

# Молекулярные онкомаркеры для предиктивной диагностики и мониторинга рака легкого

Е.С. Миронова<sup>1,2</sup>, Т.С. Зубарева<sup>1,2</sup>, Ю.И. Белова<sup>1,3</sup>,  
С.С. Пещеренко<sup>4</sup>, С.К. Лопатина<sup>4</sup>, В.С. Решетняк<sup>4</sup>,  
К.А. Мельникова<sup>4</sup>, И.М. Кветной<sup>1,3</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

## Molecular tumor markers for predictive diagnosis and monitoring of lung cancer

E. Mironova<sup>1,2</sup>, T. Zubareva<sup>1,2</sup>, Yu. Belova<sup>1,3</sup>,  
S. Peshcherenko<sup>4</sup>, S. Lopatina<sup>4</sup>, V. Reshetnyak<sup>4</sup>,  
K. Melnikova<sup>4</sup>, I. Kvetnoy<sup>1,3</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

<sup>2</sup>St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

<sup>3</sup>St. Petersburg State University

<sup>4</sup>Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

Рак легких является основной причиной смерти от онкологических заболеваний во многих развитых странах. Одна из причин, по которой онкология легких находится во главе списка, заключается в том, что его часто не диагностируют, пока рак не достигнет поздних стадий. Текущая диагностика рака легких включает в себя различные виды визуализации, дополненные патогистологической оценкой биоптатов, но эти методы недостаточны для выявления рака легких на ранних стадиях. В последние годы исследование различных молекулярных маркеров в биологических жидкостях организма человека является актуальным направлением для повышения качества методов ранней диагностики и мониторинга онкологических заболеваний. В частности, слюна, мокрота, кровь и моча как информативные образцы обладают рядом

преимуществ для использования в диагностических исследованиях из-за их легкой биодоступности. Большинство опубликованных биомаркеров выявляются с помощью ПЦР, метабомики или других методов молекулярной биологии, которые обеспечивают постановку быстрого диагноза для начала своевременной терапии. Данный обзор литературы посвящен преимуществам и недостаткам современных методов, используемых в диагностике рака легких, а также анализу потенциальной панели онкомаркеров, которые могут быть использованы в качестве предикторов развития и прогрессирования данной патологии. Детальный анализ результатов многочисленных исследований позволяет считать, что такие молекулы, как CYFRA 21-1, GRP, SCCA, NSE, CEA и CA 72-4, по отдельности не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, чтобы использовать их как

самостоятельные биомаркеры для диагностики конкретных онкологических заболеваний. Несмотря на это, их применение может быть достаточно полезно для прогноза рецидивов и динамики метастазирования, а также для мониторинга эффективности химиотерапии пациентов с уже прогрессирующими онкологическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** онкомаркеры, рак легкого, CYFRA 21-1, GRP, SCCA, NSE, CEA, CA 72-4

### Summary

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths in many developed countries. One of the reasons lung cancer is at the top of the list is that it is often not diagnosed until the cancer reaches advanced stages. Current diagnosis of lung cancer includes various types of imaging supplemented by pathological evaluation of biopsies, but these methods are insufficient to detect lung cancer in the early stages. In recent years, the study of various molecular markers in biological fluids of the human body has become a relevant area for improving the quality of methods for early diagnosis and monitoring of cancer. In

particular, saliva, sputum, blood and urine, as informative samples, have several advantages for use in diagnostic studies due to their easy bioavailability. Most published biomarkers are detected using PCR, metabolomics or other molecular biology methods, which provide a rapid diagnosis to initiate timely therapy. This literature review is devoted to the advantages and disadvantages of modern methods used in the diagnosis of lung cancer, as well as the analysis of a potential panel of tumor markers that can be used as predictors of the development and progression of this pathology. A detailed analysis of the results of numerous studies suggests that molecules such as CYFRA 21-1, GRP, SCCA, NSE, CEA and CA 72-4 individually do not have sufficient sensitivity and specificity to be used as independent biomarkers for the diagnosis of specific cancers diseases. Despite this, their application can be quite useful for predicting relapses and the dynamics of metastases, as well as for monitoring the effectiveness of chemotherapy in patients with already progressing cancer.

**Keywords:** tumor markers, lung cancer, CYFRA 21-1, GRP, SCCA, NSE, CEA, CA 72-4

### Введение

Ранняя диагностика рака легких остается сложной задачей, поскольку большинство доступных методов, используемых в настоящее время, способны выявлять онкологические процессы лишь на поздних стадиях, когда лечение может оказаться малоэффективным. Поздняя диагностика, наряду с развитием химиорезистентности, приводит к высокой смертности. Для улучшения выживаемости необходимы профилактические подходы, включая отказ от курения, химиопрофилактику и выявление ранних этапов развития неоплазий. Отказ от курения в сочетании с низкодозированным компьютерным томографическим скринингом незначительно улучшил выживаемость. Химиопрофилактика также показала определенные перспективы. Несмотря на эти успехи, большинство случаев рака легких остаются необнаруженными до поздних стадий. Дополнительные стратегии раннего выявления могут дополнительно улучшить выживаемость и результаты лечения. Молекулярные изменения, происходящие во время канцерогенеза в легких, потенциально могут быть использованы для ранней диагностики с помощью неинвазивных методов, а также служить биомаркерами успеха химиопрофилактики.

Рак легких в основном диагностируется с помощью бронхоскопии и биопсии. В случае бронхоскопии представляется, что опыт врача-бронхоскописта

имеет решающее значение для постановки точного диагноза. Хотя бронхоскопия является минимально инвазивным методом, тем не менее могут возникнуть осложнения, особенно если биопсионный образец берется из ткани, подозреваемой на наличие злокачественной опухоли. Таким образом, ранняя диагностика рака легких имеет решающее значение, особенно при обследовании групп высокого риска, таких как курильщики, пациенты с туберкулезом, люди, работающие при воздействии паров, на нефтяных месторождениях, и т.д.

В последние годы исследование различных молекулярных маркеров в биологических жидкостях организма человека является актуальным направлением для повышения качества методов ранней диагностики и мониторинга онкологических заболеваний. В частности, слюна, мокрота, кровь и моча как информативные образцы обладают рядом преимуществ для использования в диагностических исследованиях из-за их легкой биодоступности. Установлено, что биологические жидкости могут использоваться в качестве информативных образцов для предиктивной диагностики онкологических заболеваний. Большинство опубликованных биомаркеров выявляются с помощью ПЦР, метаболомики или других методов молекулярной биологии, которые обеспечивают постановку быстрого диагноза для начала своевременной терапии [1].

Для улучшения качества ранней предиктивной диагностики и оптимизации лечения рака легкого необходима разработка надежных тестов и информативной панели биомаркеров в биологических жидкостях.

Данный обзор литературы посвящен преимуществам и недостаткам современных методов, используемых в диагностике рака легких, а также анализу потенциальной панели онкомаркеров, которые могут быть использованы в качестве предикторов развития и прогрессирования данной патологии.

## Диагностика рака легких

Опухоль, развивающаяся непосредственно в легких, в подавляющем большинстве случаев имеет эпителиальное происхождение. Нередко рак легких не диагностируют из-за того, что он маскируется длительно текущей пневмонией. До тех пор, пока на легком не образуются уплотнения, расширения, воспалительные очаги, а также мокрота и примеси в крови при отхаркивании, врачи могут подозревать, что у больного не опухоль, а пневмония. По мере осложнения заболевания в груди ощущается сильная боль, начинается одышка при ходьбе даже в медленном темпе. Так, например, при злокачественной опухоли Панкоста (апикальный рак легкого) больной может чувствовать слабость по всей длине руки, особенно в кисти, болевые ощущения в области плеча, а иногда мышцы руки практически полностью атрофируются [2].

Кроме специфических симптомов, позволяющих выявить рак легкого, появляются и неспецифические признаки, связанные с общей интоксикацией организма, — общая слабость, ощущение усталости, колебания температуры тела и др. Больной начинает резко терять массу тела без видимых причин.

