

Для цитирования: Ахмалтдинова Л.Л., Сирота В.Б., Жумалиева В.А., Кадырова И.А., Бабенко Д.Б., Тауешева З.Б., Тайжанова Д.Ж., Ибраева А.С., Авдиенко О.В. Мультиплексное определение онкомаркеров на разных стадиях колоректального рака. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 61–67. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-61-67

For citation: Akhmaltdinova L.L., Sirota V.B., Zhumaliyeva V.A., Kadyrova I.A., Babenko D.B., Tauesheva Z.B., Taizhanova D.Zh., Ibraeva A.S., Avdienko O.V. Multiplex detection of tumor markers for different stages of colorectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 61–67. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-61-67

МУЛЬТИПЛЕКСНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Л.Л. Ахмалтдинова, В.Б. Сирота, В.А. Жумалиева, И.А. Кадырова,
Д.Б. Бабенко, З.Б. Тауешева, Д.Ж. Тайжанова, А.С. Ибраева, О.В. Авдиенко

НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Казахстан
Казахстан, 100008, г. Караганда, ул. Гоголя, 40. E-mail: ahmaltdinova@qmu.kz

Аннотация

Введение. Колоректальный рак (КРР) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости, в том числе в азиатских странах. В Республике Казахстан прирост заболеваемости раком ободочной кишки за последнее десятилетие составил 23 %, раком прямой кишки – 17 %. Несмотря на действующие программы скрининга колоректального рака, продолжается поиск новых, в том числе сывороточных, маркеров для ранней диагностики, а у пациентов с выявленным КРР – панелей маркеров для прогноза течения заболевания. **Целью исследования** является изучение диагностической ценности и динамики сывороточных биомаркеров у больных КРР разных стадий. **Материал и методы.** Биомаркеры изучены иммунофлуоресцентным методом с использованием технологии XMar, который включал в себя одновременное иммунофлуоресцентное определение на магнитных сферах CA125, CA15–3, CA19–9, CEA, CYFRA21–1, sFAS, sFasL, HE4, Остеопонтин, VEGF-A, PD-L1. **Результаты.** Показано, что уровень исследованных маркеров не имел значимых различий у здоровых лиц и у больных с неонкологической патологией толстой кишки. При КРР выявлена статистически значимая зависимость уровня только 2 биомаркеров – CEA и ОПН – от стадии заболевания. У больных КРР IV стадии наблюдается значимое повышение CA125 по сравнению с новообразованиями I–III стадий. Такие маркеры, как CA19–9, HE-4, CA15–3, CYFRA 21–1, наряду с CEA, могут быть предложены для применения в комплексной диагностической панели. Полученные результаты позволяют сделать вывод о диагностических перспективах маркера PD-L1 при колоректальном раке.

Ключевые слова: колоректальный рак, онкомаркеры, CEA, PD-L1, остеопонтин.

MULTIPLEX DETECTION OF TUMOR MARKERS FOR DIFFERENT STAGES OF COLORECTAL CANCER

L.L. Akhmaltdinova, V.B. Sirota, V.A. Zhumaliyeva, I.A. Kadyrova,
D.B. Babenko, Z.B. Tauesheva, D.Zh. Taizhanova, A.S. Ibraeva, O.V. Avdienko

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan
40, Gogolya Street, Karaganda, 100008, Kazakhstan. E-mail: ahmaltdinova@qmu.kz

Abstract

Introduction. Colorectal cancer is one of the most common cancers worldwide. In the Republic of Kazakhstan, over the past decade, the incidence rates of colon and rectal cancers have increased by 23 % and 17 %, respectively. Although colorectal cancer screening rates have increased over time, it is necessary to identify new serum markers for early detection and prognosis of this cancer. **The aim of the study** was to evaluate the

diagnostic value of serum biomarkers for colorectal cancer. **Material and Methods.** Biomarkers were studied by immunofluorescence method using XMap technology, which included simultaneous immunofluorescence determination on magnetic spheres CA125, CA15–3, CA19–9, CEA, CYFRA21–1, sFAS, sFasL, HE4, Osteopontin, VEGF-A, PD-L1. **Results.** The study showed no significant differences in the levels of markers between healthy subjects (control group) and patients with bowel diseases. In cancer patients, CEA and OPN markers increased with increasing tumor stage, and were significantly higher than those observed in patients with bowel diseases and controls. The CA125 marker was significantly higher in patients with stage IV cancer than in patients with I–III stages. **Conclusion.** Our study revealed that the new PD-L1 marker can serve as a significant biomarker for colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, oncomarker, biomarker, laboratory diagnostics, CEA, PD-L1, osteopontin.

