

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Дьяченко Е.И., Сарф Е.А., Бельская Л.В.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОНКОМАРКЕРОВ (СА 125, СА 15-3, СА 27.29, МСА) В СЛЮНЕ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



<https://elibrary.ru/kiqhpp>

ФГБОУ ВО «Омский государственный педагогический университет», 644099, г. Омск, Россия

Актуальность. В последнее время внимание исследователей привлекает возможность определения онкомаркеров в слюне взамен традиционной сыворотке/плазме крови. Цель работы: анализ изменения концентрации онкомаркеров СА125, СА15-3, СА 27.29 и МСА в слюне при РМЖ с учетом экспрессии рецептора HER2, а также подбор оптимальных комбинаций онкомаркеров с наибольшей диагностической чувствительностью и специфичностью.

Материал и методы. Проведено исследование на 165 добровольцах, разделенных на 2 группы: основная (рак молочной железы, n=110) и контрольная группа (условно здоровые, n=55). Выборка включала равное количество пациенток с разными молекулярно-биологическими подтипами РМЖ. Для построения деревьев классификации использован метод полного перебора для одномерных ветвлений CART.

Результаты. Установлено, что комбинация маркеров СА125, СА15-3, СА27.29 и МСА в слюне обладает диагностической чувствительностью 92.73%, специфичностью 83.64% и общей точностью 89.70% при сравнении контрольной группы с группой пациентов с РМЖ. Эта же комбинация позволяет с относительно высокой общей точностью выявить группу с положительной экспрессией рецептора HER2: чувствительность 83.33%, специфичность 90.91%, общая точность 86.36%. Назначение СА125, СА15-3, СА27.29 и МСА по отдельности показало свою неэффективность при первичной диагностике РМЖ за счет большой доли ложноположительных результатов.

Заключение. Измерение в слюне перечисленной комбинации маркеров может помочь оптимизировать их использование в рутинной диагностике пациентов с РМЖ и мониторинге за их состоянием.

Ключевые слова: слюна; рак молочной железы; онкомаркеры; СА125; СА 15-3; СА 27.29; МСА; диагностическая значимость

Для цитирования: Дьяченко Е.И., Сарф Е.А., Бельская Л.В. Диагностическая значимость онкомаркеров (СА125, СА 15-3, СА 27.29, МСА) в слюне при раке молочной железы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (3): 163-171.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-3-163-171>

EDN: KIQHPP

Для корреспонденции: Бельская Людмила Владимировна, канд. хим. наук, зав. научно-исследовательской лаб. биохимии; e-mail: belskaya@omgpi.ru

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда «Диагностическая и прогностическая значимость аминокислотного профиля слюны при раке молочной железы», проект 23-15-00188.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.09.2024

Принята к печати 21.11.2024

Опубликовано 25.02.2025

Dyachenko E.I., Sarf E.A., Bel'skaya L.V.

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SALIVARY TUMOR MARKERS (CA125, CA 15-3, CA 27.29, MCA) IN SALIVA IN BREAST CANCER

Omsk State Pedagogical University, 644099, Omsk, Russia

Background. Recently, the attention of researchers has been attracted by the possibility of determining tumor markers in saliva instead of traditional serum/blood plasma. The aim of the work: to analyze changes in the concentration of tumor markers CA125, CA15-3, CA 27.29 and MCA in saliva in breast cancer, taking into account the expression of the HER2 receptor, as well as the selection of optimal combinations of tumor markers with the highest diagnostic sensitivity and specificity.

Material and methods. The study was conducted on 165 volunteers divided into 2 groups: the main (breast cancer, n = 110) and the control group (conditionally healthy, n = 55). The sample included an equal number of patients with different molecular biological subtypes of breast cancer. To construct classification trees, the exhaustive search method for one-dimensional CART branches was used.