Определенная группа симптомов, проявляющихся при интоксикации организма в результате опухоли легких, называются паранеопластическими: так, у больного обнаруживается повышенный уровень кальция, пониженные показатели уровня калия и натрия в крови, другие нарушения обмена веществ.

Опухольвидные образования легкого могут секретировать гормоны — мелатонин, соматостатин и др. Именно по причине того, что рак легких крайне сложно диагностируется и не проявляет себя в течение длительного времени, нельзя отказываться от прохождения регулярного флюорографического обследования.

Рак легких является основной причиной смерти от онкологических заболеваний во многих развитых странах. Одна из причин, по которой рак легких находится во главе списка, заключается в том, что его часто не диагностируют, пока заболевание не достигнет поздних стадий. Текущая диагностика рака легких включает в себя различные виды визуализации, до-

полненные патогистологической оценкой биоптатов, но эти методы недостаточны для выявления рака легких на ранних стадиях [1, 3].

При подозрении на обнаружение рака легкого после флюорографического обследования дополнительно проводятся бронхоскопия и гистологическое исследование биоптата опухоли. Кроме того, для уточнения диагноза назначаются ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, исследование с помощью радионуклидов. Совокупность этих видов обследования в ряде случаев позволяет подобрать таргетный способ лечения и наиболее подходящие фармацевтические препараты для него.

**Рентгенография грудной клетки** — при наличии любых признаков карциномы легких проводится в двух проекциях: снимок со спины или груди (то есть прямой) и снимок сбоку (то есть боковой). Рентгенограмма не подтверждает рак легких, а только позволяет заподозрить его.

**Компьютерная томография (КТ)** проводится для обнаружения как опухолей легких, так и метастазов. При КТ с помощью компьютера создается множество поперечных снимков всего тела. Большая чувствительность при обнаружении легочных образований является одним из преимуществ КТ перед стандартной рентгенографией грудной клетки.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ)** используется при необходимости определения точного местоположения опухоли.

**Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)** измеряет метаболическую активность и функционирование тканей. Это специальная методика получения изображений с помощью короткоживущих радиоактивных препаратов. При помощи ПЭТ создаются трехмерные изображения внутренних органов. ПЭТ позволяет идентифицировать виды клеток внутри конкретной опухоли и помогает выявлять активный рост опухоли. При проведении ПЭТ-сканирования пациент получает радиоактивный препарат с коротким периодом полураспада. При этом количество излучения соответствует примерно двум рентгенограммам грудной клетки. Препарат накапливается в определенных тканях и начинает выделять частицы под названием позитроны. При столкновении позитронов с электронами в тканях организма возникает реакция с образованием гамма-излучения. Сканер фиксирует данные гамма-лучи и отмечает зону, где накопился радиоактивный препарат. При сочетании радиоактивного вещества с глюкозой можно обнаружить место ее наиболее быстрого расходования, например, растущую опухоль. Также ПЭТ может совмещаться с компьютерной томографией в технологии под названием ПЭТ-КТ. ПЭТ-КТ намного точнее определяет стадию опухоли, чем ПЭТ в отдельности.

**Цитологическое исследование мокроты:** исследование мокроты под микроскопом является простейшим методом постановки диагноза. При расположении опухоли в центральных отделах легких и проникновении ее в дыхательные пути эта процедура позволит обнаружить клетки опухоли. Это самый недорогостоящий и лишенный риска метод диагностики. Однако ценность этого метода ограничена. Даже при наличии рака легких в мокроте не всегда присутствуют клетки опухоли.

**Бронхоскопия:** визуальное обследование дыхательных путей с помощью тонкого оптоволоконного зонда. Данный метод позволяет взять образец опухоли (провести биопсию) для изучения патоморфологом.

**Пункционная биопсия:** для получения клеток из опухолевых образований в легких может использоваться тонкоигльная аспирационная биопсия. Она чаще всего проводится под рентгенологическим контролем. Пункционная биопсия особенно полезна при расположении опухоли в периферических отделах легких.

**Плевральная пункция (торакоцентез):** в некоторых случаях злокачественная опухоль затрагивает плевру (ткань, выстилающую легкие). Это приводит к накоплению жидкости в пространстве между легкими и стенкой грудной полости (плевральный выпот). Забор с помощью тонкой иглы образца этой жидкости (торакоцентез) позволяет обнаружить в ней раковые клетки и поставить диагноз. В данном случае, как и при проведении пункционной биопсии, имеется не-большой риск развития пневмоторакса.

**Медиастиноскопия и торакотомия — хирургическая диагностика рака легких:** для получения образца опухолевой ткани должны быть использованы хирургические методики, если ни одна из описанных процедур не позволяет поставить диагноз. К ним относятся обследование грудной полости между легкими с помощью хирургически введенного зонда с забором образца опухолевой ткани или лимфатических узлов, которые могут содержать метастазы (медиастиноскопия), и вскрытие стенки грудной полости для удаления или проведения биопсии опухоли (торакотомия). Данные процедуры проводятся в операционной и требуют госпитализации пациента. Торакотомия редко позволяет полностью удалить раковую опухоль. Обе процедуры (медиастиноскопия и торакотомия) сопряжены с риском развития основных хирургических осложнений: кровотечения, инфекции и осложнения от применения лекарственных препаратов и анестетика.

**Исследование крови:** биохимический анализ крови сам по себе не может выявить рак легких. Он может лишь обнаружить метаболические отклонения, сопутствующие росту опухоли.

На практике основными методами выявления рака легких являются радиологические и биопсия тканей, как указано выше. Учитывая отсутствие ранней диагностики, стоимость и риски, связанные с биопсией при онкологических процессах в грудной клетке, внедрение таких неинвазивных методов, как молекулярный анализ биологических жидкостей, обеспечивает гораздо более безопасный и быстрый вариант диагностики [3].

В настоящее время неинвазивный диагностический комплекс для рака легких включает в себя жидкостную биопсию, которая анализирует циркулирующую свободную ДНК (cfDNA) и циркулирующие опухолевые клетки (CTCs) с помощью неинвазивного метода, такого как обычный забор крови или образца мочи. cfDNA выделяется нормальными клетками и клетками, проявляющими патологические процессы (например, воспаление и неоплазию). Циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA) представляет собой подмножество cfDNA, высвобождаемой опухолевыми клетками, что происходит в результате сочетания апоптоза, некроза и секреции. Анализ генетических изменений включает точечные мутации, паттерны метилирования, хромосомные перестройки, структурные перестройки и вариации числа копий. Примеры клеток, способствующих образованию cfDNA, включают изменение конфигурации клеток вследствие как нормальных процессов (например, в слизистой оболочке кишечника), так и воспалительных или других иммуноопосредованных явлений, а также опухолевых процессов. Таким образом, ctDNA является продуктом распада опухоли. В норме фагоциты очищают «клеточный мусор»; однако при солидных опухолях этого не происходит должным образом, поскольку «клеточный мусор» накапливается и выделяется в кровь [4]. Метилирование ДНК и модификация гистонов модулируют экспрессию генов, которые могут влиять на раннее выявление рака легких [5].

Несмотря на то что использование cfDNA показало многообещающие результаты, дальнейший мета-анализ опубликованных данных продемонстрировал, что объединенная чувствительность и специфичность исследований являются результатом неоднородности, а не случайности [6].

Ряд антигенов, обнаруженных в крови, на протяжении многих лет оценивались как потенциальные биомаркеры рака легких. Наиболее изученные биомаркеры включают CYFRA 21-1, раково-эмбриональный антиген (CEA), нейроспецифическую энолазу (NSE) и антиген плоскоклеточного рака (SCC-Ag).

Тем не менее анализ клинических испытаний обнаружил расхождение в чувствительности и специфичности распространенных антигенов, обнаруживаемых при различных типах рака легких [1]. Эти



различия могли возникнуть на стадии рака в момент взятия крови и/или других методологиях, используемых для анализа, таких как различия в наборах ELISA от разных поставщиков, включая пороговое значение антигена, установленное компанией. В совокупности получается, что уникальный антигенный биомаркер не имеет ценности для диагностики, и поэтому следует рассматривать мультиантигенный подход в сочетании или без него с другими биомаркерами.

