

Для цитирования: Алентов И.И., Сергеева Н.С., Шуманская Д.В., Кармакова Т.А., Пикин О.В., Маршутина Н.В., Каприн А.Д. HE4 – потенциальный опухолеассоциированный маркер при раке легкого. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 123–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-123-134
For citation: Alentov I.I., Sergeeva N.S., Shumanskaya D.V., Karmakova T.A., Pikin O.V., Marshutina N.V., Kaprin A.D. HE4 as a potential tumor-associated marker in lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 123–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-123-134

HE4 – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЙ МАРКЕР ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

И.И. Алентов¹, Н.С. Сергеева¹, Д.В. Шуманская¹, Т.А. Кармакова¹,
О.В. Пикин¹, Н.В. Маршутина¹, 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

Цель исследования – систематизировать и представить современные данные, касающиеся использования в сравнении с другими серологическими маркерами белка эпидидимиса человека 4 (HE4) в качестве опухолеассоциированного маркера для уточняющей диагностики рака легкого (РЛ), прогноза эффективности лечения и мониторинга данной категории пациентов. **Материал и методы.** Выполнен поиск и анализ доступных отечественных и англоязычных источников по базам данных РИНЦ и PubMed по ключевым словам «lung cancer (рак легкого)» и «HE4». В обзор включено 70 работ, опубликованных в период с 2006 по 2024 г. **Результаты.** HE4 принимает участие в канцерогенезе и прогрессировании ряда гинекологических опухолей, однако его роль в развитии РЛ остается малоизученной, несмотря на его выраженную экспрессию в опухолевой ткани. Современные исследования демонстрируют, что HE4 по своим диагностическим характеристикам сравним или несколько превосходит другие маркеры, применяемые в диагностике РЛ (CYFRA21-1, PЭА, NSE, ProGRP и др.). В ряде работ отмечено, что сывороточный уровень HE4 может служить предиктором ответа на химиотерапию, продолжительности безрецидивного интервала при РЛ. Отдельные исследования свидетельствуют о целесообразности применения HE4 как маркера мониторинга больных РЛ для раннего выявления рецидива. Вместе с тем, показатели диагностической и прогностической значимости HE4 значительно варьируют в разных работах, что обусловлено разнородностью включенных групп обследуемых, различиями в используемых референсных значениях и методах оценки уровня этого маркера. Это не позволяет принять единый диагностический алгоритм использования HE4. **Заключение.** Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о возможности и целесообразности применения HE4 в качестве опухолеассоциированного маркера при РЛ. Однако целый ряд аспектов, важных для практического применения HE4 как опухолевого маркера, остаются неясными. Таким образом, внедрение этого маркера в клиническую практику требует проведения дальнейших систематизированных и углубленных исследований.

Ключевые слова: рак легкого, опухолеассоциированные маркеры, HE4.

HE4 AS A POTENTIAL TUMOR-ASSOCIATED MARKER IN LUNG CANCER

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

¹P.A. Herzen 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

The aim of the study was to systematize current data on the use of human epididymis protein 4 (HE4) as a tumor-associated marker for lung cancer (LC) diagnosis, prognosis of treatment response, and monitoring of this category of patients. **Material and Methods.** A search and analysis of available Russian and English-language sources was performed in the RSCI and PubMed databases using keywords "lung cancer" and "HE4". The review includes 44 papers published between 2006 and 2024. **Results.** HE4 is involved in gynecological cancer progression, but its role in the development of LC remains poorly studied despite its high expression in tumor tissue. Modern studies demonstrate that diagnostic characteristics of serum HE4 are comparable to or slightly superior to other markers used in the diagnosis of LC (CYFRA21-1, CEA, NSE, ProGRP, etc.). Several studies report that the HE4 serum level can serve as a predictor of response to chemotherapy and the duration of the relapse-free interval in LC. Some studies indicate the feasibility of HE4 as a marker for monitoring patients for early detection of lung cancer relapse. The indicators of the diagnostic and prognostic significance of serum HE4 vary significantly in different studies due to the heterogeneity of the included groups, differences in the reference values and methods for assessing the HE4 levels. This does not allow us to adopt a unified diagnostic algorithm for using HE4. **Conclusion.** The accumulated data indicate the feasibility of using HE4 as a tumor-associated marker in LC. However, some aspects that are important for the practical application of HE4 remain unclear. Thus, the introduction of this marker into clinical practice requires further systematic and in-depth studies.

Key words: lung cancer, tumor-associated markers, HE4.

Введение

Рак легкого (РЛ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в России, так и в других странах [1, 2]. В 2022 г. в мире зарегистрировано почти 2,5 млн новых случаев РЛ и 1,8 млн смертей от этого заболевания [2]. В целом прогноз РЛ остается неблагоприятным. При локализованных формах 3-летняя выживаемость пациентов составляет 60–85 %, а при наличии отдаленных метастазов, как правило, не превышает 10 % [3]. В связи с этим актуальными остаются вопросы раннего выявления РЛ, определения прогноза, оценки эффективности лечения и мониторинга пациентов в ремиссии с целью раннего выявления прогрессирования этого заболевания. Методами выбора для данных целей являются КТ органов грудной клетки, рентгенографическое исследование, бронхоскопия, а также ПЭТ-КТ, сцинтиграфия костей и МРТ головного мозга при подозрении на наличие отдаленных метастазов [4].

В то же время при опухолях других локализаций (рак яичников (РЯ), поджелудочной железы, шейки матки, желудка) широко используются более до-

ступные и простые методы – оценка в сыворотке крови опухолеассоциированных маркеров (ОМ), которую можно осуществлять с большей (чем лучевые методы) периодичностью и использовать результаты для назначения внеочередного инструментального обследования, а также для коррекции тактики противоопухолевой терапии.

К опухолеассоциированным маркерам, которые могут повышаться при РЛ, относятся: раковый эмбриональный антиген (РЭА), фрагмент цитоцератина 19 (CYFRA21-1), антиген плоскоклеточной карциномы (SCC), нейрон-специфическая енолаза (NSE), прогастрин-рилизинг пептид (proGRP) и ряд других соединений [5–8]. Тем не менее все они не получили широкого распространения в клинико-лабораторной практике. Одним из перспективных маркеров для РЛ является HE4, традиционно используемый для мониторинга больных РЯ.

HE4 (human epididymis protein 4) представляет собой секреторный белок, принадлежащий семейству кислых белков сыворотки молока (whey acidic proteins, WAP), или WFDC-белков. Первоначально этот протеин был идентифицирован в эпителии эпидидимиса человека. Помимо эпидидимиса,

экспрессия HE4 выявлена в эпителии мужского и женского репродуктивного тракта, респираторных путей, пищеварительной системы, почек и других тканях [9, 10].

