

БЕЛОК ЭПИДИДИМИСА ЧЕЛОВЕКА HE4 КАК НОВЫЙ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЙ МАРКЕР

Н.С. Сергеева^{1, 2}, И.И. Алентов¹, Н.В. Маршутина¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, отделение прогноза консервативной терапии опухолей

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о возможностях использования белка эпидидимиса человека HE4 как нового опухолеассоциированного маркера в диагностике ряда злокачественных новообразований.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. В обзоре приводятся молекулярно-генетические и функциональные характеристики белка эпидидимиса человека HE4, а также данные литературы по его экспрессии в тканях нормальных и злокачественно измененных органов и при неонкологической патологии. Затронут вопрос выбора дискриминационного уровня HE4, как серологического опухолеассоциированного маркера, в зависимости от пола и возраста, а также влияния на сывороточные уровни данного белка таких факторов, как функциональное состояние почек, курение, беременность. Приводятся результаты исследований по уровням HE4 при раке яичников и злокачественных новообразованиях других локализаций.

Заключение. Результаты исследований HE4 показали, что, помимо рака яичников, этот маркер может повышаться при таких злокачественных новообразованиях, как рак легкого различных гистологических типов, рак эндометрия и у отдельных больных с другой опухолевой патологией. Необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: серологический опухолеассоциированный маркер, HE4, рак яичников.

HUMAN EPIDIDYMIS PROTEIN HE4 AS A NOVEL TUMOR-ASSOCIATED MARKER

N.S. Sergeeva^{1,2}, I.I. Alentov¹, N.V. Marshutina¹

¹ P.A.Gertsen Moscow Scientific Research Oncologic Institute — Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of the data available in current literature on the possibilities of the use of human epididymis protein HE4 as the novel tumor-associated marker in the diagnosis of a number of malignant neoplasms.

Materials and Methods. The review comprises the data of foreign and Russian academic articles found in Pubmed on the subject which have been published over the past 10 years.

Results. The review provides the description of molecular genetic characteristics of human epididymis protein HE4 as well as the data on its expression in normal organ tissues, in organs that underwent malignant transformation and in non-cancerous conditions taken from the literature. The work also raises an issue of determining discriminatory level of HE4 as serological tumor-associated marker, depending on gender and age as well as of the influence of such factors as renal function, smoking, pregnancy on serum levels of this protein. The article reports the results of research on HE4 levels observed in ovarian cancer and in malignant neoplasms of other localizations.

Conclusion. The findings of the studies that investigated HE4 revealed that in addition to ovarian cancer this marker can rise in such malignant conditions as lung cancer of various histological types, endometrial cancer and also in certain patients with different types of cancer. Further research in this direction is required.

Key words: serological tumor-associated marker, HE4, ovarian cancer.

Характеристика HE4

HE4 (human epididymis protein 4, второе название — whey four-disulfide core 2 (WFDC2)) принадлежит к семейству кислых белков сыворотки молока (whey acidic proteins (WAP)) и был впервые идентифицирован С. Kirchhoff с соавт. в 1991 г. в эпителии эпидидимиса человека при исследовании материала после орхидэктомии у больных карциномой простаты [29]. Ген HE4 (также известный как *WFDC2*) у человека расположен в области 20q12–13.1 [29]. Данный регион несет в себе 14 генов, которые кодируют белковые домены, имеющие гомологию с протеинами семейства WAP [9].

WAP-семейство объединяет гетерогенную группу небольших термостабильных белков, устойчивых к низким значениям pH [10]. Помимо HE4, к членам этого семейства относятся SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor), элафин, PS20 (WFDC1) и др. [6]. WAP-белки синтезируются в виде неактивных молекул-предшественников, которые затем, предположительно, выделяются в экстрацеллюлярный матрикс и далее — в биологические жидкости. Большинство этих белков являются ингибиторами протеаз. Так, например, элафин и SLPI имеют важное значение в защите легких и кожи, препятствуя высвобождению протеолитических ферментов из вовлеченных в воспалительный процесс клеток. С другой стороны, белок этого семейства SPAI-2 (sodium/potassium ATPase inhibitor-2), обнаруженный у свиней, выполняет функцию ингибирования кишечной Na^+/K^+ -АТФазы [4, 9].

Ген *HE4* кодирует белок с молекулярной массой 13 кДа. Зрелая форма белка гликозилирована по N-аминокислотным остаткам, имеет массу около 20–25 кДа и представляет собой одноцепочечный полипептид, содержащий два WAP-домена [11]. Каждый из них состоит из ~ 50 аминокислот [29]. Ядро представляет собой бета-складчатый лист, окруженный полипептидными цепями, которые соединены между собой петлей с расположенным на нем протеазасвязывающим сайтом [9].

К настоящему времени функции HE4 до конца не выяснены. На основании его структурного сходства с элафином и антилейкопротеазой I было высказано предположение о том, что данный белок, подобно другим представи-

телям своего семейства, проявляет свойства ингибитора протеаз [6]. Эта гипотеза была подтверждена L. Hua с соавт. [24], продемонстрировавшими антипротеазную активность HE4 в отношении трипсина и эластазы. Кроме того, была показана способность HE4 связываться с микроорганизмами, в частности с *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*. Тем не менее, антибактериальная активность этого протеина в отношении данных микроорганизмов была выражена незначительно [24].

Экспрессия HE4 в нормальных тканях и доброкачественных новообразованиях

К настоящему времени проведен ряд иммуногистохимических исследований, касающихся экспрессии HE4 в нормальных тканях человека, что позволяет выделить основные источники этого белка в организме [4, 11, 16, 17].