## Онкомаркеры для скрининга при ранней диагностике и мониторинга рака легких

Карцинома легких представляет собой сложное новообразование, в соответствии с гистологической картиной опухоли выделяют такие типы рака легкого, как мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) — наиболее часто диагностируемый тип опухоли с агрессивным, стремительным течением, и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). При этом НМРЛ по гистологическому принципу классифицируется на аденокарциному легкого и ее вариации, плоскоклеточные карциномы с медленным течением и крупноклеточный рак легкого [3].

**CYFRA 21-1** — фрагмент цитокератина, высвобождающийся в результате протеолитической деградации в ходе апоптоза и некроза широкого спектра эпителиальных клеток легких. Чувствительность данного диагностического маркера рака легких составляет 76%.

При исследовании уровней CYFRA 21-1 в сыворотке крови у пациентов с различными типами рака легких, а также сравнении их со значениями здоровых пациентов выявлены достоверные отличия между этими группами. Обнаружено, что уровень CYFRA 21-1 выше 2,55 нг/мл является показателем новообразований в респираторной системе — у здоровых испытуемых среднее значение составляло 0,99 нг/мл, у пациентов с раком легких — 23,725 нг/мл. Также количество этого маркера было значительно повышено при НМРЛ — 56,97 нг/мл в сравнении с МРЛ — 11,08 нг/мл. У пациентов, прошедших 4 курса химиотерапии, наблюдалось значительное снижение CYFRA 21-1, в отличие от прошедших единственную химиотерапию [7].

CYFRA 21-1 обладает потенциалом для мониторинга лечения НМРЛ на поздних стадиях заболевания — снижение уровня данного сывороточного маркера при терапии коррелирует с наступлением ремиссии [8].

### Ассоциированные с CYFRA 21-1 маркеры

*Amyloid A* [7] — белок сывороточного амилоида А, представляет собой белок острой фазы и семейство апополипротеинов, продуцируется гепатоцитами под воздействием провоспалительных цитокинов.

При измерении сывороточного амилоида А у пациентов с раком легких его уровень составил в среднем 69 535 нг/мл, в то время как у контрольной группы наблюдалось значение 15952,50 нг/мл. При совместном использовании SAA и CYFRA 21-1 для скрининга рака легких чувствительность и специфичность составили 95 и 92,5% соответственно. К сожалению, достоверных различий содержания данного маркера у пациентов, прошедших разное количество курсов химиотерапии, не найдено.

*ENO1* [9] — гликолитический фермент, катализирующий превращение 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват в процессе гликолиза. ENO1 также участвует в различных процессах, таких как: контроль роста, толерантность к гипоксии и аллергические реакции. Уровень данного сывороточного маркера уже используется для диагностики некоторых опухолей, эндометриоза и гипоксического повреждения головного мозга.

Применение серологического протеомного анализа помогло обнаружить в сыворотке пациентов с НМРЛ аутоантитела к ENO1. Данный маркер может идентифицировать как ранние, так и поздние стадии заболевания. Использование для обнаружения НМРЛ двух диагностических маркеров — Cyfra 21-1 и ENO1 — повышает чувствительность теста до 84%.

*HSP90β* [10] — белок теплового шока, молекулярный шаперон, который способствует созреванию, поддержанию структуры и правильной регуляции специфических белков-мишеней, участвующих, например, в контроле клеточного цикла и передаче сигналов. В раковых клетках наблюдаются частые мутации, сверхэкспрессия и постоянная активация данного маркера.

Последние исследования показывают, что поздние стадии опухоли поджелудочной железы, рака простаты и яичников характеризуются сверхэкспрессией HSP90β. Работы по изучению изменения концентраций HSP90β в сыворотке крови у пациентов с раком легких показали, что имеются достоверные отличия экспрессии HSP90β у здоровых и онкологических испытуемых. Сочетание сывороточных уровней HSP90β и Cyfra 21-1 несет прогностическую информацию о рецидиве метастазирования или смерти от НМРЛ.

**GRP (гастрин-релизинг пропептид)** — предшественник пептида, высвобождающего гастрин, который в основном содержится в головном мозге, легких, толстой кишке и нейроэндокринных клетках предстательной железы [11]. Есть исследования, которые показали, что ингибирование ProGRP подавляет пролиферацию нейтрофилов и способствует апоптозу [12].

ProGRP является наиболее чувствительным и специфичным сывороточным биомаркером, описанным до сих пор для МРЛ [13]. Оптимальный диагностический

порог составляет 66 нг/л, чувствительность данного маркера — 86,5%, специфичность — 96,5%. Кроме того, ProGRP имеет диагностическое значение для определения стадии заболевания — анализ онкомаркера в сыворотке пациентов указал, что на стадиях I–II, III и IV оптимальные диагностические пороговые значения для ProGRP при МРЛ составляли 56,0 нг/л, 71,0 нг/л и 99,0 нг/л [13]. У здоровых людей средний уровень проGRP составлял 36,1 пг/мл, что значительно ниже, чем у пациентов с МРЛ [14]. У пациентов с МРЛ, находившихся под наблюдением на протяжении всего лечения, уровень онкомаркера снизился после химиотерапии [14].

О повышенных концентрациях также сообщалось у пациентов с НМРЛ, пороговый уровень ProGRP в сыворотке составлял 45 пг/мл и не изменялся на разных стадиях заболевания [14]. Таким образом, ProGRP может помочь отличить МРЛ от других гистологических типов рака легких.

В дополнение к раку легких следует отметить, что ProGRP также может быть повышен у пациентов с медуллярной карциномой щитовидной железы, почек и рака предстательной железы [15, 16].

### Ассоциированные с GRP-ж маркеры

*NSE (нейронспецифическая энолаза)* — форма изофермента гликолитической энолазы. Данный белок локализован в нейронах, а также в клетках нейроэндокринного происхождения. Уровень NSE повышается при заболеваниях нервной системы, сопровождающихся достаточно быстрым разрушением нейронов, поэтому используется в диагностике и оценке прогноза восстановления при поражениях нервной системы различного происхождения.

Диагностическая чувствительность и специфичность NSE при НМРЛ составляли 66,67 и 78,69% соответственно для сывороточного NSE при пороговом значении 19,35 нг/мл [17]. Результаты показали, что уровни NSE и ProGRP были значительно выше в группе МРЛ, чем в группе НМРЛ, и что чувствительность (при 95% специфичности) NSE, ProGRP и комбинации двух маркеров для дифференциальной диагностики НМРЛ и МРЛ составила 71,9, 90,6 и 90,8% соответственно [14].

*CEA (раково-эмбриональный антиген)* — описание группы близкородственных гликопротеинов, вовлеченных в процессы клеточной адгезии. В норме CEA продуцирует гастроинтестинальная ткань при развитии плода, но после рождения его продукция прекращается. Таким образом, в крови здоровых взрослых CEA присутствует только на очень низких уровнях. Как диагностический маркер CEA более чувствителен к аденокарциноме; в результате он имеет большое значение в диагностике различных злокачественных

опухолей [18]. При иммуноферментативном анализе бронхоальвеолярного лаважа установлено, что уровни CEA и ProGRP в группе рака легких были значительно выше, чем в контрольной группе [19].

*Плоскоклеточная карцинома (SCC)* — вид злокачественного новообразования, развивающийся из шиповатого слоя многослойного плоского эпителия [20]. Данная эпителиальная ткань выстилает поверхности многих органов организма (слизистые оболочки полости рта (частично), пищевода, влагалища, влагалищной части шейки матки, части мочеиспускательного канала, промежуточной зоны прямой кишки), что делает этот вид онкологии одним из наиболее распространенных. По этой причине исследования онкомаркеров, дающих возможность распознать эти заболевания на более ранних стадиях, являются актуальными и необходимыми.

**Антиген плоскоклеточной карциномы (squamous cell carcinoma antigen, SCCA)** был выделен в 1977 г. из ткани шейки матки, пораженной плоскоклеточным раком [21]. Данный гликопротеин с молекулярной массой, равной 48 кДа, является онкомаркером в случае SCC. Было выяснено, что SCCA принимает участие в дифференцировке нормального плоскоклеточного эпителия и в случае патологии стимулирует рост опухолевых клеток за счет ингибирования процесса апоптоза клеток (рис. 1). Избыточное разрастание дифференцированных клеток приводит к появлению новообразований онкологического характера. Данный онкомаркер применяется для диагностики различных злокачественных новообразований, таких как рак шейки матки, рак легких, опухоли головы и шеи, и многих других [22].

Существуют две высокомолекулярные изоформы (98% — степень гомологии и 92% — идентичность на уровне аминокислот) антигена плоскоклеточной карциномы — SCCA1 и SCCA2. Эти формы белка обычно экспрессируются в одних тканях. Первая изоформа является нейтральной формой SCCA (изоэлектрическая точка белка (pI)=6,4). Вторая, в свою очередь, представляет собой кислую форму (pI=5,9). Изоформы выполняют различные функции и могут экспрессироваться по-разному при опухолях и кожных заболеваниях: SCCA1 в основном ингибирует папаиноподобные цистеиновые протеазы, в то время как SCCA2 ингибирует химотрипсиноподобные сериновые протеазы [23].

Подавляющее большинство всех исследований зависимости концентрации антигена плоскоклеточной карциномы от возникновения онкологических процессов представлено изучением рака шейки матки [24]. Экспериментальным путем было выяснено, что использование оценки экспрессии SCCA является недостаточным параметром для определения

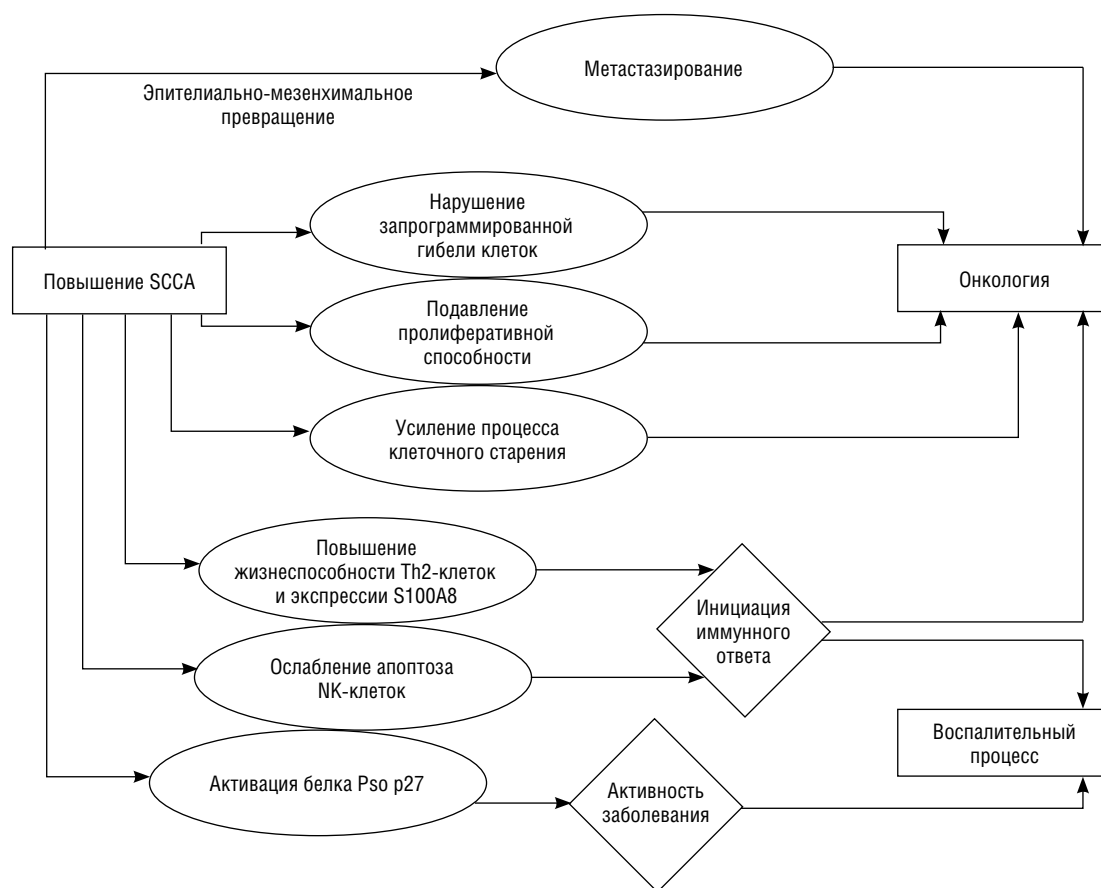


Рис. 1. Последствия повышения антигена плоскоклеточной карциномы (модифицировано по [22])

плоскоклеточного рака шейки матки. В процессе поиска решения данной проблемы установлено, что диагностическая эффективность совместного использования SCCA с позитронно-эмиссионной томографией/компьютерной томографией гораздо выше. Совместное использование этих двух методов диагностики позволяет выявлять рецидивы опухолей гораздо раньше и с большей точностью [25].

Также антиген плоскоклеточной карциномы выступает онкомаркером в случае онкологии легких, а конкретно — при НМРЛ [26]. Последние исследования информативности SCCA в отношении рака легкого показывают, что данный онкомаркер не обладает необходимой чувствительностью для того, чтобы стать полноценной частью клинической диагностики этого заболевания [27].

Однако некоторые исследования дали результаты, которые показывают, что SCCA позволяет более точно отличать больных, страдающих плоскоклеточным раком легких, от здоровых людей: чувствительность — 64,15 и 58,49%, специфичность — 84,62 и 90,38% соответственно [28]. По этой причине антиген плоскоклеточной карциномы гораздо чаще используется как параметр для оценки эффективности раз-

личных методов лечения немелкоклеточного рака легких [29].

Нередко антиген SCC применяется для диагностики и мониторинга рака головы и шеи — совокупность злокачественных образований различных органов в этих областях (ротовая полость, носоглотка, носовая полость, пазухи и т.д.) [30].

Изучив результаты исследований в данной области, можно сказать, что и в этом случае антиген плоскоклеточной карциномы не выступает качественным маркером для выявления онкологии на ранних стадиях. Тем не менее SCCA позволяет выявлять рецидивы и определять степень метастазирования: «В группе пациентов с метастазами в регионарных лимфатических узлах у 80% пациентов было выявлено более высокое значение концентрации антигена по сравнению с нормой (1,7 нг/мл)» [31].

Для повышения информативности и чувствительности при диагностике злокачественных новообразований SCCA обычно определяют в комбинации с другими онкомаркерами. Часто антиген плоскоклеточной карциномы исследуют вместе с CEA и CYFRA 21-1. Исследования показывают, что комбинированное использование этих онкомаркеров действительно

повышает чувствительность: на разных стадиях заболевания чувствительность CYFRA 21-1, CEA и SCCA составляла 17–81%, 30–52% и 24–39% соответственно. Значения чувствительности маркера CYFRA 21-1 в разы возрастали при сочетании с CEA или SCCA [32].

**Нейронспецифическая энзолаза (NSE)** как изоформа гликолитического фермента энolzазы содержится в здоровом организме, однако ее повышенный уровень может указывать на наличие патологии [34]. В организме человека встречаются три изофермента энolzазы:  $\alpha$ -энolzаза, которая распространена повсеместно;  $\beta$ -энolzаза, встречающаяся в мышцах, и  $\gamma$ -энolzаза (NSE), специфичная для нейронов. Помимо нейронов, NSE также встречается в нейроэндокринных клетках, в особенности в клетках диффузной нейроэндокринной системы, расположенных в гипофизе, легких, поджелудочной железе, кишечнике и щитовидной железе. NSE впервые была описана в 1965 г. [33].

