

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-53-63
УДК: 616.24-006.6



Для цитирования: *Сергеева Н.С., Кармакова Т.А., Шуманская Д.В., Алентов И.И., Маршутина Н.В., Пикин О.В., Каприн А.Д.* Переоценка значимости серологических опухоль-ассоциированных маркеров аденокарциномы легкого с учетом HE-4. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 53–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-53-63
For citation: *Sergeeva N.S., Karmakova T.A., Shumanskaya D.V., Alentov I.I., Marshutina N.V., Pikin O.V., Kaprin A.D.* Revision of the significance of serological tumor-associated markers for lung adenocarcinoma taking into account HE-4. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 53–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-53-63

ПЕРЕОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ МАРКЕРОВ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО С УЧЕТОМ HE-4

Н.С. Сергеева¹, Т.А. Кармакова¹, Д.В. Шуманская¹, И.И. Алентов¹,
Н.В. Маршутина¹, О.В. Пикин¹, А.Д. Каприн^{1,2,3}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

³АОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Аннотация

Белок эпидидимиса человека 4 (HE-4), традиционно использующийся вместе с CA125 как сывороточный опухоль-ассоциированный маркер (ОМ) рака яичника, рассматривается сегодня как перспективный диагностический биомаркер при раке легкого. **Цель исследования** – сравнение диагностических характеристик HE-4 и традиционных ОМ у больных аденокарциномой легкого. **Материал и методы.** В сыворотке крови 77 больных с морфологически подтвержденной аденокарциномой легкого и 34 больных с незлокачественными заболеваниями легкого (НЗЛ) исследовано содержание HE-4, РЭА, Cyfra 21–1, CA125, CA15–3, SCCA и ProGRP на автоматическом анализаторе CL-1200i («Mindray», Китай). В качестве дискриминационных уровней (ДУ) использовали референсные значения маркеров (верхняя граница 95 % доверительного интервала у здоровых доноров), предоставленные производителем тест-систем. Для HE-4 использовали ДУ, зависящие от возраста. **Результаты.** В общей группе больных аденокарциномой легкого медианы уровней HE-4, РЭА, Cyfra 21–1, CA125 и CA15–3 в сыворотке крови достоверно превосходили соответствующие значения в группе больных НЗЛ, но только для HE-4 медиана превышала ДУ. Наибольшая доля случаев со значениями маркеров выше ДУ при аденокарциноме легкого наблюдалась для HE-4 (61,0 %), Cyfra 21–1 (41,6 %) и РЭА (36,4 %). Для HE-4, РЭА, Cyfra 21–1 и CA125 установлена достоверная зависимость от стадии заболевания: возрастание уровней маркеров с увеличением местной распространенности опухоли и вовлечение лимфатических узлов. Случаи повышения хотя бы одного маркера из пары HE-4 + РЭА при аденокарциноме легкого составили 71,4 %, в паре HE-4 + Cyfra 21–1 – 66,2 %, в паре РЭА и Cyfra 21–1 – 57,1 %, а в сочетании HE-4 + РЭА + Cyfra 21–1 – 75,3 % (при I стадии – 50,0 %; при II стадии – 72,7 %; при III стадии – 88,5 %; при IV стадии – 100 %). Большинство маркер-негативных случаев, в которых ни один из исследованных ОМ не был повышен, относились к I стадии (13/17, 76,5 %), 3 случая – ко II стадии (17,6 %), 1 случай – к III стадии опухолевого процесса; ни одного маркер-негативного случая не выявлено при IV стадии. **Заключение.** HE-4 обладает лучшими диагностическими характеристиками в панели из 7 исследованных ОМ. Оценка уровней трех ОМ (HE-4, РЭА и Cyfra 21–1) на старте лечения у больных аденокарциномой легкого позволяет выбрать маркеры для последующего мониторинга у большинства больных II–IV стадий и примерно у половины больных с I стадией заболевания.

Ключевые слова: рак легкого, аденокарцинома, белок эпидидимиса человека 4, HE-4, сывороточные маркеры.

REVISION OF THE SIGNIFICANCE OF SEROLOGICAL TUMOR-ASSOCIATED MARKERS FOR LUNG ADENOCARCINOMA TAKING INTO ACCOUNT HE-4

N.S. Sergeeva¹, T.A. Karmakova¹, D.V. Shumanskaya¹, I.I. Alentov¹,
N.V. Marshutina¹, O.V. Pikin¹, A.D. Kaprin^{1,2,3}

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia

3, 2nd Botkinsky Passage, Moscow, 125284, Russia

²National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia

6, Miklouho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Human epididymis protein 4 (HE-4), traditionally used together with CA125 as a serum tumor-associated marker (TAM) of ovarian cancer, is now considered a promising diagnostic biomarker for lung cancer. **The aim of the study** was to compare the diagnostic characteristics of HE-4 and traditional OM in lung adenocarcinoma patients. **Material and Methods.** The serum levels of HE-4, CEA, SCCA, Cyfra 21–1, ProGRP, CA125 and CA 15–3 were analyzed in the serum of 77 patients with morphologically confirmed lung adenocarcinoma and 34 patients with non-malignant lung diseases (NLD) using a CL-1200i automatic analyzer (Mindray, China). The reference values of the markers (upper limit of 95 % confidence interval in healthy donors) were provided by manufacturer. Age-dependent cutoffs were used for HE-4. **Results.** In the general group of lung adenocarcinoma patients, the medians of HE-4, CEA, Cyfra 21–1, CA125, and CA15–3 levels significantly exceeded the corresponding values in the NLD group, but only for HE-4 the median did exceed the cutoff. The highest proportion of cases exceeding the cutoffs in the lung adenocarcinoma patients was observed for HE-4 (61.0 %), Cyfra 21–1 (41.6 %), and CEA (36.4 %). HE-4, CEA, Cyfra 21–1 and CA125 medians depended on the disease stage and increased with the raise of the local tumor spread and the extent of lymph node involvement. The incidence of elevated levels of at least one marker from the HE-4 + CEA pair in lung adenocarcinoma was 71.4 %, in the HE-4 + Cyfra 21–1 pair – 66.2 %, in the CEA and Cyfra 21–1 pair – 57.1 %, and in the HE-4 + CEA + Cyfra 21–1 combination – 75.3 % (at stage I – 50.0 %; at stage II – 72.7 %; at stage III – 88.5 %; at stage IV – 100 %). The majority of marker-negative cases, in which none of the studied TAMs was elevated, belonged to stage I of the disease (13/17, 76.5 %), three cases to stage II (17.6 %), one case to stage III; not a single marker-negative case was detected at stage IV. **Conclusion.** HE-4 has the best diagnostic characteristics in the panel of seven studied TAMs. Assessment of the levels of three TAMs, namely HE-4, CEA and Cyfra 21–1, at the start of treatment in lung adenocarcinoma patients allows for the selection of markers for subsequent monitoring in most patients with stages II–IV and in approximately half of those with stage I.