Самая высокая экспрессия мРНК и белка HE4 была показана в железистом эпителии мужского и женского репродуктивного тракта, а также в респираторном тракте [4, 11, 16]. Среди органов мужской репродуктивной системы HE4 в значительном количестве экспрессирован в эпителиальных клетках протоков эпидидимиса и семенных канальцев [11, 16, 17]. Низкая очаговая экспрессия HE4 также постоянно обнаруживалась в ткани предстательной железы [11, 17]. Основными источниками HE4 в женском репродуктивном тракте служат эпителий фаллопиевых труб, эндометрия и цервикальных желез. Низкий уровень синтеза HE4 продемонстрирован в бартолиновых железах. В миометрии, вульве и яичниках экспрессии данного антигена обнаружено не было [11, 16, 17]. Иммуногистохимическое исследование тканей мочевыводящих путей продемонстрировало наличие очагового окрашивания HE4 низкой интенсивности в дистальных извитых канальцах почки. В остальных структурах почки, а также в мочевыводящих протоках, мочевом пузыре и в уретре экспрессию маркера выявить не удалось [11, 16, 17].

Высокая степень экспрессии HE4 наблюдалась в эпителии ротовой полости, слюнных желез (с более интенсивным окрашиванием выводных протоков и более слабым и точечным — клеток ацинуса), носоглотке и трахее

[4, 11, 16]. В то же время результаты иммуногистохимических исследований HE4 в эпителии легких противоречивы. В трех работах была обнаружена экспрессия данного протеина в образцах легочной ткани [4, 11, 16], тем не менее, две другие публикации не подтвердили эти находки [10, 11].

Эпителий молочной железы «продемонстрировал» вариабельную экспрессию HE4 с более интенсивным окрашиванием протоков по сравнению с дольками [11, 16]. Низкая степень экспрессии антигена была показана в отдельных клетках гипофиза, щитовидной железы, слезных и потовых желез; в коре и мозговом слое надпочечников экспрессия не выявлялась [11, 16]. Синтез HE4 не обнаружен также в желудочно-кишечном тракте (за исключением слабой и непостоянной экспрессии в отдельных клетках эпителия поджелудочной железы и толстой кишки), в костном мозге, лимфатических узлах, селезенке, тимусе и миндалинах, костной, хрящевой, мышечной и жировой ткани, нервной ткани, коже и в клетках стенок кровеносных и лимфатических сосудов [11, 16, 39, 40].

Количество публикаций, посвященных анализу HE4 в тканях доброкачественных новообразований, сравнительно невелико. В одном из исследований была изучена его экспрессия в доброкачественных опухолях яичников, включая доброкачественные серозные ($n = 12$) и муцинозные цистаденомы ($n = 12$), эндометриоз ($n = 12$) и доброкачественные кисты яичников ($n = 12$). Окрашивание HE4 от среднего до интенсивного было обнаружено в 11 из 12 муцинозных цистаденом и в 11 из 12 кист яичников, в то время как 5 из 11 серозных цистаденом продемонстрировали лишь незначительное окрашивание. Экспрессия данного белка наблюдалась также во всех образцах из очагов эндометриоза [17]. R. Drapkin с соавт. [11] при анализе 11 образцов кист яичника показал, что более интенсивная экспрессия HE4 наблюдается в кистах, выстланных мюллеровым эпителием, в сравнении с эпителием кист, сохранившим морфологию эпителия яичников.

Помимо доброкачественных новообразований органов репродуктивной системы, экспрессия HE4 была показана при метаплазии

пищевода, желудка и поджелудочной железы [40]. «Рассеянная» экспрессия данного белка наблюдалась в 5 из 12 образцов ткани пищевода Баррета [40]. В ткани желудка в участках кишечной метаплазии также выявлялось интенсивное окрашивание HE4 [39]. Кроме того, повышенная тканевая экспрессия этого антигена была продемонстрирована в эпителии желудка, инфицированного *Helicobacter Pylori* [23]. Наконец, HE4 был обнаружен в 8 из 12 тканевых образцов онкоцитом почки [27].

Таким образом, экспрессия HE4 представлена в достаточно широком спектре эпителиальных тканей, среди которых основными источниками этого белка являются эпителий мужского и женского полового тракта, а также дыхательной системы. При ряде доброкачественных новообразований и предраковых заболеваний в соответствующих тканях также наблюдается повышение синтеза данного антигена [28].

Экспрессия HE4 в тканях злокачественных новообразований

В женском репродуктивном тракте высокий уровень экспрессии HE4 устойчиво наблюдается в образцах рака яичника (РЯ) и пограничных опухолей яичника серозного типа, в то время как более низкая и непостоянная экспрессия этого маркера обнаруживается в эндометриоидных и светлоклеточных аденокарциномах, но отсутствует в образцах РЯ муцинозного гистологического типа [12, 16, 17], а также в неэпителиальных злокачественных опухолях яичников, включая опухоли стромы полового тяжа и опухоли из зародышевых клеток (дисгерминомы, опухоли из желточного мешка). Данные относительно HE4 в муцинозных пограничных опухолях противоречивы [16, 17]. Высокая экспрессия данного антигена была также продемонстрирована в тканях первичных аденокарцином маточных труб и при раке эндометрия [3, 11, 16, 17, 25]. E. Bignotti с соавт. [3] обнаружил, что тканевая экспрессия HE4 при эндометриоидном подтипе рака эндометрия была существенно выше, чем при неэндометриоидных подтипах.

В одном из исследований было продемонстрировано наличие HE4 в тканевых образцах злокачественных новообразований слюнных

желез (N = 24) [16]. Кроме того, экспрессия HE4 была обнаружена в некоторых клеточных линиях рака легкого [25], при этом в клетках аденокарцином легкого был продемонстрирован более высокий уровень экспрессии в сравнении с мелкоклеточным, плоскоклеточным и крупноклеточным раком [9, 10, 16, 40]. М.Т. Galgano с соавт. [16] выявили наличие HE4 (от низкого до высокого уровня) в 28 из 47 исследованных образцов мезотелиом. Умеренная экспрессия HE4 была обнаружена в клетках протокового рака молочной железы [16, 27].

