врач может использовать в качестве дополнительного аргумента для необходимости проведения биопсии пациенту.

Клинический случай выявления больного РПЖ при обследовании

Пациент 62 лет, определен нормальный уровень ПСА – 3 нг/мл при диспансерном обследовании. Физикальный осмотр не выявил каких-либо патологий. При ректальном осмотре: ПЖ значительно увеличена в размерах, безболезненная при пальпации, с незначительными очаговыми уплотнениями, туго эластичной консистенции. Общий анализ мочи и крови без патологических изменений. Повышенный уровень маркера CA-62 (7200 Ед/мл) при обследовании. Ранняя медицинская история без патологий. НДКТ легких, сцинтиграфия костей и МРТ брюшной полости – без патологий.

Диагноз. Биопсия простаты выявила признаки злокачественной аденокарциномы с индексом Глисона 7 (4+3) в 6 из 12 образцов. Пациенту проведена радикальная простатэктомия, по результатам которой проведены гистологическое и иммуногистохимическое исследования, которые выявили морфологические признаки аденокарциномы с индексом Глисона 8 (4+4), поражающей около 60% ПЖ. Диагноз: pT2, N0, M0, индекс Глисона 8 (4+4), аденокарцинома ПЖ IIb стадии низкой степени дифференцировки G3. Больному назначена гормональная терапия.

Алгоритм 3. Выявление ранних стадий РЛ у пациентов при обследовании

РЛ является самым распространенным онкологическим заболеванием в экономически развитых странах мира, характеризующимся высокой смертностью (в 2020 г. от РЛ умерли 1 796 144 человека во всем мире). Более 80% онкопатологий легкого связано с длительным курением, хотя нельзя недооценивать также и РЛ, обусловленный профессией или воздействием различных канцерогенных материалов. В настоящее время НДКТ является единственным методом, который способен диагностировать ранние стадии и приводит к снижению смертности от РЛ, что доказано в рандомизированном клиническом исследовании 53 454 человек (55–74 года, курящих более 30 пачек/год) [13, 14]. Многолетние рандомизированные исследования (NLST – 2011, MILD – 2019, NELSON – 2020, LUSI – 2020) подтвердили снижение смертности от РЛ от 20 до 69% с помощью скрининга с НДКТ [15, 16].

В рамках пилотного проекта «Низкодозная компьютерная томография органов грудной клетки – скрининг рака

https://doi.org/10.26442/20751753.2023.6.202307

легкого», который проводился в 10 городских поликлиниках Москвы с 2017 по 2019 г., выявлено 308 случаев РЛ на основе 11 500 НДКТ. Результаты исследования показали, что для выявления одного верифицированного случая РЛ необходимо провести 36 НДКТ-исследований бессимптомных пациентов в группе риска [17]. Для выявления одного случая РЛ на ранних стадиях необходимо провести 90 НДКТ-исследований за 2 года скрининга. В результате проведения НДКТ-скрининга удельный вес ранних стадий (I–II) РЛ вырос на 37,5%: с 28,5 до 52% после 1 НДКТ и до 66% после 2 НДКТ. Согласно данным Минздрава России пилотный проект по скринингу РЛ в Москве, как и ранее проведенные международные рандомизированные клинические исследования, показал эффективность метода НДКТ при снижении смертности от РЛ на 23% на первом году скрининга [18]. Кроме НДКТ для мониторинга лечения больных РЛ и наблюдения в ремиссии широко применяются различные онкомаркеры [19, 20]. Однако ограничение на использование маркеров РЭА, NSE, SCC, CYFRA 21 и CA-125 для диагностики РЛ связано с достаточно низкой чувствительностью (до 40%) при выявлении ранних стадий, которая не позволяет достоверно выявлять зависимость между прогрессированием заболевания и уровнем их экспрессии [20].

Целью проведенного нами слепого клинического исследования [5] 144 больных ранними стадиями НМРЛ на базе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) стала оценка диагностических характеристик набора реагентов «ИХА-СА-62» для детекции ранних (IA–IIB) стадий РЛ и рассмотрение возможности применения онкомаркера СА-62 в качестве вспомогательного инструмента НДКТ при диагностировании РЛ у пациентов с наличием подозрительных очагов на томограмме. Клинические симптомы опухолевого поражения легких могут сочетаться с симптомами сопутствующих осложнений.