Key words: lung cancer, adenocarcinoma, human epididymal protein 4, HE-4, serum markers.

Введение

Серологические опухоль-ассоциированные маркеры (ОМ) с успехом используются в онкогинекологии и онкоурологии для уточняющей диагностики, мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов. В то же время при опухолях других локализаций с этими целями они применяются значительно реже, например при новообразованиях органов желудочно-кишечного тракта, раке молочной железы, и существенно реже – при раке легкого.

Рак легкого в структуре онкологической заболеваемости в России занимает третье место (2-е – у мужчин и 10-е – у женщин). Причем доля III–IV стадий опухолевого процесса среди впервые выявленных случаев достигает 70 % [1, 2]. С целями дифференциальной диагностики и оценки

эффективности лечения при опухолях легкого в клинических исследованиях в настоящее время рекомендуется определять следующие маркеры: для немелкоклеточных вариантов рака легкого – раково-эмбриональный антиген (РЭА), фрагмент цитокератина 19 (Cyfra 21–1), антиген плоскоклеточной карциномы (SCCA), гликопротеин CA125; для мелкоклеточного рака легкого – прогастрин-рилизинг пептид (ProGRP) и нейронспецифическую енолазу (NSE) [3–5]. В последнее десятилетие этот набор расширился за счет белка эпидидимиса человека 4 (human epididymis protein 4, HE-4), который традиционно используется вместе с CA125 для уточняющей диагностики и мониторинга при раке яичников [6]. В ряде работ при раке легкого исследованы ансамбли ОМ, включающие HE-4, для выбора наиболее удачной диагностической ком-

бинации [7–12]. Оценка клинической значимости HE-4 в этих исследованиях неоднозначна и зачастую противоречива. Это связано в основном с различными способами формирования обследуемых групп пациентов и существенно различающимися дискриминационными уровнями (ДУ) для HE-4, использованными при анализе [13, 14].

Цель работы – сравнительное исследование диагностических характеристик HE-4 и традиционных ОМ у больных с однородными по гистологическому типу опухолями – аденокарциномой легкого.

Материал и методы

Исследование выполнено в группе пациентов, проходивших обследование и лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена в 2024–2025 гг. Диагноз установлен по результатам стандартных клинических и инструментальных методов, включая ПЭТ/КТ и МРТ головного мозга. Стадирование осуществлялось по системе TNM (8-е издание). В исследование включали больных в возрасте старше 18 лет, с морфологически подтвержденной аденокарциномой легкого (по данным гистологического исследования операционного материала или диагностической биопсии). Исключали больных с первично-множественными синхронными злокачественными новообразованиями.

Всего критериям включения соответствовали 77 пациентов. У 72 больных диагностирован первич-

ный рак легкого, у 5 – первично-множественный метастатический рак легкого (первая злокачественная опухоль – рак почки, предстательной железы, мочевого пузыря, яичка или яичника). Все пациенты с метастатическим раком легкого закончили лечение более 5 лет назад и по первой опухоли находились в ремиссии. Это позволило не исключать их из исследования. Мужчины и женщины в обследованной группе составили 55,8 и 44,2 % соответственно. Средний возраст – $64,0 \pm 9,4$ года (40–87 лет). Распределение больных по стадиям опухолевого процесса представлено в табл. 1.

Группой сравнения послужили 34 пациента (18 женщин и 16 мужчин) с воспалительными легочными заболеваниями, узловыми или кистозными образованиями в легких, оперированные по подозрению на рак легких, у которых при морфологическом исследовании удаленных тканей не обнаружено злокачественной опухоли (табл. 2). Средний возраст больных составил $53,9 \pm 2,8$ года (25–87 лет).

Таблица 2/Table 2

Характеристика больных с незлокачественными заболеваниями легких в группе сравнения Characteristics of patients with non-malignant lung diseases in the comparison group

Диагноз/Diagnosis	Кол-во случаев/ Number of cases
Гранулематозное воспаление/ Granulomatous lung disease	5
Туберкулез/Tuberculosis	4
Пневмония/Pneumonia	3
Саркоидоз/Sarcoidosis	3
Гамартома/Hamartoma	3
Воспалительная миофибробластическая опухоль/ Inflammatory myofibroblastic tumor	2
Очаг некроза/Focal necrosis	1
Многокамерная булла/ Multiple pulmonary bullae	1
Организирующийся инфаркт легких/ Organizing pulmonary infarction	1
Аденома из слизистых желез бронхов/ Adenoma of the mucous glands of the bronchi	1
Склерозирующая пневмоцитомы/ Pulmonary sclerosing pneumocytoma	1
Шваннома/Schwann cell tumor	1
Тератома средостения/ Mediastinal teratoma	1
Бронхогенная киста/Bronchogenic cyst	1
Хронический абсцесс/Chronic abscess	1
Бронхоэктазы/Bronchiectasis	1
Мальформация/Malformation	1
Нет опухолевого роста/No tumor found	3
Всего/Total	34

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 1/Table 1

Характеристика больных аденокарциномой легкого по стадии заболевания (n=77)

Characteristics of patients with lung adenocarcinoma by stage of the disease (n=77)

Характеристика/ Characteristics	Количество больных/ Number of patients
Стадия/Stage	
I	26 (33,8 %)
II	11 (14,3 %)
III	26 (33,8 %)
IV	14 (18,2 %)
Категория T/T category	
T1	28 (36,4 %)
T2	26 (33,8 %)
T3	8 (10,4 %)
T4	15 (19,5 %)
Категория N/N category	
N0	35 (45,5 %)
N1	14 (18,2 %)
N2	22 (28,6 %)
N3	6 (7,8 %)
Категория M/M category	
M0	63 (81,8 %)
M1	14 (18,2 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3
Дискриминационные уровни ОМ,
использованные в работе
Cutoff of TM used in the work

Маркер/ Tumor marker	Значение/ Value
РЭА/CEA	4,5 нг/мл/ng/ml
SCCA	1,8 нг/мл/ng/ml
Cyfra 21–1	3,3 нг/мл/ng/ml
ProGRP	67,42 пг/мл/pg/ml
CA125	35 Ед/мл/U/ml
CA15–3	32 Ед/мл/U/ml
HE-4:	
<40 лет/ years	60,53 пмоль/л /pmol/l
40–49 лет/years	76,33* пмоль/л/pmol/l
50–59 лет/ years	74,31 пмоль/л/pmol/l
60–69 лет/ years	83,26 пмоль/л/ pmol/l
≥ 70 лет/ years	105,69 пмоль/л/ pmol/l

Примечания: * – для данного интервала нами использовано значение 68,0 пмоль/л; таблица составлена авторами.
Notes: * – for this interval we used the value 68.0 pmol/l; created by the authors.