Среди злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта тканевая экспрессия HE4 выявлена при раке желудка (РЖ) [39], а также в ряде случаев при раке толстой кишки, поджелудочной железы и гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) [16, 40, 46]. Так, в иммуногистохимическом исследовании, включающем более 550 образцов РЖ всех стадий, данный маркер был обнаружен в 70% образцов РЖ кишечного типа, более чем в 90% — при диффузном типе и в 75% — при смешанном типе [40]. В 103 из 220 образцов протокового рака поджелудочной железы окрашивание HE4 невысокой интенсивности наблюдалось ~ в 5% опухолевых клеток [40], эта находка была подтверждена и в других работах [16, 46]. М.Т. Galgano с соавт. [16] обнаружил низкую экспрессию мРНК HE4 в 18 из 23 образцов рака толстой кишки и во всех семи исследованных образцах гепатоцеллюлярного рака. Тем не менее, при иммуногистохимическом исследовании белка HE4 он был найден лишь в 6 из 27 образцов рака толстой кишки и ни в одном из ГЦР [16].

Среди опухолей выделительной системы HE4 обнаружен при светлоклеточном раке почки, папиллярной почечноклеточной карциноме и хромофобном раке почки [4, 16, 44]. Помимо этого, экспрессия данного белка в редких случаях наблюдалась в переходноклеточных карциномах, в то время как образцы рака предстательной железы не проявляли экспрессии HE4 [16].

Исходя из данных, касающихся экспрессии HE4 в тканях злокачественных опухолей, стали очевидными перспективы исследования этого антигена в качестве маркера при РЯ серозного, эндометриоидного и светлоклеточного типов.

Сывороточные уровни HE4 у доноров и неонкологических больных

Несмотря на активное изучение HE4, исследование его сывороточных уровней на большой популяции доноров проведено до недавнего времени не было. Лишь в последние годы был опубликован ряд работ, посвященных анализу HE4 у здоровых лиц и влиянию различных факторов на концентрации этого маркера в сыворотке крови.

В исследовании N. Bolstad [5] на когорте из 1591 донора показано, что мужчины имеют в среднем на 7–9% более низкие сывороточные значения HE4, чем женщины. Кроме того, был установлен рост маркера с возрастом, который был в большей степени выражен у лиц мужского пола.

Влияние возраста на уровни HE4 было подтверждено в ряде исследований [5, 13, 15, 50]. Так, в работе, посвященной установлению референсных пределов для HE4, Y. Yang с соавт. [50] обнаружили статистически значимую корреляцию между концентрацией антигена и возрастом. В сходном исследовании, включающем более 2000 здоровых женщин (из них 75% — моложе 39 лет), Y. Park с соавт. [43] продемонстрировали лишь небольшое увеличение HE4 с возрастом, а N. Urban с соавт. [49] выявили достоверный рост маркера только у женщин старше 55 лет. N. Bolstad с соавт. [5] обнаружили умеренное увеличение HE4 с возрастом, причем эта зависимость имела нелинейный характер. Мультивариативный анализ, выполненный этими авторами с использованием 20 лет в качестве «точки отсчета», показал, что уровень маркера возрастает в среднем на 2% к 30 годам, на 9% — к 40 годам, на 20% — к 50, 37% — к 60, 63% — к 70 и 101% — к 80 годам [5]. Лишь в отдельных исследованиях, включающих небольшие когорты доноров, не было выявлено зависимости HE4 от возраста [7, 19].

К настоящему времени остается неясным, влияет ли менопаузальный статус как таковой на сывороточные концентрации HE4. В целом женщины в пременопаузе демонстрируют достоверно более низкие уровни маркера, чем в постменопаузе [5, 8, 49]. С другой стороны, J.M. Escudero с соавт. [13] не смог обнаружить значимого роста HE4 у обследуемых в постменопаузе против доноров в пременопаузе. В одном

исследовании было продемонстрировано, что более поздний возраст менархе ассоциирован с более высокими уровнями маркера [19].

Оценивая потенциальные колебания уровня HE4 в течение менструального цикла, E. Anastasi с соавт. [1] обнаружили, что его концентрации были ниже в фолликулярной фазе в сравнении с фазой овуляции. При разделении обследуемых на возрастные группы (до 35 лет и старше 35 лет) эта находка была подтверждена только у женщин моложе 35 лет. В противовес этим данным, M. Hallamaa с соавт. [19] в смешанной когорте из 180 женщин (70% — с эндометриозом) не обнаружил статистически значимого различия в уровнях HE4 на разных фазах менструального цикла. Эта разница не была выявлена и при дальнейшем разделении обследуемых доноров в соответствии с использованием ими гормональных препаратов — эстрогеновых и прогестинных контрацептивов, а также левоноргестрел-высвобождающих внутриматочных спиралей [19].

Таким образом, проблема установления ДУ HE4 остается актуальной. Различные фирмы-производители реагентов устанавливают собственные границы нормы этого маркера. Так, Fujirebio Diagnostics — производитель наборов для иммуноферментного анализа HE4 — указывает в качестве ДУ значение 150 пмоль/л [20]. В то же время в наборах для проведения иммунохемилюминесцентного анализа фирмы Abbott установлены зависимые от менопаузального статуса нормы: 70 пмоль/мл для женщин в пременопаузе и 140 пмоль/л — для постменопаузы. Производители наборов Roche предлагают использовать единый ДУ, равный 140 пмоль/л [18]. Необходимо отметить, что, по данным различных исследований, рассчитанные референсные значения этого маркера в обследуемых когортах оказались гораздо ниже границ, установленных фирмами-производителями [5, 43]. Так, N. Volstad с соавт. [5] в своей работе установили верхние границы нормы HE4 для обследуемых всех возрастов с интервалом в два года, при этом для 18 лет она составила 51,5 пмоль/л, для 86 лет — 72,6 пмоль/л.

В одном исследовании было продемонстрировано существенное снижение уровней HE4 у беременных женщин во всех триместрах [36]. Средний уровень HE4 у беременных женщин

был ниже (30,5 пмоль/л), чем в контрольной группе женщин в пременопаузе (46,6 пмоль/л). Однако в другой публикации, напротив, было показано лишь незначительное увеличение данного маркера при беременности в сравнении со здоровыми донорами — 21,2 пмоль/л vs 22,8 пмоль/л соответственно [43].

Еще одним фактором, оказывающим влияние на уровни HE4, является курение. N. Volstad с соавт. [5] продемонстрировал, что у курящих лиц его показатели в среднем на 29% выше, чем у некурящих, причем эти различия были более выражены у обследуемых в молодом возрасте. В том же исследовании было показано, что уровни HE4 несколько снижаются с увеличением индекса массы тела [5].

Не было обнаружено зависимости HE4 от циркадных ритмов, времени года, взятия образца натощак или после еды, а также физической активности перед проведением анализа [5].

Необходимо отметить, что HE4 — небольшой белок, который выводится в неизменном виде главным образом через почки. Его концентрации в моче в десятки раз выше, чем в сыворотке (~ 8000 пмоль/л) [33]. Поэтому одним из существенных факторов, влияющих на уровни HE4, считается функциональное состояние почек [33]. В. Nagy с соавт. [38] обнаружили увеличение концентрации этого маркера в сыворотке крови при хронической почечной недостаточности, пропорциональное снижению скорости клубочковой фильтрации. Функциональное состояние почек может влиять на HE4 и при физиологических значениях скорости клубочковой фильтрации: концентрации этого антигена находились в прямой зависимости от сывороточного уровня креатинина [5]. Установив значение креатинина 50 мкмоль/л как базовый уровень, N. Volstad с соавт. [5] продемонстрировали, что концентрация креатинина 70 мкмоль/л ассоциирована с увеличением HE4 на 12%, 80 мкмоль/л — на 17%, 90 мкмоль/л — на 22% и 100 мкмоль/л — на 27% от базового уровня.

Заболевания печени, такие как гепатиты и цирроз (при отсутствии нарушения функции почек), также способны приводить к росту маркера — больные с этими патологическими состояниями имели медиану HE4 81,1 пмоль/л против 53,4 пмоль/л у здоровых лиц [13]. Для

больных с неопухолевыми заболеваниями легких (хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, астма, бронхоэктазы и др.) медиана HE4 составила 71,6 пмоль/л [13]. В другой работе было продемонстрировано повышение маркера при доброкачественной гиперплазии простаты в сравнении с донорами (48,4 пмоль/л vs 26,2 пмоль/л) [22]. Не было показано достоверного увеличения сывороточных уровней HE4 у пациентов с доброкачественными гинекологическими заболеваниями, а также с заболеваниями кожи, сердца и желудочно-кишечного тракта [13, 22].

Приведенные выше данные свидетельствуют о влиянии на сывороточные уровни HE4 у доноров ряда факторов, среди которых наиболее важными являются пол, возраст, функциональное состояние почек. Значимость других факторов, таких как фаза менструального цикла, беременность, менопаузальный статус, в настоящее время окончательно не установлена. Открытым остается вопрос и относительно верхней границы нормы HE4.

Сывороточные уровни HE4 у больных РЯ

Впервые оценка сывороточных уровней HE4 у больных РЯ была осуществлена I. Hellstrom с соавт. [21]. На основе двух моноклональных антител (2H5 и 3D8) исследователи разработали иммуноферментный тест по типу «сэндвич»-ELISA. С его помощью были проанализированы концентрации HE4 у 37 больных РЯ, 65 доноров и 19 больных доброкачественными гинекологическими заболеваниями. Чувствительность теста против доноров превосходила CA125 на ранних стадиях заболевания (86% vs 71% при фиксированной специфичности 96%) и была равной CA125 на поздних стадиях (~80%). Кроме того, чувствительность HE4 в выявлении РЯ относительно доброкачественных гинекологических патологий также была выше, чем у CA125, — 67% против 40% [21].

К настоящему времени имеется сравнительно большое число публикаций, посвященных изучению диагностической значимости HE4 у больных раком яичников. По данным R. Molina с соавт. [34], частота превышения HE4 верхней границы нормы составляла при I–II стадиях РЯ 73,7%, при III стадии — 75%,

при IV стадии — 86,4%. С увеличением стадии возрастали и сывороточные уровни маркера: при I–II стадиях — $221,5 \pm 56$ пмоль/л, при III стадии — $415,3 \pm 88,4$ пмоль/л, при IV стадии — $524,8 \pm 170,5$ пмоль/л [34]. Наиболее часто HE4 превышал норму при серозном РЯ (85,7%), в меньшей степени — при муцинозном раке (53,9%) и раке других гистологических типов (64,3%) [34]. В более поздней работе эти же авторы продемонстрировали, что диагностическая чувствительность HE4 и CA125 при РЯ составила 88,9% и 83,3%, а специфичность 91,8% и 59,5%, соответственно [13]. Повышенные уровни HE4 и CA125 наблюдались у 12,3% и 37% пациенток с доброкачественными гинекологическими заболеваниями соответственно [13]. То есть было подтверждено, что HE4 существенно реже, чем CA125, повышен при незлокачественных процессах в яичниках. Используя метод анализа ROC-кривых, G. Ruggeri с соавт. [45] установили, что чувствительность HE4 в отношении РЯ при фиксированных значениях специфичности 90%, 95% и 99% составила 89,6%, 84,4% и 79,2%. Для CA125 данные показатели составили 86,5%, 76,0% и 59,4%. M. Montagnana с соавт. [35] при исследовании когорты из 99 больных РЯ и 40 пациенток с доброкачественными заболеваниями яичников получили значение чувствительности HE4, равное 98%, а специфичности — 100%, при этом площадь под кривой для HE4 оказалась выше, чем для CA125 (0,99 vs 0,91).