Results. It was found that the combination of markers CA125, CA15-3, CA27.29 and MCA in saliva has a diagnostic sensitivity of 92.73%, specificity of 83.64% and overall accuracy of 89.70% when comparing the control group with the group of patients with breast cancer. The same combination allows identifying the group with positive expression of the HER2 receptor with a relatively high overall accuracy: sensitivity 83.33%, specificity 90.91%, and overall accuracy 86.36%. The appointment of CA125, CA15-3, CA27.29 and MCA separately showed its ineffectiveness in the primary diagnosis of breast cancer due to the large proportion of false positive results.

Conclusion. Measuring the above combination of markers in saliva can help to optimize their use in routine diagnosis of patients with breast cancer and monitoring their condition.

Key words: saliva; breast cancer; tumor markers; CA125; CA 15-3; CA 27.29; MCA; diagnostic significance

For citation: Dyachenko E.I., Sarf E.A., Bel'skaya L.V. Diagnostic significance of salivary tumor markers (CA125, CA 15-3, CA 27.29, MCA) in breast cancer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (3): 163-171 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-3-163-171>
EDN: KIQHPP

For correspondence: Bel'skaya L.V., PhD in Chemistry, Head of Laboratory, Biochemistry Research Laboratory, Omsk State Pedagogical University; e-mail: belskaya@omgpu.ru

Information about authors:

Dyachenko E.I., <https://orcid.org/0009-0005-3081-3226>;

Sarf E.A., <https://orcid.org/0000-0003-4918-6937>;

Bel'skaya L.V., <https://orcid.org/0000-0002-6147-4854>.

Acknowledgment. *This research was funded by Russian Science Foundation, grant number 23-15-00188.*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 30.09.2024

Accepted 21.11.2024

Published 25.02.2025

Введение. Классический подход при диагностике рака молочной железы (РМЖ) в настоящее время включает в себя общий осмотр пациента, билатеральную маммографию совместно с ультразвуковым исследованием молочных желез и регионарных зон, лабораторное обследование на общие показатели крови и определение мутаций BRCA1/2 [1]. Такой алгоритм диагностики хорошо зарекомендован и эффективен в повседневной медицинской практике. Однако вопрос применения онкомаркеров при первичной диагностике РМЖ и дальнейшем мониторинге состояния пациента в настоящее время является спорным [2,3]. Существует ряд иностранных исследований и рекомендаций в области диагностики РМЖ, в которых приведен перечень рекомендованных онкомаркеров (CA15-3, CA27.29, MCA, PЭА), а также и их возможные эффективные комбинации [4-7]. В тоже время на территории России данные комбинации не нашли применения, а применение отдельных онкомаркеров не показало своей должной эффективности [8].

В последнее время внимание исследователей привлекает возможность определения онкомаркеров не традиционно в сыворотке/плазме крови, а в слюне [9]. Была высказана гипотеза, что происхождение биомаркеров слюны при РМЖ, вероятно, связано с общим эмбриональным происхождением тканев слюнных и молочной желез [10]. Кроме того, с иммуногистологической точки зрения существует несколько сходств между тканями данных желез [11,12]. Обе ткани имеют на эпителиальных клетках рецепторы HER2/neu, а также рецепторы эстрогенов, прогестерона и андрогенов, сверхэкспрессия которых наблюдается при РМЖ [13].

Известно, что CA125 может быть потенциальным диагностическим маркером РМЖ в слюне с приемлемой чувствительностью и специфичностью [14]. Повышенные уровни CA15-3 были обнаружены в слюне у пациентов с РМЖ [15], при этом выявлена умеренная связь между сывороточным и слюнным уровнем CA15-3 ($r=0,56$; $p<0,01$) [16]. Результаты нескольких исследований показывают, что выбранные маркеры, особенно при оценке в качестве диагностической панели, имеют потенциал для использования при первоначальном выявлении (в сочетании с маммографией и физическим обследованием) и/или для последующего мониторинга, а также в комплексном скрининге на выявление РМЖ [17].