Введение

Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн больных раком толстой кишки и около 700 тыс. смертей от этого заболевания. Существует высокая географическая и этническая вариативность в распространении рака ободочной и прямой кишки в различных странах мира. Так, в государствах Юго-Восточной Азии рак ободочной и прямой кишки выявляется в 10–20 раз реже, чем в странах Европы, США, Японии [1–3]. В 2017 г. в Республике Казахстан рак ободочной кишки в структуре онкологической заболеваемости занимал 6-е место, рак прямой кишки – 8-е место. При этом прирост заболеваемости раком ободочной кишки за последнее десятилетие составил 23 %, раком прямой кишки – 17 % [4, 5].

Скрининг колоректального рака (КРР) позволил увеличить выявляемость данной патологии на ранних, зачастую бессимптомных стадиях. Мировое научное сообщество продолжает разработку маркеров, в том числе на основе панелей сывороточных биомаркеров для ранней диагностики. При верифицированном диагнозе биомаркеры имеют прогностическую значимость для оценки течения заболевания. Малоинвазивная диагностика с помощью исследования сывороточных показателей могла бы решить проблему раннего выявления онкологических заболеваний и определения тактики лечения. Однако низкая диагностическая эффективность и низкая специфичность большинства маркеров не позволяют внедрить их в повседневную клиническую практику [6–10]. Изучение динамики биомаркеров с клиническими проявлениями, стадией и исходами заболевания может способствовать их внедрению в диагностические и персонализированные лечебные алгоритмы.

Цель исследования – изучение диагностической ценности и динамики сывороточных биомаркеров у больных колоректальным раком.

Материал и методы

В сравниваемые группы были включены лица казахской национальности, которые определяют себя, своих биологических родителей, а также биологических бабушек и дедушек по материнской и отцовской линии как «казах-казахка». На проведение исследований получено разрешение Комитета

по биоэтике КГМУ № 305 от 19 мая 2017 г. Во всех случаях было получено информированное согласие на участие в исследовании.

1-я (контрольная) группа была представлена 53 условно здоровыми лицами, средний возраст которых составил (Me[Q1; Q3]) 47 [43; 57] лет. Лица, включенные в данную группу, не имели родственников первой, второй и третьей линии родства, страдавших злокачественными новообразованиями любой локализации. Во всех случаях выполнялись экспресс-тест кала на скрытую кровь и фиброколоноскопия в рамках национального скрининга.

2-я (сравнения) группа включала 55 больных с неспецифическими заболеваниями кишечника, средний возраст – 59,5 [53,3; 65] года. По данным фиброколоноскопии в 37,1 % случаев выявлен язвенный колит, в 62,9 % – полипы толстой кишки. Во всех случаях диагноз гистологически подтвержден.

3-я (основная) группа состояла из 309 больных КРР (табл. 1), средний возраст – 66 [60; 72] лет. Диагноз во всех случаях был гистологически верифицирован как аденокарцинома, морфологическое исследование проводилось в цитологической и морфологической лабораториях КГП «Областной онкологический диспансер» г. Караганды. Для стадирования рака использовали классификацию TNM Международного противоракового союза. Больные с наследственной формой КРР исключались из исследования.

Забор крови проводился в утренние часы, натощак. Для исследования сывороточных биомаркеров кровь забирали до оперативного вмешательства. Использовали иммунофлуоресцентный метод мультиплексного определения на магнитных сферах следующих анализатов: CA125, CA15–3, CA19–9, CEA, CYFRA21–1, sFAS/TNFRSF6, sFasL, HE4, остеопонтин, VEGF-A с помощью панели «Human Circulation Biomarker» серии Milliplex Map (Millipor). Маркер PD-L1 определяли иммунофлуоресцентным методом с помощью набора Human ProcartaPlex™ Kit (Termo Fisher) с использованием технологии XMap.

Статистический анализ проводился в программах R statistics (Compare Groups R packages) и SPSS (IBM). Использовали непараметрические

Таблица 1/Table 1

Характеристика больных КРР в основной группе
Characteristics of patients in the study group

Параметр/Parameter	I стадия/I stage (n=98)	II стадия/II stage (n=146)	III стадия/III stage (n=40)	IV стадия/IV stage (n=25)
Мужчин/Male	55 (56 %)	73 (50 %)	22 (56 %)	17 (68 %)
Женщин/Female	43 (44 %)	73 (50 %)	18 (44 %)	8 (32 %)
Средний возраст, лет/ Age, years	66 [60; 72]	66 [60; 73]	64 [59; 71]	62 [52,5; 68]

Таблица 2/Table 2

Содержание биомаркеров в сравниваемых группах
Content of biomarkers in the study groups