HE4 получил широкое распространение в онкогинекологии в качестве дополнительного к CA125 маркера для уточняющей диагностики и мониторинга РЯ [9, 11]. Высокая экспрессия HE4 выявляется в образцах серозной аденокарциномы яичников; более низкая и непостоянная экспрессия – при эндометриоидном и светлоклеточном раке яичников. HE4 обнаруживается при раке эндометрия, преимущественно при эндометриоидном его подтипе [12–14]. Помимо этого, экспрессия HE4 также выявлена в гистологических образцах рака молочной железы, слюнных желез, различных опухолей желудочно-кишечного тракта (рак желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, гепатоцеллюлярный рак) [13]. Увеличение сывороточных уровней HE4 может наблюдаться при РЛ, раке поджелудочной железы, переходноклеточной карциноме и др. [15, 16], а также при неопухолевых патологических состояниях (фиброз легких, снижение функции почек, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рассеянный склероз и ряд других заболеваний) [17–19]. Современные исследования демонстрируют, что HE4 представляет собой перспективный маркер РЛ, демонстрирующий достаточно высокую чувствительность и специфичность, а также коррелирующий со стадией заболевания и эффективностью лечения [6, 8, 16, 20, 21].

В настоящем обзоре суммированы результаты актуальных работ, посвященных применению этого маркера в качестве инструмента для уточняющей диагностики и мониторинга больных РЛ, и представлены сведения, касающиеся возможной роли HE4 в патогенезе этого новообразования.

Функции HE4 и его биологическая роль в канцерогенезе

HE4 представляет собой небольшой белок – с молекулярной массой 20–25 кДа и состоит из двух WAP-доменов, каждый из которых включает в себя около 50 аминокислот и имеет в своей основе белковый кор, стабилизированный четырьмя дисульфидными связями по восьми цистеиновым остаткам [22]. Ген HE4, *WFDC2*, находится на 20 хромосоме, в локусе 20q13.12, где также локализованы гены других представителей семейства *WFDC* – элафина, *SLPI*, *WFDC9* [10, 22]. Белки этого семейства являются ингибиторами протеаз и участвуют в различных биологических процессах, включая иммунные реакции против вирусов и бактерий и противовоспалительные реакции [23].

Биологическая роль HE4 изучена недостаточно. Подобно другим представителям WAP-белков, HE4 способен подавлять активность протеаз, в частности трипсина, эластазы и матриксных металло-

протеиназ. В эпидидимисе HE4 вовлечен в процесс созревания спермы; кроме того, предполагается, что он способен играть роль в регуляции процессов формирования внеклеточного матрикса, миграции клеток и клеточной инвазии [24–26]. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что HE4 может служить важным фактором, участвующим в процессах иммуномодуляции [27].

Сравнительные исследования геномной гибридации показали, что локус 20q13.12, где расположен ген *WFDC2*, амплифицируется при колоректальном раке, раке желудка, гепатоцеллюлярной карциноме и лимфоме Ходжкина. Эти результаты привели к предположению, что продукты генов, расположенных в данной области, могут участвовать в канцерогенезе и прогрессировании опухолей, однако их роль в этих процессах исследована недостаточно [28–31]. Отмечено, что сверхэкспрессия HE4 при раке яичников ускоряет процессы клеточной пролиферации, инвазии, метастазирования и способствует опухолевому росту [32, 33]. Ингибирование активности HE4 в экспериментах *in vitro* приводило к значительному подавлению пролиферации клеток рака яичников в результате уменьшения активности сигнального пути JAK/STAT3; кроме того, снижение экспрессии этого белка способствовало апоптозу опухолевых клеток за счет усиления активности каспазы-3 [34].

Экспериментальные работы продемонстрировали, что добавление HE4 к опухолевым клеточным линиям приводит к значительному повышению жизнеспособности и пролиферативной активности клеток [35]. HE4 способствовал увеличению синтеза ДНК, участвовал в модуляции уровней мРНК, белка клеточного цикла PCNA и ингибитора клеточного цикла p21. Предполагается, что HE4, выделяющийся опухолевыми клетками в межклеточное пространство, способен действовать как паракринный/эндокринный агент, связываясь с рецепторами или рецептороподобными белками и опосредуя проведение сигналов, стимулирующих пролиферацию, и таким образом участвовать в процессах опухолевого роста и/или метастазирования [35].

В недавней работе показано, что экспрессия HE4 регулируется NF-κB, одним из ключевых сигнальных путей, участвующих в развитии злокачественных новообразований. Активация этого сигнального пути при воздействии различных стимулов значительно повышает секрецию HE4, в то время как его подавление приводит к снижению уровня этого белка [36]. Триггерами активации NF-κB могут служить вирусные и бактериальные агенты, цитокины, химиопрепараты, ионизирующее излучение, гипоксия, повреждение ДНК и другие факторы [36, 37].

Роль HE4 в развитии РЛ не изучена, и точные биологические механизмы сверхэкспрессии это-

го протеина в ткани опухолей легкого остаются неизвестными. Одной из возможных причин его повышения у данных пациентов может служить курение. Показано, что у курящих лиц сывороточные концентрации HE4 выше, чем у некурящих, а уровень его экспрессии коррелирует с выраженностью хронического воспалительного процесса в легких, который развивается при употреблении табака [15, 38]. В экспериментах *in vitro* показано, что сигаретный дым приводит к увеличению экспрессии и секреции HE4 в эпителиальных клетках бронхов, что частично опосредовано окислительным стрессом. В свою очередь, HE4 способствует дифференцировке миофибробластов и фибробластической пролиферации, участвуя, таким образом, в структурных изменениях бронхов. Эти результаты указывают на фундаментальную роль HE4 в воспалении и ремоделировании дыхательных путей [38].

HE4 в уточняющей диагностике рака легкого

Впервые исследование HE4 при РЛ было осуществлено в 2011 г. S. Yamashita et al. [39], которые выявили статистически значимые различия сывороточных уровней этого маркера между больными РЛ и условно здоровыми лицами ($p < 0,0001$). HE4 также служил фактором неблагоприятного прогноза в отношении общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

Значения диагностической чувствительности и специфичности сывороточного уровня HE4 в отношении РЛ в работах разных авторов варьируют в достаточно широком диапазоне. В пилотном исследовании S. Yamashita et al. [39] чувствительность данного маркера составила 41,6 %. Сходное значение (43,8 %) получено Q. Zeng et al. [40] на когорте пациентов с РЛ различных гистологических типов, что оказалось выше, чем у РЭА, NSE, proGRP и CYFRA21-1. По данным Y. Wang et al. [41], чувствительность HE4 в диагностике РЛ была равна 66,7 %, что превышало таковую у CYFRA21-1 (58,9 %) и РЭА (61,1 %) и было сравнимо с чувствительностью NSE (64,4 %). Специфичность HE4 относительно здоровых лиц в этой работе составила 96,7 % при использовании в качестве референсного значения величины 76,885 пмоль/л. В то же время статистически достоверные различия в уровнях HE4 между группами больных РЛ и пневмонией отсутствовали ($p = 0,844$) [41]. E. T. Korkmaz et al. [42], анализируя уровни HE4 у больных РЛ, установили, что чувствительность и специфичность маркера составили 70 и 57 %, соответственно, однако значимых различий в уровнях HE4 между больными РЛ и доброкачественными заболеваниями легких в этой работе также не выявлено ($p = 0,24$). S. I. Choi et al. [43] продемонстрировали, что при использовании в качестве дискриминационного уровня (ДУ) HE4

величины 74,4 пмоль/л его чувствительность и специфичность относительно здоровых доноров составила 63,3 и 90,8 % ($AUC = 0,84$). При использовании в качестве порогового значения HE4 70,0 пмоль/л чувствительность относительно доброкачественных заболеваний легких была сходной – 66,0 %, в то время как специфичность оказалась ниже – 68,4 % ($AUC = 0,71$) [43]. B. Nagy et al. [44] оценили уровни 6 маркеров (HE4, CA125, РЭА, CYFRA21-1, NSE, TPA) у больных РЛ разных гистологических типов. В целом HE4 обладал высокой специфичностью – 94,9 % при чувствительности 64,3 %, однако он не имел преимуществ перед РЭА, TPA и CYFRA21-1. При этом РЭА имел наивысшую AUC для пациентов с немелкоклеточным РЛ (НМРЛ), а NSE – в группе больных мелкоклеточным РЛ (МРЛ) [44]. В другом крупном исследовании наиболее информативным маркером для НМРЛ оказался CYFRA21-1, а для МРЛ – NSE [45]. В то же время, по данным J. Li et al. [46], HE4 имел наивысшую чувствительность в сравнении с NSE, CYFRA21-1, SCC и proGRP.