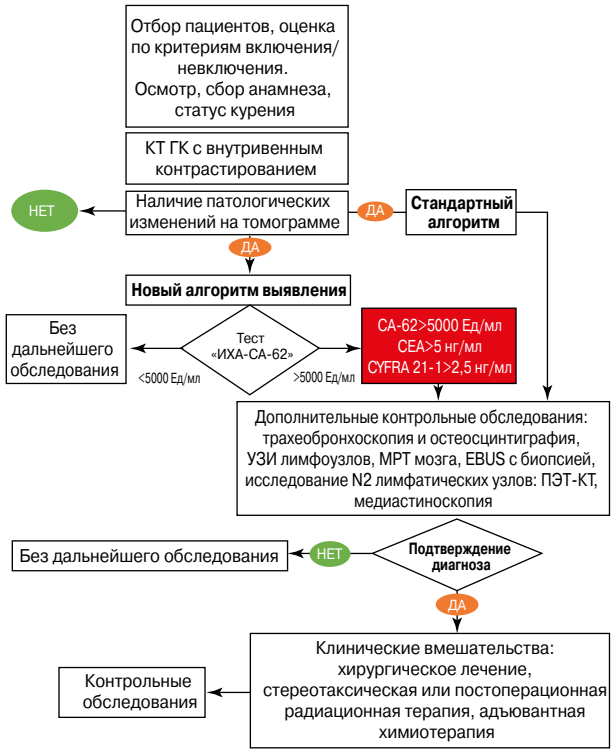
На рис. 6 показан алгоритм выявления ранних стадий РЛ и дифференцирования РЛ от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с использованием маркера СА-62 или комбинации маркеров (СА-62, CYFRA 21-1 и РЭА).

Бессимптомное течение РЛ часто оказывается случайной рентгенологической находкой на томограмме, что было особенно заметно во время пандемии COVID-19 [21, 22]. При сборе анамнеза у всех пациентов рекомендуется обращать внимание на стаж курения и количество потребляемых сигарет, профессиональные вредности для верификации диагноза и определения адекватной лечебной тактики.

По сравнению со стандартным предложенный алгоритм позволит врачу более аргументированно подойти к дифференциальной диагностике РЛ и других заболеваний легкого при наличии патологических изменений на томограмме на основании комбинации маркеров (СА-62>5000 Ед/мл, CYFRA 21-1>2,5 нг/мл, РЭА>5 нг/мл) до выполнения биопсии [5]. Все дополнительные контрольные обследования врач может назначать при положительных результатах маркеров (СА-62, CYFRA 21-1 и РЭА), при которых рассчитанная вероятность онкозаболевания является очень высокой.

Клинические рекомендации по применению онкомаркера СА-62 для ранней диагностики РЛ. При наличии длительного кашля или кровохарканья, одышки и боли в груди, синдрома секреции гормонов, клинически значимых факторов анамнеза и повышения маркеров SCC, NSE, CYFRA 21-1, РЭА, а также патологических изменений легких по томограмме. Использование комбинации онкомаркеров (СА-62>5000 Ед/мл, CYFRA 21-1>2,5 нг/мл, РЭА>5 нг/мл) при наличии затемнений в легких на томограмме позволит врачу эффективно дифференцировать РЛ и ХОБЛ с чувствительностью 93% при 100% специфичности теста.

Рис. 6. Алгоритм выявления ранних стадий РЛ и дифференцирования РЛ от ХОБЛ с использованием маркера СА-62 или комбинации маркеров (СА-62, CYFRA 21-1 и РЭА).



Примечание. ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография.