NSE сверхэкспрессируется в сыворотке крови и ликворе при повреждении нервных клеток, причем уровень NSE коррелирует с тяжестью повреждения. Таким образом, NSE может служить биомаркером для оценки гибели нейронов. Также повышенные уровни NSE в крови могут возникать при злокачественной пролиферации, что делает NSE полезным биомаркером для диагностики, определения стадии и лечения нейроэндокринных и нейрогенных опухолей [35].

В случае нейроэндокринных опухолей NSE в основном выступает неспецифическим маркером, то есть указывает на возможное онкологическое образование в организме, но не уточняет его вид. Тем не менее оценка уровня NSE у пациента может быть полезна, например, для диагностики низкодифференцированных нейроэндокринных карцином поджелудочной железы. Так как почти 100% нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы положительны на хромогранин А (CgA) и синаптофизин, эти два маркера эффективны при высокодифференцированных карциномах. В случае низкодифференцированной карциномы иммуногистохимическая окраска на CgA может быть слабой или отсутствовать. Тогда результаты анализа на NSE являются адекватным показателем наличия заболевания [36].

На сегодняшний день NSE считается наиболее надежным маркером МРЛ, в то время как прогностическая ценность NSE в сыворотке крови при НМРЛ крайне мала [37].

В исследовании, проведенном Z. Huang и соавт., содержание NSE в сыворотке крови значительно различалось в зависимости от размера опухоли при МРЛ, стадии заболевания и отдаленного метастазирования, в то время как связь с полом и возрастом не была обнаружена [38].

В ходе иммуногистохимического исследования четырех биомолекул (тиреоидного фактора транскрипции-1 (TTF1), цитокератина 7 (СК7), цитокератина 20 (СК20) и NSE) M. Kostovski и соавт. было установлено, что уровень NSE повышен в 100% случаев рака легкого [39].

Также анализ эффективности NSE для раннего выявления МРЛ, проведенный L. Huang и соавт., показал, что объединенная чувствительность NSE для выявления SCLC составила 0,688, специфичность — 0,921, коэффициент положительного правдоподобия — 8,744, коэффициент отрицательного правдоподобия — 0,339. В этом исследовании рассматривались пациенты из двух этнических групп, в которых была установлена эффективность диагностики с помощью NSE. Исследование показало, что в Европе чувствительность составила 0,740, специфичность — 0,932, а в Азии чувствительность составила 0,590, специфичность — 0,901. Кроме того, был проведен сравнение методов анализа, которое показало, что иммуноферментные анализы ELISA обладали самой высокой чувствительностью, а радиоиммунологические — самой высокой специфичностью. В связи с этим можно сделать вывод, что NSE обладает высокой диагностической эффективностью в случае МРЛ, однако эффективность отличается в соответствии с регионом и методом исследования [40].

Многочисленные исследования подтверждают диагностическую ценность NSE при МРЛ, однако чувствительность NSE остается относительно низкой. И поэтому некоторые авторы предлагают комбинированную диагностику для повышения точности диагноза. У пациентов с МРЛ была подтверждена диагностическая полезность других опухолевых маркеров, таких как гаптоглобин, CEA и CYFRA 21-1 [41].

Также была установлена связь комбинации CA125 и NSE с метастазированием МРЛ в печень с приемлемыми значениями чувствительности (51,2%), специфичности (72,6%) и площади под кривой (0,64). При этом значения чувствительности и площади под кривой комбинации маркеров были выше, чем для отдельных факторов, в то время как специфичность была выше, чем для CA125 [42].

Прогностическая ценность NSE при НМРЛ мала, однако в комбинации с другими маркерами уровень NSE может способствовать прогнозированию заболевания. К примеру, применение сывороточных TK1, PCDGF, CYFRA21-1, NSE и CEA вместе с КТ демонстрирует высокую чувствительность и диагностическую точность при диагностике и мониторинге химиотерапии НМРЛ [43].

Помимо онкологических заболеваний, определение уровня NSE в сыворотке крови может также быть полезно при туберкулезе. Исследования показывают,



что NSE можно использовать для мониторинга активности туберкулеза и ответа на лечение. В случае туберкулеза повышенный уровень NSE в сыворотке обусловлен, по крайней мере частично, макрофагами при гранулематозных поражениях [44].

Диагностика рака легкого в начальной стадии имеет очень большое клиническое значение. Диагностика как туберкулеза, так и начальной стадии рака легких производится с помощью КТ. Однако КТ обладает малой специфичностью и поэтому может дать ложноположительный результат. И поэтому зачастую для диагностики рака легкого пациентам необходимо дополнительное обследование, такое как биопсия легкого, что может вызывать серьезные осложнения. Менее инвазивным методом будет считаться анализ сыворотки крови на онкомаркеры. Исследования показали, что уровни маркеров CEA, CYFRA21-1, NSE, Pro-GRP и SCC-Ag значительно выше при раке легкого, нежели при туберкулезе [45].

**Раково-эмбриональный антиген (carcinoembryonic antigen, CEA)** является важным белком эмбрионального развития, отвечающим за клеточную адгезию. CEA был открыт в 1965 г. и использовался в качестве маркера колоректального рака. CEA является гликопротеином с массой около 180 кДа. В его состав входят аминокислотная последовательность и полисахаридная часть, которые обеспечивают ему заметную вариабельность [46].

CEA наиболее часто экспрессируется в мембранах тканей железистого эпителия желудочно-кишечного тракта, желчных канальцев печени и вставочных протоков слюнной железы.

Активная секреция CEA в норме происходит во время внутриутробного развития плода. Однако с возрастом уровень CEA снижается и остается на определенных уровнях концентрации. Рекомендуемый нормальный уровень антигена <3,40 нг/мл. Помимо повышенных, вызванных патологиями, высокий уровень CEA встречается у курящих людей. В этих случаях его концентрация, как правило, не превышает 10 нг/мл [46].

Повышенные концентрации CEA в крови могут свидетельствовать о наличии различных доброкачественных и злокачественных опухолей в организме человека. В первую очередь — карциномы толстой кишки, а также воспалительных процессов (гепатита, бронхита, панкреатита, гастрита), заболеваний почек, печени, и в том числе рака легких. Существует исследование, предоставляющее данные об уровне CEA в сыворотке крови при 49 различных типах рака и не раковых заболеваниях [47]. При развитии рака легких в опухолевых клетках происходит активация генов, кодирующих синтез CEA, после его выделения клетки переносят маркер в систему кровообращения, что приводит к значительному повышению уровня CEA

в организме [46]. Онкомаркер может быть обнаружен путем исследования крови пациента, опухолевой ткани и тканевой жидкости.

Уровень CEA не отличался при различных гистологических формах НМРЛ. Чувствительность CEA при различных формах немелкоклеточного рака не отличалась более чем на 5% [48].

Повышенное содержание онкомаркера CEA у больных с НМРЛ было выявлено у 46,5% обследованных [48].

CEA может в определенной степени отражать рост опухоли в организме пациента. Была обнаружена прямая пропорциональная зависимость частоты возрастания сывороточного онкомаркера в зависимости от стадии рака. Чувствительность тестов крайне мала на начальных стадиях рака (I и II), но по мере его прогрессирования (III) чувствительность возрастает. Значительное возрастание онкомаркера происходит на последней стадии рака [48].

Обнаружено, что CEA и CYFRA 21-1 клинически полезны для прогнозирования и мониторинга ответа при НМРЛ [49]. В исследовании H. Jia и соавт. было разработано две комбинации онкомаркеров (CEA+CYFRA21-1+NSE и CEA+CYFRA21-1+NSE+Pro-GRP+SCC-Ag), которые являются полезными инструментами при использовании комплексной оценки [50].

В другом ретроспективном исследовании определялся уровень CEA как самостоятельного диагностического маркера, и в комбинации с несколькими другими онкомаркерами. В результате было показано, что специфичность CEA составила 68%, а чувствительность — 69%. Однако при учете совместно с CYFRA 21-1 специфичность возрастала. В случае комбинации трех маркеров (CEA, CYFRA 21-1 и SCC) повышение хотя бы одного наблюдалось у 100% пациентов с НМРЛ III–IV ст. Можно сделать вывод, что в диагностике рака легкого такая комбинация онкомаркеров, как CYFRA 21-1, CEA и SCC, имеет наибольшую диагностическую ценность [51].