Маркер/ Marker	Контрольная группа/ Control group (n=53)	Группа сравнения/ Comparison group (n=55)	Больные КРР/Patients with CRC				KW
			I стадия/ I stage (n=98)	II стадия/ II stage (n=146)	III стадия/ III stage (n=40)	IV стадия/ IV stage (n=25)	
СЕА, пг/мл	879 [539; 1580]	978,360 [565,4; 1605,6]	2087,4* [843,3; 3098,0]	2940,1* [1402,6; 7036,5]	3771,5* [1388,7; 15268,6]	6521,9* ** [2137,5; 30254,2]	p<0,0001
ОРН, пг/мл	4637 [2889; 6559]	4344 [2909; 6944]	4747,0 [2874,7; 7103,5]	5895,0* [3969,8; 12030,6]	7438,1* [4685,8; 13799,7]	8661,3* ** [4249,7; 13297,9]	p<0,0001
СА19–9, Ед/мл	6,08 [4,21; 9,52]	4,360 [2,8; 9,67]	11,03* [3,36; 15,42]	10,66* [4,19; 17,06]	9,525* [4,45; 13,6]	17,26* ** [8,73; 70,43]	p<0,0001
СА125, Ед/мл	4,81 [2,39; 6,42]	2,860 [2,18; 6,81]	5,47 [3,67; 16,59]	4,995 [2,00; 10,52]	3,78 [1,93; 11,93]	21,72* ** [7,34; 55,58]	p=0,0001
НЕ-4, пг/мл	2414 [1744; 5606]	4896 [1376; 7114]	7354,6* [5210,4; 8603,4]	7015,0* [4337,1; 8812,8]	6312,5* [4890,6; 8460,1]	8081,5* [3605,7; 15441,9]	p<0,0001
VEGF, пг/мл	88,3 [47,1; 117,0]	84,809 [44,0; 121,56]	94,432 [86,50; 136,87]	107,940 [79,15; 157,0]	113,75 [81,84; 158,5]	98,2 [59,84; 168,44]	p=0,14
СА15–3, Ед/мл	7,00 [4,6; 10,56]	6,36 [4,6; 11,6]	12,11* [8,15; 55,97]	8,73 [5,09; 18,48]	7,87 [4,47; 23,35]	18,12 [5,23; 72,15]	p=0,026
СУFRA21–1, пг/мл	892,0 [712; 580]	889,200 [752,4; 1323,8]	1464,6* [1026,9; 2097,3]	1230,9* [855,8; 2005,4]	1057,6* [788,3; 2369,3]	3441,0* ** [1899,4; 10988,0]	p<0,0001
PD-L1, пг/мл	8,40 [0,00; 14,39]	12,040 [0,0; 31,37]	32,384 [0,00; 40,99]	31,37* [0,00; 44,53]	29,9* [0,00; 37,4]	38,45* [0,00; 44,53]	p=0,043
SFAS, пг/мл	1626,0 [1225; 2268]	1884,990 [1283,3; 2847,9]	1688,9 [1353,4; 2560,7]	2158,9 [1541,9; 2979,1]	2035,9 [1645,6; 3016,9]	2014,3 [1681,0; 2813,5]	p=0,055
sFASL, пг/мл	37,88 [22,190 ; 49,35]	37,350 [24,9; 70,57]	53,88 [29,29; 73,43]	54,54 [33,83; 76,16]	46,8 [21,0; 67,2]	78,92 [43,78; 96,45]	p=0,07

Примечание: KW – Краскелл–Уоллис тест; * – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой (p<0,05); ** – различия статистически значимы между показателями у больных КРР I стадии и IV стадии (p<0,05, тест Манна–Уитни).

Note: KW – Kruskal-Wallice test; * – differences are statistically significant in comparison with the control group (p<0.05); ** – statistically significant differences between indicators in patients with CRC stage I and stage IV (p<0.05, Mann-Whitney test).

критерии Крускала–Уоллиса для межгруппового сравнения Манна–Уитни с поправкой Холми для множественных сравнений.

Результаты исследования

Результаты анализа исследованных маркеров представлены в табл. 2. Так, классический биомаркер колоректального рака СЕА при всех стадиях опухоли показывал значимые различия с контролем и группой сравнения (контроль vs КРР I стадии – p=0,004; контроль vs КРР II стадии – p<0,0001; контроль vs КРР III стадии – p=0,006; контроль vs КРР IV стадии – p<0,0001). Наблюдается про-

грессивный рост уровня антигена в зависимости от стадии процесса: при КРР I стадии – 2087,4 пг/мл, при КРР IV стадии – 6524,9 пг/мл (p=0,012). Показатели диагностической значимости маркера при КРР (cut-off 2,5 нг/мл) составили: чувствительность – 51,6 %, специфичность – 91,5 %.

Уровень остеопантина (ОРН) у больных КРР I стадии не отличался от показателей в контрольной группе. Однако наблюдался прогрессивный рост уровня ОРН в 1,2 раза по мере увеличения распространенности опухоли – с 4747,0 пг/мл до 8661,3 пг/мл (контроль vs КРР II стадии – p<0,001; контроль vs КРР III стадии – p<0,0001; контроль vs

KPP IV стадии – $p=0,005$; KPP I стадии vs KPP IV стадии – $p<0,0015$).