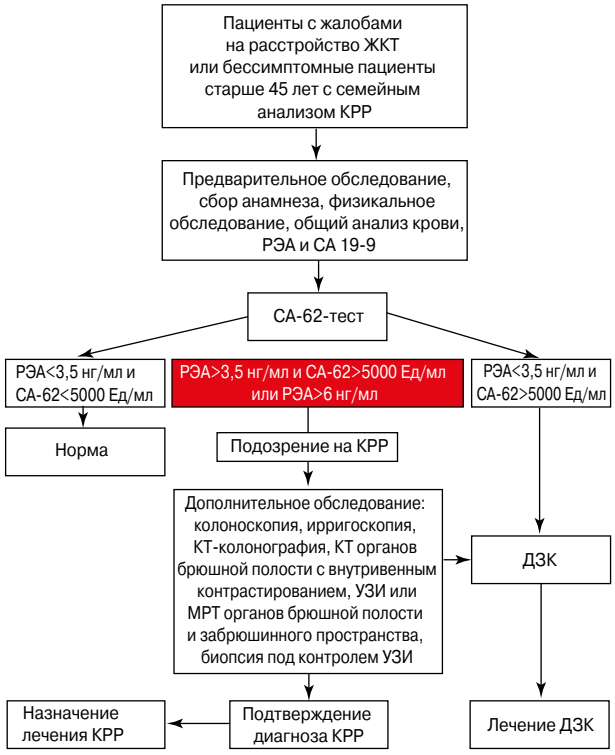
Клинический случай выявления РЛ

Пациент М., 51 год, обратился в частную клинику с 6-месячным анамнезом усиления одышки при физической нагрузке. Его симптомы включали почти постоянный сухой кашель, снижение аппетита без потери массы тела и утомляемость. Больной является курильщиком с анамнезом ≥40 пачек в год. Общий и биохимический анализы крови – без патологических изменений. Пациент самостоятельно сдал анализ на маркер СА-62, который показал повышенный уровень – 8100 Ед/мл. Из-за симптомов пациент прошел рентгенологическое обследование грудной клетки (ГК), которое выявило затемнение в левом легком. У больного диагностировали пневмонию и назначили антибиотики. Несмотря на лечение антибиотиками, разрешение легочной консолидации было отсрочено. Пациент направлен в профильную клинику. КТ ГК выявила эндобронхиальное выпячивающееся образование в дистальном отделе левого главного бронха с небольшой гранулемой в заднем сегменте правой верхней доли легкого. Признаков заболевания узлов средостения или метастатического очага не обнаружено. *Диагноз:* выполненные бронхоскопическая биопсия и патологоанатомическое исследование подтвердили наличие карциномы на основании иммунного окрашивания на CD56, синаптофизин, хромогранин и общий антиген лейкоцитов (LCA) с использованием исходного биоптата, залитого парафином. Результаты соответствовали НМРЛ. КТ головного мозга в норме. Таким образом, пациенту поставлен диагноз: НМРЛ, T2N0M0, IIb.

Алгоритм 4. Выявление ранних стадий КРР при обследовании

Согласно статистическим данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена распространенность КРР в России составляет 57,1 случая на 100 тыс., в то время как смертность – 15,3 случая на 100 тыс. При этом более 90% случаев КРР приходится на людей старше 50 лет [1, 2]. Удельный вес ранних стадий ЗНО ободочной и прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса, впервые выявленных в России в 2019 г. среди регулярно проходящих диспансеризацию, составил 51%.

Рис. 7. Алгоритм выявления бессимптомных стадий КРР и дифференцирования доброкачественных новообразований кишечника от КРР (С17–С20).



Примечание. ДЗК – доброкачественные заболевания кишечника.

Первичный скрининг на КРР является эффективным методом профилактики данного заболевания, приводящим к уменьшению смертности и повышению общей выживаемости, что подтверждено в работе [23]. В рамках организованного скрининга в Канаде и США около 50% случаев этого заболевания выявляется на I стадии [24]. Диагноз КРР (С17-С21) устанавливается на основании данных жалоб, анамнеза, физикального обследования, морфологического исследования опухолевого материала, инструментальных и лабораторных методов обследования. В связи с недостаточной чувствительностью на ранних стадиях КРР (20–30%) РЭА, как и другие маркеры, не используется в ранней диагностике КРР. В основном РЭА является сильным прогностическим маркером и применяется для мониторинга лечения и выявления рецидивов онкозаболевания.