Образцы крови для определения уровня ОМ получали до начала специфического лечения. В сыворотке крови исследовали уровни семи ОМ: HE-4, РЭА, Cyfra 21–1, CA125, CA 15–3, ProGRP и SCCA. Содержание ОМ определяли с использованием тест-систем производства «Mindray» (Китай) на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе CL-1200i («Mindray», Китай) по инструкциям фирмы-производителя. В качестве референсных значений использовали значения ОМ, соответствующие верхней границе 95 % доверительного интервала у доноров, предоставленные производителем тест-систем (табл. 3). В связи с нелинейностью изменения предложенных производителем ДУ для HE-4 мы провели экстраполяцию значений и для возрастной группы 40–49 лет использовали величину 68,0 пмоль/л (рис. 1).
Статистические расчеты проводили с использованием встроенных статистических инструментов MS Excel и программного обеспечения SPSS версии 20.0 (IBM, Corp.). Для характеристики распределения величин в клинических группах рассчитывали медиану, 1-й и 3-й квартили (Q1 и Q3, соответственно), сравнение групп выполняли

Таблица 4/Table 4
Уровни сывороточных опухоль-ассоциированных маркеров у больных аденокарциномой легкого
и пациентов с незлокачественными заболеваниями легких
Serum levels of tumor markers in patients with lung adenocarcinoma and patients
with non-malignant lung diseases

Характеристика/ Characteristic	Маркеры/Tumor markers						
	HE4, пмоль/л/ pmol/l	РЭА/CEA, нг/мл/ng/ml	Cyfra 21–1, нг/мл/ng/ml	CA125, Ед/мл/U/ml	CA15–3, Ед/мл/U/ml	SCCA, нг/мл/ng/ml	ProGRP, пг/мл/pg/ml
Аденокарцинома легкого/Lung adenocarcinoma (n=77)							
Вариация (min ÷ max)/ Variation (min ÷ max)	45,0 ÷ 493,7	0,36 ÷ 503,12	0,90 ÷ 137,93	1,8 ÷ 2003,2	5,8 ÷ 393,6	0,29 ÷ 8,87	17,1 ÷ 802,8
Me (Q1; Q3)	96,3 (70,7; 133,2)	2,64 (1,39; 6,97)	2,47 (1,77; 5,93)	12,2 (8,2; 28,0)	17,1 (11,4; 22,4)	0,98 (0,74; 1,28)	38,7 (28,5; 49,1)
Доля случаев с превышением ДУ/ Proportion of cases exceeding the cutoff	47 (61,0 %)	28 (36,4 %)	32 (41,6 %)	18 (23,4 %)	11 (14,3 %)	8 (10,4 %)	5 (6,5 %)
Незлокачественные заболевания легких/Non-malignant lung diseases (n=34)							
Вариация (min ÷ max)/ Variation (min ÷ max)	23,4 ÷ 172,4	0,27 ÷ 6,59	0,57 ÷ 5,58	2,0 ÷ 20,9	4,3 ÷ 24,3	0,23 ÷ 2,52	9,5 ÷ 321,7
Me (Q1; Q3)	60,9 (44,4; 84,7)	1,20 (0,80; 1,83)	1,46 (1,07; 2,06)	9,9 (5,9; 12,5)	11,2 (6,6; 16,3)	0,84 (0,62; 1,13)	32,7 (26,4; 40,2)
Доля случаев с превышением ДУ/ Proportion of cases exceeding the cutoff	7 (20,6 %)	1 (2,9 %)	1 (2,9 %)	0	0	2 (5,9 %)	3 (8,8 %)
Уровень значимости различий (критерий Манна–Уитни)/Significance level (Mann–Whitney test)							
p	<0,00001*	<0,00001*	<0,00001*	0,013*	0,0004*	0,091	0,221

Примечания: min ÷ max – наименьшее и наибольшее значения соответственно; X – среднее арифметическое; m – стандартная ошибка среднего; Me – медиана; Q1 и Q3 – 1-й и 3-й квартили соответственно; * – значимые различия; таблица составлена авторами.
Notes: min ÷ max: the smallest and largest values, respectively; X: arithmetic mean; m: standard error of the mean; Me: median; Q1 and Q3: 1st and 3rd quartiles, respectively; * – differences are statistically significant; created by the authors.

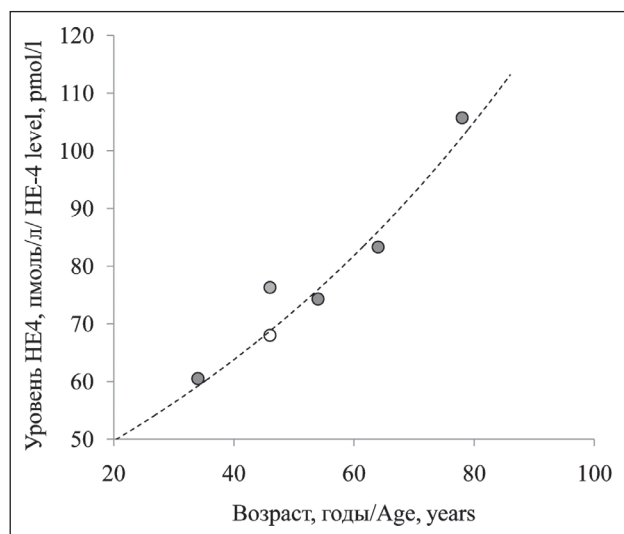


Рис. 1. Изменение дискриминационных уровней для HE-4 с возрастом у здоровых доноров по рекомендациям «Mindray» (темные символы): пунктирная кривая – результат экспоненциальной экстраполяции; светлый символ – скорректированное значение для возрастного интервала 40–49 лет. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Changes in cutoff for HE-4 with age in healthy donors according to Mindray recommendations (dark symbols). The dotted curve is the result of exponential extrapolation, the light symbol is the adjusted value for the age interval 40–49 years. Note: created by the authors