Уровень СА19–9 в основной группе значимо отличался от показателей в контрольной группе (контроль vs KPP I стадии – $p=0,012$; контроль vs KPP II стадии – $p<0,0001$; контроль vs KPP III стадии – $p<0,0001$; контроль vs KPP IV стадии – $p<0,0001$). Однако диапазон изменений при локализованном и местнораспространенном KPP I–III стадии слишком мал, чтобы использовать маркер в клинической практике. Значительный рост уровня СА19–9 наблюдался только при KPP IV стадии по сравнению с KPP I стадии ($p=0,03$).

При анализе динамики СА125 установлено, что только при KPP IV стадии отмечен резкий рост этого показателя по сравнению с контрольной группой, группой сравнения и KPP I стадии ($p<0,0001$). Белок эпидимуса человека HE-4 не часто используется при KPP, однако выявлены значимые отличия у больных KPP по сравнению с контрольной группой: при I стадии – $p=0,02$; при II стадии – $p=0,001$; при III стадии – $0,007$; при IV стадии – $p=0,007$. Однако различий в уровне этого показателя у больных KPP с разными стадиями не выявлено. Также у больных основной группы не было выявлено динамики изменений уровня VEGF.

Анализ уровня СА15–3 показал противоречивые результаты, максимальные значения фиксировались при KPP I ($p=0,02$) и IV стадии, но у больных с диссеминированным процессом из-за большого разброса данных различия не достигали уровня значимости ($p=0,07$). Уровень CYFRA21–1 демонстрировал прогрессивный рост у пациентов с KPP I–III стадий ($p=0,002$; $0,008$; $0,07$ соответственно) и резко возрастал при KPP IV стадии – $p<0,0001$ по сравнению с контролем, $p=0,009$ – по сравнению с больными KPP I стадии. Уровень SFAS в сыворотке больных KPP практически не отличался от показателей маркера в контрольной группе. При исследовании sFASL отмечен его стабильный уровень при KPP I–III стадии с небольшим увеличением у больных KPP IV стадии.

Уровень PD-L1 в основной группе возрастает в 3,8–4,5 раза относительно группы контроля, в которой этот показатель равен 8,4 пг/мл, тогда как при KPP I стадии – 32,3 пг/мл ($p=0,08$), при KPP IV стадии – 38,45 пг/мл. Однако значимые различия по сравнению контрольной группой отмечены у больных KPP II стадии – $p=0,016$; III стадии – $p=0,032$, IV стадии – $p=0,048$.

Обсуждение

Анализ на сывороточные биомаркеры отличается доступностью, малоинвазивностью, низкой стоимостью, что позволяет рассчитывать на их применение в целях диагностики, мониторинга или прогноза течения заболевания. Однако их диа-

гностическая эффективность остается предметом дискуссии в литературе [6, 7].

СЕА – клинически значимый сывороточный маркер KPP, но показана его недостаточная специфичность и чувствительность (чувствительность теста колеблется от 25 до 80 % в зависимости от степени дифференцировки и распространенности опухолевого процесса), он применяется в различных диагностических панелях. По данным литературы, высокий исходный уровень СЕА в сыворотке крови (более 25 нг/мл) свидетельствует о риске раннего рецидива KPP после радикальной операции [11–13]. По результатам нашего исследования, медианный уровень СЕА лучше остальных маркеров был связан со стадией процесса и отличался хорошим диагностическим диапазоном (при KPP I стадии уровень СЕА возрастал в 2,4 раза по сравнению с группой контроля, при KPP IV стадии он увеличился в 7,4 раза).

Остеопонтин (OPN) считается крайне перспективным маркером и ассоциируется с опухолевой прогрессией [14–16], однако до его реального применения в клинике еще далеко. В нашем исследовании этот показатель не изменялся при KPP I стадии, последовательно и равномерно возрастая по мере увеличения распространенности опухолевого процесса.

Гликопротеин СА19–9 является вторым по частоте применения маркером в диагностике KPP, обычно он применяется вместе с СЕА [17–19]. Метаанализ 2018 г. выявил связь между высоким уровнем СА19–9 в сыворотке с низкой выживаемостью у больных KPP. По данным этого исследования, анализ пациентов с BRAF-положительными и отрицательными опухолями только по уровню СА19–9 с достаточной вероятностью идентифицирует подгруппу с агрессивным типом опухоли (OR=4,35). Оба маркера (СЕА и СА19–9) отражают степень распространенности опухолевого процесса [20]. В нашем исследовании маркер значимо повышался при всех стадиях заболевания в основной группе.

СА125 редко и не всегда успешно применяется при колоректальном раке [21], оставаясь главным диагностическим маркером рака яичников, но в последние годы появились исследования, которые подтверждают роль СА125 в перитонеальной инвазии [22, 23]. С.О. Huang et al. обнаружили связь уровня СА125 у больных с метастазами KPP при нормальном уровне СЕА, что может быть полезно при оценке распространенности опухолевого процесса [24]. Наши данные показали значимость уровня СА125 только при KPP IV стадии.

В ряде исследований показано наличие гиперэкспрессии HE-4 человека при некоторых злокачественных опухолях, в частности при раке яичников и эндометрия. Однако Y.N. Kemal et al. продемонстрировали значимое повышение уровня HE-4 у больных KPP III–IV стадии и у пациентов

с высоким уровнем СА19–9 ($p < 0,01$) [25]. Наши результаты частично подтверждают эти данные, в основной группе уровень HE-4 значимо отличается от контроля, однако различий между больными КРР с разными стадиями не обнаружено.

Муцин 1 (MUC-1) или СА15–3 подтвержден в качестве ценного биомаркера для диагностики ранних форм рака молочной железы [26]. В литературе есть исследования, в которых показано, что СА15–3 может рассматриваться в качестве независимого предиктора развития колоректального рака [27]. В нашем исследовании мы получили значимые различия уровня СА15–3 только у больных КРР I стадии.

VEGF как фактор ангиогенеза играет существенную роль в росте опухоли, в том числе при КРР, некоторые авторы находят тесные взаимосвязи между сывороточным и опухолевым уровнем VEGF [28]. Имеются данные, что определение уровня VEGF в крови, полученной из портальной вены, может быть использовано для эффективного прогноза развития метастазов у больных КРР [29], однако не все авторы разделяют эту точку зрения [30]. Результаты анализа сывороточного уровня VEGF, полученные в нашем исследовании, по статистической значимости и диапазону изменений не позволяют делать выводы о его диагностической эффективности.

Экспрессия мембраносвязанного Fas-лиганда (mFasL) в клетках рака толстой кишки служит потенциальным механизмом ингибирования иммунного ответа. Уровни sFasL в сыворотке значительно повышены у больных раком толстой кишки с экспрессией mFasL в опухоли, в связи с чем тест предложен в комплексной диагностической панели [31]. Изменение соотношения sFAS/sFASL в за-

висимости от ответа на лечение рассматривается в качестве показателя химиочувствительности опухоли [32]. В нашем исследовании не выявлено значимых различий в уровнях sFAS и sFASL.

Система PD-1/PD-L1 представляет собой один из самых заметных прорывов в понимании природы рака за последние годы [32]. Мы получили данные, что сывороточный уровень PD-1 однозначно повышается при всех стадиях онкологического заболевания и может рассматриваться как новый потенциальный онкомаркер. Стоит отметить высокую вариабельность этого показателя, причину которой еще предстоит выяснить.

Заключение

Исследования уровня биомаркеров при КРР разных стадий могут раскрыть новые механизмы опухолевого роста, а также получить новые данные для диагностики, определения тактики лечения и прогноза. В проведенном исследовании не выявлено значимых различий между уровнями изученных онкомаркеров в группе здоровых лиц и у пациентов с неопухолевыми заболеваниями кишечника. У больных КРР зависимость между стадией процесса и уровнем биомаркеров выявлена только при анализе СЕА и ОПН. У больных КРР IV стадии наблюдался значительный подъем уровня СА125 по сравнению с более ранними стадиями заболевания. Такие маркеры, как СА19–9, HE-4, СА15–3, CYFRA21–1, могут быть предложены наряду с СЕА в комплексной диагностической панели. Исследование показало, что применение нового маркера PD-L1 при колоректальном раке может иметь диагностические перспективы, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brody H. Colorectal cancer. Nature. 2015 May 14; 521(7551): S1. doi: 10.1038/521S1a. PMID: 25970450.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1; 136(5): E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210.
3. Одинова И.Н., Черемисина О.В., Писарева Л.Ф., Стывакова И.О., Вусик М.В. Эпидемиология колоректального рака в Томской области. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(4): 89–95. [Odintsova I.N., Cheremisina O.V., Pisareva L.F., Stivakova I.O., Vusik M.V. Epidemiology of colorectal cancer in Tomsk region. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16(4): 89–95. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-89-95.
4. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2017 год (статистические материалы). КазНИИОнП. 2018. 128 с. [Indicators of the cancer service of the Republic of Kazakhstan for 2017 (statistical materials)]. KIOR. 2018. 128 p. (in Russian)].
5. Докхдырбай М., Есентаева С.Е., Толеуханов Т.С., Бисмилдина Г.С., Умбетярова Л.Б. Анализ заболеваемости колоректальным раком в Республике Казахстан в 2009–2013 гг. Вестник КазНМУ. 2016; 1: 704–709. [Dokhdyrbai M., Esentaeva S.E., Toleukhanov T.S., Bismildina G.S., Umbetayarova L.B. Analysis of the incidence of colorectal cancer in the Republic of Kazakhstan in 2009–2013. KazNMU Bulletin. 2016; 1: 704–709. (in Russian)].
6. Yotsukura S., Mamitsuka H. Evaluation of serum-based cancer biomarkers: a brief review from a clinical and computational viewpoint. Crit Rev Oncol Hematol. 2015 Feb; 93(2): 103–15. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.10.002.
7. Lou E., Vogel R.L., Teoh D., Hoostal S., Grad A., Gerber M., Monu M., Lukaszewski T., Deshpande J., Linden M.A., Geller M.A. Assessment