Целью настоящего исследования являлся анализ

изменения концентрации онкомаркеров CA125, CA15-3, CA 27.29 и MCA в слюне при РМЖ с учетом экспрессии рецептора HER2, а также подбор оптимальных комбинаций онкомаркеров с наибольшей диагностической чувствительностью и специфичностью.

Материал и методы. В исследовании случай – контроль приняли участие добровольцы, которые были разделены на 2 группы: основную (РМЖ, возраст 52.9 [38.2; 58.7] года) и контрольную группу (условно здоровые, возраст 46.1 [36.0; 58.0] лет).

Включение в группы происходило параллельно. В качестве критериев включения рассматривались: женский пол, возраст пациентов 30–80 лет, отсутствие какого-либо лечения на момент проведения исследования, в том числе хирургического, химиотерапевтического или лучевого, отсутствие признаков активной инфекции (включая гнойные процессы), проведение санации полости рта. Критерии невключения: отсутствие гистологической верификации диагноза. Пациенты основной группы и группы сравнения были госпитализированы для хирургического удаления опухоли. У добровольцев контрольной группы не было выявлено патологий молочных желез при плановом маммографическом и ультразвуковом исследованиях. Исследование одобрено на заседании комитета по этике БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» (протокол № 15 от 21 июля 2016 г.).

У всех пациенток основной группы гистологически и цитологически была подтверждена инвазивная карцинома молочных желез следующих стадий: стадия I+II – 62 (56,4%), стадия III+IV – 48 (43,6%). Выборка включала равное количество пациенток с разными молекулярно-биологическими подтипами РМЖ: пациентки распределены следующим образом: тройной негативный (ТНРМЖ) – 22 (20,0%), люминальный А – 22 (20,0%), люминальный В (HER2-отрицательный) – 22 (20,0%), люминальный В (HER2-положительный) – 22 (20,0%), нелюминальный РМЖ – 22 (20,0%). У добровольцев контрольной группы не было выявлено патологий молочных желез при плановом маммографическом и ультразвуковом исследованиях.

Образцы слюны собирали однократно на этапе госпитализации строго до начала лечения. Сбор образцов проведен в стерильные полипропиленовые центрифужные пробирки с завинчивающейся крышкой в объеме 2 мл. Образцы слюны собирали путем сплевывания без дополнительной стимуляции в интер-

вале 8-10 часов утра, время максимальной секреции слюны, натошак после предварительного полоскания полости рта водой. Непосредственно после сбора образцы центрифугировали при $10,000 \times g$ в течение 10 минут (ЦЛн-16), отбирали 1 мл верхнего слоя, переносили в пробирки типа Эппендорф и хранили в морозильной камере при температуре -80°C до проведения анализа.

Содержание в слюне онкомаркеров СА125, СА15-3, СА27.29 и МСА определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов «Хема» (Россия) на анализаторе Thermo Fisher Multiskan FC (Waltham, США). Объем аликвоты во всех случаях составил 100 мкл, анализ и расчет концентрации муцинов (Е/мл) проведен в соответствии с инструкцией производителя. Процедура валидации каждой тест-системы включала четыре аналитических серии. В составе каждой аналитической серии были проанализированы калибровочные стандарты для построения градуировочной зависимости, а также необходимое количество образцов для контроля качества с определенной концентрацией соответствующего онкомаркера. Каждый образец анализировали в двух повторах.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft) непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах – U-критерия Манна-Уитни. Предварительно проведена проверка характера распределения и гомогенности дисперсий в группах. Согласно тесту Шапиро-Уилка содержание всех определяемых параметров не соответствует нормальному распределению ($p < 0.05$). Проведенный тест на гомогенность дисперсий в группах (тест Барлетта) позволил отклонить гипотезу, что дисперсии гомогенны по группам ($p < 0.0001$). Поэтому для обработки полученных данных были применены непараметрические методы статистики. Описание выборки производили с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей [LQ; UQ]. