

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-96-104  
УДК: 618.19-018-076:616.15

Для цитирования: *Сергеева Н.С., Алентов И.И., Ортабаева Д.Р., Маршутина Н.В., Зикиряходжаев А.Д., Каприн А.Д.* ПСА и его изоформы в сыворотке крови женщин в норме и при патологических процессах в молочной железе. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 96–104. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-96-104.  
For citation: *Sergeeva N.S., Alentov I.I., Ortabaeva D.R., Marshutina N.V., Zakiryakhodzhaev A.D., Kaprin A.D.* Prostate-specific antigen and its molecular forms in blood serum of healthy women and women with breast disease. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 96–104. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-96-104.

### ПСА И ЕГО ИЗОФОРМЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

**Н.С. Сергеева<sup>1,2</sup>, И.И. Алентов<sup>1</sup>, Д.Р. Ортабаева<sup>1</sup>, Н.В. Маршутина<sup>1</sup>,  
А.Д. Зикиряходжаев<sup>1</sup>, А.Д. Каприн<sup>1</sup>**

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,  
г. Москва, Россия<sup>1</sup>  
Россия, г. Москва, 125284, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: [prognoz.06@mail.ru](mailto:prognoz.06@mail.ru)  
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>2</sup>  
Россия, г. Москва, 117997, ул. Островитянова, 1<sup>2</sup>

#### Аннотация

**Цель исследования** – представить современные данные об источниках простатического специфического антигена у женщин, а также о сывороточных уровнях этого маркера у женщин в норме, при доброкачественных и злокачественных заболеваниях молочной железы. **Материал и методы.** Выполнен поиск литературных источников, доступных в базах данных PubMed, Medline, Google Scholar. Было отобрано 50 публикаций, посвященных изучению непростатических источников ПСА, использованию данного антигена как серологического опухолеассоциированного маркера при доброкачественных заболеваниях молочной железы (ДЗМЖ) и раке молочной железы. **Результаты.** Изложены сведения о непростатических источниках и регуляции синтеза простатического специфического антигена (ПСА) у женщин, изменениях сывороточных концентраций этого маркера при различных гормональных нарушениях, у пациенток с доброкачественными заболеваниями и раком молочной железы (РМЖ). Рассмотрена значимость различных изоформ ПСА (общей – общПСА и свободной – свПСА) и их соотношения (свПСА/общПСА) для диагностики РМЖ, а также для оценки эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов РМЖ. **Заключение.** Оценка изоформ ПСА имеет перспективы для раннего выявления, прогноза эффективности лечения и выявления рецидивов РМЖ. Тем не менее делать окончательные выводы о месте ПСА в диагностике РМЖ преждевременно. Дальнейшие исследования в этой области помогут установить роль изоформ ПСА в диагностике и мониторинге больных РМЖ.

**Ключевые слова:** ПСА, рак молочной железы, доброкачественные заболевания молочной железы, серологические опухолеассоциированные маркеры, диагностика, мониторинг.

## PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN AND ITS MOLECULAR FORMS IN BLOOD SERUM OF HEALTHY WOMEN AND WOMEN WITH BREAST DISEASE

N.S. Sergeeva<sup>1,2</sup>, I.I. Alentov<sup>1</sup>, D.R. Ortabaeva<sup>1</sup>, N.V. Marshutina<sup>1</sup>,  
A.D. Zakiryakhodzhaev<sup>1</sup>, A.D. Kaprin<sup>1</sup>

P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology affiliated to National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia<sup>1</sup>

3, 2-nd Botkinsky Proezd, 125284-Moscow, Russia. E-mail: prognoz.06@mail.ru<sup>1</sup>

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia<sup>2</sup>

1, Ostrovyanova Street, 117997-Moscow, Russia<sup>2</sup>

### Abstract

**The purpose of the study** was to provide data on the sources of prostate-specific antigen (PSA) in women, as well as on serum PSA levels in healthy women and in women with benign and malignant breast cancer. **Material and Methods.** We analyzed 50 publications available from PubMed, Medline, Google Scholar concerning non-prostatic sources of PSA and its use as a serum tumor-associated marker for benign and malignant breast tumors. **Results.** In our study, we focus on the recent findings on non-prostatic sources and regulation of PSA synthesis in women as well as on changes in serum concentrations of this marker in patients with benign and malignant breast tumors. Various PSA isoforms (total PSA and free PSA) and free/total ratio for the detection of breast cancer and the assessment of treatment response and early detection of breast cancer recurrence were analyzed. **Conclusion.** The results obtained highlight the value of the assessment of PSA isoforms for early detection, prediction of therapy response and detection of breast cancer relapse. However, further studies are needed to identify the role of PSA isoforms in the diagnosis and monitoring of breast cancer patients.

**Key words:** PSA, breast cancer, benign breast tumors, serum tumor-associated markers, diagnosis, monitoring.

### Введение

Простатический специфический антиген является одним из наиболее изученных и широко используемых в клинической практике серологических опухолеассоциированных маркеров. Первые работы, результатом которых стало открытие этого белка, начались в 1960-х гг. XX в., первоначально в аспекте идентификации антигенов человеческой спермы, ассоциированных с мужским бесплодием [1, 2], а также поисков маркеров изнасилования для применения в судебной медицине [3]. Закрепившееся название белка – простатический специфический антиген (ПСА) – предложено в 1970 г. [4]. В дальнейшем ПСА был обнаружен в сыворотке крови (СК) больных раком предстательной железы (РПЖ) [5]. В 1987 г. было показано, что уровни ПСА в СК больных коррелируют со стадией рака простаты и пропорциональны объему опухолевых масс [6]. Эти работы положили начало многочисленным исследованиям клинической значимости данного протеина как опухолеассоциированного маркера РПЖ.