По результатам метаанализа 7 исследований «случай-контроль» пулированная чувствительность HE4 составила 72 %, специфичность – 85 %, $AUC = 0,8557$, что свидетельствует о достаточно высокой его значимости как маркера для дифференциальной диагностики РЛ [26]. Схожие данные были получены и в другом метаанализе на основе 21 работы: чувствительность HE4 была равна 73 %, специфичность – 86 % [47]. L. Yan и Z. D. Hu в метаанализе [48] приводят несколько меньшее значение чувствительности – 65 % – при специфичности 88 % и $AUC 0,86$. M. E. Zare et al. [49] на основе метаанализа 70 работ делают заключение, что HE4 является оптимальным маркером для ранней диагностики НМРЛ.

Представленные данные свидетельствуют о том, что чувствительность HE4 при РЛ ниже, чем при раке яичников (73–96 %), но выше или сравнима с чувствительностью при раке эндометрия (46–79 %) [15]. Это согласуется с результатами систематического обзора M. L. Sun et al. [16], согласно которому площадь под кривой HE4 при раке яичников составляет 0,91–0,96, при РЛ – 0,86 и при раке эндометрия – 0,75–0,88.

Суммируя результаты сравнительных исследований, стоит отметить, что по своим диагностическим параметрам HE4 сравним или несколько превосходит такие маркеры, как CYFRA21-1, РЭА, NSE, ProGRP и др. (табл. 1). В одних работах отмечена высокая диагностическая специфичность этого маркера [43, 44], в то время как другие авторы отмечают повышение HE4 при различных неопухолевых заболеваниях легких [41, 42]. В разных публикациях значения чувствительности HE4 также варьируют от 40 до 70 % (табл. 1). Значительный разброс в показателях диагностической значимости HE4 между работами может быть обусловлен

Таблица 1/Table 1

**Сравнительные характеристики HE4 и других маркеров в диагностике РЛ,
по данным разных авторов**
**Comparative characteristics of HE4 and other markers in the diagnosis of LC according to data
from different authors**

Источник/Source	Параметр/ Parameter	HE4	Cyfra21-1	ProGRP	NSE	SCC	CEA	CA125
Nagy B. et al., 2014 [44]	Ч/Sn	64,3 %	63,3 %	–	–	–	72,4 %	54,1 %
	Сп/Sp	95,9 %	97,9 %	–	–	–	90,8 %	100,0 %
	AUC	0,848	0,858	–	–	–	0,886	0,9
Tang Q.F. et al., 2015 [50]	Ч/Sn	–	–	–	–	–	–	–
	Сп/Sp	–	–	–	–	–	–	–
	AUC	0,897	0,746	–	0,818	–	0,87	–
Wojcik E. et al., 2016 [51]	Ч/Sn	–	–	–	–	–	–	–
	Сп/Sp	–	–	–	–	–	–	–
	AUC	0,884	0,739	0,923	0,826	–	0,704	0,796
Zeng Q. et al., 2016 [40]	Ч/Sn	43,8 %	17,9 %	23,2 %	17,0 %	–	15,2 %	–
	Сп/Sp	95 %	95 %	95 %	95 %	–	95 %	–
	AUC	0,821	0,699	0,504	0,66	–	0,598	–
Yoon H.I. et al., 2016 [52]	Ч/Sn	51,43 %	–	–	–	–	33,21 %	–
	Сп/Sp	94 %	–	–	–	–	94 %	–
	AUC	0,821	–	–	–	–	0,753	–
Huang W. et al., 2017 [53]	Ч/Sn	62,2 %	37,8 %	–	–	–	83,1 %	–
	Сп/Sp	82 %	95,1 %	–	–	–	59,1 %	–
	AUC	0,761	0,686	–	–	–	0,812	–
Wang Y. et al., 2019 [41]	Ч/Sn	66,7 %	58,9 %	–	64,4 %	–	61,1 %	–
	Сп/Sp	96,7 %	86,7 %	–	86,7 %	–	80,0 %	–
	AUC	0,867	0,787	–	0,747	–	0,752	–
Korkmaz E.T. et al., 2018 [42]	Ч/Sn	70 %	72 %	18 %	73 %	43 %	–	–
	Сп/Sp	57 %	83 %	93 %	50 %	77 %	–	–
	AUC	0,606	0,865	–	0,715	0,661	–	–
Guo L. et al., 2021 [54]	Ч/Sn	–	–	–	–	–	–	–
	Сп/Sp	–	–	–	–	–	–	–
	AUC	0,862	0,778	–	–	0,647	0,559	–
Zhang T. et al., 2024 [55]	Ч/Sn	67,5 %	57,5 %	16,3 %	55,0 %	47,5 %	62,5 %	–
	Сп/Sp	82,5 %	85,0 %	95,0 %	85,0 %	77,5 %	80,0 %	–
	AUC	0,794	0,774	0,495	0,714	0,621	0,693	–
Wu L. et al., 2024 [56]	Ч/Sn	89,6 %	60,9 %	73,9 %	33,9 %	47,0 %	76,5 %	–
	Сп/Sp	98,0 %	84,0 %	78,0 %	92,0 %	76,0 %	92,0 %	–
	AUC	0,921	0,770	0,803	0,510	0,568	0,886	–

Примечания: Ч – чувствительность; Сп – специфичность; AUC – площадь под кривой; таблица составлена авторами.

Notes: Sn – sensitivity; Sp – specificity; AUC – area under the curve; created by the authors.

рядом факторов. Во-первых, группы пациентов, включенные в исследования, зачастую невелики и разнородны по стадиям опухолевого процесса, гистологическим типам РЛ, возрасту, полу, этнической принадлежности и другим факторам. Во-вторых, пороговые значения HE4, устанавливаемые разными группами авторов, в значительной степени варьируют (табл. 2). Наконец, рассмотренные работы различаются и по применяемым для определения HE4 тест-системам. Все эти факторы не позволяют сделать однозначного заключения о применимости HE4 в качестве диагностического маркера РЛ.