- of Circulating Tumor Cells as a Predictive Biomarker of Histology in Women With Suspected Ovarian Cancer. Lab Med. 2018; 49(2): 134–9. doi: 10.1093/labmed/lmx084.
8. Voith von Voithenberg L., Crocetti E., Martos C., Dimitrova N., Giusti F., Randi G., Rooney R., Dyba T., Bettio M., Negrão Carvalho R. Cancer registries guardians of breast cancer biomarker information: A systematic review. Int J Biol Markers. 2019 Jun; 34(2): 194–199. doi: 10.1177/1724600819836097.
9. Otsu T., Nagano T., Tachihara M., Nishimura Y. Possible Biomarkers for Cancer Immunotherapy. Cancers (Basel). 2019; 11(7): 935. doi: 10.3390/cancers1107093.
10. George A.P., Kuzel T.M., Zhang Y., Zhang B. The Discovery of Biomarkers in Cancer Immunotherapy. Comput Struct Biotechnol J. 2019 Apr 4; 17: 484–97. doi: 10.1016/j.csbj.2019.03.015.
11. Pellino G., Gallo G., Pallante P., Capasso R., De Stefano A., Maretto I., Malapelle U., Qiu S., Nikolaou S., Barina A., Clerico G., Reginelli A., Giuliani A., Sciaudone G., Kontovounisios C., Brunese L., Trompetto M., Selvaggi F. Noninvasive Biomarkers of Colorectal Cancer: Role in Diagnosis and Personalised Treatment Perspectives. Gastroenterol Res Pract. 2018 Jun 13; 2018: 2397863. doi: 10.1155/2018/2397863.
12. Nikolaou S., Qiu S., Fiorentino F., Rasheed S., Tekkis P., Kontovounisios C. Systematic review of blood diagnostic markers in colorectal cancer. Tech Coloproctol. 2018 Jul; 22(7): 481–498. doi: 10.1007/s10151-018-1820-3.
13. Tong G., Xu W., Zhang G., Liu J., Zheng Z., Chen Y., Niu P., Xu X. The role of tissue and serum carcinoembryonic antigen in stages I to III of colorectal cancer – A retrospective cohort study. Cancer Med. 2018; 7(11): 5327–38. doi: 10.1002/cam4.1814.
14. Huang R.H., Quan Y.J., Chen J.H., Wang T.F., Xu M., Ye M., Yuan H., Zhang C.J., Liu X.J., Min Z.J. Osteopontin Promotes Cell Migration and Invasion, and Inhibits Apoptosis and Autophagy in Colorectal

Cancer by activating the p38 MAPK Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 41(5): 1851–1864. doi: 10.1159/000471933.

15. *Kamal A., Darwish R.K., Saad S., Salama M., El-Baradie T.S., Mahmoud H.G., Elshawy Y.* Association of Osteopontin Gene Polymorphisms with Colorectal Cancer. *Cancer Invest*. 2017; 35(2): 71–7. doi: 10.1080/07357907.2016.1247454.

16. *Wei R., Wong J.P.C., Kwok H.F.* Osteopontin a promising biomarker for cancer therapy. *J Cancer*. 2017 Jul 15; 8(12): 2173–2183. doi: 10.7150/jca.20480.

17. *Peltonen R., Österlund P., Lempinen M., Nordin A., Stenman U.H., Isoniemi H.* Postoperative CEA is a better prognostic marker than CA19-9, hCG β or TATI after resection of colorectal liver metastases. *Tumour Biol*. 2018 Jan; 40(1): 1010428317752944. doi: 10.1177/1010428317752944.

18. *Yu Z., Chen Z., Wu J., Li Z., Wu Y.* Prognostic value of pretreatment serum carbohydrate antigen 19-9 level in patients with colorectal cancer: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0188139. doi: 10.1371/journal.pone.0188139.

19. *Kim N.H., Lee M.Y., Park J.H., Park D.I., Sohn C.I., Choi K., Jung Y.S.* Serum CEA and CA 19-9 Levels are Associated with the Presence and Severity of Colorectal Neoplasia. *Yonsei Med J*. 2017 Sep; 58(5): 918–24. doi: 10.3349/yjm.2017.58.5.918.

20. *Liang S., Chang L.* Serum matrix metalloproteinase-9 level as a biomarker for colorectal cancer: a diagnostic meta-analysis. *Biomark Med*. 2018 Apr; 12(4): 393–402. doi: 10.2217/bmm-2017-0206.

21. *Thomas D.S., Fourkala E.O., Apostolidou S., Gunu R., Ryan A., Jacobs I., Menon U., Alderton W., Gentry-Maharaj A., Timms J.F.* Evaluation of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples. *Br J Cancer*. 2015 Jul 14; 113(2): 268–74. doi: 10.1038/bjc.2015.202.

22. *Gao Y., Wang J., Zhou Y., Sheng S., Qian S.Y., Huo X.* Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer. *Sci Rep*. 2018 Feb 9; 8(1): 2732. doi: 10.1038/s41598-018-21048-y.

23. *Chang S.J., Ge X.S., Xu Z.Y., Qi X.W., Chen X.P.* Lower serum CA125 level, negative vascular invasion, and wild BRAF were strongly associated with better 2-year disease-free survival in patients with stage III colorectal cancer who received adjuvant chemotherapy. *Cancer Biomark*. 2018; 22(1): 161–8. doi: 10.3233/CBM-181179.

24. *Huang C.J., Jiang J.K., Chang S.C., Lin J.K., Yang S.H.* Serum CA125 concentration as a predictor of peritoneal dissemination of colorectal cancer in men and women. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov; 95(47): e5177. doi: 10.1097/MD.0000000000005177.

25. *Kemal Y.N., Demirag G.N., Bedir A.M., Tomak L., Derebey M., Erdem D.L., Gör U., Yücel I.* Serum human epididymis protein 4 levels in colorectal cancer patients. *Mol Clin Oncol*. 2017 Sep; 7(3): 481–485. doi: 10.3892/mco.2017.1332.

26. *Cao H., Fang X., Li H., Li H., Kong J.* Ultrasensitive detection of mucin 1 biomarker by immuno-loop-mediated isothermal amplification. *Talanta*. 2017 Mar 1; 164: 588–592. doi: 10.1016/j.talanta.2016.07.018.

27. *Attallah A.M., El-Far M., Ibrahim A.R., El-Desouky M.A., Omran M.M., Elbendary M.S., Attallah K.A., Qura E.R., Abdallah S.O.* Clinical value of a diagnostic score for colon cancer based on serum CEA, CA19-9, cytokeratin-1 and mucin-1. *Br J Biomed Sci*. 2018; 75(3): 122–7. doi: 10.1080/09674845.2018.1456309.

28. *Goulart A., Ferreira C., Rodrigues A., Coimbra B., Sousa N., Leão P.* The correlation between serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor VEGF receptor 3 in colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2019 Jul; 97(1): 15–20. doi: 10.4174/ast.2019.97.1.15.

29. *Xu H., Ren Y.J., Liu K., Min X.L., Yang L., Zhou Y., Zheng J., Yang C.* Correlations of serum VEGF and MMP-2 levels with CLM in CRC patients and effects of TACE on their expressions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Jun; 22(11): 3394–3401. doi: 10.26355/eur-rev_201806_15161.

30. *Karpuz T., Araz M., Korkmaz L., Kılınç I., Findik S., Karaagaç M., Eryılmaz M.K., Artac M.* The Prognostic Value of Serum Semaphorin3A and VEGF Levels in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2020 Jun; 51(2): 491–497. doi: 10.1007/s12029-019-00263-4.

31. *Chen H., Qian J., Werner S., Cuk K., Knebel P., Brenner H.* Development and validation of a panel of five proteins as blood biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Clin Epidemiol*. 2017; 9: 517–26. doi: 10.2147/CLEP.S144171.

32. *Sun C., Mezzadra R., Schumacher T.N.* Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity*. 2018; 48(3): 434–52. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.014.

Поступила/Received 19.04.2020
Принята в печать/Accepted 15.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахмалтдинова Людмила Леонидовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией коллективного пользования научно-исследовательского центра НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). E-mail: ahmaltidinova@qmu.kz. SPIN-код: 9212-3265. Researcher ID (WOS): B-8152-2018. Author ID (Scopus): 56285614700. ORCID: 0000-0001-5602-6136.

Сирота Валентина Брониславовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). SPIN-код: 3667-1148. ORCID: 0000-0001-6777-6864.

Жумалиева Вера Александровна, доктор медицинских наук, ассистент профессора кафедры онкологии и лучевой диагностики, НАО «Медицинский университет Караганды»; хирург онкологического отделения Областного онкологического диспансера (г. Караганда, Казахстан). ORCID: 0000-0002-7221-5305.

Кадырова Ирина Адильевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории коллективного пользования, НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). SPIN-код: 2038-2991. ORCID: 0000-0001-7173-3138.