Простатический специфический антиген представляет собой гликопротеин из семейства калликреинов с молекулярной массой 34 кДа. Подобно другим представителям этого семейства, ПСА является протеолитическим ферментом с химо-

трипсиноподобной активностью. Его секреция происходит в железистом эпителии предстательной железы, далее он накапливается в семенных протоках, обеспечивая разжижение эякулята [7]. Первично ПСА синтезируется как препропептид, содержащий 261 аминокислоту. В процессе посттрансляционной модификации молекула укорачивается, зрелая форма ПСА содержит 237 аминокислотных остатков [8, 9]. В ткани простаты преобладающая доля ПСА (~98 %) находится в свободной форме (свПСА). При попадании в кровь до 90 % ферментативно активного ПСА необратимо инактивируется связыванием с  $\alpha$ -1-антихимотрипсином и небольшое количество – с  $\alpha$ -2-макроглобулином [10]. Оставшийся свободным ПСА в крови в относительно равных долях представлен несколькими формами, не способными связывать ингибиторы: доброкачественным ПСА (~28 %), проПСА (~39 %), а также «урезанными» формами проПСА: ([-2]проПСА ~6 %, [-4]проПСА ~10 %, [-5]проПСА ~17 %).

С момента описания ПСА в 1960-х гг. и появления первых коммерческих тест-систем для его определения в СК были выполнены десятки тысяч научных исследований, посвященных использованию этого антигена при РПЖ: в диагностике (в том числе ранней), мониторинге лечения и докли-

ническом выявлении рецидивов. В клинической практике нашли применение и изоформы этого антигена – свПСА, [-2]проПСА, а также алгоритм ИЗП (индекс здоровья простаты) на их основе.

В течение многих лет единственным источником ПСА в организме считалась предстательная железа, что даже нашло отражение в его названии. Однако сегодня описано много непростатических источников ПСА не только у мужчин, но и у женщин, одним из которых является молочная железа (МЖ), и начаты исследования возможности его использования в качестве биомаркера непростатических раков [11].

### **Непростатические источники и регуляция синтеза ПСА у женщин**

Впервые экспрессия ПСА у женщин была обнаружена в парауретральных железах (железах Скина), которые расположены у наружного отверстия мочеиспускательного канала и представляют собой гомолог предстательной железы [12]. ПСА-положительными оказались примерно две трети гистологических образцов парауретральных желез [13]. Показано также, что при крайне редко встречающихся злокачественных новообразованиях этого органа (0,003 % среди всех опухолей репродуктивного тракта у женщин) наблюдается повышение уровня ПСА в СК пациенток [14].

ПСА в ткани МЖ был впервые выявлен в 1993 г., первоначально при иммуноанализе цитозольного экстракта образцов рака молочной железы (РМЖ). Позднее этот антиген был обнаружен и в ткани здоровой МЖ, а также в молозиве и молоке. Установлено, что в молозиве около половины ПСА находится в комплексе с ингибиторами протеаз; в молоке до 75 % этого белка находится в свободной форме, однако доля связанного ПСА при лактации со временем возрастает [15, 16]. Предполагается, что экспрессия ПСА происходит в эпителии протоков МЖ, при этом активатором его синтеза служит изменение гормонального фона при беременности, лактации и приеме оральных контрацептивов [15, 17, 18]. Кроме того, экспрессия ПСА в МЖ находится в прямой зависимости от андрогенов. Активация промотора/энхансера гена KLK3 при андрогенной стимуляции была подтверждена *in vitro* на модели РМЖ [15].

Clements et al. [19] показали, что ПСА образуется и в эндометрии и может играть регуляторную роль в функционировании этого органа. ПСА был также обнаружен в амниотической жидкости при нормальной и осложнённой беременности, при этом его концентрация в СК у беременных женщин оказалась выше, чем у здоровых небеременных женщин [20, 21].

Одним из минорных источников ПСА является поджелудочная железа, главным образом ее экзокринная часть [22]. Отмечено, что уровни свПСА и общПСА могут возрастать при хроническом

и остром панкреатите, однако роль этого белка при данных патологических состояниях неясна [23]. Экспрессия ПСА в ткани яичников может наблюдаться как в норме, так и при ряде патологических состояний, включая избыток андрогенов и синдром поликистозных яичников [24, 25]. При помощи ПЦР в реальном времени, гибридизации *in situ* и иммуногистохимического анализа незначительная экспрессия ПСА была выявлена и в ряде других тканей: трахее, щитовидной железе, коже, слюнных железах, тонкой кишке, уретре, яичках, семенных пузырьках, эпидидимисе, почках, надпочечниках и головном мозге [22].

Таким образом, ПСА, помимо предстательной железы, был обнаружен в достаточно широком спектре тканей как у мужчин, так и у женщин. Это позволяет рассматривать его в качестве потенциального серологического маркера опухолей различной локализации. Тем не менее данная область применения ПСА остается сравнительно малоизученной и требует дальнейших исследований. Кроме того, в 2018 г. C.D. Figueroa et al. [26] опубликовали обзор о роли различных калликреинов (включая ПСА) в регуляции ряда физиологических и патологических процессов. Это возродило интерес к ПСА как к протеазе, регулирующей активность PAR-рецепторов (протеаза-активируемых рецепторов) в норме и при опухолях непростатической локализации в аспекте поиска новых мишеней для таргетной терапии [26].

### **ПСА в СК женщин без патологических процессов в молочной железе и при гормональных нарушениях**

Сывороточные концентрации ПСА у женщин примерно в 1000 раз меньше, чем у мужчин, и в среднем составляют 0,004 нг/мл. В качестве верхней границы нормы этого антигена у женщин предлагают принять значение 0,01 нг/мл [27]. У большинства здоровых женщин и пациенток с доброкачественными заболеваниями МЖ основная масса сывороточного ПСА представлена изоформой, связанной с ингибитором  $\alpha$ -антихимотрипсина, тогда как при злокачественных опухолях он преимущественно обнаруживается в СК в свободной форме [28].

Показано, что уровень ПСА в СК достигает максимума в период от середины до конца фолликулиновой фазы менструального цикла. При этом период между пиками ПСА и прогестерона составил приблизительно 10–12 дней, что указывает на возможную регуляцию экспрессии ПСА стероидными гормонами желтого тела [29]. Это предположение было подтверждено R. Nagai и A.A. Msalati [30], которые изучали корреляцию сывороточного ПСА с эстрадиолом и прогестероном. В исследование было включено 110 образцов СК и 10 образцов слюны здоровых женщин в возрасте 18–45 лет с нормальным менструальным циклом.

Для анализа применяли высокочувствительный тест PSA DSL-9700 с пределом обнаружения 0,001 нг/мл. ПСА был обнаружен в 38,2 % всех сывороточных образцов и 10 % образцов слюны, при этом наиболее высокие уровни протеина были отмечены во время фолликулярной фазы (между 4-м и 9-м днями цикла). Изменение сывороточных уровней ПСА соответствовало изменениям концентрации прогестерона и в то же время не имело никакой связи с уровнем эстрадиола [30]. Aksoy et al. [31] выполнили анализ уровней ПСА в СК и слюне 30 здоровых женщин (возраст 23–35 лет) во время менструального цикла. Концентрация протеина в СК и слюне на 9-й день (фолликулярная фаза) и 14-й день (середина цикла) была значительно выше, чем на 4-й день (начало фолликулярной фазы) и 21-й день (лютеиновая фаза). Сывороточные уровни ПСА положительно коррелировали с концентрациями ПСА слюны во все фазы менструального цикла, в то же время корреляции с уровнями прогестерона или эстрогенов отмечено не было [31]. Это нашло подтверждение в работе Mannello et al. [32]. Однако другие авторы не наблюдали значительных различий в уровнях ПСА на разных этапах менструального цикла, а также между женщинами с сохранной менструальной функцией и после менопаузы [33]. Таким образом, вопрос о регуляции синтеза ПСА эстрадиолом и прогестероном остается открытым.

Имеются работы, касающиеся взаимосвязи ПСА с гиперандрогенизмом у женщин и его клиническими проявлениями, в частности с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и гирсутизмом. Так, по данным ряда авторов, уровни ПСА в СК у женщин, страдающих СПКЯ, значительно повышены [33, 34]. Отмечена также умеренная корреляция между концентрациями данного маркера в моче и сывороточными уровнями другого маркера гиперандрогенизма – 3- $\alpha$ -андростендиола, а также сывороточным тестостероном [34]. В некоторых работах говорится о том, что при СПКЯ концентрации сывороточного и свободного ПСА увеличены как у женщин с сохранной овуляторной функцией, так и у женщин с ановуляторным менструальным циклом и коррелируют с гирсутизмом и другими проявлениями гиперандрогенизма [33, 34]. Таким образом, уровень общего ПСА, а также отношение общего ПСА к свободному ПСА при СПКЯ имеют диагностическую значимость, сравнимую с таковой при раке предстательной железы [35].

Помимо этого, распространенным проявлением гиперандрогенизма у женщин выступает гирсутизм, который наблюдается у 80 % пациенток с гиперпродукцией андрогенов [36]. У женщин с гирсутизмом уровни сывороточного ПСА значительно повышены [24], при этом у пациенток, принимавших в течение 6 мес антиандрогенную терапию, его концентрация заметно снижалась [36]. Другое исследование, направленное на поиски

возможных источников синтеза ПСА, показало, что надпочечники и яичники не способствуют повышенной экспрессии этого антигена у женщин, страдающих гирсутизмом [36]. В целом, ПСА в СК и моче женщин рассматривается как маркер андрогенной активности.

### **Уровни ПСА у женщин с доброкачественными заболеваниями МЖ**

Первые исследования, посвященные оценке ПСА при доброкачественных заболеваниях молочных желез, выполнены в 1990-х гг. [37–39]. Было установлено, что у 7 % пациенток с ДЗМЖ уровни ПСА в СК превышали 0,03 нг/мл, среди здоровых женщин подобное явление наблюдалось в 1,5 % случаев [38, 39]. При этом у женщин с фиброаденомами и кистами МЖ уровни циркулирующего в крови ПСА в отдельных случаях достигали значений, сравнимых с его сывороточными концентрациями у мужчин, что значимо выше, чем у женщин без патологии МЖ [38, 40, 41].

P. Dash et al. показали, что значения общПСА и свПСА у пациенток с доброкачественными и злокачественными новообразованиями МЖ существенно не различались, но были значительно выше, чем у здоровых женщин [42]. Чувствительность общПСА и свПСА среди больных ДЗМЖ составила 86 % и 28 %, при РМЖ – 70 и 38 % соответственно. При этом чувствительность соотношения свПСА/общПСА (>50 %) при доброкачественных заболеваниях оказалась невелика – 24 % против 94 % при РМЖ [43]. Таким образом, наиболее информативной сывороточной изоформой в диагностике ДЗМЖ оказался общПСА. С другой стороны, определение ПСА у женщин с ДЗМЖ не имеет диагностической ценности, поскольку по результатам их исследования уровни ПСА общ при ДЗМЖ и РМЖ практически не отличались от значений у здоровых женщин, а повышение уровней этого маркера при ДЗМЖ наблюдалось лишь у 7 % пациенток [44].

Таким образом, данные литературы, затрагивающие вопрос уровней фракций ПСА в СК у женщин с ДЗМЖ, ввиду своей противоречивости не позволяют прийти к единому заключению. Следует также отметить, что в вышеперечисленных исследованиях в группы ДЗМЖ включались лишь фиброаденомы и единичные кисты МЖ, в то время как случаи внутрипротоковых папиллом МЖ и фиброзно-кистозной мастопатии не рассматривались. Следовательно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

### **Применение общПСА и свПСА в диагностике РМЖ**

Выявление ПСА в гистологических образцах новообразований МЖ послужило толчком к исследованию этого маркера в СК больных РМЖ. Впервые оценка сывороточных концентраций

ПСА у таких пациенток была произведена в 1995 г. [45]. Доля больных с уровнями ПСА  $\geq 0,03$  нг/мл оказалась несколько выше при РМЖ в сравнении с контрольной группой – 11 против 4 %. Авторы также обнаружили, что большая часть сывороточного ПСА у больных РМЖ находится в свободной форме [45].

С разработкой новых высокочувствительных методик обнаружения сывороточных форм ПСА стала возможной более точная оценка уровней этого маркера у женщин с новообразованиями МЖ. M. Black et al. [41] продемонстрировали, что уровни общПСА и свПСА были существенно выше у больных РМЖ и с кистами МЖ по сравнению с контрольной группой. При этом доля обследуемых, имевших определяемые уровни общПСА ( $>0,001$  нг/мл), оказалась выше среди пациенток с кистами МЖ (75 %), чем при РМЖ (57 %). Чувствительность общПСА в данной работе составила 57 %, специфичность (против больных с кистами МЖ) – лишь 25 %. Для свПСА эти показатели были равны 20 и 96 % соответственно [41].

В исследовании F. Mashkoog et al. [46] сывороточные уровни как общПСА, так и свПСА оказались значительно выше в группе больных РМЖ, чем у доноров (1,373 vs 0,517 нг/мл и 0,882 vs 0,148 нг/мл соответственно). Увеличение концентраций ПСА у больных РМЖ относительно здоровых женщин было подтверждено в ряде других работ [43, 47]. С другой стороны, не было выявлено значимых различий в уровнях общПСА между группами больных РМЖ и здоровыми женщинами, значения маркера, превышавшие 0,03 нг/мл, отмечены у 1 % доноров и 5,6 % больных РМЖ [44].

В работе S. Das et al. [43] общПСА был выявлен у 86 % больных ДЗМЖ и лишь у 70 % больных РМЖ. У этих же групп пациенток свПСА был повышен в 28 и 38 % случаев соответственно. Таким образом, общПСА оказался сравнительно чувствительным (70 %), но низкоспецифичным маркером РМЖ (у доноров – 67 %, у больных ДЗМЖ – 25 %). Напротив, свПСА имел меньшую чувствительность (40%), но большую специфичность (у доноров – 90 %, у больных ДЗМЖ – 72 %) [43]. В качестве дискриминационных уровней для дифференциальной диагностики РМЖ предложено использовать значение 0,31 нг/мл для общПСА и 0,19 нг/мл для свПСА, что позволяет достичь показателей чувствительности и специфичности, близких к 100 % [28].

В 2018 г. A.J. Usoro et al. [48] опубликовали данные об отсутствии различий в уровнях общПСА у больных РМЖ (n=80) и здоровых женщин (n=50) сходных возрастных групп. В то же время значимые различия были установлены в уровнях свПСА. В целом же из 6 маркеров (общПСА, свПСА, РЭА, эстрадиол, пролактин и маммаглобин) наилучшими диагностическими характеристиками обладал маммаглобин [48].

В то же время L. Zhang et al. [49] в 2018 г. сообщили, что из трех маркеров (общПСА, РЭА и СА15-3) общПСА обладает наилучшей чувствительностью и специфичностью в дискриминации злокачественных и доброкачественных процессов в молочной железе. Авторы установили ассоциацию общПСА с менструальным статусом больных РМЖ и отсутствие таковой с молекулярными подтипами РМЖ (люминальный А, В, трипл-позитивный/негативный РМЖ) [49].

Сывороточные концентрации ПСА оказались выше среди больных с ранними стадиями РМЖ [43, 46]. Такая закономерность может быть обусловлена потерей способности к секреции гормонов опухолями на распространенных стадиях [43]. Уменьшение уровней общПСА также было отмечено при снижении степени дифференцировки опухоли: от 1,813 нг/мл при высокодифференцированном РМЖ до 1,070 нг/мл – при низкодифференцированном. Снижение свПСА оказалось не столь выраженным: от 1,149 нг/мл при высокодифференцированных опухолях до 1,002 нг/мл – при низкодифференцированных [47]. Более высокие уровни общПСА и свПСА были ассоциированы с молодым возрастом (менее 50 лет) и пременопаузальным статусом больных РМЖ [43, 46]. Вероятно, это связано с изменением гормонального статуса пациенток после наступления менопаузы [43]. С другой стороны, Romppanen et al. [44] отметили обратную корреляцию ПСА с возрастом у здоровых женщин, но не у больных РМЖ.

Отмечено, что значения ПСА при РМЖ положительно коррелировали с экспрессией на опухолевых клетках прогестероновых рецепторов. Корреляция выражена столь значительно, что авторы предложили заменить исследование прогестероновых рецепторов измерением сывороточных уровней ПСА как более дешевым и быстрым методом. В то же время наличие в опухоли эстрогеновых рецепторов оказалось не связанным с концентрациями ПСА, а экспрессия HER-2 neu имела обратную корреляцию с уровнями маркера [43].

Важным показателем, учитываемым многими авторами при оценке изоформ ПСА у больных РМЖ, является отношение свПСА/общПСА. В отличие от рака предстательной железы, при РМЖ наблюдается увеличение доли свПСА в СК. По данным ряда авторов, преобладание свПСА ( $> 50$  % от общПСА) может служить более чувствительным и специфичным диагностическим критерием РМЖ, чем оценка отдельных изоформ ПСА [41, 43, 46]. M. Black et al. [41] отметили, что преобладание свПСА среди больных РМЖ наблюдалось в 5 раз чаще, чем у здоровых женщин и пациенток с ДЗМЖ. В более поздней работе показано, что соотношение свПСА/общПСА  $>50$  % имело место у 83,6 % больных РМЖ против 0 % в контрольной группе и не зависело от стадии опухолевого процесса [46]. По данным S. Das et al., свПСА пре-

обладал в СК 94 % больных РМЖ и лишь у 26 % пациенток с ДЗМЖ. При этом данный показатель имел как высокую чувствительность (94,8 %), так и специфичность (97 % против доноров, 96 % против больных с ДЗМЖ) [43]. Результаты представленных работ свидетельствуют о селективной секреции свПСА в СК клетками РМЖ. Это может быть обусловлено активным синтезом опухолевыми клетками эндопептидаз, которые осуществляют посттрансляционную модификацию ПСА, в результате чего предотвращается формирование его комплекса с антихимотрипсином и доля свПСА в СК возрастает [41, 50].

В 2018 г. Н. Li et al. [51] опубликовали результаты метаанализа 10 публикаций, касающихся ПСА и РМЖ. В анализ вошли данные, касающиеся 770 случаев РМЖ и 799 доноров. Чувствительность общПСА составила 71,8 %, специфичность 52,8 %, а свПСА – 78,3 % и 67,9 % соответственно. Авторы сделали заключение о том, что ПСА является полезным маркером РМЖ и дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований в молочной железе.

Роль синтеза ПСА в ткани РМЖ остается до конца неясной. Предполагается, что этот антиген участвует в деградации белков экстрацеллюлярного матрикса (фибронектина и ламинина), провоцируя отслаивание опухолевых клеток и облегчая таким образом, инвазию и метастазирование [52]. ПСА способен также расщеплять IGFBR-3 – белок, связывающий инсулиноподобные факторы роста (IGF) и обладающий самостоятельной антипролиферативной и апоптотической активностью в клетках РМЖ [53, 54]. Вследствие этого происходит возрастание в СК уровней IGF, являющихся стимуляторами опухолевого роста [53].

Таким образом, возрастание сывороточных концентраций общПСА и свПСА у больных РМЖ было продемонстрировано в многочисленных работах. В то же время каждая из изоформ ПСА как диагностический маркер РМЖ имеет ряд недостатков. Так, общПСА характеризуется низкой специфичностью, повышаясь при ДЗМЖ, в то время как свПСА обладает недостаточной чувствительностью. Кроме того, концентрации обеих изоформ имеют тенденцию к снижению у постменопаузальных пациенток и при распространенных стадиях РМЖ. В то же время значительный интерес представляет оценка соотношения свПСА/общПСА, диагностическая значимость которого изучена недостаточно. По данным ряда исследований [41, 43, 46], преобладание свПСА в СК (> 50 % общПСА) способно служить эффективным диагностическим критерием РМЖ с чувствительностью и специфичностью, превышающими 90 %, однако для подтверждения этих данных необходимы дальнейшие исследования.

Совершенно иное обоснование целесообразности исследования ПСА при РМЖ обсуждают

в своей публикации 2019 г. Т. Hanamura et al [55]. Авторы полагают, что одной из причин развития нечувствительности ER<sup>+</sup> РМЖ к антиэстрогеновой терапии является переключение опухолевых клеток с ER-зависимости на AR (андрогеновый рецептор)-зависимость. А поскольку экспрессия ПСА в определенной степени зависит от андроген-ассоциированных генов, то ПСА можно будет использовать в качестве маркера для отбора больных РМЖ на антиандрогенную терапию [55].

### **ПСА в оценке эффективности лечения и выявления рецидивов рака молочной железы**

Данные литературы свидетельствуют о том, что хирургическое вмешательство при РМЖ приводит к значимому снижению сывороточных уровней ПСА [42, 43, 46, 56]. Это представляется закономерным, поскольку с удалением опухоли устраняется основной источник этого антигена у больных РМЖ. В исследовании С. Mashkoor et al. [46] среднее значение общПСА после операции уменьшилось с 1,373 нг/мл до 0,685 нг/мл, а свПСА – с 0,882 нг/мл до 0,177 нг/мл. При этом послеоперационные уровни обеих изоформ все-таки оставались несколько выше, чем у женщин-доноров: общПСА – 0,685 против 0,517 нг/мл, свПСА – 0,177 против 0,148 нг/мл [46]. S. Das et al. [43] отметили значительное снижение ПСА (в среднем более чем на 90 % от исходного уровня) у 78 % больных РМЖ, перенесших хирургическое вмешательство; умеренное снижение (на 50–90 %) – в 12 %, менее чем 50 % – в 7 % случаев. Однако в работе других авторов у больных РМЖ через полгода после лечения отмечено снижение лишь свПСА (0,23 нг/мл против 0,30 нг/мл на старте лечения,  $p < 0,001$ ), в то время как общПСА даже несколько возрос (0,88 нг/мл против 0,77 нг/мл на старте лечения,  $p < 0,001$ ) [28]. Но такие публикации являются единичными.

Снижение концентраций ПСА в СК больных РМЖ после операции достигается главным образом за счет свободного компонента [42, 46]. По данным F. Mashkoor et al. [46], медиана общПСА уменьшилась на 34,6 %, свПСА – на 82,4 %. При этом соотношение свПСА/общПСА на старте лечения было равно 59,4 %, после операции – 23,7 %. Это подтверждает гипотезу о посттрансляционной модификации ПСА в ткани РМЖ и как следствие снижении его способности связываться с белками плазмы.