По данным исследований *in vitro*, клеточные линии аденокарцином легкого отличаются более высоким уровнем экспрессии HE4 в сравнении с клетками культур мелкоклеточного, плоскоклеточного и крупноклеточного РЛ [13, 64]. В клинических исследованиях HE4 имеет достаточно высокую диагностическую значимость вне зависимости от гистологического типа РЛ. Так, согласно К. Iwahori et al. [58], его чувствительность составила 88,9 % при МРЛ и 90,0 % при НМРЛ. Т. Zhang et al. [55]

не обнаружили достоверных различий между двумя этими типами РЛ ($p=0,522$). В другой работе было показано, что AUC для HE4 при дифференциальной диагностике НМРЛ составила 0,761, что было сходным с РЭА, чувствительность была равна 80,0 %, а специфичность – 62,0 %. В качестве ДУ авторы использовали величину 75,0 пмоль/л [53]. В исследовании E. Wojcik et al. [51], выполненном на когорте пациентов с МРЛ, AUC HE4 (0,884) несколько уступала proGRP (0,923) и превосходила NSE, CA125, CYFRA21-1 и РЭА (0,826, 0,796, 0,739 и 0,704, соответственно) [51]. Q.F. Tang et al. [50] отметили, что HE4 при аденокарциноме легкого оказался значительно выше, чем при плоскоклеточном раке ($357,0 \pm 220,4$ и $125,15 \pm 89,1$ пмоль/л соответственно; $p<0,05$), в то время как у условно здоровых лиц его уровни составили $29,7 \pm 5,4$ пмоль/л. По данным L. Wu et al. [56], HE4 имел наилучшую диагностическую значимость для аденокарциномы и плоскоклеточного РЛ, в то время как proGRP оказался лучшим маркером при МРЛ. В других исследованиях, напротив, не было выявлено достоверных различий в концентрациях маркера

Таблица 2/Table 2

Характеристика исследований, посвященных применению HE4 в диагностике рака легкого
Characteristics of studies devoted to the use of HE4 in the diagnosis of lung cancer

Источник/Source	Страна/Country	Метод/Method	ДУ HE4/ Cut-off for HE4
Yamashita S. et al., 2011 [39]	Япония/Japan	ИФА, собственная тест-система/ ELISA, own assay	32,2 пмоль/л/pmol/l
Yamashita S. et al., 2012 [57]	Япония/Japan	ИФА/ELISA, Fujirebio Diagnostics	50,3 пмоль/л/pmol/l
Iwahori K. et al., 2012 [58]	Япония/Japan	ИФА, собственная тест-система/ ELISA, own assay	6,56 нг/мл/ng/ml
Jiang Y. et al., 2014 [59]	Китай/China	ИФА/ELISA, Miltenyi	7,26 нг/мл/ng/ml
Nagy B. et al., 2014 [44]	Венгрия/Hungary	ХЛИА/CLIA, Abbott	97,6 пмоль/л/pmol/l
Lamy P.J. et al., 2015 [60]	Франция/France	ИФА/ELISA, Fujirebio Diagnostics	53 пмоль/л/pmol/l
Zeng Q. et al., 2016 [40]	Китай/China	ХЛИА/CLIA, Roche	66,8 пмоль/л/pmol/l
Lan W.G. et al., 2016 [61]	Китай/China	ИФА/ELISA, Miltenyi	20,5 нг/мл/ng/ml
Li B.T. et al., 2016 [8]	США/USA	ИФА/ELISA, Fujirebio Diagnostics	83 пмоль/л/pmol/l
Korkmaz E.T. et al., 2018 [42]	Турция/Türkiye	ХЛИА/CLIA, Abbott	70 пмоль/л/pmol/l
Mo D., He F., 2018 [62]	Китай/China	ХЛИА/CLIA, Roche	78,84 пмоль/л/pmol/l
Du Q. et al., 2018 [7]	Китай/China	ХЛИА/CLIA, Abbott	63,24 пмоль/л/pmol/l
Wang Y. et al., 2019 [41]	Китай/China	ХЛИА/CLIA, Roche	76,9 пмоль/л/pmol/l
Weissensteiner J., Babusikova E., 2019 [63]	Словакия/Slovakia	ХЛИА/CLIA, Roche	140 пмоль/л/pmol/l
de Kock R. et al., 2021 [6]	Нидерланды/Netherlands	ХЛИА/CLIA, Roche	97,6 пмоль/л/pmol/l
Li J. et al., 2023 [46]	Китай/China	ХЛИА/CLIA, Roche	60,14 пмоль/л/pmol/l
Visser E. et al., 2023 [45]	Нидерланды/Netherlands	ХЛИА/CLIA, Roche	97,6 пмоль/л/pmol/l
Zhang T. et al., 2024 [55]	Китай/China	ХЛИА/CLIA, Roche	85,2 пмоль/л/pmol/l

Примечания: ИФА – иммуноферментный анализ; ХЛИА – хемилюминесцентный иммуноанализ; таблица составлена авторами.

Notes: ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; CLIA – chemiluminescent immunoassay; created by the authors.

между пациентами с различными гистологическими подтипами РЛ [42, 44]. Результаты метаанализа Y.P. He et al. [47] свидетельствуют, что HE4 имеет несколько более высокую чувствительность в диагностике НМРЛ, а его специфичность, напротив, выше для МРЛ.

В значительной части работ отмечается, что HE4, подобно большинству других опухолеассоциированных маркеров для новообразований разных локализаций, является стадиязависимым маркером РЛ [42–44, 62, 65]. Так, в исследовании B. Nagy et al. [44] HE4 возрастал с увеличением распространенности опухолевого процесса: от 70,6 пмоль/л при I стадии до 135,9 пмоль/л при IV стадии, при этом даже у пациентов с I стадией его уровни были достоверно выше, чем у доноров ($p < 0,05$). Чувствительность маркера при РЛ I–II стадий составила 40,0 %, а при III–IV – 66,7 % [44]. Сходные данные были получены другой группой авторов [46], которые отметили, что HE4 является информативным маркером для выявления раннего РЛ. В другой работе, напротив, уровни этого маркера при начальных стадиях РЛ достоверно не отличались от контрольной группы ($p = 0,0615$) [43]. По данным W.G. Lan et al. [61], HE4 у пациентов с IIIВ стадией НМРЛ был достоверно выше, чем при IIIА стадии ($26,5 \pm 0,35$ vs $16,1 \pm 0,30$ нг/мл; $p < 0,001$). В то же время E.T. Korkmaz et al. [42] отметили, что HE4 коррелировал со стадией опухолевого процесса у пациентов с НМРЛ, в то время как для МРЛ такой зависимости не отмечено.

В ряде работ установлена взаимосвязь HE4 с отдельными клиническими характеристиками опухолевого процесса. Y. Zhiang et al. [59] показали, что уровни HE4 возрастают со степенью поражения лимфатических узлов и наличием отдаленных метастазов, но не зависят от возраста, пола пациентов и курения в анамнезе. Схожие результаты получены и в других работах на когортах пациентов с НМРЛ и МРЛ [40, 50, 62]. Q.F. Tang et al. [50] отметили, что при наличии отдаленных метастазов HE4 был достоверно более высоким, чем у пациентов без метастазов, – $227,71 \pm 195,57$ vs $111,66 \pm 82,89$ пмоль/л ($p < 0,05$). J. Li et al. [46] отметили зависимость уровней HE4 от всех основных характеристик опухолевого процесса – параметров T, N, и M. Однако B.T. Li et al. [8] не выявили взаимосвязи HE4 с наличием метастазов в мозге у пациентов с IV стадией РЛ. В одной из публикаций не обнаружено и различий в уровнях этого маркера у больных РЛ с метастазами в костях и без них [63].