Бабенко Дмитрий Борисович, доктор медицинских наук, директор научно-исследовательского центра, НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). E-mail: streampost@gmail.com. SPIN-код: 3567-2768. Researcher ID (WOS): P-8052-2017. ORCID: 0000-0003-2280-2146.

Тауешева Зауреш Бакитжановна, кандидат медицинских наук, ассистент профессора кафедры внутренних болезней № 1, НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). SPIN-код: 6282-5045. ORCID: 0000-0001-5492-0046.

Тайжанова Дана Жумагалиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1, НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). SPIN-код: 6295-5540. ORCID: 0000-0001-6971-8764.

Ибраева Айгерим Сакеновна, стажер-исследователь научно-исследовательского центра, НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). E-mail: aigera.tokpanova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9968-9404.

Авдиденко Ольга Вячеславовна, младший научный сотрудник научно-исследовательского центра, НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). SPIN-код: 8822-3237. ORCID: 0000-0001-9122-1279.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ахмалтдинова Людмила Леонидовна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи, выполнение лабораторных исследований.

Сирота Валентина Брониславовна: дизайн исследования, клиническая часть работы, обследование и отбор экспериментальной группы, анализ научной работы, пересмотр черновика.

Жумалиева Вера Александровна: клиническая часть работы, обследование и отбор экспериментальной группы, анализ научной работы, участие в составлении черновика рукописи.

Кадырова Ирина Адильевна: статистическая обработка, анализ рукописи, внесение поправок.

Бабенко Дмитрий Борисович: дизайн исследования, разработка концепции, анализ рукописи.

Тауешева Зауреш Бакитжановна: клиническая часть работы, обследование и отбор группы сравнения, анализ научной работы, пересмотр черновика рукописи.

Тайжанова Дана Жумагалиевна: клиническая часть работы, обследование и отбор контрольной группы, анализ научной работы, участие в составлении черновика рукописи.

Ибраева Айгерим Сакеновна: лабораторная часть работы, статистическая обработка, редакция черновика.

Авдиенко Ольга Вячеславовна: лабораторная часть работы, ведение и работа в базе данных, редакция рукописи, внесение поправок.

Финансирование

Работа выполнена в рамках НТП О.0821 «Персонализированный подход в управлении рядом значимых заболеваний», финансируемой МОН РК.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Lyudmila L. Akhmaltdinova, PhD, Head of Laboratory, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan). E-mail: ahmaltdinova@qmu.kz. Researcher ID (WOS): B-8152-2018. Author ID (Scopus): 56285614700. ORCID: 0000-0001-5602-6136.

Valentina B. Sirota, MD, Professor, Oncology Department, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan) ORCID: 0000-0001-6777-6864.

Vera A. Zhumalieva, MD, DSc, Department of Oncology and Diagnostic Imaging, Karaganda Medical University; oncologist-surgeon, Regional Oncology Center (Karaganda, Kazakhstan). ORCID: 0000-0002-7221-5305.

Irina A. Kadyrova, MD, DSc, Senior Researcher, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan). ORCID: 0000-0001-7173-3138.

Dmitry B. Babenko MD, PhD, Director of Research Center, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan). E-mail: streampost@gmail.com. Researcher ID (WOS): P-8052-2017. ORCID: 0000-0003-2280-2146.

Zauresh B. Tauesheva, MD, PhD, Department of Internal Diseases, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan). ORCID: 0000-0001-5492-0046.

Dana Zh. Taizhanova, MD, Professor, Head of Department of Internal Diseases, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan). ORCID: 0000-0001-6971-8764.

Aigerim S. Ibraeva, Researcher, Research Center, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan). E-mail: aigera.tokpanova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9968-9404.

Olga V. Avdienko, Junior Researcher, Research Center, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan). ORCID: 0000-0001-9122-1279.

AUTHOR CONTRIBUTION

Lyudmila L. Akhmaltdinova: study conception and design, statistical data analysis, drafting of the manuscript, laboratory research.

Valentina B. Sirota: clinical research, examination and selection of the experimental group, analysis and interpretation of data, drafting of the review.

Vera A. Zhumalieva: clinical research, examination and selection of the experimental group, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript.

Irina A. Kadyrova: statistical data analysis, manuscript analysis, amendment.

Dmitry B. Babenko: research design, concept development, manuscript analysis.

Zauresh B. Tauesheva: clinical research, examination and selection of the comparison group, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Dana Zh. Taizhanova: clinical research, examination and selection of the control group, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript.

Aigerim S. Ibraeva: laboratory research, statistical processing, editing of the manuscript.

Olga V. Avdienko: laboratory research, manuscript editing, amendment.

Funding

The study was carried out within the framework of the program «Personalized approach to the management of diseases» funded by the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.