https://doi.org/10.26442/18151434.2023.1.202179

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

# Диагностическая значимость ракового антигена CA-62 для раннего выявления и дифференциальной диагностики немелкоклеточного рака легкого: результаты слепых клинических исследований

**Ж.Р. Черкасова[1], А.И. Простякова✉[2], С.А. Цуркан[1], Н.В. Суганов[1], А.М.Борода[3], А.В. Жиленкова[3], Ю.Н. Пирогова[3], З.Д. Сангаджиева[3], А.С. Русанов[3], А.А. Рожков[3], А.С. Фатьянова[3], Н.М. Никитина[3], Н.Н. Багмет[4], М.И. Секачева[3]**

[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]ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

**Аннотация**

**Обоснование.** Комбинирование нескольких методов диагностики эффективно используется для предиктивной оценки лечения, оценки общей выживаемости и для повышения положительной предиктивной величины (PPV) выявления злокачественных опухолей легкого и бронхов.

**Цель.** Оценить диагностические характеристики иммунохемилюминесцентного набора реагентов ИХА-CA-62 для детекции ранних (Ia–IIb) и распространенных (IIIa–c) стадий рака легкого (РЛ) в рамках двойного слепого клинического исследования и рассмотреть возможность применения ракового антигена CA-62 в качестве вспомогательного инструмента для принятия решения при диагностировании РЛ у пациентов с наличием подозрительных изменений на томограмме или в качестве инструмента пре-скрининга РЛ до компьютерно-томографической диагностики для повышения диагностической чувствительности при выявлении ранних (I и II) стадий РЛ.

**Материалы и методы.** Слепое клиническое исследование проведено на 304 клинически верифицированных образцах сыворотки крови, включая 141 немелкоклеточный РЛ (НМРЛ), 133 условно здоровых добровольцев и 30 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Количественное определение других широко известных онкомаркеров, применяемых в диагностике РЛ (РЭА, CA-125, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE и SCC), а также маркера CA-62 на всех образцах сыворотки крови проводили с использованием электрохемилюминесцентного иммуноанализа ELECSYS CA-125, ELECSYS CA 19-9, ELECSYS CYFRA 21-1 и ELECSYS SCC (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Германия, ЕС), иммуноферментного анализа CA15-3-ИФА-БЕСТ, РЭА-ИФА-БЕСТ, NSE-ИФА-БЕСТ (АО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия) и иммунохемилюминесцентного анализа ИХА-CA-62 (ООО «Джейвис Диагностикс», Сколково, Москва, Россия).

**Результаты.** Гликопротеин CA-62 продемонстрировал самый высокий уровень экспрессии на стадии I НМРЛ (12745 Ед/мл) по сравнению с другими исследованными онкомаркерами, который оставался очень высоким на более поздних стадиях онкозаболевания: стадия II (11261 Ед/мл) и стадия III (10220 Ед/мл). Сравнительный анализ ROC-кривых наиболее перспективных онкомаркеров РЭА, CYFRA 21-1, SCC и CA-62 для всей когорты НМРЛ против всех условно здоровых добровольцев и больных хронической обструктивной болезнью легких показал достоверное различие в значениях площади под кривой между CA-62 (AUC 0,981) и другими маркерами: РЭА (AUC 0,84)>CYFRA 21-1 (AUC 0,753)>SCC (AUC 0,682). При выявлении ранних стадий (I и II) НМРЛ сравнение чувствительности исследованных онкомаркеров выявило следующую закономерность: CA-62 (92%)>РЭА (37%)>CYFRA 21-1 (9%) и SCC (9%)>NSE (4,5%)>CA-125 (3%)>CA 15-3 (1,5%)>CA 19-9 (1%). В отличие от онкомаркеров РЭА, CA 15-3, CA-125, NSE, CA 19-9, CYFRA 21-1, SCC, которые экспрессируются пропорционально росту опухоли, маркер эпителиальных карцином CA-62 показал самые высокие диагностические показатели при выявлении ранних стадий РЛ (I–II): чувствительность 92,5%, специфичность 96,3%, PPV 91,2%, NPV 97%, с 95% точностью выявления РЛ при биопсии.

**Заключение.** Результаты исследования показали, что для повышения специфичности компьютерно-томографической диагностики РЛ у пациентов с наличием подозрительных очагов на томограмме использование карцином-специфичного маркера CA-62 позволит улучшить интерпретацию визуализируемого локализованного очага и повысить точность дифференциальной диагностики на этапе постановки диагноза на ранних стадиях РЛ до 96%, что приведет к увеличению выживаемости пациентов. Из всей панели маркеров только гликопротеин CA-62 показывает высокий уровень корреляции с гистологией (kappa 0,91) с точки зрения определения злокачественного процесса на фоне неоднозначной картины низкодозной компьютерной томографии (НДКТ). В перспективе добавление маркера CA-62 в текущую используемую систему оценки риска наличия РЛ в качестве пре-скрининга НДКТ сможет повысить качество выявления раннего РЛ за счет снижения доли ложноположительных результатов. Это поможет значительно снизить число пациентов, которым будет необходимо проведение НДКТ, что позволит вписать такой алгоритм скрининга в пропускную способность НДКТ-диагностики, снизить лучевую нагрузку на организм при организованном скрининге и иметь потенциальную возможность стать интегрированным в существующие скрининговые программы.

**Ключевые слова:** гликопротеин CA-62, немелкоклеточный рак легкого, ранняя диагностика, оценки риска наличия рака легкого, клиническое исследование, иммунохемилюминесцентный набор реагентов ИХА-CA-62

**Для цитирования:** Черкасова Ж.Р., Простякова А.И., Цуркан С.А., Суганов Н.В., Борода А.М., Жиленкова А.В., Пирогова Ю.Н., Сангаджиева З.Д., Русанов А.С., Рожков А.А., Фатьянова А.С., Никитина Н.М., Багмет Н.Н., Секачева М.И. Диагностическая значимость ракового антигена CA-62 для раннего выявления и дифференциальной диагностики немелкоклеточного рака легкого: результаты слепых клинических исследований. Современная Онкология. 2023;25(1): DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202179

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉**Простякова Анна Игоревна** – канд. хим. наук, ст. 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

**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

✉**Anna I. Prostyakova** – Cand. Sci. (Chem.), Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry. E-mail: prostyakova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5922-6600; SPIN code: 6625-0507

**Janneta R. Tcherkassova** – Cand. Sci. (Chem.), JVS Diagnostics Ltd. ORCID: 0000-0002-9074-7233; SPIN code: 4166-2280

https://doi.org/10.26442/18151434.2023.1.202179

ORIGINAL ARTICLE

# Diagnostic significance of CA-62 cancer antigen for early detection and differential diagnosis of non-small cell lung cancer: results of the blind clinical studies

**Janneta R. Tcherkassova[1], Anna I. Prostyakova[2], Sergei A. Tsurkan[1], Nikolai V. Suganov[1], Alexander M. Boroda[3], Angelina V. Zhilenkova[3], Juliya N. Pirogova[3], Zaiana D. Sangadzhieva[3], Aleksandr S. Rusanov[3], Aleksandr A. Rozhkov[3], Anastasia S. Fatyanova[3], Natalia M. Nikitina[3], Nikolay N. Bagmet[4], Marina I. Sekacheva[3]**

[1]JVS Diagnostics Ltd, Moscow, Russia;
[2]Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia;
[3]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[4]Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

**Abstract**

**Background.** The combination of several diagnostic methods is used to predict treatment outcomes, assess overall survival, and increase the positive predictive value of detecting malignant lung and bronchial tumors.

**Aim.** To evaluate the diagnostic value of the CLIA-CA-62 chemiluminescence immunoassay reagent kit for the detection of early (Ia–IIb) and advanced (IIIa–c) stages of lung cancer (LC) in a double-blind clinical study and to assess the use of the CA-62 cancer antigen as a supportive decision-making tool in LC diagnosis in patients with suspicious changes on the tomogram or as a tool for pre-screening of LC prior to computed tomography (CT) to increase diagnostic sensitivity in the detection of early (I and II) stages of LC.

**Materials and methods.** A blinded clinical study was conducted on 304 clinically verified serum samples, including 141 samples from patients with non-small cell LC (NSCLC), 133 healthy volunteers, and 30 chronic obstructive pulmonary disease patients. Quantification of other well-known tumor markers used in the diagnosis of LC (CEA, CA-125, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE, and SCC), as well as the CA-62 marker in all serum samples was performed using electrochemiluminescent immunoassay Elecsys CA-125, ELECSYS CA 19-9, ELECSYS CYFRA 21-1 and ELECSYS SCC (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Germany, EU), enzyme-linked immunoassay CA 15-3-ELISA-BEST, CEA-ELISA-BEST, NSE-ELISA-BEST (AO Vector-Best, Russia) and chemiluminescent immunoassay CLIA-CA-62 (JVS Diagnostics, Skolkovo, Moscow, Russia).

**Results.** CA-62 glycoprotein showed the highest level of expression at stage I NSCLC (12 745 U/mL) compared to other tumor markers studied and remained very high at the later stages of cancer: stage II (11 261 U/mL) and stage III (10 220 U/mL). A comparative analysis of the ROC curves of the most promising tumor markers CEA, CYFRA 21-1, SCC, and CA-62 for the entire NSCLC cohort versus all healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease showed a significant difference in the area under the curve between CA-62 (AUC 0.981) and other markers: CEA (AUC 0.84)>CYFRA 21-1 (AUC 0.753)>SCC (AUC 0.682). When detecting early stages (I and II) of NSCLC, a comparison of the sensitivity of the studied tumor markers showed the following pattern: CA-62 (92%)>CEA (37%)>CYFRA 21-1 (9%) and SCC (9%)>NSE (4.5%)>CA-125 (3%)>CA 15-3 (1.5%)>CA 19–9 (1%). In contrast to the CEA, CA 15-3, CA-125, NSE, CA 19-9, CYFRA 21-1, and SCC tumor markers, which are expressed proportionally to tumor growth, the epithelial carcinoma marker CA-62 showed the highest diagnostic indicators in the detection of LC early stages (I–II): sensitivity 92.5%, specificity 96.3%, positive predictive value 91.2%, NPV 97%, with 95% accuracy of LC detection with biopsy.

**Conclusion.** The study results showed that in order to increase the specificity of computed tomography in diagnosing LC in patients with suspicious lesion on the CT scan on the tomogram, the use of the carcinoma-specific marker CA-62 can improve the interpretation of the localized focus visualized and increase the accuracy of differential diagnosis at the early stages of LC to 96%, thus contributing to an increase of the overall survival among patients with lung cancer. Of the entire panel of markers, only glycoprotein CA-62 showed a strong correlation with histology (kappa 0.91) in identifying the malignant process with inconclusive results of low-dose CT (LDCT). In the future, introducing the CA-62 marker to the current system for assessing the LC risk as a pre-screening for LDCT can improve the detection of early LC by reducing false-positive results. Once introduced into existing screening programs, it can help significantly reduce the number of patients who need LDCT, decreasing the workload of LDCT and reducing radiation exposure.

**Keywords:** CA-62 glycoprotein, non-small cell lung cancer, early diagnosis, lung cancer risk assessment, clinical study, CLIA-CA-62 chemiluminescence immunoassay kit

**For citation:** Tcherkassova JR, Prostyakova AI, Tsurkan SA, Suganov NV, Boroda AM, Zhilenkova AV, Pirogova JuN, Sangadzhieva ZD, Rusanov AS, Rozhkov AA, Fatyanova AS, Nikitina NM, Bagmet NN. Sekacheva MI. Diagnostic value of CA-62 cancer antigen for early detection and differential diagnosis of non-small cell lung cancer: results of blinded clinical trials. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1): DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202179

## Информация об авторах / Information about the authors

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

**Суганов Николай Валерьевич** – врач-хирург, мед. консультант ООО «Джейвис Диагностикс». SPIN-код: 5359-8202

**Борода Александр Моисеевич** – науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4196-6042

**Жиленкова Ангелина Владимировна** – мл. науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0060-2197

**Пирогова Юлия Николаевна** – мл. науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Sergei A. Tsurkan** – Cand. Sci. (Pharmaceut.), JVS Diagnostics Ltd. ORCID: 0000-0002-0030-1802; SPIN code: 5645-2279

**Nikolai V. Suganov** – Surgeon, JVS Diagnostics Ltd. SPIN code: 5359-8202

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

**Angelina V. Zhilenkova** – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0060-2197

**Juliya N. Pirogova** – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

## Введение

Во многих экономически развитых странах мира рак легкого (РЛ) является самым распространенным онкологическим заболеванием и вносит лидирующий вклад в смертность от всех видов рака, что представляет собой одну из самых актуальных проблем клинической онкологии. В 2020 г. РЛ унес жизни 1 796 144 человек во всем мире, что составило более 18% от всех случаев смерти от рака. Заболеваемость РЛ в мире снижается за последние десятилетия, при этом распространенность выросла – 28,39/100 тыс. населения в 1990 г. против 38,84/100 тыс. населения в 2019 г. [1, 2]. В России в 2020 г. РЛ заболел 47 021 человек [1–3]. Высокая заболеваемость РЛ отражает временной тренд распространенности курения, которое является причиной более 80% случаев данного онкозаболевания [3]. Несмотря на то, что основной причиной развития РЛ считается длительное курение, нельзя недооценивать также и эпидемиологические доказательства взаимосвязи возникновения связанного с профессией РЛ и экспозицией к различным канцерогенным материалам (клей, краски, минеральные наполнители, удобрения, вредные газы и пары, древесная или асбестовая пыль), которые используются в строительстве или сельском хозяйстве. Профессиональные болезни органов дыхания (астма, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, туберкулез, легионеллез и др.) до 10 раз увеличивают риск развития РЛ. Таким образом, в группу риска развития РЛ попадают не только заядлые курильщики, но и шахтеры, химики, сельскохозяйственные работники и строители [4]. Плохой прогноз РЛ связан с тем, что всего лишь около 30% случаев выявляется на ранних стадиях, когда имеется возможность радикального лечения. К примеру, в России летальность больных в течение 2020 г. с момента установления диагноза злокачественного новообразования (ЗНО) С33, С34 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра составила 48,9% [2, 3].

Тем не менее в странах с высоким уровнем дохода в последние годы наблюдается улучшение превентивных мер благодаря широкому внедрению организованных скрининговых программ, которые позволяют выявлять ранние стадии рака [5]. Самым большим препятствием к осуществлению организованного скрининга являются высокая стоимость таких программ и низкая пропускная способность оборудования, которые оказывают существенную финансовую нагрузку на систему здравоохранения [5]. В связи с этим разработка наиболее эффективного и экономически оправданного метода скрининга для раннего выявления этой патологии является актуальной задачей пульмонологии и онкологии.

В последнее время наиболее эффективным методом скрининга РЛ стала низкодозная компьютерная томография (НДКТ) органов грудной клетки, при которой удельный вес ранних стадий РЛ (I–II) возрос до 66–80% [6]. Однако в Российской Федерации метод НДКТ не позволяет широко использовать его в рамках организованного популяционного скрининга из-за ограниченной доступности и пропускной способности компьютерных томографов. Несмотря на обнадеживающие результаты крупных рандомизированных клинических скрининговых исследований с участием более 150 тыс. человек, медицинское сообщество до сих пор обсуждает экономическую обоснованность использования НДКТ для скрининга РЛ. Основные вопросы касаются критериев выбора таргетной популяции для скрининга РЛ, выбора оптимального алгоритма скрининга, дифференциальной диагностики РЛ от других новообразований легкого, проявляющихся появлением очаговых образований в легком на томограмме, и большой доли ложноположительных результатов. При этом использование вспомогательных онкомаркеров (ОМ) может быть полезной стратегией для разрешения описанных выше задач. В зависимости от гистологической структуры РЛ возможно определение следующих биомаркеров: нейронспецифической энолазы (NSE), раково-эмбрионального антигена (CEA), цитокератинового фрагмента (CYFRA 21-1), маркера плоскоклеточного рака (SCC) и CA-125.

В данной статье мы сфокусировали свое внимание на перспективном для этой цели кандидате – высокочувствительном маркере эпителиальных карцином CA-62. Особенностью маркера CA-62 является то, что он представляет собой мезенхимальный N-гликопротеин с разветвленной цепочкой полисахаридов, который экспрессируется на поверхности эпителиальных ЭМП-трансформированных не-


### Информация об авторах / Information about the authors

**Сангаджиева Заяна Джангаровна** – мл. науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0780-5277

**Zaiana D. Sangadzhieva** – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-0780-5277

**Русанов Александр Сергеевич** – мл. науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). SPIN-код: 4785-2353

**Aleksandr S. Rusanov** – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). SPIN code: 4785-2353

**Рожков Александр Александрович** – мл. науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6520-3031

**Aleksandr A. Rozhkov** – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6520-3031

**Фатьянова Анастасия Сергеевна** – доц., каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5004-8307; SPIN-код: 2673-4625

**Anastasia S. Fatyanova** – Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-5004-8307; SPIN code: 2673-4625

**Никитина Наталья Михайловна** – науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Natalia M. Nikitina** – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Багмет Николай Николаевич** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд-ния хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID: 0000-0001-8325-4409

**Nikolay N. Bagmet** – D. Sci. (Med.), Petrovsky National Research Centre of Surgery. ORCID: 0000-0001-8325-4409

**Секачева Марина Игоревна** – д-р мед. наук, проф., дир. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0015-7094; SPIN-код: 4801-3742

**Marina I. Sekacheva** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-0015-7094; SPIN code: 4801-3742

https://doi.org/10.26442/18151434.2023.1.202179

дифференцированных стволовых клеток с самого начала канцерогенеза, что позволяет детектировать его с помощью иммунотеста ИХА-СА-62 на самых ранних стадиях рака, включая карциному *in situ*[1].

**Цель исследования** – оценить диагностические характеристики набора реагентов на основе иммунохемилюминесцентного анализа ИХА-СА-62 (РУ №2020/9880) для детекции ранних (Ia–IIв) и распространенных (III a–c) стадий РЛ в рамках двойного слепого клинического исследования (КИ) и рассмотреть возможность применения ракового антигена СА-62 в качестве вспомогательного инструмента НДКТ для принятия решения при диагностировании РЛ у пациентов с наличием подозрительных очагов на томограмме или в качестве инструмента пре-скрининга РЛ до КТ диагностики для повышения диагностической чувствительности при выявлении ранних (I и II) стадий РЛ.

## Материалы и методы

### Образцы сыворотки

Все образцы сыворотки крови взяты до начала лечения. В данное исследование включено 304 ослепленных образца сыворотки крови, из них 133 от условно здоровых добровольцев, 30 – от пациентов с ХОБЛ и 141 – от пациентов с гистологически верифицированным НМРЛ. Для определения стадии НМРЛ использовали 8-е издание (2017 г.) Международной TNM классификации стадий злокачественных новообразований [7, 8]. Больные НМРЛ распределены по стадиям заболевания: стадия I (n=44), стадия II (n=23) и стадия III (n=74). Все образцы протестированы двумя независимыми экспертными группами в различных клинических лабораториях. Данное исследование включало в себя 2 группы образцов, полученных из различных источников. Ослепленная 1-я группа состояла из 209 образцов сыворотки: 100 от условно здоровых добровольцев, стадию I (n=44), стадию II (n=23), и стадию IIIa–c (n=42) больных НМРЛ. Часть образцов сыворотки пациентов с ранними стадиями НМРЛ (n=30) из 1-й группы получена из Bio Specimen Bank Precision For Medicine, Inc (США). Большинство образцов сыворотки в этой группе (69%) – от больных с ранними стадиями НМРЛ. Ослепленная 2-я группа состояла из 95 образцов сыворотки, в том числе от условно здоровых добровольцев (n=33), 32 образца от больных НМРЛ (стадия IIIa–c) и 30 образцов от больных ХОБЛ, полученных в Institute fur Clinische Chemie (Франкфурт, Германия). Большинство больных НМРЛ (54,5%) имели плоскоклеточную карциному, 42% – аденокарциному и 3,5% – крупноклеточную карциному. Средний возраст составил 53 года (95% доверительный интервал – ДИ 44–85 лет) среди условно здоровых добровольцев, 68 лет (95% ДИ 24–93) – среди больных НМРЛ и 66 – лет у больных ХОБЛ. Все больные относились к европеоидной расе. Большинство больных НМРЛ (84%) выявлено в рамках НДКТ-скрининга, а оставшиеся 16% – после проявления клинических симптомов РЛ. Все образцы сыворотки отделяли центрифугированием (1300g, 10 мин) в SST (Serum Separator Tube)-вакуумных пробирках с активатором свертывания и разделительным гелем. После этого все исследуемые образцы сыворотки инактивированы при помощи термообработки (56°C, 30 мин) с использованием утвержденных санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» в соответствии с постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. №4 (с изменениями на 25 мая 2022 г.). После этого все образцы заморожены при -86°C до их использования.

### 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 Локального этического комитета от 13.09.2017). Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, сбор биологического материала и клинических данных проводили в соответствии со стандартным утвержденным протоколом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

### Дизайн КИ

Двойное слепое КИ с использованием образцов сыворотки пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом НМРЛ проведено в ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в Москве и в научно-исследовательской лаборатории в Сколково. В ходе проведения исследования группа врачей-исследователей ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) не знала идентификацию образцов до выполнения анализа данных. Ослепление проводили специалисты внешней независимой медицинской лаборатории, аккредитованной Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения РФ. Такой дизайн исследования обеспечивает высокий уровень достоверности и позволяет избежать какой-либо предвзятости. В результате группа независимых экспертов раскрыла идентификацию образцов только после завершения количественных измерений.

### Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных результатов измерений, анализ ROC-кривых, измерение площади под кривой (AUC), расчет диагностических характеристик теста (чувствительность – Sen, специфичность – Sp, положительная предиктивная величина – PPV, отрицательная предиктивная величина – NPV и точность теста – Accuracy) для выявления ранних стадий НМРЛ проводили с помощью программы MedCalc (MedCalc Software Ltd., Бельгия). Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$.

### Количественное измерение уровня ОМ

Сывороточный уровень опухолевых маркеров (ОМ) анализировали после постановки диагноза и до назначения лечения. Для сравнения всех исследуемых образцов в рамках слепых КИ количественное измерение уровня широко известных ОМ проводили с использованием наборов реагентов ELECSYS CA-125, ELECSYS CA 19-9, ELECSYS CYFRA 21-1, и ELECSYS SCC (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Германия, ЕС) на многорежимном иммуноанализаторе MODULAR ANALYTICS E170 Elecsys (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Германия, ЕС) в режиме электрохемилюминесценции. Количественное измерение уровня РЭА (CEA), CA 15–3 и NSE проводили с применением ИФА-наборов реагентов CA15-3-ИФА-БЕСТ, РЭА-ИФА-БЕСТ, NSE-ИФА-БЕСТ (АО «ВЕКТОР-БЕСТ», Новосибирск, Россия) на ридере Tecan Spark (Германия, ЕС). Сывороточный уровень ракового антигена СА-62 измеряли с использованием хемилюминесцентного набора реагентов ИХА-СА-62 (РУ, ООО Джейвис Диагностикс, Россия) на ридере Tecan Spark (Германия, ЕС).

## Результаты

В рамках слепого КИ проведено сравнение диагностических характеристик маркеров СА-62, РЭА (CEA), CA 15-3, NSE, CA-125, CA 19-9, CYFRA 21-1 и SCC на 304 образцах сыворотки пациентов, включая 141 образец от пациентов с НМРЛ (стадии I–III), 133 образца от условно здоровых добровольцев и 30 образцов от больных ХОБЛ. Среди больных НМРЛ 48% имели ранние стадии заболевания, в то время как 52% составляли больные с распространенными стадиями РЛ. В табл. 1 приведена описательная статистика исследованных образцов от пациентов с НМРЛ (включая распределение по стадиям), от условно здоровых добровольцев и от больных ХОБЛ, медианные и средние (SD, ДИ 95%) значе-

[1]Cherkasova JR, Tsurkan SA, Kondratiev VB, Moro-Vidal R. Cancer antigen for early cancer detection. Patent RU2020114411A, WO2021215955A1 (2021).

**Таблица 1. Описательная статистика значений маркеров в исследованных образцах**
**Table 1. Descriptive statistics of marker values in the studied samples**

| Маркер | Диагноз | ХОБЛ | Условно здоровые | НМРЛ | НМРЛ, стадия I | НМРЛ, стадия II | НМРЛ, стадия III |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Кол-во | 30 | 133 | 141 | 44 | 23 | 74 |
| CA-62 | Ср/Медиана | 3808/4016 | 2652/2667 | 11 178/10 967 | 12 745/12 822 | 11 261/8772 | 10 220/10 390 |
| | 95% ДИ | От 3410 до 4206 | От 2479 до 2824 | От 10 423 до 11 932 | От 11 064 до 14 425 | От 8780 до 13 741 | От 9522 до 10 917 |
| CEA | Ср/Медиана | 2,49/2,25 | 2,4/2,2 | 17,61/4,6 | 4,48/3,7 | 10,73/5,2 | 27,55/5,1 |
| | 95% ДИ | От 2,07 до 2,9 | От 2,21 до 2,59 | От 5,8 до 29,4 | От 3,56 до 5,41 | От 4,36 до 17,1 | От 5,26 до 49,8 |
| CYFRA 21-1 | Ср/Медиана | 2,10/2,05 | 1,61/1,5 | 3,76/2,8 | 1,91/1,95 | 2,80/1,9 | 5,15/4,35 |
| | 95% ДИ | От 1,82 до 2,39 | От 1,472 до 1,746 | От 3,233 до 4,278 | От 1,666 до 2,161 | От 1,488 до 4,115 | От 4,364 до 5,929 |
| NSE | Ср/Медиана | 18,7/21 | 12,0/12,0 | 15,8/14,0 | 8,9/8,0 | 11,61/11,1 | 21,2/22,4 |
| | 95% ДИ | От 15,8 до 21,5 | От 10,7 до 13,3 | От 13,9 до 17,6 | От 6,7 до 11,2 | От 7,6 до 15,6 | От 18,8 до 23,6 |
| SCC | Ср/Медиана | 1,32/1,2 | 0,93/1,0 | 2,2/1,4 | 0,98/0,9 | 2,31/1,1 | 2,8/1,7 |
| | 95% ДИ | От 1,15 до 1,5 | От 0,8 до 1,0 | От 1,42 до 2,9 | От 0,83 до 1,1 | От -0,22 до 4,8 | От 1,63 до 4,0 |

**Таблица 2. Полученные диагностические характеристики различных маркеров**
**Table 2. Diagnostic characteristics of different markers**

| Маркер | Порог | Sen | Sp | PPV, % | NPV, % | Accuracy, % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CEA | >5 нг/мл | 68/141 (48,2%) | 153/163 (93,8%) | 84,5 | 65,2 | 72,7 |
| CA-62 | >5000 Ед/мл | 136/141 (96,4%) | 158/163 (97%) | 96,4 | 96,3 | 96,7 |
| CA-62 | >5600 Ед/мл | 126/141 (89%) | 163/163 (100%) | 100 | 90,5 | 95,1 |
| NSE | >25 нг/мл | 13/141 (9,2%) | 156/163 (96%) | 68,4 | 26,7 | 55,6 |
| SCC | >2 нг/мл | 26/141 (18,4%) | 160/163 (98%) | 89,6 | 58,2 | 61,2 |
| CYFRA 21-1 | >3,3 нг/мл | 62/141 (44%) | 156/163 (96%) | 91,2 | 66,4 | 72 |
| ProGRP | >50 пг/мл | 10/141 (7,1%) | 155/163 (95%) | 55,5 | 54,2 | 54,3 |
| CA-125 | >35 Ед/мл | 31/141 (22%) | 158/163 (97%) | 86,1 | 58,9 | 62,2 |
| CA 15-3 | >30 Ед/мл | 27/141 (19%) | 161/163 (98%) | 93,0 | 58,5 | 61,8 |

**Таблица 3. Диагностическая чувствительность маркеров по стадиям НМРЛ**
**Table 3. Diagnostic sensitivity of markers by NSCLC stages**

| НМРЛ | CEA нг/мл | NSE нг/мл | SCC нг/мл | CYFRA 21-1 нг/мл | CA-62, Ед/мл | CA-125, Ед/мл | CA 15-3, Ед/мл | CA-62, CEA, CYFRA 21-1 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Стадия I | 10/44 (22,7%) | 1/44 (2,2%) | 2/44 (4,5%) | 1/44 (2,2%) | 40/44 (91%) | 0/44 (0%) | 0/44 (0%) | 39/44 (89%) |
| Стадия II | 15/23 (65,2%) | 2/23 (8,7%) | 3/23 (13%) | 5/23 (22%) | 22/23 (95,6%) | 2/23 (8,6%) | 1/23 (4,3%) | 20/23 (87%) |
| Стадия III | 42/74 (56,7%) | 18/74 (24,3%) | 21/74 (28,4%) | 56/72 (76%) | 74/74 (100%) | 27/74 (36,5%) | 23/74 (31%) | 72/74 (98%) |

ния уровней исследованных ОМ. У большинства (83%) пациентов с ХОБЛ медиана концентрации маркера CA-62 и РЭА составила 2606 Ед/мл и 2,3 нг/мл соответственно. Эти показатели находятся на том же уровне, что и у условно здоровых добровольцев (2664 Ед/мл для CA-62 и 2,4 нг/мл для РЭА). Лишь у 3% образцов из группы ХОБЛ (4/30) и условно здоровых добровольцев (1/133) установлен незначительно повышенный уровень CA-62 при стандартной пороговой величине 5000 Ед/мл (специфичность теста 97%). Для раково-эмбрионального антигена (CEA) только у 6% образцов с ХОБЛ уровень маркера оказался незначительно повышен (при использовании пороговой величины 5 нг/мл). В то же самое время для всех остальных исследованных маркеров медианы показателей среди условно здоровых добровольцев (n=133) и больных ХОБЛ (n=30) находились в одном диапазоне с показателями пациентов с ранними стадиями НМРЛ.

Использование более высокой пороговой величины (5600 Ед/мл) для маркера CA-62 позволило повысить специфичность теста до 100% при выявлении НМРЛ с сохранением высокой 89% чувствительности.

Уровень экспрессии ОМ РЭА (4,2–5,1 нг/мл), CA 15-3 (17–27 Ед/мл), CA-125 (21–28 Ед/мл), NSE (8–22 нг/мл), CA 19-9 (12–37 Ед/мл), CYFRA 21-1 (1,9–4,35 нг/мл) и SCC (0,9–1,7 нг/мл) у больных НМРЛ коррелирует с литературными данными для ранних (I, II) и поздних стадий немелкоклеточного РЛ [9]. Сравнительный анализ результатов измерений опухолевых маркеров РЭА, CA 15-3, CA-125, NSE, CA 19-9, CYFRA 21-1, SCC и CA-62 в сыворотке 141 больного НМРЛ достоверно показал, что уровень ракового антигена CA-62 значительно повышен (10 967 Ед/мл) у 136/141 (96,4%) больных НМРЛ по сравнению с другими ОМ: 48,2% РЭА, 44% CYFRA 21-1, 22% CA-125, 19% CA 15-3, 18,4% SCC, 10% CA 19-9 и 9,2% NSE. В отличие от всех исследованных в данной работе ОМ гликопротеин CA-62 продемонстрировал самый высокий уровень экспрессии на стадии I НМРЛ (12745 Ед/мл), который оставался очень высоким на более распространенных стадиях онкозаболевания: стадия II (11261 Ед/мл) и стадия III (10220 Ед/мл). Используя рекомендованные производителями иммунотестов стандартные пороговые величины для ECLIA Elecsys CA-125, CA 19-9, CYFRA 21-1 и SCC, CA15-3-ИФА-БЕСТ, РЭА-ИФА-БЕСТ, NSE-ИФА-БЕСТ и ИХА-CA-62, рассчитаны их диагностические характеристики для всех стадий НМРЛ (I–III), представленные в табл. 2.

На рис. 1 представлены доли исследованных образцов сыворотки с повышенным уровнем маркеров среди больных с ранними (n=67) и поздними стадиями НМРЛ (n=74), условно здоровых добровольцев и больных ХОБЛ (n=163). Сравнение чувствительности исследованных ОМ при выявлении ранних стадий (I и II) НМРЛ выявило самую большую чувствительность (92%) для маркера CA-62 (см. рис. 1) по срав-

https://doi.org/10.26442/18151434.2023.1.202179

**Рис. 1. Доля образцов сыворотки с повышенным уровнем маркеров в группах анализа.**
**Fig. 1. Proportion of serum samples with elevated levels of markers in analysis groups.**

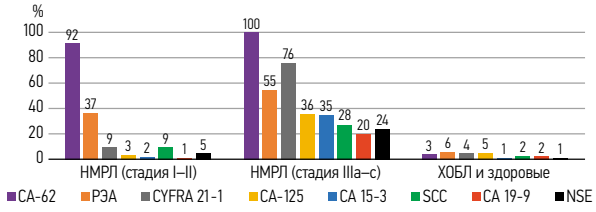
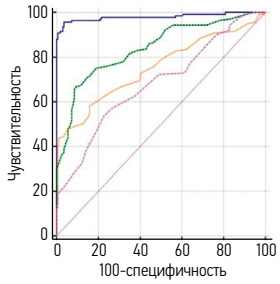



**Рис. 2. Сравнение ROC-кривых маркеров РЭА, CYFRA 21-1, SCC и CA-62 для всех стадий НМРЛ против всех условно здоровых людей и больных ХОБЛ.**
**Fig. 2. Comparison of ROC curves for CEA, CYFRA 21-1, SCC, and CA-62 markers for patients with all stages of non-small cell lung cancer (NSCLC) vs. all healthy individuals and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).**




| Переменная | AUC | Разность площадей с CA-62 | Уровень значимости, *p* |
|---|---|---|---|
| CA-62 | 0,981 | – | – |
| РЭА | 0,84 | 0,14 | <0,0001 |
| CYFRA 21-1 | 0,753 | 0,228 | <0,0001 |
| SCC | 0,682 | 0,298 | <0,0001 |

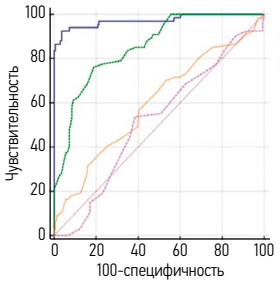
нению с РЭА, CYFRA 21-1 и SCC, которые уже используются в диагностике и мониторинге РЛ [10]. На местно-распространенной IIIa–c стадии с поражением бифуркационных лимфатических узлов или лимфоузлов средостения чувствительность маркеров убывает в следующем порядке: CA-62 (100%)<CYFRA 21-1 (75%)<РЭА (55%)<CA-125 (36%)<CA 15-3 (35%)<SCC (28%)<NSE (24%)<CA 19-9 (20%). В когорте пациентов с ХОБЛ использование рекомендованных пороговых величин для каждого ОМ выявило незначительное количество ложноположительных результатов: от 1,2% для CA 15-3 до 5,5% для РЭА (см. рис. 1).

Сравнительный анализ ROC кривых ОМ РЭА, CYFRA 21-1, SCC и CA-62 для всей когорты НМРЛ против всех условно здоровых добровольцев и больных ХОБЛ (рис. 2) показал достоверное различие в значениях площади под кривой между CA-62 (AUC 0,981) и другими маркерами (разность площадей AUC 0,21–0,7) для всей когорты больных: РЭА (AUC 0,84)>CYFRA 21-1 (AUC 0,753)>SCC AUC 0,682).

Наилучшие диагностические показатели чувствительности и специфичности раннего РЛ наблюдались для CA-62 и РЭА. Среди исследованных нами маркеров способность к дифференцированию ранних стадий НМРЛ от когорты больных ХОБЛ и здоровых людей наиболее заметна для маркера CA-62 (AUC 0,973) с диагностической чувствительностью 89% при 97% специфичности (рис. 3, табл. 3). Этот вывод подтверждает, что N-гликопротеин CA-62 обладает наибольшей точностью (96%) при выявлении самых ранних стадий НМРЛ у бессимптомных пациентов. У пациентов с подозрительным очагом на томограмме использование маркера CA-62 позволило улучшить диагностирование НМРЛ: Sen 96%, Sp 87%, PPV 97%, NPV 81%, точность теста 94%.

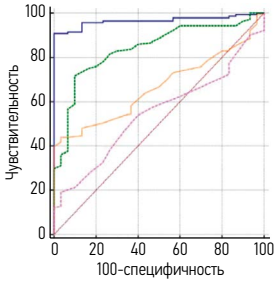
Площади под ROC-кривой для маркеров CYFRA 21-1 (AUC 0,598) и SCC (AUC 0,517) незначительны, что означает, что сами по себе они не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностирования бессимптомного РЛ. Однако добавление фрагмента цитокератина 19 CYFRA 21-1 к панели CA-62 и РЭА позволяет максимально улучшить специфичность за счет исключения ложноположительных результатов, что значительно повышает диагностическую значимость панели ОМ (CA-62, РЭА и CYFRA 21-1): 100% специфичность, 93% чувствительность, 100% PPV, 94% NPV и 94% точность теста (см. табл. 3).

**Рис. 3. Сравнение ROC-кривых маркеров РЭА, CYFRA 21-1, SCC и CA-62 ранних стадий НМРЛ против больных ХОБЛ.**
**Fig. 3. Comparison of ROC curves for CEA, CYFRA 21-1, SCC, and CA-62 markers for patients with early-stage NSCLC versus COPD patients.**




| Переменная | AUC | Разность площадей с CA-62 | Уровень значимости, *p* |
|---|---|---|---|
| CA-62 | 0,973 | – | – |
| РЭА | 0,852 | 0,121 | <0,0001 |
| CYFRA 21-1 | 0,598 | 0,375 | <0,0001 |
| SCC | 0,517 | 0,456 | <0,0001 |

**Рис. 4. Сравнение ROC-кривых маркеров РЭА, CYFRA 21-1, SCC и CA-62 для всех стадий НМРЛ против больных ХОБЛ.**
**Fig. 4. Comparison of ROC curves for CEA, CYFRA 21-1, SCC, and CA-62 markers for patients with all stages of NSCLC versus COPD patients.**




| Переменная | AUC | Разность площадей с CA-62 | Уровень значимости, *p* |
|---|---|---|---|
| CA-62 | 0,965 | – | – |
| РЭА | 0,84 | 0,126 | <0,0001 |
| CYFRA 21-1 | 0,655 | 0,3 | <0,0001 |
| SCC | 0,546 | 0,419 | <0,0001 |

Сравнение ROC-кривых маркеров РЭА, CYFRA 21-1, SCC и CA-62 для всех стадий НМРЛ против больных ХОБЛ приведены в рис. 4.

Сравнительный анализ представленных данных по различным маркерам и их панелям (табл. 4), используемым в диагностике РЛ, показал, что гликопротеин CA-62 и его комбинации с другими маркерами обладают наиболее высокими значениями прогностической ценности положительного результата PPV и NPV по сравнению с имеющимися лабораторно-диагностическими методами оценки ЗНО легкого.

## Обсуждение

В данной статье мы оценивали диагностические показатели набора реагентов ИХА-CA-62 для выявления ранних (I–II) и поздних стадий РЛ по сравнению с другими ОМ (РЭА, CA-125, CA15-3, SCC, CYFRA 21-1, NSE и CA 19-9) в когорте из 304 пациентов.

В последнее время наиболее эффективным методом скрининга РЛ стала НДКТ, которая позволяет выявлять около 57% ранних стадий в отличие от рентгенографии грудной клетки (39%) [1, 6]. Результаты National Lung Screening Trial (NLST), проведенного в США в 2011 г., которое включало в себя три последовательных НДКТ-исследования более 53 тыс. человек, продемонстрировало обусловленное НДКТ снижение на 20% смертности от РЛ и на 7% общей смертности.

В рамках пилотного проекта «Низкодозная компьютерная томография органов грудной клетки – скрининг рака легкого», который проводился в 10 городских поликлиниках Москвы с 2017 по 2019 г., сделано свыше 11,5 тыс. НДКТ, по результатам которых 376 человек направлены к онкологу и выявлено 308 верифицированных случаев РЛ [9]. Впервые в РФ по результатам скрининговой программы определено необходимое количество НДКТ-исследований бессимптомных пациентов в группе риска для выявления одного верифицированного случая РЛ (36) и одного случая РЛ на ранних (I–II) стадиях (90) за 2 года скрининга [17]. 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 междуна-

**Таблица 4. Сравнение диагностических показателей различных маркеров и их панелей, используемых в диагностике НМРЛ**
**Table 4. Comparison of diagnostic characteristics of different markers and their panels used in NSCLC diagnosis**

| Маркер или панель маркеров | N пациентов | Sen, % | Sp, % | PPV, % | NPV, % | Точность теста, % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CEA, CYFRA 21-1 и SCC [11] | 802 РЛ (472 НМРЛ) | 82 | 92 | 98,3 | 51,8 | 67,5 |
| CEA и CYFRA 21-1 [10] | 892 пациента (655 НМРЛ) | 33 | 95 | 47,4 (prevalence = 12%) | 34 | 49 |
| CA 125, CA 19-9, CA 15-3 и TAG-72.3 [12] | 802 РЛ (417 НМРЛ) | 81,6 | 93,3 | 98,3 | 51,8 | 83,6 (стадия I–III) |
| CEA, CA 15-3, SCC, CYFRA 21-1, NSE и ProGRP [11] | 3144 РЛ | 88,5 | 82 | 83,7 | 87,3 | 85,8 |
| | 908 НМРЛ | 87,1 | 82 | 85,3 | 84,1 | 85,5 |
| CEA, CYFRA 21-1, SCC, NSE, ProGRP, и CA-125 [10] | 2097 пациентов (1048 НМРЛ) | 87,12 | 64,6 | 93,5 | 46 | 83,8 |
| CEA и OPN [13] | 200 пациентов (80 НМРЛ) | 87,5 | 86,7 | 79 | 91 | 86 |
| CEA и DKK1 [9] | | 92,5 | 76,7 | 72,5 | 93,5 | 83 |
| Сигнатура аутоиммунных антител против антигенов (p53, NY-ESO-1, CAGE, GBU4-5, Annexin I, and SOX2) [14] | 776 | 40 | 82 | 7 | 97,6 | 80 |
| (p53, NY-ESO-1, CAGE, GBU4-5, SOX2, HuD, и MAGE A4) [15] | 836 | 47 | 90 | 10 | 98,7 | 89 |
| MSC-подход на основе сигнатуры микро РНК [16] | 225 | 87 | 81 | 27 | 99 | 80 |
| CA-62* | 304 | 96 | 97 | 96,4 | 96,3 | 96,7 |
| РЭА, CA-62 и CYFRA 21-1* | 304 | 93 | 100 | 100 | 94 | 94 |
| *Результаты слепого КИ. | | | | | | |

родные рандомизированные КИ, показал эффективность НДКТ-метода при снижении смертности от РЛ на 23% на первом году скрининга. Без скрининга смертность от РЛ составляла 52%, а при скрининге – 29%. Однако предотвращение смерти 1 человека от РЛ вызывает необходимость проведения 320 НДКТ-исследований [17].

Несмотря на очевидные достоинства НДКТ-скрининга, он имеет и серьезные недостатки. Авторы [18] оценили распространенность доклинического НДКТ и положительную предиктивную величину PPV НДКТ-диагностики, которая оказалась довольно низкой (<20%) для всех определенных целевых групп заядлых курильщиков в соответствии с возрастом и историей курения. Глобальная гипердиагностика РЛ в рамках скрининга также является большой проблемой, которая, по оценкам различных исследований, составляет от 18 до 67% [17]. В РФ метод НДКТ не позволяет широко использовать его в рамках организованного популяционного скрининга в связи с ограниченной доступностью и пропускной способностью НДКТ-томографов. Особенно проблема доступности низкодозных компьютерных томографов касается отдаленных регионов России, в том числе сельских местностей и небольших городов.