Проведенное нами клиническое исследование (материал готовится к публикации) с использованием онкомаркера СА-62 в сравнении с РЭА показало, что уровень онкомаркера СА-62 значительно повышен в сыворотке пациентов с ранними стадиями КРР, включая I стадию (81,8%) и II (92,3%), в отличие от РЭА, который практически не повышался на I стадии КРР (27% обнаружение). Однако комбинированное использование маркеров РЭА и СА-62 (РЭА>3,5 нг/мл и СА-62>5000 Ед/мл или РЭА>6 нг/мл при любом значении СА-62) позволяет достичь 100% специфичности при 97% чувствительности и эффективно дифференцировать ЗНО и доброкачественные новообразования кишки.

Предлагаемый алгоритм выявления бессимптомных стадий КРР и дифференцирования доброкачественных новообразований кишечника от КРР (С17–С20) представлен на рис. 7. Предложенный алгоритм позволит врачу более аргументированно подойти к дифференциальной диагностике КРР и других заболеваний прямой и ободочной кишки при наличии расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или полипов при колоноскопии на основании комбинации маркеров (СА-62>5000 Ед/мл и РЭА>3,5 нг/мл или РЭА>6 нг/мл при любом значении СА-62) до выполнения биопсии. Все дополнительные контрольные обследования (колоноскопия, ирригоскопия, КТ-колонография, КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, УЗИ или МРТ) врач может назначать при положительных результатах маркеров (СА-62>5000 Ед/мл и РЭА>3,5 нг/мл), при которых рассчитанная вероятность онкозаболевания очень высока.

Критерии назначения онкомаркера СА-62 при подозрении на КРР: наследственная предрасположенность к КРР, наличие полипов, наличие синдрома Гарднера, хронические воспалительные заболевания толстой кишки (язвенный колит, болезнь Крона), нарушение работы ЖКТ, повышенный уровень РЭА>5 нг/мл.

Заключение

По результатам проведенных клинических исследований высокий риск наличия эпителиального рака в соответствии с высоким уровнем онкомаркера СА-62 наблюдается при:

- стабильно повышенном уровне СА-62 (>5500 Ед/мл) в течение продолжительного времени при наличии или отсутствии симптомов (уплотнений в МЖ, ПЖ или лимфоузлах);
- значительном повышении уровня онкомаркера СА-62 (>7000 Ед/мл) при обследовании;
- повышенном уровне маркера СА-62 (>5500 Ед/мл) при мониторинге пациентов в стадии ремиссии;
- наличии наследственной предрасположенности (синдром РМЖ/рака яичников, РПЖ, КРР или РЛ) и при наличии патологических изменений в МЖ, легких, кишке или лимфоузлах выявленных при проведении ММГ, УЗИ, НДКТ либо колоноскопических исследований.

Использование стандартной пороговой величины 5000 Ед/мл онкомаркера СА-62 позволяет достичь 97% чувствительности при 95% специфичности для выявления I стадии РМЖ. Для улучшения дифференцирования РМЖ и ДГМЖ рекомендуется использовать комбинацию онкомаркеров (СА-62>6300 Ед/мл; 10<СА 15-3<46 нг/мл), которая позволяет достигать 100% специфичности и исключить ложноположительные результаты.

Применение онкомаркера СА-62 (≥6500 Ед/мл) в «серой» зоне ПСА 2,5–10 нг/мл позволяет улучшить точность выявления РПЖ при биопсии с 35 до 93,1% при 90% чувствительности и 97% специфичности, что может помочь врачу эффективно дифференцировать РПЖ от ДГПЖ.

Использование комбинации онкомаркеров (СА-62>5000 Ед/мл, CYFRA 21-1>2,5 нг/мл, РЭА>5 нг/мл) при наличии подозрительных изменений на томограмме легких позволит врачу повысить эффективность дифференцирования РЛ: улучшить специфичность с 81 до 100% при 93% чувствительности.