С другой стороны, в отдельных исследованиях были получены данные, свидетельствующие о некотором превосходстве CA125 над HE4. Так, Y. Park с соавт. [42], сравнивая диагностическую значимость двух маркеров при РЯ, показали, что при специфичности 95% чувствительность HE4 составила 44,8%, в то время как для CA125 данный показатель составил 55,2%. Однако когорта обследуемых в данной работе составила лишь 29 больных РЯ. В другом исследовании по результатам анализа сывороточных уровней этих двух маркеров у 109 здоровых женщин, 285 пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников и 125 больных РЯ было продемонстрировано, что лишь для I стадии РЯ HE4 превосходит CA125, который, в свою очередь,

проявлял лучшую диагностическую значимость при II–IV стадиях заболевания [31].

А. Macedo с соавт. [32] для оценки значимости HE4 в диагностике опухолей яичников провели метаанализ 45 исследований, опубликованных в 2008–2013 гг., суммарно включающих 10671 доноров и 3946 больных РЯ. В целом чувствительность маркера составила 78%, а специфичность — 86,4%, площадь под кривой — 0,91. В группе пременопаузальных женщин показатели чувствительности и специфичности HE4 были равны 69,0% и 88,0%, у обследуемых в постменопаузе — 74,0% и 87,0%, соответственно. На ранних стадиях РЯ показатели чувствительности и специфичности HE4 составили 65,0% и 85,0%, а на III–IV стадиях — 88,0% и 86,0%, соответственно [32]. Также А. Macedo были отмечены значительные различия в чувствительности и специфичности HE4, представленные в проанализированных работах. Авторы полагают, что такая гетерогенность может быть связана с различными методами детекции маркера (ELISA или иммунохемилюминесцентный анализ), разными ДУ, дизайном исследования, включением или исключением пограничных опухолей [32].

В отдельных публикациях представлены данные о том, что исходно повышенные сывороточные уровни HE4 ассоциированы с более неблагоприятным прогнозом у больных РЯ [30, 41, 48]. Так, по данным J. Paek с соавт. [41], медиана длительности безрецидивного периода у пациенток с превышающими ДУ исходными значениями HE4 составила 20,1 мес. против 24,2 мес. у пациенток с нормальными сывороточными уровнями этого маркера. Также была продемонстрирована корреляция исходных уровней HE4 как со степенью дифференцировки, так и с объемом остаточной опухоли [30].

Количество работ, посвященных применению HE4 в качестве инструмента мониторинга больных РЯ, пока крайне мало.

Роль HE4 в мониторинге эффективности первичного лечения больных РЯ была оценена J. Hynninen с соавт. [26]. Среди 11 больных, включенных в исследование, 7 получали лечение по схеме «операция + 6 курсов адьювантной ХТ», еще 4 пациенткам дополнительно была проведена неoadьювантная ХТ. Анализ динами-

ки маркеров при неoadьювантной терапии показал, что две пациентки с частичным ответом опухоли на лечение продемонстрировали снижение уровней СА125 на 89% и 83%, а HE4 — на 86% и 68% от исходного значения, соответственно. У больной со стабилизацией опухолевого процесса СА125 после завершения неoadьювантной ХТ снизился на 93%, в то время как HE4 — лишь на 19% от исходного уровня. У 4-й пациентки с опухолевой прогрессией после окончания неoadьювантной ХТ СА125 снизился на 39%, а HE4 возрос на 9% [26]. В группе из 7 больных, получавших лечение по схеме «операция + адьювантная ХТ», у всех был достигнут полный ответ на лечение, и после его завершения уровни HE4 пришли в норму.

Е. Anastasi с соавт. [2] провели исследование HE4 как потенциального маркера рецидива РЯ. Анализ мониторинга 8 больных РЯ показал, что при развитии рецидива заболевания рост HE4 начинался на 5–8 мес. раньше, чем СА125. В другом исследовании на когорте из 18 больных РЯ с подтвержденными рецидивами были получены следующие результаты: у 3-х пациенток при развитии рецидива наблюдался рост только СА125, у одной — повышение СА125 наступило раньше HE4, у 5, напротив, повышение HE4 предшествовало росту СА125, у 6 рецидив сопровождался одновременным увеличением обоих маркеров и, наконец, 3 случая не сопровождалось повышением маркеров [47]. На основании этих данных авторы высказали предположение о возможном преимуществе HE4 перед СА125 у ряда пациенток в доклиническом выявлении рецидивов злокачественных опухолей яичников [47].

Суммируя представленные данные, можно сделать вывод о потенциальной значимости HE4 в уточняющей диагностике больных РЯ, особенно на ранних стадиях заболевания. Однако небольшое число публикаций, касающихся его исследования в мониторинге этой категории больных, и малое число обследуемых в этих работах не позволяют сделать окончательный вывод о месте HE4 в оценке эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов РЯ. В то же время представленные данные позволяют предположить, что по крайней мере для ряда больных РЯ HE4 в мониторинге может дать клиницистам дополнительную информацию о статусе опухолевого процесса.

Сывороточные уровни HE4 при злокачественных новообразованиях

В последние годы акцент в исследованиях HE4 сделан на его применении в качестве дополнительного к СА125 маркера РЯ. Тем не менее, в ряде работ проводится оценка значимости сывороточных уровней этого маркера и при других злокачественных новообразованиях.