Кроме НДКТ, для мониторинга лечения больных РЛ и наблюдения за их состоянием по достижении ремиссии широкое применение нашло использование опухолевых маркеров, как для оценки эффективности проводимой химиотерапии, так и для выявления рецидива заболевания и динамического наблюдения за пролеченными больными РЛ [9–14, 16]. Примерами таких маркеров являются РЭА, NSE, SCC, CYFRA-21 и CA-125, однако все эти биомаркеры имеют низкую чувствительность, которая не позволяет выявлять достоверную прямую зависимость между прогрессированием заболевания и уровнем их экспрессии. Ограничение на использование ОМ для диагностики РЛ связано с их низкой чувствительностью (15–40%) при выявлении ранних стадий онкозаболевания [11, 14].

Результаты КИ, описанные в данной статье, показали наиболее значимые диагностические показатели с использованием карцином-специфичного маркера CA-62 для выявления НМРЛ (стадии I–III): чувствительность 96% при 97% специфичности, по сравнению с показателями других исследованных нами ОМ или их комбинаций, описанных в литературе (см. табл. 4). Наилучшие показатели чувствительности при выявлении ранних стадий (I и II) НМРЛ наблюдали для CA-62 (92%) среди всех исследованных ОМ: РЭА (37%), CYFRA 21-1 (9%), SCC (9%), NSE (4,5%), CA-125 (3%), CA 15-3 (1,5%) и CA 19-9 (1%) (см. рис. 1). В исследовании использовали пороговые величины, рекомендованные производителями иммунотестов: 5 нг/мл для РЭА, 5000 Ед/мл для CA-62, 35 Ед/мл для CA-125, 2,4 нг/мл для SCC, 25 нг/мл для NSE, 3,3 нг/мл для CYFRA 21-1, 30 Ед/мл для CA 15-3. Использование повышенной пороговой величины маркера CA-62 (5600 Ед/мл) позволило добиться устранения ложноположительных результатов, высокого уровня специфичности (100%) при 89% чувствительности и высокой PPV 96%, необходимых для клинического выявления ранних стадий РЛ. Другой подход к устранению ложноположительных результатов заключается в комбинировании ракового антигена CA-62 с маркерами РЭА и CYFRA 21-1. Полученные нами результаты показывают, что при комбинации двух различных N- и O-гликопротеинов с цитокератиновым фрагментом 19 (CEA, CA-62 и CYFRA 21-1) удается достичь 100% специфичности, 93% чувствительности, 100% PPV, 94% NPV и 94% точности. Дополнительной оценкой эффективности применения маркеров является расчет коэффициента каппа (k), который показывает, насколько один диагностический тест согласуется с другим методом оценки, принятым за истинное суждение [15]. Согласие между двумя методами оценки считается плохим, если $0<k<0,20$, и хорошим, если $k>0,81$. В случае оценки эффективности выявления больных НМРЛ из общей когорты пациентов значения этих коэффициентов распределились следующим образом: CA-62 – 0,92, CYFRA 21-1 – 0,44, CEA – 0,43 и SCC – 0,19. Аналогичные результаты получены при оценке критериев согласия в когорте пациентов с ранними стадиями НМРЛ: CA-62 – 0,88, CYFRA 21-1 – 0,09, CEA – 0,37, SCC – 0,09. Таким образом, из всей панели маркеров только маркер эпителиальных карцином CA-62 показывает высокий уровень корреляции с гистологией с точки зрения определения злокачественного процесса на фоне неоднозначной картины НДКТ.

Важно отметить, что в отличие от муцинов и других ОМ, которые экспрессируются пропорционально росту опухоли, маркер эпителиальных карцином CA-62 обладает очень высокой чувствительностью (91–96,4%) на самых ранних стадиях НМРЛ (см. рис. 2), что, несомненно, является его большим преимуществом перед другими ОМ. Уникальная особенность сильно гликозилированного N-гликопротеина CA-62 заключается в том, что он экспрессируется в большом количестве на клеточной мембране перерожденных малигнизированных стволовых клеток с самого начала канцерогенеза,

https://doi.org/10.26442/18151434.2023.1.202179

задолго до появления клинических симптомов*. Чувствительность, специфичность, PPV, NPV и точность ИХА-СА-62 теста для всей когорты больных НМРЛ являлись высокими и составили 96%, 97%, 96,4%, 96,3 и 96,7%, что превышает суммарные показатели других ОМ и их панелей, представленных в табл. 4, которые в настоящее время используются в диагностике РЛ. Таким образом, использование маркера СА-62 в качестве инструмента для дифференциальной компьютерно-томографической диагностики РЛ у пациентов с характерными изменениями на томограмме позволит улучшить интерпретацию визуализируемого локализованного очага, исключить ложноположительные результаты и повысить точность выявления ранних стадий РЛ.

Другие методы диагностики РЛ имеют либо низкую чувствительность от 25–40 до 80%, в зависимости от стадии заболевания, либо низкую специфичность или недостаточные показатели PPV и NPV. Как показали исследования группы R. Molina и соавт. [11], успешные комбинации ОМ обладают достаточной диагностической чувствительностью для выявления РЛ. Проведенные авторами КИ на 802 пациентах показали, что использование комбинации нескольких известных маркеров (CEA, CYFRA 21-1 и SCC) для НМРЛ и (прогастрин-рилизинг пептид – ProGRP, NSE, CEA или CYFRA 21-1) для МРЛ позволяет достигать Sen 80% у больных РЛ при Sp 92% на стадии I–III РЛ. Исследования K. Okamura и соавт. [10] подтвердили высокую диагностическую ценность опухолевых маркеров CEA и CYFRA 21–1 для дифференцирования 655 пациентов с первичным РЛ от 237 больных ХОБЛ. Чувствительность и специфичность РЭА (CEA) для диагностики РЛ составила 69 и 68% соответственно по сравнению с 43% для CYFRA 21–1 при Sp 89%. Комбинированное использование этих двух маркеров выявило более значимую положительную предиктивную величину PPV 87,3% по сравнению с индивидуальными опухолевыми маркерами при Sen 33% и Sp 95% для РЛ при коэффициенте распространенности 51% пациентов из группы риска. Более поздние исследования группы R. Molina и соавт. [12] идентифицировали шесть сывороточных ОМ (CEA, CA 15-3, SCC, CYFRA 21-1, NSE и ProGRP), которые ассоциированы с гистологическими подтипами РЛ: НМРЛ и МРЛ. Авторы показали, что комбинированное использование 6 описанных выше ОМ показало лучшие диагностические показатели для выявления НМРЛ по сравнению с индивидуальными характеристиками ОМ: лучшую чувствительность, специфичность, PPV и NPV (87,1%, 82%, 85,3 и 84,3% соответственно). Представленные в табл. 4 панели ОМ, используемых в диагностике РЛ, апробированы на более распространенных стадиях (II–IV) в отличие от проведенного нами КИ. Различные группы авторов также исследовали и другие комбинации ОМ CA-125, CA 19-9 и CEA [10] или CA-125, CA 19-9 и TAG-72.3 [14] для диагностики РЛ. Эти маркеры показали гораздо более низкий диапазон чувствительности, причем только некоторые из них (CA-125 и TAG-72.3) имеют повышенный уровень при НМРЛ (см. табл. 4). J. Sun и соавт. [16] исследовали другую интересную комбинацию ОМ для диагностики НМРЛ: CEA, секреторный сиалопротеин остеопонтин (OPN) и секретируемый белок Dickkopf-1 (DKK1), которые показали многообещающие результаты. Чувствительность и специфичность комбинации CEA и OPN для НМРЛ (AUC 0,920; 95% ДИ 0,875–0,964) 87,5 и 86,67% соответственно. Площадь под ROC-кривой диагностики CEA и DKK1 для НМРЛ составила AUC 0,912 (95% ДИ 0,866–0,958) при чувствительности и специфичности 92,5 и 76,67% соответственно. За последние 5 лет накопилось значительное количество данных по другим перспективным маркерам для диагностики РЛ: аутоиммунных антител [9] и микро-РНК [18].