Использование тестов для определения уровня CEA в крови может быть полезным для выявления пациентов с уже диагностированным НМРЛ, которым необходимо провести дополнительные исследования для более точного определения стадии заболевания и исключения наличия отдаленных метастазов [48]. В исследованиях было изучено и установлено предиктивное значение CEA. Снижение онкомаркеров у пациентов, получающих лечение, ассоциировалось с лучшим прогнозом и увеличением общей выживаемости. В то время как обратный эффект, отсутствие снижения онкомаркера на фоне лечения, может указывать на возможное сопротивление химиотерапии и плохой прогноз [51].

Таким образом, результаты исследований указывают на потенциальную ценность использования

онкомаркера СЕА при диагностике у пациентов рака легких. Повышенные уровни СЕА могут служить индикатором прогрессирования заболевания, в то время как снижение уровней СЕА и других онкомаркеров у пациентов, получающих химиотерапию, сопровождается увеличением выживаемости. Действительно, комбинированное использование нескольких опухолевых маркеров может значительно повысить эффективность диагностики и оценку стадии заболевания. Однако для более точной оценки необходимо проведение дополнительных исследований и определение оптимальных пороговых значений для этого маркера и его комбинаций с другими маркерами.

### Ассоциированные с СЕА маркеры

ТАG-72 — раковый антиген 72-4 (СА 72-4) был впервые описан в 1981 г. Были получены моноклональные антитела, реагирующие с клетками рака молочной железы (РМЖ) и не реагирующие с нормальными тканями. После проверки на реактивность иммунопероксидазным методом, выяснилось, что моноклональный иммуноглобулин В72.3 реагирует с карциномой молочной железы и метастатическими узлами, и не реагирует со здоровыми тканями [52]. Выявляемый данным антителом белок получил название опухолеассоциированный гликопротеин-72 (tumor-associated glycoprotein-72, TAG-72).

На данный момент TAG-72 изучен недостаточно. Известно, что данный гликопротеин является внешним мембранным муцином и, вероятнее всего, выполняет свойственные этому семейству функции: располагаясь на поверхности клеток, TAG-72 может служить для клетки защитным барьером от микробных токсинов, облегчать усвоение жирных кислот и предотвращать протеолитическую деградацию [53].

Экспрессия TAG-72 наблюдается в основном в тканях эпителия желудочно-кишечного тракта у плода, у взрослого же человека в здоровых тканях гликопротеин в значительной мере не обнаруживается, за исключением железистого эпителия эндометрия, эпителия выводного протока слюнных желез и эпителия бронхов [54].

При помощи использования мышиного моноклонального антитела В72.3 в иммуногистохимических методах было показано, что экспрессия TAG-72 в злокачественных новообразованиях наблюдается в 94% аденокарцином толстой кишки, 84% инвазивных протоковых карцином молочной железы, 96% немелкоклеточных карцином легкого, 100% распространенных эпителиальных карцином яичников [54].

СА 72-4 — сывороточная форма гликопротеина, определяемая парой антител В72.3 и СС49. Оба антитела соответствуют эпитопам TAG-72. Стоит отметить, что наличие у пациентов острых бактериальных или

вирусных заболеваний не влияет на уровень СА 72-4 в сыворотке крови [55]. Значения СА72-4 не имеют существенных различий у мужчин и женщин. Также уровни СА72-4 не имеют статистических различий между возрастными группами. Референсные значения 0–7,14 кU/l [56].

Данная молекула показывает повышенную экспрессию при доброкачественных заболеваниях грудной клетки, также обнаружена корреляция с первичной тканью и метастазированием аденокарциномы легкого (чувствительность — 21,7%, специфичность — 88,3%), корреляция с плоскоклеточным раком легкого не была выявлена (при референсных значениях СА72-4 — 5,3 нг/мл) [57].

По другим данным (референсные значения TAG-72 — 6 нг/мл) экспрессия TAG-72 наблюдается у 4,2% пациентов с доброкачественными новообразованиями, при исключении больных почечной недостаточностью и заболеваниями печени показатель специфичности улучшился до 3,8%. Концентрация данного онкомаркера при НМРЛ была значительно выше, чем при МРЛ. Также уровень TAG-72 при аденокарциномах легкого был значительно выше, чем при плоскоклеточном раке легкого [58].

Диагностический потенциал СА 72-4 не ограничивается онкологическими заболеваниями легких. При раке желудка маркер может быть использован для диагностики, прогнозирования развития стадии рака и рецидивов. Наиболее эффективным для диагностики оказалось сочетание СА72-4 + СЕА + СА 19-9 + TrxR: чувствительность составила 91,60%, специфичность — 94,62% [59, 60].

Для диагностики колоректального рака (КРР) СА72-4 имел следующие показатели: чувствительность — 45,3%, специфичность — 95,9% (рак толстой кишки) и чувствительность — 69,4%, специфичность — 63,9% (рак прямой кишки) [61]. Это свидетельствует, что данный маркер не имеет достаточной точности для того, чтобы быть самостоятельным инструментом диагностики КРР.

В другом исследовании были сделаны выводы об экономической нецелесообразности использования СА72-4 для диагностики злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта в целом. Это обусловлено тем, что PPV СА72-4 для ГК составлял 2,3%, что означало, что 97,7% СА72-4-положительных пациентов были ложноположительными, а также существованием более точных маркеров, например СЕА [62]. Однако в связке СА 72-4, СЕА, СА 19-9 и ТК1 показывают лучшую диагностическую эффективность.

Немаловажна роль СА 72-4 в диагностике рака шейки матки, яичников и эндометрия. При всех трех видах рака уровень онкомаркера в крови примерно одинаков. Чувствительность и специфичность

составили для рака яичников 81,33 и 64,06%, для рака шейки матки — 94,67 и 55,77%, для рака эндометрия — 93,33 и 50,00% соответственно. Следует добавить, что чувствительность СА72-4 для прогнозирования смерти пациентов с раком яичников в течение 3 лет достигала 80% [63].

Необходимо отметить, что СА 72-4 имеет большую диагностическую ценность, однако, так как данный онкомаркер является неспецифичным, самостоятельно для точной диагностики он использоваться не может. Наибольшая экспрессия наблюдается при раке органов системы пищеварения, а также раке яичников и эндометрия; при раке легкого, молочной и предстательной желез наблюдались относительно низкие значения [64]. Суммируя данные исследования, можно сделать вывод о достаточно низкой информативности и экономической эффективности СА 72-4 для диагностики рака легкого.

## Заключение

Детальный анализ результатов многочисленных исследований позволяет считать, что такие молекулы,

как CYFRA 21-1, GRP, SCCA, NSE, CEA и СА 72-4, по отдельности не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, чтобы использовать их как самостоятельные биомаркеры для диагностики конкретных онкологических заболеваний.

Несмотря на это, их применение может быть достаточно полезно для прогноза рецидивов и динамики метастазирования, а также для мониторинга эффективности химиотерапии пациентов с уже прогрессирующими онкологическими заболеваниями.

Очевидно, что для повышения информативности молекулярной диагностики рака легких на ранних стадиях необходимо продолжать исследования биомаркеров, проанализированных в данном обзоре, в их комбинациях с другими сигнальными молекулами, вовлеченных в патологический процесс.

Повышение эффективности чувствительности и специфичности лабораторных тестов для персонализированного скрининга и малоинвазивной диагностики ранних этапов развития онкологических процессов в целом (и карцином легкого в частности) позволит разработать эффективные методы таргетной терапии опухолей.

## Список литературы

- Nooreldeen R., Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (16): 8661. doi: 10.3390/ijms22168661.
- Bois M.C., Yi J.E., Erickson L.A. Pancoast Tumor of the Lung. *Mayo Clin. Proc.* 2016;91 (5):e69–70. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.02.005.
- Alam A., Ansari M.A., Badrealam K.F., Pathak S. Molecular approaches to lung cancer prevention. *Future Oncol.* 2021; 17 (14): 1793–1810. doi: 10.2217/fon-2020-0789.
- Johann D.J., Steliga M., Shin I.J. et al. Liquid Biopsy and Its Role in an Advanced Clinical Trial for Lung Cancer. *Exp. Biol. Med.* 2018; 243: 262–271.
- Esteller M. Cancer Epigenomics: DNA Methylomes and Histone-Modification Maps. *Nat. Rev. Genet.* 2007; 8: 286–298.
- Zhang R., Shao F., Wu X., Ying K. Value of Quantitative Analysis of Circulating Cell Free DNA as a Screening Tool for Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Lung Cancer* 2010; 69: 225–231.
- Dhanurdhar Y., Jagaty S.K., Subhankar S., Behera D. Diagnostic and Prognostic Significance of Serum Biomarkers — Serum Amyloid A and CYFRA 21-1 in Lung Cancer. *Int. J. Appl Basic Med Res.* 2023; 13 (2): 89–94. doi: 10.4103/ijabmr.ijabmr\_639\_22.
- Holdenrieder S., Wehnl B., Hettwer K. et al. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Cancer* 2017. 116; 1037–1045. doi: 10.1038/bjc.2017.45.
- Dai L., Qu Y., Li J. et al. Serological proteome analysis approach-based identification of ENO1 as a tumor-associated antigen and its autoantibody could enhance the sensitivity of CEA and CYFRA 21-1 in the detection of non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017; 8 (22): 36664–36673. doi: 10.18632/oncotarget.17067.
- Wang X., Wang M., Feng L. et al. Four-protein model for predicting prognostic risk of lung cancer. *Front Med.* 2022; 16 (4): 618–626. doi: 10.1007/s11684-021-0867-0.
- Miyake Y., Kodama T., Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide (31–98) is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res.* 1994; 54: 2136e2140.
- Dumesny C., Patel O., Lachal S. et al. Synthesis, expression and biological activity of the prohormone for gastrin releasing peptide (ProGRP). *Endocrinology.* 2006; 147(1): 502–509. doi: 10.1210/en.2005-0574.
- Dong A., Zhang J., Chen X. et al. Diagnostic value of ProGRP for small cell lung cancer in different stages. *J. Thorac Dis.* 2019; 11 (4): 1182–1189. doi: 10.21037/jtd.2019.04.29.
- Barchiesi V., Simeon V., Sandomenico C. et al. Circulating progastrin-releasing peptide in the diagnosis of Small Cell Lung Cancer (SCLC) and in therapeutic monitoring. *J. Circ Biomark.* 2021; 10: 9–13. doi: 10.33393/jcb.2021.2212.
- Liang X., Zhu J., Cai M. et al. ProGRP As a novel biomarker for the differential diagnosis of medullary thyroid carcinoma in patients with thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2020; 26 (5): 514–522. doi: 10.4158/EP-2019-0396.
- Yu M., Yang C., Wang S. et al. Serum ProGRP as a novel biomarker of bone metastasis in prostate cancer. *Clin. Chim Acta.* 2020; 510: 437–441. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.007.
- Xu C.M., Luo Y.L., Li S. et al. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases. *Biosci Rep.* 2019; 39 (11): BSR20192732. doi: 10.1042/BSR20192732.
- Davidson K.R., Ha D.M., Schwarz M.I., Chan E.D. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. *J. Thorac Dis.* 2020; 12 (9): 4991–5019. doi: 10.21037/jtd-20-651.
- Tian K., Li Z., Qin L. Detection of CEA and ProGRP Levels in BALF of Patients with Peripheral Lung Cancer and Their Relationship

- with CT Signs. *Biomed. Res. Int.* 2022; 2022: 4119912. doi: 10.1155/2022/4119912.
20. Waldman A., Schmults C. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin. North Am.* 2019; 33 (1): 1–12. doi: 10.1016/j.hoc.2018.08.001.
  21. Kato H., Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 40 (4): 1621–1628. doi: 10.1002/1097-0142(197710)40:4.
  22. Zhu H. Squamous Cell Carcinoma Antigen: Clinical Application and Research Status. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (5): 1065. doi: 10.3390/diagnostics12051065.
  23. Yang D., Wang J., Zhang L. Serum SCCA levels in patients suffering cancers or other diseases. *Glycans and Glycosaminoglycans as Clinical Biomarkers and Therapeutics* 2019; Part A, 165–175. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.12.004.
  24. Fu J., Wang W., Wang Y. et al. The role of squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in outcome prediction after concurrent chemoradiotherapy and treatment decisions for patients with cervical cancer. *Radiation Oncology* 2019; 14 (1). doi: 10.1186/s13014-019-1355-4.
  25. Qi C., He S., Cai L. et al. A study on the clinical value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography combined with serum squamous cell carcinoma antigen in diagnosing recurrence/metastases in patients with early metaphase cervical cancer. *Oncol Lett.* 2021; 22(5): 746. doi: 10.3892/ol.2021.13007.
  26. Holdenrieder S. Biomarkers along the continuum of care in lung cancer. *Scand J. Clin. Lab. Invest Suppl.* 2016; 245: S40–45. doi: 10.1080/00365513.2016.1208446.
  27. Kinoshita T., Ohtsuka T., Hato T. et al. Prognostic factors based on clinicopathological data among the patients with resected peripheral squamous cell carcinomas of the lung. *J. Thorac Oncol.* 2014; 9 (12): 1779–1787. doi: 10.1097/JTO.0000000000000338.
  28. Chen H., Tian L., Chen J. et al. Evaluation of 2 Commercially Systems for Detection of Serum Squamous Cell Carcinoma Antigen in Pan Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Control.* 2020; 27 (1): 1073274820983025. doi: 10.1177/1073274820983025.
  29. Petty R.D., Kerr K.M., Murray G.I. et al. Tumor transcriptome reveals the predictive and prognostic impact of lysosomal protease inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (11): 1729–1744. doi: 10.1200/JCO.2005.03.3399.
  30. Lin W.H., Chen I.H., Wei F.C. et al. Clinical significance of preoperative squamous cell carcinoma antigen in oral-cavity squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2011; 121(5): 971–977. doi: 10.1002/lary.21721.
  31. Yoshimura Y., Harada T., Oka M. et al. Squamous cell carcinoma antigen in the serum of oromaxillary cancer. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1988; 17 (1): 49–53. doi: 10.1016/s0901-5027(88)80230-3.
  32. Patel J.L., Erickson J.A., Roberts W.L., Grenache D.G. Performance characteristics of an automated assay for the quantitation of CYFRA 21-1 in human serum. *Clin. Biochem.* 2010; 43 (18): 1449–1452. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.09.014.
  33. Moore B.W., McGregor D. Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver. *J. Biol. Chem.* 1965; 240: 1647–1653.
  34. Xu C.M., Luo Y.L., Li S. et al. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases. *Biosci. Rep.* 2019; 39 (11): BSR20192732. doi: 10.1042/BSR20192732.
  35. Isgrò M.A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 867: 125–143. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0\_9.
  36. Romano L., Giuliani A., Vicentini V. et al. Basics for surgeons about the immunohistochemistry role in pancreatic NETs diagnosis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021; 25 (6): 2548–2553. doi: 10.26355/eurrev\_202103\_25418.
  37. Yan H.J., Tan Y., Gu W. Neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. BUON.* 2014; 19 (1): 153–156.
  38. Huang Z., Xu D., Zhang F. et al. Pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase: useful predictors of response to chemotherapy and survival in patients with small cell lung cancer. *Clin. Transl. Oncol.* 2016; 18 (10): 1019–1025. doi: 10.1007/s12094-015-1479-4.
  39. Kostovski M., Petrushevska G. Antigenic phenotype of lung carcinomas: usual spectrum of distribution of thyroid transcription factor-1, cytokeratin 7, cytokeratin 20, and neuron specific enolase-basic immunohistochemical study of 21 cases. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med. Nauki)* 2014; 35 (1): 199–207.
  40. Huang L., Zhou J.G., Yao W.X. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of serum neuron-specific enolase for early small cell lung cancer screening. *Oncotarget.* 2017; 8 (38): 64358–64372. doi: 10.18632/oncotarget.17825.
  41. Wang B., He Y.J., Tian Y.X. et al. Clinical utility of haptoglobin in combination with CEA, NSE and CYFRA21-1 for diagnosis of lung cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15 (22): 9611–9614. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.22.9611.
  42. Wang C.F., Peng S.J., Liu R.Q. et al. The Combination of CA125 and NSE Is Useful for Predicting Liver Metastasis of Lung Cancer. *Dis. Markers* 2020; 2020: 8850873. doi: 10.1155/2020/8850873.
  43. He X., Wang M. Application Value of Serum TK1 and PCDGF, CYFRA21-1, NSE, and CEA plus Enhanced CT Scan in the Diagnosis of Nonsmall Cell Lung Cancer and Chemotherapy Monitoring. *J. Oncol.* 2022; 2022: 8800787. doi: 10.1155/2022/8800787.
  44. Nam S.J., Jeong J.Y., Jang T.W. et al. Neuron-specific enolase as a novel biomarker reflecting tuberculosis activity and treatment response. *Korean J. Intern. Med.* 2016; 31 (4): 694–702. doi: 10.3904/kjim.2015.407.
  45. Jia H., Zhang L., Wang B. The Value of Combination Analysis of Tumor Biomarkers for Early Differentiating Diagnosis of Lung Cancer and Pulmonary Tuberculosis. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2019; 49 (5): 645–649.
  46. Белугина Е.Е., Беспалов А.А., Сырникова С.С., Прокошева М.Ю. Новый набор реагентов для определения опухолевого маркера «РЭА-Имаксиз (IMAXYZ)». *Ремедиум Приволжье* 2015; 8 (138). [Belugina E.E., Bepalov A.A., Syrnikova S.S., Prokosheva M.Yu. A new set of reagents for determining the tumor marker «REA-Imaxyz (IMAXYZ)». *Remedium Privolzh'e* 2015; 8 (138) (In Russ.)].
  47. Hao C., Zhang G., Zhang L. Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2019; 162: 213–227. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.12.011.
  48. Лазарев С.М., Массард Ж., Пешетов А.В. и др. Роль онкомаркеров: СЕА, СЕА-21, NSE, ТУ М2-ПК в диагностике и лечении рака легкого. *Вестн. хир.* 2010. № 1. [Lazarev S.M., Massard Z.H., Reshetov A.V. et al. The role of tumor markers: CEA, CYFRA-21, NSE, TU M2-PK in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Vestn. hir.* 2010; (1) (In Russ.)].
  49. Holdenrieder S., Wehnl B., Hettwer K. et al. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J. Cancer* 2017; 116 (8): 1037–1045. doi: 10.1038/bjc.2017.45.
  50. Jia H., Zhang L., Wang B. The Value of Combination Analysis of Tumor Biomarkers for Early Differentiating Diagnosis of Lung Cancer and Pulmonary Tuberculosis. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2019; 49 (5): 645–649.
  51. Рыков И.В. Значение циркулирующих опухолевых маркеров при раке легкого в клинической практике. *Злокачественные*