Сверхэкспрессия HE4 была показана при иммуногистохимическом исследовании тканевых образцов рака легкого [16]. Изучение сывороточных образцов пациентов со злокачественными опухолями легких также позволило выявить повышение уровней данного антигена [13, 22, 37]. В работе В. Nagu с соавт. [37] среди больных раком легкого среднее значение HE4 составило 118,2 пмоль/л против 62,2 пмоль/л у доноров. При этом наблюдался достоверный рост уровней маркера с увеличением стадии болезни: при I стадии HE4 был равен 70,6 пмоль/л, а при IV — 135,9 пмоль/л. Имели место и различия в показателях этого антигена в зависимости от гистологического типа опухоли: при аденокарциноме — 97,8 пмоль/л, при плоскоклеточном раке — 120,5 пмоль/л, при мелкоклеточном раке — 120,7 пмоль/л, при крупноклеточном раке — 192,9 пмоль/л. По данным J. Escudero с соавт. [13], повышенные концентрации HE4 наблюдались в 29% случаев при немелкоклеточном раке легких и в 26% — при мелкоклеточном (в качестве ДУ использовали 140 пмоль/л). При этом медианы HE4 у больных немелкоклеточным и мелкоклеточным раком были равны 124,7 пмоль/л и 100,6 пмоль/л соответственно, а максимальное значение маркера составило 719 пмоль/л [13].

Помимо РЯ, в ряде случаев повышенные уровни HE4 зарегистрированы и при других злокачественных опухолях женского полово-

го тракта. Так, среди больных раком эндометрия концентрации маркера, превышающие 140 пмоль/л, наблюдались в 28% случаев, его медиана была равна 117,6 пмоль/л (против 54,0 пмоль/л у женщин-доноров), а максимальное значение составило 503,6 пмоль/л [13]. Отмечено также, что высокий исходный уровень HE4 являлся неблагоприятным прогностическим фактором при раке эндометрия [8]. При раке шейки матки, напротив, не наблюдалось достоверного увеличения HE4 в сравнении с донорами, хотя в отдельных случаях концентрации этого антигена превышали 2000 пмоль/л [13, 22].

Некоторое повышение уровней HE4 отмечено в ряде злокачественных новообразований других локализаций: гепатоцеллюлярном раке, колоректальном раке, раке пищевода, меланоме, раке молочной железы, почки, мочевого пузыря, предстательной железы [13, 22]. Тем не менее, значимость этого маркера при перечисленных заболеваниях невелика.

Следует отметить, что сверхэкспрессия HE4 в тканях злокачественных новообразований не всегда связана с увеличением его сывороточных уровней при данном заболевании. Так, при иммуногистохимическом исследовании рака желудка увеличение экспрессии HE4 было обнаружено в значительной части образцов [40], в то время как в сыворотке крови его концентрации были повышены лишь у отдельных пациентов [22].

Таким образом, результаты исследований HE4 свидетельствуют, что, помимо РЯ, этот маркер может повышаться и при других злокачественных новообразованиях: раке легкого различных гистологических типов, раке эндометрия и у отдельных больных другими злокачественными опухолями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anastasi E., Granato T., Marchei G.G., Viggiani V., Colaprisca B., Compjoi S., Reale M.G., Frati L., Midulla C. Ovarian tumor marker HE4 is differently expressed during the phases of the menstrual cycle in healthy young women. *Tumour Biol.* — 2010. — Oct; 31(5): 411–5. doi: 10.1007/s13277-010-0049-1. Epub. — 2010. — May 20. PubMed PMID: 20490961.
2. Anastasi E., Marchei G.G., Viggiani V., Gennarini G., Frati L., Reale M.G. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumour Biol.* — 2010. — Apr; 31(2):113–9. doi: 10.1007/s13277-009-0015-y. Epub. — 2010. — Jan 23. PubMed PMID: 20358424.
3. Bignotti E., Ragnoli M., Zanotti L., Calza S., Falchetti M., Lonardi S. et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients. *Br J Cancer.* — 2011; 104:1418–25.
4. 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: 2768–73.