Комбинированное использование маркеров (РЭА>3,5 нг/мл и СА-62≥5000 Ед/мл или РЭА≥6 нг/мл при любом значении СА-62) позволяет достичь 100% специфичности (вместо 70–80%) при 97% чувствительности (вместо 43–72% при колоноскопии) при выявлении ранних стадий КРР. При этом все остальные комбинации этих двух маркеров (РЭА<3,5 нг/мл и СА-62>5000 Ед/мл) позволяют идентифицировать доброкачественные новообразования прямой и ободочной кишки и исключить ложноположительные результаты при скрининге.

Таким образом, комбинированное использование СА-62 с другими онкомаркерами и методами инструментальной диагностики может быть полезной стратегией для улучшения комплексной оценки риска наличия ЗНО конкретной локализации и повышения диагностической чувствительности выявления ранних (I и II) стадий рака.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Ж.Р. Черкасова – выработка общей концепции статьи, разработка дизайна исследования, интерпретация результатов, поиск литературы, пересмотр важного интеллектуального содержания, написание и редактирование текста рукописи; С.А. Цуркан – выработка общей концепции статьи, поиск литературы, научное редактирование, пересмотр важного интеллектуального содержания; А.И. Простякова – проведение экспериментов, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, интерпретация результатов, написание текста, подготовка статьи; Н.В. Суганов – научное редактирование, критический обзор; А.М. Борода – анализ данных, интерпретация результатов, поиск литературы, научное редактирование; А.И. Хамитова – обработка данных, интерпретация результатов; А.П. Ройтман – научное редактирование, критический обзор..