при помощи U-теста Манна–Уитни. Оценку связи между маркерами проводили с применением теста ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимым считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

В общей группе больных аденокарциномой легкого медианы сывороточных уровней HE-4, как и РЭА, Cyfra 21–1, CA125 и CA15–3, т.е. классических маркеров аденокарцином, достоверно превышали соответствующие значения в группе больных с незлокачественными заболеваниями легкого (НЗЛ), а для HE-4, РЭА и Cyfra 21–1 эти различия достигали высокого уровня значимости (табл. 4). В то же время превышение медианой референсных значений наблюдалось только у

HE-4. У отдельных больных уровни ОМ в сыворотке крови существенно превышали верхнюю границу нормы, и наибольшая доля подобных случаев (эквивалентно диагностической чувствительности) наблюдалась у HE-4 (61,0 %), Cyfra 21–1 (41,6 %) и РЭА (36,4 %) (табл. 4). Отмечено, что все случаи превышения CA15–3 референсных значений были ассоциированы с повышенными значениями CA125. В группе больных с НЗЛ доля случаев, в которых полученные значения маркеров не превышали ДУ (эквивалентно диагностической специфичности), для HE-4 составила 79,4 %, для РЭА и Cyfra 21–1 – 97,1 %.

Для всех исследованных ОМ доля случаев превышения ДУ возрастала с увеличением стадии опухолевого процесса, достигая максимальных значений при IV стадии (табл. 5). Наибольшая доля случаев превышения ДУ при аденокарциноме легкого III и IV стадии имела место для HE-4 (73,1 и 85,7 % соответственно) и Cyfra 21–1 (65,4 и 78,6 % соответственно) (табл. 5). Для CA15–3 доля таких случаев составляла 50,0 %, для ProGRP и SCCA – не превышала 30 %.

Медианы значений HE-4, РЭА, Cyfra 21–1, CA125 и CA15–3 возрастали с увеличением стадии опухолевого процесса. Между I и II стадиями заболевания, а также между III и IV стадиями различия были незначимые, однако медианы сывороточных уровней данных ОМ в объединенной подгруппе случаев I–II стадии значимо отличались от медиан в подгруппах аденокарциномы легкого III или IV стадий (табл. 6). Уровни ProGRP и SCCA в крови не зависели от стадии заболевания.

Медианы значений HE-4, РЭА, Cyfra 21–1 и CA125 возрастали с увеличением местной распространенности опухоли; однако достоверные различия установлены только между подгруппами T1 и T3–4 для HE-4 ($p = 0,007$) и РЭА ($p = 0,024$). Увеличивались уровни этих ОМ в крови и с увеличением степени вовлеченности в процесс лимфатических узлов – от N0 до N3 (табл. 7). Достоверные отличия между подгруппами N0 и N2–3 выявлены для HE-4 ($p = 0,005$), РЭА ($p < 0,001$), Cyfra 21–1 ($p < 0,001$) и CA125 ($p = 0,001$). Эти данные подтверждают стадию-

Таблица 5/Table 5

Доля случаев, в которых уровень опухоль-ассоциированных маркеров превышает ДУ, у больных аденокарциномой легкого при разных стадиях заболевания

The proportion of cases in which the level of tumor-associated markers exceeds the cutoff in patients with lung adenocarcinoma at different stages of the disease

Стадия/Stage	Маркеры/Tumor markers						
	HE4	РЭА/ CEA	Cyfra 21–1	CA125	CA15–3	SCCA	ProGRP
I (n=26)	10 (38,5 %)	5 (19,2 %)	4 (15,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (7,7 %)
II (n=11)	6 (54,5 %)	3 (27,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
III (n=26)	19 (73,1 %)	11 (42,3 %)	17 (65,4 %)	9 (34,6 %)	4 (15,4 %)	2 (7,7 %)	2 (7,7 %)
IV (n=14)	12 (85,7 %)	9 (64,3 %)	11 (78,6 %)	9 (64,3 %)	7 (50,0 %)	3 (21,4 %)	4 (28,6 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 6/Table 6

Медианы уровней опухоль-ассоциированных маркеров у больных аденокарциномой легкого при разных стадиях заболевания
Median levels of tumor-associated markers in patients with lung adenocarcinoma at different stages of the disease

Стадия/Stage	Маркеры/Tumor markers						
	HE4, пмоль/л/ pmol/l	РЭА/ CEA, нг/мл/ng/ml	Cyfra 21–1, нг/мл/ng/ml	CA125, Ед/мл/U/ml	CA15–3, Ед/мл/U/ml	SCCA, нг/мл/ng/ml	ProGRP, пг/мл/pg/ml
I (n=26)	73,8 (60,8; 107,1)	1,99 (1,31; 3,42)	2,02 (1,33; 2,43)	8,5 (6,7; 11,0)	16,2 (11,0; 18,2)	41,3 (31,1; 54,3)	0,96 (0,76; 1,20)
II (n=11)	74,1 (67,7; 108,1)	1,62 (1,15; 3,53)	1,85 (1,31; 2,14)	12,6 (8,1; 14,7)	12,8 (10,5; 14,0)	32,8 (25,5; 39,0)	0,93 (0,64; 1,15)
III (n=26)	111,5 (84,9; 134,8)	3,12 (2,22; 8,91)	4,11 (2,87; 7,37)	19,9 (9,0; 74,8)	20,6 (11,7; 27,5)	34,6 (28,4; 47,2)	1,01 (0,78; 1,25)
IV (n=14)	143,2 (107,6; 259,3)	5,81 (2,91; 14,75)	7,31 (4,22; 18,9)	88,8 (19,6; 259,5)	45,3 (17,2; 76,4)	36,8 (33,4; 50,8)	1,17 (0,55; 1,81)
Уровень значимости различий (критерий Манна–Уитни)/Significance level (Mann–Whitney test)							
I–II стадии vs III стадия/ Stages I–II vs Stage III	0,002*	0,010*	<0,001*	<0,001*	0,014*	0,601	0,516
I–II стадии vs IV стадия/ Stages I–II vs Stage IV	0,005*	0,025*	<0,001*	<0,001*	0,002*	0,681	0,620

Примечания: данные представлены в виде Ме (Q1; Q3); * – значимые различия; таблица составлена авторами.
Notes: data are presented as Me (Q1; Q3); * – differences are statistically significant; created by the authors.