Таким образом, результаты проведенных исследований подтверждают, что комбинированное использование ОМ может быть полезной стратегией для улучшения комплексной оценки риска наличия РЛ. Снижение доли ложноположительных результатов первоначальных НДКТ-исследований, так же, как и снижение гипердиагностики РЛ с использованием более эффективной оценки агрессивности опухоли, представляет важную и пока не достигнутую клиническую задачу.

## Заключение

Полученные в данном КИ результаты продемонстрировали перспективность использования маркера СА-62 в качестве эффективного метода пре-скрининга РЛ до компьютерно-томографической диагностики. Такой подход позволит повысить диагностическую чувствительность выявления ранних (I и II) стадий РЛ.

Последовательное использование инструментального метода НДКТ-диагностики для визуальной детекции новообразований легкого и in vitro диагностического метода ИХА-СА-62 может значительно улучшить существующий НДКТ-скрининг РЛ. Полученные нами результаты показывают, что кроме СА-62 комбинация СА-62, CEA и CYFRA 21-1 представляет собой достоверную панель ОМ для диагностики РЛ в дополнение к КТ в группе высокого риска. В рамках проведенного двойного слепого КИ сделаны следующие выводы:

В отличие от других ОМ CEA, CA 15-3, CA-125, NSE, CA 19-9, CYFRA 21-1, SCC, которые экспрессируются пропорционально росту опухоли, использование высокочувствительного маркера эпителиальных карцином СА-62 для выявления ранних стадий РЛ (Ia–IIb) показало самые высокие диагностические показатели: чувствительность 92,5%, специфичность 96,3%, PPV 91%, NPV 97%, точность выявления РЛ при биопсии 95%.

Сравнительный анализ результатов измерений различных опухолевых маркеров в сыворотке всей когорты 141 больных НМРЛ (I–III) достоверно показал, что уровень ракового антигена СА-62 значительно повышен у 136/141 (96,4%) больных НМРЛ при 97% Специфичности, PPV 96,4%, NPV 96,3% по сравнению с другими ОМ: 48,2% CEA, 44% CYFRA 21-1, 22% CA-125, 19% CA 15-3, 18,4% SCC, 10% CA 19-9 и 9,2% NSE, которые часто «пропускают» ранние стадии РЛ.

Для повышения специфичности компьютерно-томографической диагностики РЛ у пациентов с наличием подозрительного очага на томограмме использование карцином-специфичного (Sp 96%) маркера СА-62 позволит улучшить интерпретацию визуализируемого локализованного очага и повысить точность выявления ранних стадий РЛ до 94%, что должно привести к назначению своевременного лечения увеличению выживаемости пациентов.

В перспективе добавление карцином-специфичного маркера СА-62 в текущую используемую систему оценки риска наличия РЛ в качестве пре-скрининга НДКТ сможет повысить качество выявления раннего РЛ за счет снижения ложноположительных результатов. Это поможет значительно снизить число пациентов, которым будет необходимо проведение НДКТ, что позволит полностью вписать такой алгоритм скрининга в пропускную способность компьютерно-томографической диагностики и снизить лучевую нагрузку на организм при организованном скрининге.

Таким образом, внедрение СА-62 теста в систему здравоохранения до проведения компьютерно-томографической диагностики заболеваний легкого может снизить общую стоимость программ скрининга РЛ. Особенно это может быть актуально для жителей удаленных регионов РФ, где доступ к выполнению НДКТ-диагностики ограничен.

В связи с этим представляется важным оценить эффективность ИХА-СА-62 теста в конкретных клинических применениях, например, в контексте пилотной программы скрининга пациентов группы риска (возраст старше 50 лет, заядлый курильщик) для достоверного выявления ранних стадий РЛ. Эти исследования потенциально могут дать представление о полезности биомаркера СА-62 в качестве теста 1-й линии для отбора субъектов в группу повышенного риска наличия РЛ, которым необходимо проводить дальнейшую НДКТ-диагностику, потенциально избегая радиологического воздействия на лиц из группы низкого риска РЛ с отрицательным тестом.

Также представляется продуктивным проведение клинической апробации на группе пациентов с подозрительными изменениями на томограмме легких по выработке рабочего алгоритма дифференциальной диагностики на этапе постановки диагноза с использованием маркера CA-62. Снижение доли ложноположительных результатов, полученных при последовательном использовании НДКТ-сканирования и ИХА-CA-62 анализа имеет большое клиническое значение в контексте улучшения НДКТ-диагностики и снижения потенциальных возможных побочных эффектов, связанных с повторными исследованиями КТ или другими ненужными инвазивными диагностическими вмешательствами.

**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. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» № 075-15-2022-304.

**Funding source.** This work was financed by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of World-Class Research Centers "Digital biodesign and personalized healthcare" №075-15-2022-304.

**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.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет; протокол №07-17 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 dated 13.09.2017). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cancer today. Available at: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf. Accessed: 15.01.2023
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Sostoianiie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2020 godu pod redaktsiiei AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(1):7-33. DOI:10.3322/caac.21708
4. Verma M. Cancer Epidemiology. USA, 2009 Humana Totowa, NJ. DOI:10.1007/978-1-60327-492-0
5. Chaput G, Del Giudice ME, Kucharski E. Cancer screening in Canada: What's in, what's out, what's coming. *Can Fam Physician.* 2021;67(1):27-9. DOI:10.46747/cfp.670127
6. Screening for Lung Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021;325(10):962-70. DOI:10.1001/jama.2021.1117
7. AJCC Cancer Staging Manual. 8th Edition (2017).
8. Fleiss, J. L. Statistical Methods for Rates and Proportions, 2003, 3rd edn. New York: Wiley.
9. 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 15.01.2023 [Unified digital space of radiation diagnostics. 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: 15.01.2023 (in Russian)].
10. 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
11. Molina R, Augé JM, Bosch X, et al Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology. *Tumour Biol.* 2009;30(3):121-9. DOI:10.1159/000224628
12. Molina R, Auge JM, Escudero JM, et al. Mucins CA 125, CA 19.9, CA 15.3 and TAG-72.3 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE. *Tumour Biol.* 2008;29(6):371-80. DOI:10.1159/000181180
13. 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
14. Jett JR, Peek LJ, Fredericks L, et al Audit of the autoantibody test, EarlyCDT®-Lung, in 1600 patients: An evaluation of its performance in routine clinical practice. *Lung Cancer.* 2014;83(1):51-5. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.10.008
15. Gilchrist JM. Weighted 2 x 2 kappa coefficients: recommended indices of diagnostic accuracy for evidence-based practice. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1045-53. DOI:10.1016/j.jclinepi.2008.11.012
16. Dama E, Melocchi V, Mazzarelli F, et al. Non-Coding RNAs as Prognostic Biomarkers: A miRNA Signature Specific for Aggressive Early-Stage Lung Adenocarcinomas. *Noncoding RNA.* 2020;6(48):1-13. DOI:10.3390/ncrna6040048
17. Fielda JK, Vulkanb D, Daviesa MPA, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomized trial results and international meta-analysis. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;10:100179. DOI:10.1016/j.lanepe.2021.100184
18. 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

**Статья поступила в редакцию / The article received: 19.01.2023**

**Статья принята к печати / The article approved for publication:**

OMNIDOCTOR.RU