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. JR Tcherkassova – substantial contribution to conception and design, acquisition of data, data analysis and interpretation of data; drafting the article and revising it critically for important intellectual content; final approval of the manuscript; SA Tsurkan – substantial contribution to conception and design and critical revising of the manuscript for important intellectual content; AI Prostyakova – conducting the experiments, data collection, statistical data analysis and interpretation of the results, drafting and preparing a final version of the manuscript; NV Suganov – critical revising of manuscript; AM Boroda – data analysis and interpretation of the results data analysis, interpretation of results, literature search, scientific editing; AI Khamitova – data analysis and interpretation of the results data analysis; AP Roytman – critical revising of the manuscript; final approval of the manuscript and scientific supervision.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол №07-17 заседания от 13.09.2017. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), protocol №07-17 of 13.09.2017. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow. 2021 (in Russian)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2020 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow. 2021 (in Russian)].
3. Tcherkassova J, Prostyakova A, Tsurkan S, et al. 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 Biomarkers.* 2022;35:57-69. DOI:10.3233/CBM-210533
4. Черкасова Ж.Р., Цуркан С.А., Простякова А.И., и др. 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 [Cherkasova ZR, Tsurkan SA, Prostyakova AI, et al. 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.* 2023;10(1):10-26 (in Russian)]. DOI:10.17709/2410-1893-2023-10-1-1
5. Черкасова Ж.Р., Простякова А.И., Цуркан С.А., и др. Диагностическая значимость ракового антигена СА-62 для раннего выявления и дифференциальной диагностики немелкоклеточного рака легкого: результаты слепых клинических исследований. *Современная онкология.* 2023;25(1):82-90 [Cherkassova JR, Prostyakova AI, Tsurkan SA, et al. Diagnostic significance of CA-62 cancer antigen for early detection and differential diagnosis of non-small cell lung cancer: results of the blind clinical trials. *Journal of Modern Oncology.* 2023;25(1):82-90 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.1.202179
6. Сергей Морозов: пилот по скринингу РМЖ дал хорошие результаты в ранней выявляемости. Режим доступа: https://medvestnik.ru/content/news/Sergei-Morozov-pilot-po-skriningu-RMJ-dal-horoshie-rezultaty-v-rannei-vyyavlyaemosti.html. Ссылка активна на 15.03.2023 [Sergei Morozov: pilot po skriningu RMZh dal khoroshie rezul'taty v rannei vyiavliaemosti. Available at: https://medvestnik.ru/content/news/Sergei-Morozov-pilot-po-skriningu-RMJ-dal-horoshie-rezultaty-v-rannei-vyyavlyaemosti.html. Accessed: 15.03.2023 (in Russian)].
7. Bryan S, Masoud H, Weir HK, et al. Cancer in Canada: Stage at diagnosis. *Health Rep.* 2018;29(12):21-5. PMID: 30566206.
8. Zeeshan M, Salam B, Khalid QSB, et al. Diagnostic Accuracy of Digital Mammography in the Detection of Breast Cancer. *Cureus.* 2018;10(4):e2448. DOI:10.7759/cureus.2448
9. Giampietro RR, Cabral MVG, Lima SAM, et al. Accuracy and Effectiveness of Mammography versus Mammography and Tomosynthesis for Population-Based Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):7991. DOI:10.1038/s41598-020-64802-x
10. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. М., 2021 [Rak molochnoi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow. 2021 (in Russian)].
11. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(6):1046-55. DOI:10.1016/j.eururo.2013.12.062
12. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. М., 2021 [Rak predstatel'noi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow. 2021 (in Russian)].
13. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395-409.
14. Park YS. Lung cancer screening: subsequent evidences of national lung screening trial. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2014;77(2):55-9. DOI:10.4046/trd.2014.77.2.55
15. Krilaviciute A, Brenner H. Low positive predictive value of computed tomography screening for lung cancer irrespective of commonly employed definitions of target population. *Int J Cancer.* 2021;149:58-65. DOI:10.1002/ijc.33522
16. Sands J, Tammemägi MC, Couraud S, et al. Lung Screening Benefits and Challenges: A Review of The Data and Outline for Implementation. *J Thorac Oncol.* 2021;16(1):37-53. DOI:10.1016/j.jtho.2020.10.127
17. Единое цифровое пространство лучевой диагностики. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/047/964/original/%D0%95%D0%B4%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D1%86%D0%B8%D1%84%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B5_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE_%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%B2%D0%BE%D0%B9_%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8_%28%D0%B3._%D0%9C%D0%BE%D1%81%D0%BA%D0%B2%D0%B0%29.pdf?1571848385. Ссылка активна на: 15.03.2023 [Edinoe tsifrovoe prostranstvo luchevoi diagnostiki. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/047/964/original/%D0%95%D0%B4%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D1%86%D0%B8%D1%84%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B5_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE_%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%B2%D0%BE%D0%B9_%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8_%28%D0%B3._%D0%9C%D0%BE%D1%81%D0%BA%D0%B2%D0%B0%29.pdf?1571848385. Accessed: 15.03.2023 (in Russian)].
18. Fielda JK, Vulkanb D, Daviesa MPA, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomized trial results and international meta-analysis. *Lancet.* 2021;10:100179 DOI:10.1016/j.lanepe.2021.100184
19. Okamura K, Takayama K, Izumi M, et al. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung Cancer.* 2013;80(1):45-9. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.01.002
20. Sun J, Chen X, Wang Y. Comparison of the diagnostic value of CEA combined with OPN or DKK1 in non-small cell lung cancer. *Oncol Lett.* 2020;20:3046-52. DOI:10.3892/ol.2020.11846
21. Van Haren RM, Delman AM, Turner KM, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Lung Cancer Screening Program and Subsequent Lung Cancer. *J Am Coll Surg.* 2021;232(4):600-5. DOI:10.1061/j.jamcollsurg.2020.12.002
22. Страданий будет меньше: благодаря ковиду ИИ научился находить рак легких по снимкам КТ. Режим доступа: https://astrazeneca.ru/media/articles/2021/20211209-ru201.html. Ссылка активна на 15.03.2023 [Stradanii budet men'she: blagodaria kovidu II nauchilsia nakhodit' rak legkikh po snimkam KT. Available at: https://astrazeneca.ru/media/articles/2021/20211209-ru201.html. Accessed: 15.03.2023 (in Russian)].
23. Canadian Partnership Against Cancer. Colorectal cancer screening in Canada – environmental scan. Toronto: Canadian Partnership Against Cancer, 2017. Available at: http://www.cancerview.ca/preventionandscreening/colorectalcancerscreeningpage. Accessed: 15.03.2023
24. Canadian Cancer Statistics. Available at: https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2018-statistics/canadian-cancer-statistics-2018-en.pdf. Accessed: 15.03.2023

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.06.2023
Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2023

OMNIDOCTOR.RU