Таблица 7/Table 7

Медианы уровней опухоль-ассоциированных маркеров у больных аденокарциномой легкого в зависимости от местной и регионарной распространенности опухолевого процесса (в подгруппе M0, n=63)
Median levels of tumor-associated markers in patients with lung adenocarcinoma depending on local and regional tumor spread (in M0 subgroup, n=63)

Категории TNM/ TNM categories	Маркеры/Tumor markers						
	HE4, пмоль/л/ pmol/l	РЭА/ CEA, нг/мл/ng/ml	Cyfra 21–1, нг/мл/ng/ml	CA125, Ед/мл/U/ml	CA15–3, Ед/мл/U/ml	SCCA, нг/мл/ng/ml	ProGRP, пг/мл/pg/ml
Категория Т (первичная опухоль)/Category T (primary tumor)							
T1 (n=24)	72,5 (59,6; 98,8)	1,66 (1,02; 3,85)	1,96 (1,40; 2,36)	8,4 (6,4; 11,6)	15,5 (11,5; 18,3)	39,5 (29,8; 53,2)	0,84 (0,64; 1,07)
T2 (n=24)	99,1 (65,0; 126,6)	2,51 (1,78; 8,00)	2,23 (1,53; 3,37)	11,2 (8,6; 15,9)	15,1 (10,3; 19,3)	39,0 (27,8; 47,9)	1,14 (0,97; 1,32)
T3 (n=7)	113,8 (96,9; 123,5)	3,12 (2,09; 5,77)	6,30 (3,16; 7,10)	27,0 (16,7; 90,6)	20,9 (14,8; 21,9)	32,5 (26,5; 51,0)	0,90 (0,79; 1,02)
T4 (n=8)	115,7 (82,7; 159,1)	2,72 (2,12; 8,78)	5,80 (3,48; 11,77)	14,3 (8,2; 22,2)	18,4 (8,1; 29,1)	34,6 (29,0; 39,1)	0,97 (0,88; 1,04)
Категория N (регионарные лимфатические узлы)/Category N (regional lymph nodes)							
N0 (n=31)	77,9 (61,4; 105,4)	1,99 (1,34; 4,02)	2,06 (1,46; 2,47)	8,5 (6,8; 11,2)	16,0 (10,8; 18,3)	40,0 (30,1; 50,9)	0,96 (0,77; 1,21)
N1 (n=13)	90,4 (73,3; 130,7)	2,11 (1,20; 4,94)	1,99 (1,38; 6,30)	14,3 (10,3; 19,5)	13,5 (10,9; 17,1)	34,4 (31,3; 39,3)	0,93 (0,65; 1,10)
N2–3 (n=19)	113,8 (96,2; 144,3)	3,11 (1,97; 10,44)	4,05 (2,53; 7,31)	27,0 (8,7; 94,6)	20,3 (14,2; 27,0)	33,3 (24,0; 48,3)	1,05 (0,79; 1,23)

Примечания: данные представлены в виде Ме (Q1; Q3); таблица составлена авторами.
Notes: data are presented as Me (Q1; Q3); created by the authors.

зависимость HE-4, РЭА, Cyfra 21–1 и CA125 при аденокарциноме легкого. Доля случаев, когда ни один из исследованных ОМ не был повышен, составила 22,1 % (17/77), причем 13 (76,5 %) таких слу-

чаев относились к I стадии заболевания, 3 (17,6 %) случая – ко II стадии, 1 (5,9 %) случай – к III стадии опухолевого процесса. Ни одного маркер-негативного случая не выявлено при IV стадии.

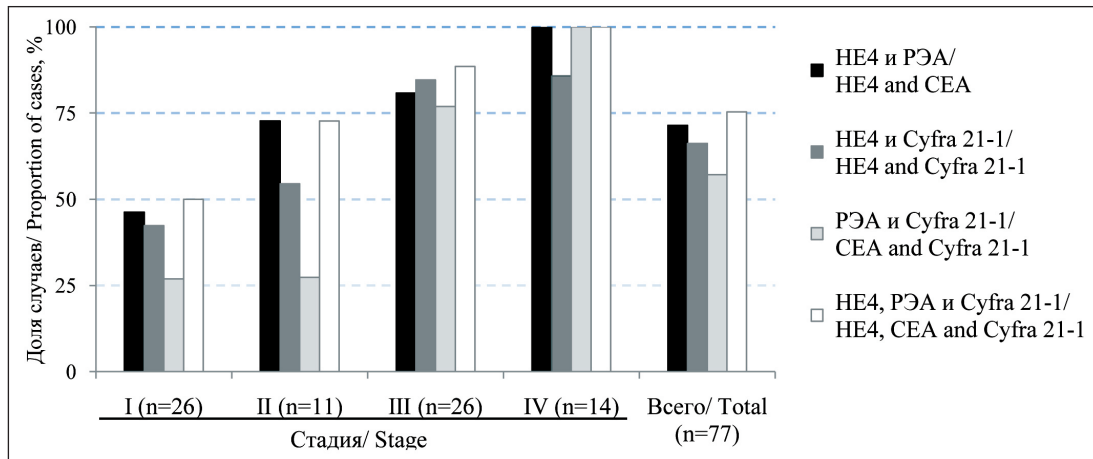


Рис. 2. Относительное количество случаев, в которых повышен уровень хотя бы одного из маркеров, входящих в сочетание.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. The relative number of cases in which the level of at least one of the markers included in the combination is elevated.

Note: created by the authors

Коэффициенты ранговой корреляции между маркерами, сывороточный уровень которых наиболее часто был повышен при аденокарциноме легкого, составили: R (HE-4 vs PЭА)=0,378; R (HE-4 vs Cyfra 21-1)=0,604; R (Cyfra 21-1 vs PЭА)=0,494.

Случаи повышения хотя бы одного маркера в паре HE-4 + PЭА составили 71,4 %, в паре HE-4 + Cyfra 21-1 – 66,2 %, в паре PЭА и Cyfra 21-1 – 57,1 %, а в комбинации HE-4 + PЭА + Cyfra 21-1 – 75,3 % (рис. 2). Следует отметить, что частота встречаемости повышенных сывороточных уровней в сочетаниях ОМ увеличивалась со стадией опухолевого процесса, достигая 100 % для трех из четырех сочетаний (исключая пару HE-4 и Cyfra 21-1, маркеров с наибольшим коэффициентом корреляции). Наименьшая частота встречаемости повышенных уровней в сочетаниях ОМ наблюдалась при I стадии: она составляла 50 % для сочетания HE-4, PЭА и Cyfra 21-1, при условии считать положительным случаем повышение хотя бы одного маркера из этой тройки.