- опухоли 2020; 10 (2): 31–35. [Rykov I.V. The importance of circulating tumor markers in lung cancer in clinical practice. *Zloka-chestvennyye opuholi* 2020; 10 (2): 31–35 (In Russ.)].
52. Colcher D., Hand P.H., Nuti M., Schlom J. A spectrum of monoclonal antibodies reactive with human mammary tumor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1981; 78 (5): 3199–3203. doi: 10.1073/pnas.78.5.3199.
  53. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Солохина М.П. и др. Клиническая значимость СА 72-4 как серологического опухолеассоциированного маркера. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2019; 8 (2): 120–125. [Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Solokhina M.P. et al. Clinical significance of CA 72-4 as a serological tumor-associated marker. *P.A. Herzen Journal of Oncology Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena* 2019; 8 (2): 120–125 (In Russ.)].
  54. Thor A., Ohuchi N., Szpak C.A. et al. Distribution of oncofetal antigen tumor-associated glycoprotein-72 defined by monoclonal antibody B72.3. *Cancer Res.* 1986; 46 (6): 3118–3124.
  55. Szekanecz E., Szucs G., Szekanecz Z. et al. Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices. *J. Autoimmun.* 2008; 31 (4): 372–376. doi.org: 10.1016/j.jaut.2008.08.008.
  56. Yang J., Tang A., Ma J. et al. The reference intervals for CA125, CA15-3, CA19-9, CA72-4, AFP, CEA, NSE and CYFRA21-1. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2019; 79 (1-2): 71–74. doi: 10.1080/00365513.2018.1555855.
  57. Chen Z.Q., Huang L.S., Zhu B. Assessment of Seven Clinical Tumor Markers in Diagnosis of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Dis. Markers* 2018; 2018: 9845123. doi: 10.1155/2018/9845123.
  58. Molina R., Auge J.M., Escudero J.M. 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): 371–380. doi: 10.1159/000181180.
  59. Peng W., Zhou Z., Zhong Y. et al. Plasma activity of Thioredoxin Reductase as a Novel Biomarker in Gastric Cancer. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 19084. doi: 10.1038/s41598-019-55641-6. Erratum in: *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 17254.
  60. Xu Y., Zhang P., Zhang K., Huang C. The application of CA72-4 in the diagnosis, prognosis, and treatment of gastric cancer. *Biochim Biophys Acta Rev. Cancer* 2021; 1876 (2): 188634. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188634.
  61. Singh S., Kumar R., Kumar U., Kumari R. Clinical Significance and Role of TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in Diagnosis of Colorectal Cancers. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2020; 21 (11): 3133–3136. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.11.3133.
  62. Liu H.N., Yao C., Wang X.F. et al. Diagnostic and economic value of carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, and carbohydrate antigen 72-4 in gastrointestinal cancers. *World J. Gastroenterol.* 2023; 29 (4): 706–730. doi: 10.3748/wjg.v29.i4.706.
  63. Li M., Men X., Zhang X. Diagnostic value of carbohydrate antigen 72-4 combined with carbohydrate antigen 15.3 in ovarian cancer, cervical cancer and endometrial cancer. *J. BUON* 2020; 25 (4): 1918–1927.
  64. Guadagni F., Roselli M., Cosimelli M. et al. CA 72-4 serum marker—a new tool in the management of carcinoma patients. *Cancer Invest* 1995; 13 (2): 227–238. doi: 10.3109/07357909509011692.

Поступила в редакцию: 09.11.2023 г.

### Сведения об авторах:

*Миронова Екатерина Сергеевна* — кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной нейроиммуно-эндокринологии отдела трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: katerina.mironova@gerontology.ru; ORCID 0000-0001-8134-51044;

*Зубарева Татьяна Станиславовна* — кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной патологии отдела трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: tz66@bk.ru; ORCID 0000-0001-9518-2916;

*Белова Юлия Игоревна* — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной патологии отдела трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: info@spbniif.ru; ORCID 0009-0007-0961-3515;

*Пещеренко Софья Сергеевна* — студентка института биомедицинских систем и технологий Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого; 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29; e-mail: office@spbstu.ru; ORCID 0009-0002-6208-4169;

*Лопатина София Кирилловна* — студентка института биомедицинских систем и технологий Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого; 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29; e-mail: office@spbstu.ru; ORCID 0009-0007-9286-0524.

*Решетняк Владислава Сергеевна* — студентка института биомедицинских систем и технологий Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого; 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29; e-mail: office@spbstu.ru; ORCID 0009-0009-4448-0687;

*Мельникова Ксения Андреевна* — студентка института биомедицинских систем и технологий Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого; 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29; e-mail: office@spbstu.ru; ORCID 0009-0003-0373-0201;

*Кветной Игорь Моисеевич* — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru; ORCID 0000-0001-7302-5581;

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; проректор по медицинской деятельности, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.