Потенциальным недостатком HE4 является то, что его уровень способен неспецифически повышаться при неопухолевых заболеваниях, что характерно и для большинства других опухолеассоциированных маркеров. Одним из наиболее значимых факторов, влияющих на уровни HE4, является функциональное состояние почек. HE4 –

небольшой белок, который выводится главным образом в неизменном виде с мочой, и его концентрации в крови находятся в обратной зависимости со скоростью клубочковой фильтрации. В связи с этим любые заболевания, сопровождающиеся снижением функции почек, могут сопровождаться неспецифическим возрастанием уровней HE4 [66, 67]. Помимо этого, он, как было упомянуто выше, способен повышаться при неопухолевых заболеваниях легких, таких как фиброз, туберкулез и пневмония, и некоторых других патологических состояниях [17–19, 68]. Эти факторы могут ограничивать применение HE4 в качестве маркера для дифференциальной диагностики РЛ, и их следует учитывать при оценке его значений. Кроме того, авторы отмечают увеличение сывороточных уровней HE4 с возрастом, которое связано, по всей вероятности, с уменьшением скорости клубочковой фильтрации [67, 69]. Это также может затруднить интерпретацию результатов при измерении HE4 у больных РЛ.

С целью повышения диагностической значимости HE4 при РЛ исследователи предлагают использовать его в комбинации с другими маркерами. По данным M. Li et al. [65], наиболее диагностически значимой для немелкоклеточного РЛ оказалась комбинация HE4, CYFRA21-1 и РЭА (AUC=0,8110), а для мелкоклеточного – HE4, ProGRP и NSE (AUC=0,9282). В свою очередь, L. Guo et al. [54] предложили использовать для диагностики НМРЛ маркеры HE4, SCC, CYFRA21-1 и РЭА (AUC=0,954). В другом исследовании панель из четырех маркеров (HE4, CEA, NSE и CYFRA21-1) позволила достичь диагностической чувствительности и специфичности при РЛ 82,2 и 90,0 % соответственно, а площадь под кривой составила 0,907, что было значительно выше, чем при использовании данных маркеров по отдельности [41]. По данным E.T. Korkmaz et al. [42], комбинация CYFRA21-1, HE4 и SCC позволяла с высокой точностью дифференцировать РЛ и доброкачественные заболевания легких. B. Nagy et al. [44] продемонстрировали, что совместное применение HE4, РЭА и CA125 в диагностике РЛ обеспечивает чувствительность 91,8 vs 64,3 % при использовании только HE4. В свою очередь, H.I. Yoon et al. [52] предложили использовать для диагностики РЛ панель из 6 маркеров, включающую HE4, РЭА, RANTES, аполипопротеин 2, трансферрин и sVCAM-1, которая позволяет достичь чувствительности 93,3 % и специфичности 92 %. В исследовании L. Wu et al. [56] при совместном применении HE4, proGRP, SCC, CYFRA21-1, NSE и РЭА AUC для плоскоклеточного РЛ и МРЛ составила 0,998 и 0,985 соответственно. В то же время M.E. Zare et al. [49] в своем метаанализе заключают, что использование комбинаций не имеет преимуществ перед использованием одиночных маркеров в ранней диагностике НМРЛ.

Прогностическая роль НЕ4 при раке легкого

Первые работы, в которых была оценена прогностическая значимость НЕ4 при РЛ, опубликованы S. Yamashita et al. [39, 57]. В одной из этих публикаций общая 5-летняя выживаемость пациентов с исходно нормальными уровнями маркера достигала 90,8 %, а у НЕ4-положительных обследуемых – лишь 60,1 % ($p=0,001$) [39]; в другом исследовании эти показатели составили 97,1 и 52,6 % ($p=0,001$) [57]. На основании своих данных авторы сделали вывод о том, что НЕ4 является потенциальным прогностическим фактором при РЛ.

В дальнейшем эти результаты были подтверждены P.J. Lamu et al. [60], которые установили, что больные НМРЛ с сывороточными уровнями НЕ4, превышающими 140 пмоль/л, имели достоверно более низкую общую выживаемость – 17,7 нед (95 % CI 11,9–24,9) против 46,4 нед (95 % CI 38,6–56,3) у больных с показателем НЕ4 ≤ 140 пмоль/л ($HR=1,48$, $p=0,0057$). Другая группа исследователей также отметила четкую зависимость показателей выживаемости от уровней этого маркера: у НЕ4-позитивных больных РЛ 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 60,1 и 44,6 %, а у НЕ4-негативных – 90,8 и 82,3 % соответственно. Многомерный регрессионный анализ Кокса продемонстрировал, что экспрессия НЕ4 является негативным фактором безрецидивной ($HR=3,7$, 95 % CI 1,7–8,4, $p=0,001$) и общей выживаемости ($HR=5,5$, 95 % CI 1,8–17,2, $p=0,003$) [39]. По данным K. Iwahori et al. [58], концентрации НЕ4 после завершения ХТ, превышающие 15 нг/мл, коррелировали с меньшей общей выживаемостью ($p<0,05$). В то же время В. Nagy et al. [44] не отметили различий в общей двухлетней выживаемости между группами исходно НЕ4-положительных и НЕ4-отрицательных пациентов ($p=0,235$). В другом исследовании прогностическая значимость показана для CYFRA21-1, SCC, CA125 и CA15-3, но не для НЕ4 (в отношении общей выживаемости: $HR=1,00$, 95 % CI 0,79–1,26; в отношении безрецидивной выживаемости: $HR=1,20$, 95 % CI 0,79–1,27) [70].

W.G. Lan et al. [61] выполнили исследование, включающее 218 пациентов с местнораспространенным НМРЛ, которые получали конкурентную химиорадиотерапию. Используя в качестве порогового значения величину НЕ4, равную 20,5 нг/мл, авторы разделили пациентов на группы с исходно высоким и низким уровнем НЕ4. В группе низкого НЕ4 оказалось 120 больных, ответивших на лечение, и 15 – не ответивших на терапию, в то время как в группе с повышенным значением маркера их было 42 и 41 соответственно. На основании этого авторы сделали вывод, что высокий НЕ4 может служить предиктором отсутствия ответа на химиорадиотерапию ($OR 3,46$, 95 % CI 1,45–6,34,

$p<0,001$) [61]. T. Zhang et al. [55] продемонстрировали, что в группе пациентов с прогрессированием заболевания на фоне лечения НЕ4 был достоверно выше, чем в группах полного, частичного ответа и стабилизации ($p<0,001$).

Результаты исследований значимости НЕ4 как прогностического маркера РЛ суммированы в двух метаанализах. H. Zhong et al. [20] проанализированы 8 работ, суммарно включающих 1 412 пациентов. Авторы сделали заключение, что высокие уровни НЕ4 ассоциированы с худшим прогнозом в работах, включающих пациентов из стран Азии ($HR=2,48$, 95 % CI 1,88–3,26, $p<0,001$), в то время как для представителей европеоидной расы такой зависимости не показано ($HR=1,12$, 95 % CI 0,80–1,55, $p=0,513$) [20]. В то же время в другом метаанализе, посвященном прогностической роли НЕ4 при различных новообразованиях, включая РЛ, показано, что исходный уровень этого маркера значимо коррелировал с общей и безрецидивной выживаемостью у обследуемых как из Европы ($HR=1,92$, 95 % CI 1,53–2,39, $p=0,000$), так и из Азии ($HR=2,62$, 95 % CI 2,06–3,35, $p=0,000$) [21].