При НЗЛ сывороточный уровень HE-4, PЭА или Cyfra 21-1 в обследованной нами группе больных в целом был повышен в 8 из 34 (21,2 %) случаев: при туберкулезе (n=1), пневмонии (n=2), саркоидозе (n=1), гамартоме (n=2), мальформации сосудов (n=1) и неспецифическом воспалении (n=1), причем в большей части этих случаев (7/8) наблюдалось повышение уровня HE-4. Во всех остальных случаях (n=26) маркеры оставались в пределах нормы. Диагностическая специфичность сочетания HE-4 и PЭА составила 76,5 %, а для сочетания HE-4 и Cyfra 21-1 – 79,4 %.

Обсуждение

В работе исследованы сывороточные уровни семи ОМ (HE-4, PЭА, Cyfra 21-1, CA125, CA15-3, SCCA и ProGRP) в сыровотке крови 77 первичных больных аденокарциномой легкого и 34 пациентов с незлокачественными патологическими процес-

сами в легких. Доля случаев превышения ДУ при аденокарциноме легкого оказалась максимальной для HE-4 (61,1 %), далее, по убыванию – для Cyfra 21-1 (41,6 %) и PЭА (36,4 %). Остальные маркеры повышались существенно реже. Все маркеры проявили стадиозависимость, однако только для HE-4 и PЭА имели место случаи превышения ДУ при I и II стадиях заболевания, и наибольшее количество этих случаев было выявлено для HE-4. Таким образом, полученные результаты согласуются с выводами других авторов о том, что HE-4 и сочетания, включающие данный маркер, представляют несомненный интерес для уточняющей диагностики при раке легкого [9, 10, 14].

Обращают на себя внимание случаи повышения ProGRP при III–IV стадиях опухолевого процесса. Исходя из характеристик ProGRP [15], это косвенно может свидетельствовать о приобретении, по крайней мере, частью опухолевых клеток нейроэндокринных свойств. Повышение в ряде случаев сывороточного уровня CA125 при III–IV стадии аденокарциномы легкого может быть связано как с нарастанием опухолевой массы, так и с вовлечением плевры в опухолевый процесс. Маркер-негативные случаи аденокарциномы легкого, в которых ни один из исследованных маркеров не превосходил ДУ, преимущественно наблюдались при ранней стадии заболевания, а в целом полная маркер-негативность при данном типе опухолей легкого встречалась сравнительно редко.

За исключением HE-4, исследованные ОМ в подавляющем большинстве случаев оставались в пределах нормы у больных НЗЛ. HE-4 несколько превышал возрастную норму только в 20,6 % случаев. Это свидетельствует о сравнительно высокой специфичности этих ОМ и возможности их применения для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных процессов в легких. Ограничением этого будут являться ранние стадии аденокарциномы легкого, в которых

лабораторная диагностика, основанная на ОМ, очевидно, обладает недостаточной чувствительностью: даже в «тройке» НЕ-4 + РЭА + Cyfra 21–1 хотя бы один маркер был повышен лишь у 50 % больных с I стадией.

Авторы обзоров и метаанализов часто отмечают, что сравнение данных, представленных в статьях, затруднено вследствие гетерогенности групп пациентов и различий в использованных пороговых уровнях для ОМ [13]. В частности, в опубликованных работах для НЕ-4 крайне редко используются зависящие от возраста ДУ, в то время как эта зависимость хорошо известна и доказана рядом исследований [16, 17], а у традиционных производителей тест-систем необходимость такой оценки результатов прописана в инструкциях. В результате пороговые уровни для НЕ-4 при раке легкого в публикациях последних 10 лет варьируют в диапазоне от 23,8 до 288 пмоль/л [14, 18], что, безусловно, затрудняет сравнительный анализ полученных данных и выработку единого диагностического алгоритма.

В обследованных нами группах больные НЗЛ отличались от больных аденокарциномой легкого более молодым возрастом (в среднем $53,9,0 \pm 2,8$ и $64,0 \pm 9,4$ года соответственно), что является в определенной степени ограничением исследования. В то же время использование для НЕ-4 ДУ, зависящих от возраста, позволяет в значительной степени нивелировать возможные несоответствия и снять это ограничение.

Анализируя данные литературы, можно сделать ряд сопоставлений с результатами нашего исследования. В частности, при раке легкого большинство авторов описывают стадиозависимость НЕ-4, а также РЭА и Cyfra 21–1 [10, 12, 19–21]. При этом общая чувствительность НЕ-4 при аденокарциноме легкого, по сравнению со здоровыми лицами или пациентами с неопухолевыми заболеваниями легких, в разных публикациях колеблется в пределах от 62,2 % [22] до 89,6 % [11], что хорошо согласуется с данными, полученными в нашем исследовании, с учетом разного состава обследованных групп по стадии заболевания.

По данным ряда исследований, НЕ-4 редко повышается при доброкачественных процессах в легких [10–12, 19, 20, 23], что подтверждается и данными, представленными нами. В то же время Y. Wang et al. заключили, что НЕ-4 не дифференцирует рак легких и, в частности, пневмонию [8]. Поскольку в настоящей работе среди доброкачественных процессов в легких было только 3 случая пневмонии, в одном из которых НЕ-4 был повышен, то для окончательного суждения

необходимо дополнить эту группу наблюдений с оценкой ОМ.

Наилучшим ансамблем для аденокарциномы легкого, по нашим данным, является сочетание НЕ-4, РЭА и Cyfra 21–1, которое при этом типе опухолей легкого обеспечивает диагностическую чувствительность на уровне 75,3 %. Такая же комбинация предложена M. Li et al. [21] для немелкоклеточного рака легких в целом. В то же время следует отметить, что при ранних стадиях аденокарциномы легкого она составляет лишь 50 %, а для НЕ-4 как самостоятельного маркера – 38,9 %, что сходно с данными J. Li et al. (45,1 %), представленными в отношении НЕ-4 при раке легкого (без деления на гистологические типы) [10].

Ряд авторов, используя разные пороговые уровни для НЕ-4, показали, что он является независимым прогностическим фактором при аденокарциноме легкого [12, 24–26]. Есть данные, указывающие на возможность применения НЕ-4 для мониторинга с целью выявления рецидива заболевания [20, 27]. В то же время некоторые исследователи отмечают, что исходные уровни этого ОМ в крови коррелируют с выживаемостью больных только по данным, представленным в восточноазиатских публикациях [28]. Авторы одного из первых метаанализов, посвященных НЕ-4, также полагают, что НЕ-4 может претендовать на роль опухоль-ассоциированного маркера, главным образом, в азиатских популяциях пациентов [29]. Результаты настоящей работы, очевидно, не согласуются с этим заключением, и исследование данного вопроса является актуальным направлением наших дальнейших работ.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что в панели из семи исследованных маркеров НЕ-4 обладает наилучшими диагностическими характеристиками. Оценка на старте лечения сыровоточного уровня трех ОМ (НЕ-4, РЭА и Cyfra 21–1) позволяет у большинства больных аденокарциномой легкого II–IV стадий и примерно у половины пациентов с I стадией заболевания выбрать хотя бы один маркер, уровень которого повышен. Высокая частота случаев с исходно повышенным в крови уровнем НЕ-4 у больных аденокарциномой легкого при местнораспространенном и метастатическом опухолевом процессе является обоснованием целесообразности исследования клинической значимости НЕ-4 в мониторинге в качестве дополнительного критерия оценки эффективности лечения и доклинического предиктора развития рецидива заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 276 с. [*Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality)*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky,

A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 276 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-298-8.

2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 262 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2023*. Ed.

- by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 262 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-297-1.
3. *Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации* (одобрено Минздравом РФ). 2021. [Malignant neoplasm of the bronchi and lung: clinical guidelines (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation). 2021. (in Russian)]. [Internet]. [cited 17.09.2025]. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf>.
4. Muller M., Hoogendoorn R., Moritz R.J.G., van der Noort V., Lanfermeijer M., Korse C.M., van den Broek D., Ten Hoeve J.J., Baas P., van Rossum H.H., van den Heuvel M.M. Validation of a clinical blood-based decision aid to guide immunotherapy treatment in patients with non-small cell lung cancer. *Tumour Biol.* 2021; 43(1): 115–27. doi: 10.3233/TUB-211504.
5. Chen Z., Liu X., Shang X., Qi K., Zhang S. The diagnostic value of the combination of carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma-related antigen, CYFRA 21-1, neuron-specific enolase, tissue polypeptide antigen, and progastrin-releasing peptide in small cell lung cancer discrimination. *Int J Biol Markers.* 2021; 36(4): 36–44. doi: 10.1177/17246008211049446.
6. Braicu E.I., Krause C.L., Torsten U., Mecke H., Richter R., Hellmeyer L., Lanowska K., Müller B., Koch E., Boenneß-Zaloum J., Ames K., Chekerov R., Hasenbein K., Zimmermann M., Mangler M., Chen F., Tauber R., Sehoul J. HE4 as a serum biomarker for the diagnosis of pelvic masses: a prospective, multicenter study in 965 patients. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 831. doi: 10.1186/s12885-022-09887-5.
7. Du Q., Yan C., Wu S.G., Zhang W., Huang C., Yao Y., Wang L., Zhang Q., Liu Q., Guan J., Hou Y., Li Z., Soh A., Beshiri A., Wang Q., Li X., Zheng Y., Wang H. Development and validation of a novel diagnostic nomogram model based on tumor markers for assessing cancer risk of pulmonary lesions: A multicenter study in Chinese population. *Cancer Lett.* 2018; 420: 236–41. doi: 10.1016/j.canlet.2018.01.079.
8. Wang Y., Wang Z., Ding Y., Sun F., Ding X. The application value of serum HE4 in the diagnosis of lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019; 20(8): 2405–407. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.8.2405.
9. Guo L., Song B., Xiao J., Lin H., Chen J., Su X. The prognostic value of biomarkers on detecting non-small cell lung cancer in a Chinese elderly population. *Int J Gen Med.* 2021; 14: 5279–86. doi: 10.2147/IJGM.S331311.
10. Li J., Li Y., Huo L., Sun R., Liu X., Gu Q., Li A., Han S., Liu H., Li Y., Zhang Y. Detection of serum HE4 levels contributes to the diagnosis of lung cancer. *Oncol Lett.* 2023; 25(6): 255. doi: 10.3892/ol.2023.13841.
11. Wu L., Chen X., Peng T., Tang E., Bai W., Chen L. Human epididymal protein 4 and its combined detection show good diagnostic value in lung cancer: A retrospective study. *Int J Biol Markers.* 2024; 39(2): 141–48. doi: 10.1177/03936155241244802.
12. Zhang T., Chu L., Tan W., Ye C., Dong H. Human epididymis protein 4, a novel potential biomarker for diagnostic and prognosis monitoring of lung cancer. *Clin Respir J.* 2024; 18(5): e13774. doi: 10.1111/crj.13774.
13. Dai C., Zheng Y., Li Y., Tian T., Wang M., Xu P., Deng Y., Hao Q., Wu Y., Zhai Z., Dai Z., Lyu J. Prognostic values of HE4 expression in patients with cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 4491–500. doi: 10.2147/CMAR.S178345.
14. Zare M.E., Nasir Kansestani A., Wu X., Zhou L., Lu J., Huang J., Wang Y., Ma Y., Gao Y., Zhang J. Serum human epididymis Protein-4 outperforms conventional biomarkers in the early detection of non-small cell lung cancer. *iScience.* 2024; 27(11): 111211. doi: 10.1016/j.isci.2024.111211.
15. la Salsa A., Fanciulli G. Progastrin-releasing peptide as a diagnostic biomarker of pulmonary and non-pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Endocr Res.* 2024; 49(4): 243–50. doi: 10.1080/07435800.2024.2365895.
16. Bolstad N., Øjordsbakken M., Nustad K., Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol.* 2012; 33(1): 141–48. doi: 10.1007/s13277-011-0256-4.
17. Hertlein L., Stieber P., Kirschenhofer A., Krockner K., Nagel D., Lenhard M., Burges A. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50(12): 2181–88. doi: 10.1515/ccbm-2012-0097.
18. He Y.P., Li L.X., Tang J.X., Yi L., Zhao Y., Zhang H.W., Wu Z.J., Lei H.K., Yu H.Q., Nian W.Q., Gan L. HE4 as a biomarker for diagnosis of lung cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(39): e17198. doi: 10.1097/MD.00000000000017198.
19. Choi S.I., Jang M.A., Jeon B.R., Shin H.B., Lee Y.K., Lee Y.W. Clinical usefulness of human epididymis protein 4 in lung cancer. *Ann Lab Med.* 2017; 37(6): 526–30. doi: 10.3343/alm.2017.37.6.526.
20. Kumbasar U., Dikimen Z.G., Yilmaz Y., Ancin B., Dikimen E., Dogan R. Serum human epididymis protein 4 (HE4) as a diagnostic and follow-up biomarker in patients with non-small cell lung cancer. *Int J Hematol Oncol.* 2017; 27(3): 137–42. doi: 10.4999/uhod.171830.
21. Li M., Zhang Y., Jiang L., Li Y., Li G., Zhou J., Yang C., Li X., Qu W., Chen Y., Chen Q., Wang S., Xing J., Huang H. New insights into the diagnostic characteristics and clinical application of serum biomarkers for lung cancer, and human epididymis protein 4 as a new biomarker. *Neoplasma.* 2022; 69(3): 729–40. doi: 10.4149/neo_2022_220207N144.
22. Huang W., Wu S., Lin Z., Chen P., Wu G. Evaluation of HE4 in the diagnosis and follow up of non-small cell lung cancers. *Clin Lab.* 2017; 63(3): 461–67. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160818.
23. Li M., Wang F., Wang X., Zhang C. Diagnostic value of human epididymis protein 4 in malignant pleural effusion in lung cancer. *Cancer Biomark.* 2019; 26(4): 523–28. doi: 10.3233/CBM-190840.
24. Mo D., He F. Serum Human Epididymis Secretory Protein 4 (HE4) is a Potential Prognostic Biomarker in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lab.* 2018; 64(9): 1421–28. doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.180222.
25. Lamy P.J., Plassot C., Pujol J.L. Serum HE4: An independent prognostic factor in non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0128836. doi: 10.1371/journal.pone.0128836.
26. Liu W., Yang J., Chi P.D., Zheng X., Dai S.Q., Chen H., Xu B.L., Liu W.L. Evaluating the clinical significance of serum HE4 levels in lung cancer and pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17(10): 1346–53. doi: 10.5588/ijtld.13.0058.
27. Muley T., He Y., Rohy V., Wehnl B., Escherich A., Warth A., Stolp C., Schneider M.A., Meister M., Herth F.J., Dayyani F. Potential for the blood-based biomarkers cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) and human epididymal protein 4 (HE4) to detect recurrence during monitoring after surgical resection of adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2019; 130: 194–200. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.02.017.
28. de Kock R., Borne B.V.D., Soud M.Y., Belderbos H., Stege G., de Saegher M., van Dongen-Schrover C., Genet S., Brunsveld L., Scharnhorst V., Deiman B. Circulating biomarkers for monitoring therapy response and detection of disease progression in lung cancer patients. *Cancer Treat Res Commun.* 2021; 28: 100410. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100410.
29. Zhong H., Qian Y., Fang S., Yang L., Li L., Gu W. HE4 expression in lung cancer, a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2017; 470: 109–14. doi: 10.1016/j.cca.2017.05.007.

Поступила/Received 12.08.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 18.09.2025

Принята к публикации/Accepted 13.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергеева Наталья Сергеевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая отделением прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1805-8141. Researcher ID (WOS): I-2033-2014. Author ID (Scopus): 7102748586. ORCID: 0000-0001-7406-9973.

Кармакова Татьяна Анатольевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4364-6134. Researcher ID (WOS): L-3592-2018. Author ID (Scopus): 6603382243. ORCID: 0000-0002-8017-5657.

Шуманская Дарья Вячеславовна, онколог торакального хирургического отделения, младший научный сотрудник группы миастении, отдела торакоабдоминальной хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2663-6626. Researcher ID (WOS): GOG-8510-2022. ORCID: 0000-0002-0488-5577.

Алентов Игорь Игоревич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9992-7676. Author ID (Scopus): 54683346300. ORCID: 0000-0002-5920-5823.

Маршуткина Нина Викторовна, кандидат биологических наук, научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8366-9485. Researcher ID (WOS): I-2027-2014. Author ID (Scopus): 6602904590. ORCID: 0000-0003-2997-4936.

Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры торакальной хирургии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; руководитель отделения торакальной хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2381-5969. ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. ак. В.П. Харченко Медицинского института, АОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сергеева Наталья Сергеевна: разработка концепции научной работы, обработка результатов исследования, критический анализ источников литературы, написание статьи.

Кармакова Татьяна Анатольевна: обработка результатов исследования, статистическая обработка данных, написание статьи.

Шуманская Дарья Вячеславовна: сбор материала исследования, сбор и анализ данных.

Алентов Игорь Игоревич: сбор материала исследования.

Маршуткина Нина Викторовна: сбор и обработка данных, подготовка рукописи к публикации.

Пикин Олег Валентинович: сбор материала исследования, критический анализ полученных данных и их интерпретация.

Каприн Андрей Дмитриевич: критический анализ рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания и одобрение окончательной версии.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3), протокол № 120 от 02.12.24.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию

ABOUT THE AUTHORS

Natalya S. Sergeeva, DSc, Professor, Head of the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): I-2033-2014. Author ID (Scopus): 7102748586. ORCID: 0000-0001-7406-9973.

Tatyana A. Karmakova, DSc, Leading Researcher, Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): L-3592-2018. Author ID (Scopus): 6603382243. ORCID: 0000-0002-8017-5657.

Daria V. Shumanskaya, MD, Oncologist, Thoracic Surgery Department, Junior Researcher, Myasthenia Group, Thoracoabdominal Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): GOG-8510-2022. ORCID: 0000-0002-0488-5577.

Igor I. Alentov, PhD, Senior Researcher, Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 54683346300. ORCID: 0000-0002-5920-5823.

Nina V. Marshutina, PhD, Researcher, Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): I-2027-2014. Author ID (Scopus): 6602904590. ORCID: 0000-0003-2997-4936.

Oleg V. Pikin, MD, DSc, Professor, Department of Thoracic Surgery, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Russia; Head of the Department of Thoracic Surgery, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology and Roentgenology named after Academician of the Russian Academy of Sciences V.P. Kharchenko, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); General Director, National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Natalya S. Sergeeva: concept development, processing of research results, critical analysis of literature sources, writing of the manuscript.

Tatyana A. Karmakova: processing of research results, writing of the manuscript, statistical processing of data.

Daria V. Shumanskaya: collection of material for the study, collection and analysis of data.

Igor I. Alentov: collection of material for the study;

Nina V. Marshutina: data collection and processing, preparation of the manuscript for publication;

Oleg V. Pikin: collection of material for the study, critical analysis of the obtained data and their interpretation.

Andrey D. Kaprin: critical analysis of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content and approval of the final version.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Kaprin A.D. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (3, 2nd Botkinsky Passage, Moscow, 125284, Russia), protocol No. 120 dated December 2, 2024.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.