Количество исследований, посвященных возможной прогностической роли ПСА при РМЖ, невелико. В одной из таких работ отмечено, что в тех случаях, когда после операции не наблюдалось снижения сывороточных уровней ПСА, при гистологическом исследовании операционного материала были выявлены положительные края резекции [43]. В связи с этим авторы предложили использовать ПСА в качестве индикатора радикаль-

ности хирургического вмешательства. Согласно результатам другого исследования, обнаружение ПСА в цитозоле опухолевых клеток было ассоциировано с хорошим прогнозом (по безрецидивной выживаемости), однако эти данные оказались справедливы лишь для опухолей, негативных по рецепторам стероидных гормонов [56]. При этом связь ПСА с общей выживаемостью этих пациентов оказалась статистически недостоверной. ПСА-положительные опухоли несколько лучше отвечали на адъювантную химиотерапию, однако эти различия также не достигали статистически значимого уровня ( $p=0,09$ ) [56].

Представленные результаты нуждаются в подтверждении, обосновывая, таким образом, необходимость дополнительных исследований ПСА для оценки эффективности оперативного и адъювантного лечения, а также для прогноза течения опухолевого процесса.

### Заключение

Простатический специфический антиген является одним из наиболее изученных и широко используемых в клинико-лабораторной практике

опухолеассоциированных маркеров. Главной областью его применения остается дифференциальная диагностика и мониторинг больных раком предстательной железы. Вместе с тем экспрессия этого антигена в ткани МЖ была продемонстрирована еще в 1990-х гг., и с тех пор ведутся работы, посвященные его возможному использованию при опухолях данной локализации. Опубликованные к настоящему времени данные указывают на перспективы применения общПСА и свПСА, а также их соотношения для раннего выявления, прогноза эффективности лечения и выявления рецидивов РМЖ, однако делать окончательные выводы о месте ПСА в диагностике РМЖ преждевременно. Принципиальные различия в полученных результатах в разных публикациях могут быть обусловлены несколькими причинами, наиболее важной из которых является использование разных тест-систем для оценки ПСА – с разной диагностической чувствительностью и с антителами к разным эпитопам ПСА. Дальнейшие исследования в этой области помогут установить роль изоформ ПСА в диагностике и мониторинге больных РМЖ, в том числе при разных видах таргетной терапии.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Li T.S., Behrman S.J. The sperm- and seminal plasma-specific antigens of human semen. *Fertil Steril.* 1970 Jul; 21(7): 565–73. doi: 10.1016/s0015-0282(16)37627-0.
- Shulman S., Bronson P. Immunochemical studies on human seminal plasma. II. The major antigens and their fractionation. *J Reprod Fertil.* 1969 Apr; 18(3): 481–91. doi: 10.1530/jrf.0.0180481.
- Hara M., Koyanagi Y., Inoue T., Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of “-seminoprotein”, an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII. *Nihon Hoigaku Zasshi.* 1971 Jul; 25(4): 322–4.
- Ablin R.J., Bronson P., Soanes W.A., Witebsky E. Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol.* 1970; 104(6): 1329–39.
- Papsidero L.D., Wang M.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P., Chu T.M. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.* 1980 Jul; 40(7): 2428–32.
- Stamey T.A., Yang N., Hay A.R., McNeal J.E., Freiha F.S., Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987 Oct 8; 317(15): 909–16. doi: 10.1056/NEJM198710083171501.
- Lilja H., Oldbring J., Rannevik G., Laurell C.B. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest.* 1987 Aug; 80(2): 281–5. doi: 10.1172/JCI113070.
- Kumar A., Mikolajczyk S.D., Goel A.S., Millar L.S., Saedi M.S. Expression of pro form of prostate-specific antigen by mammalian cells and its conversion to mature, active form by human kallikrein 2. *Cancer Res.* 1997; 57(15): 3111–4.
- Mikolajczyk S.D., Rittenhouse H.G. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med.* 2003 Jun; 52(2): 86–91.
- Mikolajczyk S.D., Marks L.S., Partin A.W., Rittenhouse H.G. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology.* 2002 Jun; 59(6): 797–802. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01605-3.
- Pérez-Ibave D.C., Burciaga-Flores C.H., Elizondo-Riojas M.Á. Prostate-specific antigen (PSA) as a possible biomarker in non-prostatic cancer: A review. *Cancer Epidemiol.* 2018; 54: 48–55. doi: 10.1016/j.canep.2018.03.009.
- Gittes R.F., Nakamura R.M. Female urethral syndrome. A female prostatitis? *West J Med.* 1996 May; 164(5): 435–8.
- Wernert N., Albrecht M., Sesterhenn I., Goebbels R., Bonkhoff H., Seitz G., Inniger R., Remberger K. The ‘female prostate’: location, morphology, immunohistochemical characteristics and significance. *Eur Urol.* 1992; 22(1): 64–9. doi: 10.1159/000474724.
- Dodson M.K., Cliby W.A., Keeney G.L., Peterson M.F., Podratz K.C. Skene’s gland adenocarcinoma with increased serum level of prostate-specific antigen. *Gynecol Oncol.* 1994 Nov; 55(2): 304–7. doi: 10.1006/gyno.1994.1294.
- Mannello F., Gazzanelli G. Prostate-specific antigen (PSA/hK3): a further player in the field of breast cancer diagnostics? *Breast Cancer Res.* 2001; 3(4): 238–43.
- Yu H., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem.* 1995 Jan; 41(1): 54–8.
- Yu H., Diamandis E.P., Levesque M., Gai M., Ragna R., Ponzone R., Sismondi P., Monne M., Croce C.M. Prostate specific antigen in breast cancer, benign breast disease and normal breast tissue. *Breast Cancer Res Treat.* 1996; 40(2): 171–8. doi: 10.1007/bf01806212.
- Mannello F., Sebastiani M., Amati S., Gazzanelli G. Prostate-specific antigen expression in a case of intracystic carcinoma of the breast: characterization of immunoreactive protein and literature surveys. *Clin Chem.* 1997 Aug; 43(8 Pt1): 1448–54.
- Clements J., Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Jun; 78(6): 1536–9. doi: 10.1210/jcem.78.6.7515392.
- Melegos D.N., Yu H., Allen L.C., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen in amniotic fluid of normal and abnormal pregnancies. *Clin Biochem.* 1996 Dec; 29(6): 555–62. doi: 10.1016/s0009-9120(96)00093-8.
- Yu H., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen immunoreactivity in amniotic fluid. *Clin Chem.* 1995 Feb; 41(2): 204–10.
- Olsson A.Y., Bjartell A., Lilja H., Lundwall A. Expression of prostate-specific antigen (PSA) and human glandular kallikrein 2 (hK2) in ileum and other extraprostatic tissues. *Int J Cancer.* 2005 Jan 10; 113(2): 290–7. doi: 10.1002/ijc.20605.
- Pezilli R., Bertaccini A., Billi P., Zanarini L., Miglio F., Martorana G. Serum prostate-specific antigen in pancreatic disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999 Oct; 31(7): 580–3.
- Smith M.R., Biggar S., Hussain M. Prostate-specific antigen messenger RNA is expressed in non-prostate cells: implications for detection of micrometastases. *Cancer Res.* 1995 Jun 15; 55(12): 2640–4.
- Melegos D.N., Yu H., Ashok M., Wang C., Stanczyk F., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen in female serum, a potential new marker of androgen excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Mar; 82(3): 777–80. doi: 10.1210/jcem.82.3.3792.
- Figueroa C.D., Molina L., Bhoola K.D., Ehrenfeld P. Overview of tissue kallikrein and kallikrein-related peptidases in breast cancer. *Biol Chem.* 2018 Sep 25; 399(9): 937–957. doi: 10.1515/hsz-2018-0111.
- Chan D.W., Booth A.R., Diamandis E.P. Tietz text book of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th rev. St. Louis, USA: Elsevier Saunders, 2006. 2412 p.

28. Razavi S.H., Ghajarzadeh M., Abdollahi A., Shoar S., Omranipour R. Is Serum Prostate-specific Antigen a Diagnostic Marker for Benign and Malignant Breast Tumors in Women? *Int J Prev Med.* 2015 Feb 20; 6: 15. doi: 10.4103/2008-7802.151824.
29. Zarghami N., Grass L., Sauter E.R., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen in serum during the menstrual cycle. *Clin Chem.* 1997 Oct; 43(10): 1862–7.
30. Nagar R., Msalati A.A. Changes in Serum PSA During Normal Menstrual Cycle. *Indian J Clin Biochem.* 2013 Jan; 28(1): 84–9. doi: 10.1007/s12291-012-0263-2.
31. Aksoy H., Akçay F., Umudum Z., Yildirim A.K., Memisogullari R. Changes of PSA concentrations in serum and saliva of healthy women during the menstrual cycle. *Ann Clin Lab Sci.* 2002 Winter; 32(1): 31–6.
32. Mannello F., Bianchi G., Gazzanelli G. Immunoreactivity of prostate-specific antigen in plasma and saliva of healthy women. *Clin Chem.* 1996 Jul; 42(7): 1110–1.
33. Burelli A., Cionini R., Rinaldi E., Benelli E., Fiore E., Canale D., Bencivelli W., Nencetti C., Pinchera A., Pucci E. Serum PSA levels are not affected by the menstrual cycle or the menopause, but are increased in subjects with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006 Apr; 29(4): 308–12. doi: 10.1007/BF03344101.
34. Musrap N., Diamandis E.P. Prostate-Specific Antigen as a Marker of Hyperandrogenism in Women and Its Implications for Antidoping. *Clin Chem.* 2016 Aug; 62(8): 1066–74. doi: 10.1373/clinchem.2016.256198.
35. Bili E., Dampala K., Iakovou I., Tzolakidis D., Giannakou A., Tarlatzis B.C. The combination of ovarian volume and outline has better diagnostic accuracy than prostate-specific antigen (PSA) concentrations in women with polycystic ovarian syndrome (PCOs). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Aug; 179: 32–5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.006.
36. Negri C., Tosi F., Dorizzi R., Fortunato A., Spiazzi G.G., Muggeo M., Castello R., Moghetti P. Antiandrogen drugs lower serum prostate-specific antigen (PSA) levels in hirsute subjects: evidence that serum PSA is a marker of androgen action in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan; 85(1): 81–4. doi: 10.1210/jcem.85.1.6230.
37. Yu H., Diamandis E.P., Sutherland D.J. Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem.* 1994 Apr; 27(2): 75–9. doi: 10.1016/0009-9120(94)90015-9.
38. Borchert G.H., Melegos D.N., Tomlinson G., Giai M., Roagna R., Ponzzone R., Sgro L., Diamandis E.P. Molecular forms of prostate-specific antigen in the serum of women with benign and malignant breast diseases. *Br J Cancer.* 1997; 76(8): 1087–94. doi: 10.1038/bjc.1997.512.
39. Borchert G., Giai M., Diamandis E.P. Elevated levels of prostate specific antigen in serum of women with fibroadenomas and breast cysts. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 587–8. doi: 10.1093/jnci/89.8.587.
40. Radowicki S., Kunicki M., Bandurska-Stankiewicz E. Prostate-specific antigen in the serum of women with benign breast disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 138(2): 212–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.05.023.
41. Black M.H., Giai M., Ponzzone R., Sismondi P., Yu H., Diamandis E.P. Serum total and free prostate-specific antigen for breast cancer diagnosis in women. *Clin Cancer Res.* 2000 Feb; 6(2): 467–73.
42. Dash P., Pati S., Mangaraj M., Sahu P.K., Mohapatra P.C. Serum total PSA and free PSA in breast tumors. *Indian J Clin Biochem.* 2011 Apr; 26(2): 182–6. doi: 10.1007/s12291-011-0115-5.
43. Das S., Paul R., De U., Mukhopadhyay M. The lady with raised prostate specific antigen: do we need to worry? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12(8): 2051–3.
44. Romppanen J., Kesikuru R., Kataja V., Eskelinen M., Kosma V.M., Savolainen K., Uusitupa M., Mononen I. Measurement of prostate-specific antigen in detection of benign or malignant breast disease in women. *Br J Cancer.* 1999 Mar; 79(9–10): 1583–7. doi: 10.1038/sj.bjc.6690252.
45. Giai M., Yu H., Roagna R., Ponzzone R., Katsaros D., Levesque M.A., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen in serum of women with breast cancer. *Br J Cancer.* 1995 Sep; 72(3): 728–31. doi: 10.1038/bjc.1995.401.
46. Mashkoor F.C., Al-Asadi J.N., Al-Naama L.M. Serum level of prostate-specific antigen (PSA) in women with breast cancer. *Cancer Epidemiol.* 2013 Oct; 37(5): 613–8. doi: 10.1016/j.canep.2013.06.009.
47. Jahir E.T., Devi R., Borthakur B.B. Study of Serum Total PSA and Free PSA as an Oncological Marker in Breast Tumour. *J Clin Diagn Res.* 2017 Mar; 11(3): BC13BC16. doi: 10.7860/JCDR/2017/22111.9543.
48. Usoro A.J., Udoh A.E., Usoro C.A.O., Etuk E.B., Obot A.S. Evaluation of serum levels of mammaglobin, carcinoembryonic antigen, prolactin, estradiol and free prostate specific antigen as biomarkers of breast cancer. *J Global Oncol.* 2018; 4(2): 34. doi: 10.1200/jgo.18.14300.
49. Zhang L., Yu X., Zhou L., Yang Y., Liu S. Diagnostic value of total prostate specific antigen (TPSA) in women with breast cancer in the molecular subtyping era. *J BUON.* 2018 Sep-Oct; 23(5): 1316–1324.
50. Melegos D.N., Diamandis E.P. Diagnostic value of molecular forms of prostate-specific antigen for female breast cancer. *Clin Biochem.* 1996 Jun; 29(3): 193–200. doi: 10.1016/0009-9120(96)00014-e.
51. Li H.F., Xie Q., Nie Q.W., Ye X. Prostate specific antigen as a biomarker for breast cancer: a meta-analysis study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Jul; 22(13): 4188–4195. doi: 10.26355/eurrev\_201807\_15412.
52. Webber M.M., Waghray A., Bello D. Prostate-specific antigen, a serine protease, facilitates human prostate cancer cell invasion. *Clin Cancer Res.* 1995 Oct; 1(10): 1089–94.
53. Cohen P., Peehl D.M., Graves H.C., Rosenfeld R.G. Biological effects of prostate specific antigen as an insulin-like growth factor binding protein-3 protease. *J Endocrinol.* 1994 Sep; 142(3): 407–15. doi: 10.1677/joe.0.1420407.
54. Gill Z.P., Perks C.M., Newcomb P.V., Holly J.M. Insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP-3) predisposes breast cancer cells to programmed cell death in a non-IGF-dependent manner. *J Biol Chem.* 1997 Oct 10; 272(41): 25602–7. doi: 10.1074/jbc.272.41.25602.
55. Hanamura T., Ohno K., Houkibara S., Murasawa H., Nakamura T., Watanabe H., Kaizuka M., Sawano S., Koyama H., Ito K. Clinical significance of serum PSA in breast cancer patients. *Cancer Research.* 2019 Feb; 79(4): 1–23. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P4-01-23.
56. Yu H., Giai M., Diamandis E.P., Katsaros D., Sutherland D.J., Levesque M.A., Roagna R., Ponzzone R., Sismondi P. Prostate-specific antigen is a new favorable prognostic indicator for women with breast cancer. *Cancer Res.* 1995 May 15; 55(10): 2104–10.

Поступила/Received 13.02.19  
Принята в печать/Accepted 19.04.19

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Наталья Сергеевна Сергеева**, доктор биологических наук, профессор, заведующая отделением прогноза эффективности консервативного лечения, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; профессор кафедры биологии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1805-8141. Author ID (Scopus): 7102748586. ORCID: 0000-0001-7406-9973.

**Игорь Игоревич Алентов**, кандидат биологических наук, научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: prognos.06@mail.ru. SPIN-код: 9992-7676. ORCID: 0000-0002-5920-5823.

**Дзерасса Радионовна Ортабаева**, хирург, врач-онколог общеклинического отдела, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ResearcherID (WOS): Y-6369-2018.

**Нина Викторовна Маршуткина**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8366-9485. ORCID: 0000-0003-2997-4936.

**Закиряходжаев Азизжон Дилшодович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики РУДН, руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8421-0364. AuthorID (РИНЦ): 701248. ORCID: 0000-0001-7141-2502.

**Каприн Андрей Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

#### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

### ABOUT THE AUTHORS

**Natalia S. Sergeeva**, Professor, Head of the Department of Therapy Response Prediction, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of Federal Medical Research Radiology Center; Biology Department, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 7102748586. ORCID: 0000-0001-7406-9973.

**Igor I. Alentov**, PhD, Researcher, Department of Therapy Response Prediction, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of Federal Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5920-5823. E-mail: prognoz.01@mail.ru.

**Dzerassa R. Ortabaeva**, MD, surgeon, oncologist, General Clinic Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of Federal Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): Y-6369-2018.

**Nina V. Marshutina**, PhD, Senior Researcher, Department of Therapy Response Prediction, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of Federal Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-2997-4936.

**Azizzhon D. Zikiryahodzhaev**, MD, Professor, Head of Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of Federal Medical Research Radiology Center; Department of Oncology and Radiology of RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7141-2502.

**Andrey D. Kaprin**, MD, Professor, Head P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of Federal Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

#### **Funding**

*This study required no funding.*

#### **Conflict of interest**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*