НЕ4 в мониторинге больных раком легкого

К настоящему времени опубликованы лишь единичные исследования, в которых НЕ4 рассмотрен как потенциальный маркер для мониторинга больных РЛ в ремиссии. В одной из первых работ, посвященных оценке НЕ4 для выявления рецидивов РЛ, продемонстрировано, что повышение уровня этого маркера после выполнения операции коррелировало с развитием рецидива заболевания [57]. Вместе с тем, авторы отметили, что у ряда обследуемых увеличение уровней НЕ4 было обусловлено неспецифическими причинами – хроническими воспалительными процессами и обострением ревматоидного артрита [57].

W. Huang et al. [53], обследуя 41 пациента в течение одного года после окончания первичного лечения, установили, что НЕ4 может служить информативным маркером для мониторинга больных НМРЛ с целью раннего выявления рецидива: площадь под кривой для него составила 0,70, 0,81 и 0,90 при измерении через 1, 3 и 6 мес после завершения лечения. При этом рост НЕ4 начинался на несколько месяцев раньше, чем РЭА и CYFRA21-1. Обследуемые, у которых не было выявлено прогрессирования, продемонстрировали плавное снижение уровней всех трех маркеров в течение всего периода мониторинга [53].

В другом исследовании, напротив, не выявлено значимых изменений НЕ4 в процессе лечения больных РЛ, а также взаимосвязи динамики этого маркера с выраженностью ответа на проводимую терапию [61]. Кроме того, НЕ4 не имел клинической значимости и в мониторинге пациентов после завершения первичного лечения. Возможным объ-

яснением этого факта авторы считают малое число пациентов с исходно повышенным уровнем HE4 в обследованной когорте [61].

Заключение

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о возможности и целесообразности применения HE4 в качестве опухолеассоциированного маркера при РЛ. Большинство авторов отмечают, что сывороточный уровень HE4 обладает относительно высокой диагностической специфичностью и чувствительностью в отношении злокачественного поражения легкого, характеризуется стадио-зависимостью и коррелирует с размерами первичного опухолевого узла, поражением регионарных лимфоузлов и наличием отдаленных метастазов [42–44, 61, 62]. Важным преимуществом HE4 при РЛ является его высокая прогностическая значимость, которая подтверждается метаанализами [20, 21].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М., 2023. 275 с. [*Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow, 2023. 275 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-290-2.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74(3): 229–63. doi: 10.3322/caac.21834.
3. Araghi M, Fidler-Benaoudia M, Arnold M, Rutherford M, Bardot A, Ferlay J, Bucher O, De P, Engholm G, Gavin A, Kozie S, Little A, Møller B, St Jacques N, Tervonen H, Walsh P, Woods R, O'Connell D.L., Baldwin D., Elwood M., Siesling S., Bray F., Soerjomataram I.; ICBP SURVMARK-2 Local Leads; ICBP SURVMARK-2 Academic Reference Group; ICBP Clinical Committee–Lung; ICBP SurvMark-2 Academic Reference Group; ICBP SurvMark-2 academic reference group; ICBP Clinical Committee – Lung; ICBP clinical Committee – lung. International differences in lung cancer survival by sex, histological type and stage at diagnosis: an ICBP SURVMARK-2 Study. *Thorax*. 2022; 77(4): 378–90. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216555.
4. Remon J, Soria J.C., Peters S.; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*. 2021; 32(12): 1637–42. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
5. Molina R, Marrades R.M., Augé J.M., Escudero J.M., Viñolas N., Reguart N., Ramirez J., Filella X., Molins L., Agustí A. Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193(4): 427–37. doi: 10.1164/rccm.201404-0603OC.
6. 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.
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. Li B.T., Lou E., Hsu M., Yu H.A., Naidoo J., Zauderer M.G., Sima C., Johnson M.L., Daras M., DeAngelis L.M., Fleisher M., Kris M.G., Azzoli C.G. Serum Biomarkers Associated with Clinical Outcomes Fail to Predict Brain Metastases in Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancers. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0146063. doi: 10.1371/journal.pone.0146063. Erratum in: *PLoS One*. 2016; 11(3): e0152450. doi: 10.1371/journal.pone.0152450.
9. Luo H.J., Hu Z.D., Cui M., Zhang X.F., Tian W.Y., Ma C.Q., Ren Y.N., Dong Z.L. Diagnostic performance of CA125, HE4, ROMA, and CPH-I in identifying primary ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023; 49(3): 998–1006. doi: 10.1111/jog.15540.
10. *GeneCards*. The Human Gene Database. WFDC2 Gene – WAP Four-Disulfide Core Domain 2. [Internet]. [cited 02.07.2025]. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=WFDC2&keywords=wfdc2>.
11. Samborski A., Miller M.C., Blackman A., MacLaughlan-David S., Jackson A., Lambert-Messerlian G., Rowsell-Turner R., Moore R.G. HE4 and CA125 serum biomarker monitoring in women with epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2022; 44(1): 205–13. doi: 10.3233/TUB-220016.
12. Bignotti E., Ragnoli M., Zanotti L., Calza S., Falchetti M., Lonardi S., Bergamelli S., Bandiera E., Tassi R.A., Romani C., Todeschini P., Odicino F.E., Facchetti F., Pecorelli S., Ravaggi A. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2011; 104(9): 1418–25. doi: 10.1038/bjc.2011.109.
13. Galgano M.T., Hampton G.M., Frierson H.F. Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol*. 2006; 19(6): 847–53. doi: 10.1038/modpathol.3800612.
14. Georgakopoulos P., Mehmood S., Akalin A., Shroyer K.R. Immunohistochemical localization of HE4 in benign, borderline, and malignant lesions of the ovary. *Int J Gynecol Pathol*. 2012; 31(6): 517–23. doi: 10.1097/PGP.0b013e31824fe269.
15. Karlsen N.S., Karlsen M.A., Høgdall C.K., Høgdall E.V. HE4 tissue expression and serum HE4 levels in healthy individuals and patients with benign or malignant tumors: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(11): 2285–95. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0447.
16. Sun M.L., Yang Z.Y., Wu Q.J., Li Y.Z., Li X.Y., Liu F.H., Wei Y.F., Wen Z.Y., Lin B., Gong T.T. The Role of Human Epididymis Protein 4 in the Diagnosis and Prognosis of Diseases: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 842002. doi: 10.3389/fmed.2022.842002.
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/cclm-2012-0097.
18. Nishiyama N., Masuo M., Nukui Y., Tateishi T., Kishino M., Tateishi U., Morota K., Ohbo K., Miyazaki Y. Human epididymis protein 4 is a new biomarker to predict the prognosis of progressive fibrosing interstitial lung disease. *Respir Investig*. 2021; 59(1): 90–98. doi: 10.1016/j.resinv.2020.08.002.
19. Adamczyk B., Partyka R., Adamczyk-Sowa M., Wierzbicki K., Sowa P., Kokocińska D. Evaluation of serum human epididymis protein 4 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Adv Clin Exp Med*. 2020; 29(8): 943–48. doi: 10.17219/acem/121006.
20. 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.
21. 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.

22. Zhang C., Hu H., Wang X., Zhu Y., Jiang M. WFDC Protein: A Promising Diagnosis Biomarker of Ovarian Cancer. *J Cancer*. 2021; 12(18): 5404–12. doi: 10.7150/jca.57880.

23. Small D.M., Doherty D.F., Dougan C.M., Weldon S., Taggart C.C. The role of whey acidic protein four-disulfide-core proteins in respiratory health and disease. *Biol Chem*. 2017; 398(4): 425–40. doi: 10.1515/hsz-2016-0262.

24. Hua L., Liu Y., Zhen S., Wan D., Cao J., Gao X. Expression and biochemical characterization of recombinant human epididymis protein 4. *Protein Expr Purif*. 2014; 102: 52–62. doi: 10.1016/j.pep.2014.08.004.

25. Kant K., Tomar A.K., Sharma P., Kundu B., Singh S., Yadav S. Human epididymis protein 4 quantification and interaction network analysis in seminal plasma. *Protein Pept Lett*. 2019; 26(6): 458–65. doi: 10.2174/0929866526666190327124919.

26. Cheng D., Sun Y., He H. The diagnostic accuracy of HE4 in lung cancer: a meta-analysis. *Dis Markers*. 2015; 2015: 352670. doi: 10.1155/2015/352670.

27. James N.E., Emerson J.B., Borgstadt A.D., Beffa L., Oliver M.T., Hovanesian V., Urh A., Singh R.K., Rowswell-Turner R., DiSilvestro P.A., Ou J., Moore R.G., Ribeiro J.R. The biomarker HE4 (WFDC2) promotes a pro-angiogenic and immunosuppressive tumor microenvironment via regulation of STAT3 target genes. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 8558. doi: 10.1038/s41598-020-65353-x.

28. Tanikawa C., Kamatani Y., Takahashi A., Momozawa Y., Leveque K., Nagayama S., Mimori K., Mori M., Ishii H., Inazawa J., Yasuda J., Tsuboi A., Shimizu A., Sasaki M., Yamaji T., Sawada N., Iwasaki M., Tsugane S., Naito M., Wakai K., Koyama T., Takezaki T., Yuji K., Murakami Y., Nakamura Y., Kubo M., Matsuda K. GWAS identifies two novel colorectal cancer loci at 16q24.1 and 20q13.12. *Carcinogenesis*. 2018; 39(5): 652–60. doi: 10.1093/carcin/bgy026.

29. Wang D., Zhu Z.Z., Jiang H., Zhu J., Cong W.M., Wen B.J., He S.Q., Liu S.F. Multiple genes identified as targets for 20q13.12-13.33 gain contributing to unfavorable clinical outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2015; 9(3): 438–46. doi: 10.1007/s12072-015-9642-0.

30. Sud A., Thomsen H., Orlando G., Försti A., Law P.J., Broderick P., Cooke R., Hariri F., Pastinen T., Easton D.F., Pharoah P.D.P., Dunning A.M., Peto J., Canzian F., Eeles R., Kote-Jarai Z., Muir K., Pashayan N., Campa D; PRACTICAL Consortium; Hoffmann P., Nöthen M.M., Jöckel K.H., von Strandmann E.P., Swerdlow A.J., Engert A., Orr N., Hemminki K., Houlston R.S. Genome-wide association study implicates immune dysfunction in the development of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018; 132(19): 2040–52. doi: 10.1182/blood-2018-06-855296.

31. Sun L., Wang C., Zhang J., Shao B., Zhao S., Guo Y., Li X., Sun Y. Genetic alterations in gastric amphicrine carcinomas and comparison with gastric mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms. *Mod Pathol*. 2022; 35(6): 808–15. doi: 10.1038/s41379-021-00978-5.

32. Li J., Chen H., Mariani A., Chen D., Klatt E., Podratz K., Drapkin R., Broaddus R., Dowdy S., Jiang S.W. HE4 (WFDC2) promotes tumor growth in endometrial cancer cell lines. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(3): 6026–43. doi: 10.3390/ijms14036026.

33. Zhu L., Zhuang H., Wang H., Tan M., Schwab C.L., Deng L., Gao J., Hao Y., Li X., Gao S., Liu J., Lin B. Overexpression of HE4 (human epididymis protein 4) enhances proliferation, invasion and metastasis of ovarian cancer. *Oncotarget*. 2016; 7(1): 729–44. doi: 10.18632/oncotarget.6327.

34. Wang A., Jin C., Tian X., Wang Y., Li H. Knockdown of HE4 suppresses aggressive cell growth and malignant progression of ovarian cancer by inhibiting the JAK/STAT3 pathway. *Biol Open*. 2019; 8(9): bio043570. doi: 10.1242/bio.043570.

35. Lu Q., Chen H., Senkowski C., Wang J., Wang X., Brower S., Glasgow W., Byck D., Jiang S.W., Li J. Recombinant HE4 protein promotes proliferation of pancreatic and endometrial cancer cell lines. *Oncol Rep*. 2016; 35(1): 163–70. doi: 10.3892/or.2015.4339.

36. Kim K., Khazan N., McDowell J.L., Snyder C.W.A., Miller J.P., Singh R.K., Whittum M.E., Turner R., Moore R.G. The NF- κ B-HE4 axis: A novel regulator of HE4 secretion in ovarian cancer. *PLoS One*. 2024; 19(12): e0314564. doi: 10.1371/journal.pone.0314564.

37. Xia Y., Shen S., Verma I.M. NF- κ B, an active player in human cancers. *Cancer Immunol Res*. 2014; 2(9): 823–30. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0112.

38. Zhan Y., Chen J., Wu J., Gu Y., Huang Q., Deng Z., Chen S., Wu X., Lv Y., Zeng Z., Xie J. Human epididymis protein 4 aggravates airway inflammation and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2022; 23(1): 120. doi: 10.1186/s12931-022-02040-7.

39. Yamashita S., Tokuiishi K., Hashimoto T., Moroga T., Kamei M., Ono K., Miyawaki M., Takeno S., Chujo M., Yamamoto S., Kawahara K. Prognostic significance of HE4 expression in pulmonary adenocarcinoma. *Tumour Biol*. 2011; 32(2): 265–71. doi: 10.1007/s13277-010-0118-5.

40. Zeng Q., Liu M., Zhou N., Liu L., Song X. Serum human epididymis protein 4 (HE4) may be a better tumor marker in early lung cancer. *Clin Chim Acta*. 2016; 455: 102–106. doi: 10.1016/j.cca.2016.02.002.

41. 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): 2405–7. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.8.2405.

42. Korkmaz E.T., Koksall D., Aksu F., Dikmen Z.G., Icen D., Maden E., Onder S., Akbiyik F., Emri S. Triple test with tumor markers CYFRA 21.1, HE4, and ProGRP might contribute to diagnosis and subtyping of lung cancer. *Clin Biochem*. 2018; 58: 15–19. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.05.001.

43. 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.

44. Nagy B.Jr., Bhattoa H.P., Steiber Z., Csobán M., Szilasi M., Méhes G., Müller M., Lázár J., Kappelmayer J., Antal-Szalmás P. Serum human epididymis protein 4 (HE4) as a tumor marker in men with lung cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(11): 1639–48. doi: 10.1515/cclm-2014-0041.