5. *Bolstad N., Øijordsbakken M., Nustad K., Bjerner J.* Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol.* 2012 Feb;33(1):141–8. doi: 10.1007/s13277-011-0256-4. Epub. — 2011. — Nov 22. PubMed PMID: 22105734; PubMed Central PMCID: PMC3235278.
6. *Bouchard D., Morisset D., Bourbonnais Y., Tremblay G.M.* Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol.* — 2006. — Feb;7(2):167–74. Review. PubMed PMID: 16455481.
7. *Braga F., Ferraro S., Mozzi R., Panteghini M.* The importance of individual biology in the clinical use of serum biomarkers for ovarian cancer. *Clin Chem Lab Med.* — 2014. — Nov;52(11):1625–31. doi: 10.1515/cclm-2014-0097. PubMed PMID: 24829196.
8. *Brennan D.J., Hackethal A., Metcalf A.M., Coward J., Ferguson K., Oehler M.K., Quinn M.A., Janda M., Leung Y., Freeman M.* ANECS Group, Webb PM, Spurdle AB, Obermair A. Serum HE4 as a prognostic marker in endometrial cancer—a population based study. *Gynecol Oncol.* — 2014. — Jan;132(1):159–65. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.10.036. Epub 2013 Nov 6. PubMed PMID: 24211402.
9. *Clauss A., Lilja H., Lundwall A.* A locus on human chromosome 20 contains several genes expressing protease inhibitor domains with homology to whey acidic protein. *Biochem J.* — 2002; 368: 233–42.
10. *Dandekar A.M., Robinson E.A., Appella E., Quasba P.K.* Complete sequence analysis of cDNA clones encoding rat whey phosphoprotein: homology to a protease inhibitor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 79: 3987–3991, 1982.
11. *Drapkin R., von Horsten H.H., Lin Y., Mok S.C., Crum C.P., Welch W.R., Hecht J.L.* Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.* — 2005. — Mar 15;65(6):2162–9. PubMed PMID: 15781627.
12. *Einhorn N., Sjövall K., Knapp R.C., Hall P., Scully R.E., Bast R.C. Jr, Zurawski V.R. Jr.* Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* —1992 Jul;80 (1): 14–8. PubMed PMID: 1603484.
13. *Escudero J.M., Auge J.M., Filella X., Torne A., Pahisa J., Molina R.* Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem.* — 2011. — Nov; 57(11):1534–44. Epub 2011 Sep 20. PubMed PMID: 21933899.
14. *Fehm T., Beck E., Valerius T., Gramatzki M., Jäger W.* CA 125 elevations in patients with malignant lymphomas. *Tumour Biol.* — 1998;19(4):283–9. PubMed PMID: 9679739.
15. *Ferraro S., Schiumarini D., Panteghini M.* Human epididymis protein 4: factors of variation. *Clin Chim Acta.* — 2015 Jan 1;438: 171–7. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.020. Epub 2014 Aug 27. Review. PubMed PMID: 25172040.
16. *Galgano M.T., Hampton G.M., Frierson H.F. Jr.* Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol.* — 2006. — Jun;19(6):847–53. PubMed PMID: 16607372.
17. *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;31:517–23.
18. *Granato T., Porpora M.G., Longo F., Angeloni A., Manganaro L., Anastasi E.* HE4 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clin Chim Acta.* — 2015 Jun 15; 446: 147–55. doi: 10.1016/j.cca.2015.03.047. Epub 2015 Apr 16. Review. PubMed PMID: 25892674.
19. *Hallamaa M., Suvitie P., Huhtinen K., Matomäki J., Poutanen M., Perheentupa A.* Serum HE4 concentration is not dependent on menstrual cycle or hormonal treatment among endometriosis patients and healthy premenopausal women // *Gynecol Oncol.* — 2012. — Jun;125(3):667–72. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.03.011. Epub 2012 Mar 14. PubMed PMID: 22426487.
20. HE4 EIA Instructions for use. 2014 URL: <http://www.fdi.com/documents/products/inserts/ifu/en/HE4%20EIA%20404-10%20ENG,%202014-12,%20F5907,%20r3.pdf>
21. *Hellström I., Raycraft J., Hayden-Ledbetter M., Ledbetter J.A., Schummer M., McIntosh M., Drescher C., Urban N., Hellström K.E.* The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma // *Cancer Res.* — 2003. — Jul 1;63(13):3695–700. PubMed PMID: 12839961.
22. *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. — Dec;50(12):2181–8. PubMed PMID: 23093276.
23. *Hofman V.J., Moreilhon C., Brest P.D., Lassalle S., Le B.K., Sicard D. et al.* Gene expression profiling in human gastric mucosa infected with *Helicobacter pylori*. *Mod Pathol.* — 2007;20: 974–89.
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. — Oct;102: 52–62. doi: 10.1016/j.pep.2014.08.004. Epub 2014 Aug 13. PubMed PMID: 25131860.
25. *Huhtinen K., Suvitie P., Hiissa J., Junnila J., Huvila J., Kujari H. et al.* Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer.* — 2009;100:1315–9.

26. Hynninen J., Auranen A., Dean K., Lavonius M., Carpen O., Perheentupa A., Seppänen M., Grénman S. Serum HE4 Profile During Primary Chemotherapy of Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. — 2011. — Dec;21(9):1573–8. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182225509. PubMed PMID: 21811175.
27. Kamei M., Yamashita S., Tokushi K., Hashioto T., Moroga T., Suehiro S. et al. HE4 expression can be associated with lymph node metastases and disease-free survival in breast cancer. *Anticancer Res*. — 2010; 30: 4779–83.
28. 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. — Nov;23(11):2285–95. doi: 10.1158/1055–9965.EPI-14–0447. Epub 2014 Aug 28. Review. PubMed PMID: 25169975.
29. Kirchhoff C., Habben I., Ivell R., Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod*. — 1991. — Aug; 45(2):350–7. PubMed PMID: 1686187.
30. Kong S.Y., Han M.H., Yoo H.J., Hwang J.H., Lim M.C., Seo S.S., Yoo C.W., Kim J.H., Park S.Y., Kang S. Serum HE4 Level is an Independent Prognostic Factor in Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol*. — 2011. — Jul 21. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21833668.
31. Lenhard M., Stieber P., Hertlein L., Kirschenhofer A., Fürst S., Mayr D., Nagel D., Hofmann K., Krockner K., Burges A. The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clin Chem Lab Med*. — 2011. — Sep 16. PubMed PMID: 21923475.
32. Macedo A.C., da Rosa M.I., Lumertz S., Medeiros L.R. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. — 2014. — Sep;24(7):1222–31. doi: 10.1097/IGC.000000000000192. Review. PubMed PMID: 25078339.
33. Macuks R., Baidekalna I., Donina S. Urinary concentrations of human epididymis secretory protein 4 (He4) in the diagnosis of ovarian cancer: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev*. — 2012;13(9): 4695–8. PubMed PMID: 23167404.
34. Molina R., Escudero J.M., Augé J.M., Filella X., Foj L., Torné A., Lejarcegui J., Pahisa J. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol*. — 2011 Dec;32(6):1087–95. Epub 2011 Aug 24. PubMed PMID: 21863264; PubMed Central PMCID:PMC3195682.
35. Montagnana M., Lippi G., Ruzzenente O., Bresciani V., Danese E., Scevarolli S., Salvagno G.L., Giudici S., Franchi M., Guidi G.C. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *J Clin Lab Anal*. — 2009; 23(5):331–5. PubMed PMID: 19774626.
36. Moore R.G., Miller M.C., Eklund E.E., Lu K.H., Bast R.C. Jr, Lambert-Messerlian G. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol*. — 2012. — Apr;206(4):349.e1–7. doi:10.1016/j.ajog.2011.12.028. Epub 2011 Dec 30. PubMed PMID: 22301440; PubMed Central PMCID: PMC3987114.
37. 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. — Nov;52(11): 1639–48. doi: 10.1515/cclm-2014–0041. PubMed PMID: 24829194.
38. Nagy B. Jr, Krasznai Z.T., Balla H., Csobán M., Antal-Szalmás P., Hernádi Z., Kappelmayer J. Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease. *Ann Clin Biochem*. — 2012. — Jul; 49(Pt 4):377–80. doi: 10.1258/acb.2011.011258. Epub 2012 Jun 11. PubMed PMID: 22688735.
39. Nozaki K., Ogawa M., Williams J.A., Laflour B.J., Ng V., Drapkin R.I. et al. A molecular signature of gastric metaplasia arising in response to acute parietal cell loss. *Gastroenterology*. — 2008; 134:511–22.
40. O'Neal R.L., Nam K.T., Laflour B.J., Barlow B., Nozaki K., Lee H.J. et al. Human epididymis protein 4 is up-regulated in gastric and pancreatic adenocarcinomas. *Hum Pathol*. — 2013; 44:734–42.
41. Paek J., Lee S.H., Yim G.W., Lee M., Kim Y.J., Nam E.J., Kim S.W., Kim Y.T. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. — 2011. — Oct;158(2):338–42. Epub 2011 Jun 17. PubMed PMID: 21683503.
42. Park Y., Lee J.H., Hong D.J., Lee E.Y., Kim H.S. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. *Clin Biochem*. — 2011. — Jul;44(10–11):884–8. Epub 2011 Apr 22. PubMed PMID: 21549107.
43. Park Y., Kim Y., Lee E.Y., Lee J.H., Kim H.S. Reference ranges for HE4 and CA125 in a large Asian population by automated assays and diagnostic performances for ovarian cancer. *Int J Cancer*. — 2012. — Mar 1; 130 (5):1136–44. doi: 10.1002/ijc.26129. Epub 2011 Jun 14. PubMed PMID: 21484794.
44. Ross D.T., Scherf U., Eisen M.B., Perou C.M., Rees C., Spellman P. et al. Systematic variation in gene expression patterns in human cancer cell lines. *Nat Genet*. — 2000;24: 227–35.
45. Ruggeri G., Bandiera E., Zanotti L., Belloli S., Ravaggi A., Romani C., Bignotti E., Tassi R.A., Tognon G., Galli C., Caimi L., Pecorelli S. HE4 and epithelial ovarian cancer: comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm. *Clin Chim Acta*. — 2011. — Jul 15;412(15–16):1447–53. Epub 2011 Apr 30. PubMed PMID: 21557935.

46. *Ryu B., Jones J., Blades N.J., Parmigiani G., Hollingsworth M.A., Hruban R.H. et al.* Relationships and differentially expressed genes among pancreatic cancers examined by large-scale serial analysis of gene expression. *Cancer Res.* —2002; 62: 819–26.
47. *Schummer M., Drescher C., Forrest R., Gough S., Thorpe J., Hellström I., Hellström K.E., Urban N.* Evaluation of ovarian cancer remission markers HE4, MMP7 and Mesothelin by comparison to the established marker CA125. *Gynecol Oncol.* — 2012. — Apr;125(1):65–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.11.050. Epub 2011 Dec 7. PubMed PMID: 22155417; PubMed Central PMCID: PMC3303992.
48. *Steffensen K.D., Waldström M., Brandslund I., Jakobsen A.* Prognostic impact of prechemotherapy serum levels of HER2, CA125, and HE4 in ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer.* — 2011. — Aug;21(6):1040–7. PubMed PMID: 21738039.
49. *Urban N., Thorpe J., Karlan B.Y., McIntosh M.W., Palomares M.R., Daly M.B., Paley P., Drescher C.W.* Interpretation of single and serial measures of HE4 and CA125 in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2012. — Nov;21(11):2087–94. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0616. Epub 2012 Sep 7. PubMed PMID: 22962406; PubMed Central PMCID: PMC3493821.
50. *Yang J., Sa M., Huang M., Yang J., Xiang Z., Liu B., Tang A.* The reference intervals for HE4, CA125 and ROMA in healthy female with electrochemiluminescence immunoassay. *Clin Biochem.* — 2013. — Nov;46(16–17):1705–8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.08.019. Epub 2013 Sep 6. PubMed PMID: 24012857.

АВТОРЫ

Сергеева Наталья Сергеевна, руководитель отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, проф. кафедры биологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, e-mail: prognoz.01@mail.ru

Sergeeva Natalia Sergeevna, Chief of Department of prognosis of the effectiveness of conservative treatment of P.A.Gertsen Moscow Scientific Research Oncologic Institute — Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Professor of the Chair of Biology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: prognoz.01@mail.ru

Алентов Игорь Игоревич, м.н.с отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: prognoz.01@mail.ru

Alentov Igor Igorevich, Junior Research Associate of Department of prognosis of the effectiveness of conservative treatment of P.A.Gertsen Moscow Scientific Research Oncologic Institute — Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, email: prognoz.01@mail.ru

Маршутина Нина Викторовна, старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, кандидат биологических наук, e-mail: prognoz.01@mail.ru

Marshutina Nina Viktorovna, Senior Research Associate of Department of prognosis of the effectiveness of conservative treatment of P.A.Gertsen Moscow Scientific Research Oncologic Institute — Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: prognoz.01@mail.ru