45. Visser E., Genet S.A.A.M., de Kock R.P.P.A., van den Borne B.E.E.M., Youssef-El Soud M., Belderbos H.N.A., Stege G., de Saegher M.E.A., van 't Westeinde S.C., Brunsveld L., Broeren M.A.C., van de Kerkhof D., Deiman B.A.L.M., Eduati F., Scharnhorst V. Liquid biopsy-based decision support algorithms for diagnosis and subtyping of lung cancer. *Lung Cancer*. 2023; 178: 28–36. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.01.014.

46. 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.

47. 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.

48. Yan L., Hu Z.D. Diagnostic accuracy of human epididymis secretory protein 4 for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2019; 11(7): 2737–44. doi: 10.21037/jtd.2019.06.72.

49. 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.

50. Tang Q.F., Zhou Z.W., Ji H.B., Pan W.H., Sun M.Z. Value of serum marker HE4 in pulmonary carcinoma diagnosis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8: 19014–21.

51. Wojcik E., Tarapacz J., Rychlik U., Stasik Z., Sas-Korczynska B., Skotnicki P., Kulpa J.K. Human epididymis protein 4 (HE4) in patients with small-cell lung cancer. *Clin Lab*. 2016; 62(9): 1625–32. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.151212.

52. Yoon H.I., Kwon O.R., Kang K.N., Shin Y.S., Shin H.S., Yeon E.H., Kwon K.Y., Hwang I., Jeon Y.K., Kim Y., Kim C.W. Diagnostic Value of Combining Tumor and Inflammatory Markers in Lung Cancer. *J Cancer Prev*. 2016; 21(3): 187–93. doi: 10.15430/JCP.2016.21.3.187.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. 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.

57. Yamashita S., Tokuiishi K., Moroga T., Yamamoto S., Ohbo K., Miyahara S., Yoshida Y., Yanagisawa J., Hamatake D., Hiratsuka M., Yoshinaga Y., Shiraishi T., Iwasaki A., Kawahara K. Serum level of HE4 is closely associated with pulmonary adenocarcinoma progression. *Tumour Biol*. 2012; 33(6): 2365–70. doi: 10.1007/s13277-012-0499-8.

58. Iwahori K., Suzuki H., Kishi Y., Fujii Y., Uehara R., Okamoto N., Kobayashi M., Hirashima T., Kawase I., Naka T. Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer. *Tumour Biol*. 2012; 33: 1141–49. doi: 10.1007/s13277-012-0356-9.

59. Jiang Y., Wang C., Lv B., Ma G., Wang L. Expression level of serum human epididymis 4 and its prognostic significance in human non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(12): 5568–72.

60. 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.

61. Lan W.G., Hao Y.Z., Xu D.H., Wang P., Zhou Y.L., Ma L.B. Serum human epididymis protein 4 is associated with the treatment response of concurrent chemoradiotherapy and prognosis in patients with locally

advanced non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2016; 18(4): 375–80. doi: 10.1007/s12094-015-1375-y.

62. *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.

63. *Weissensteiner J., Babusikova E.* The value of human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor marker for accurate bone metastases finding by whole-body bone scintigraphy in lung cancer patients. *Neoplasma*. 2019; 66(6): 1024–30. doi: 10.4149/neo_2018_181212N961.

64. *Bingle L., Singleton V., Bingle C.D.* The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene*. 2002; 21(17): 2768–73. doi: 10.1038/sj.onc.1205363.

65. *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.

66. *Yan S., Lin Y., Tian X.* Significantly elevated serum human epididymis protein-4 in chronic kidney disease patients without ovarian cancer: A large-scale retrospective study. *J Clin Lab Anal*. 2023; 37(4): e24847. doi: 10.1002/jcla.24847.

67. *Penick E.R., Beltran T.A., Choi Y.S., Wilson K.L.* Human epididymis protein 4: Analysis of national health and nutrition examination survey data. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024; 297: 86–90. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.03.015.

68. *Meng K., Tian M., Gui X., Xie M., Gao Y., Shi S., Zhao T., Xiao Y., Cai H., Ding J.* Human epididymis protein 4 is associated with severity and poor prognosis of connective tissue disease-associated interstitial lung disease with usual interstitial pneumonia pattern. *Int Immunopharmacol*. 2022; 108: 108704. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108704.

69. *Schirizzi A., Cazzola A.P., Mascolo E., Palmieri G., Pesce F., Gesualdo L., Santacroce L., Ballini A., Lovero R., Di Serio F.* Determination of the upper reference limit of human epididymis secretory protein 4 (HE4) in healthy male individuals and correlation with renal and fertility markers. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021; 21(5): 912–18. doi: 10.2174/1871530320666200807121050.

70. *Geiger K., Joergler M., Roessler M., Hettwer K., Ritter C., Simon K., Uhlig S., Holdenrieder S.* Relevance of tumor markers for prognosis and predicting therapy response in non-small cell lung cancer patients: A CEPAC-TDM biomarker substudy. *Tumour Biol*. 2024; 46(s1): 191–206. doi: 10.3233/TUB-230014.

Поступила/Received 23.04.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 23.09.2025

Принята к публикации/Accepted 03.02.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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. Researcher ID (WOS): HPF-2560-2023. Author ID (Scopus): 54683346300. ORCID: 0000-0002-5920-5823.

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.

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.

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.

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.

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.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ 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

Алентов Игорь Игоревич: анализ и систематизация данных литературы по теме публикации, написание разделов обзора.

Сергеева Наталья Сергеевна: формирование концепции поисково-аналитической работы, критический анализ источников литературы, написание разделов обзора.

Шуманская Дарья Вячеславовна: поиск и анализ источников литературы по клиническим исследованиям серологических маркеров при раке легкого, написание разделов обзора.

Кармакова Татьяна Анатольевна: анализ и систематизация данных литературы, написание разделов обзора.

Пикин Олег Валентинович: поиск и анализ источников литературы.

Маршуткина Нина Викторовна: поиск и анализ источников литературы, подготовка рукописи к публикации.

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.

ABOUT THE AUTHORS

Igor I. Alentov, PhD, Senior Researcher, Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): HPF-2560-2023. Author ID (Scopus): 54683346300. ORCID: 0000-0002-5920-5823.

Natalia S. Sergeeva, DSc, Professor, Head of the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Herzen 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.

Daria V. Shumanskaya, MD, Oncologist, Thoracic Surgical Department, Junior Researcher, Myasthenia Group, Department of Thoracoabdominal Surgery, P.A. Herzen 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.

Tatiana A. Karmakova, DSc, Leading Researcher, Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Herzen 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.

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

Nina V. Marshutina, PhD, Researcher, Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P.A. Herzen 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.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Igor I. Alentov: analysis of literature sources on the topic of publication, writing review sections.

Natalia S. Sergeeva: formation of the concept of search and analytical work, critical analysis of literature sources, writing review sections.

Daria V. Shumanskaya: search and analysis of literature sources on clinical studies of serological markers in lung cancer, writing review sections.

Tatiana A. Karmakova: analysis and systematization of literature data, writing review sections.

Oleg V. Pikin: search and analysis of literature sources.

Nina V. Marshutina: search and analysis of literature sources, preparation of the manuscript for publication.

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.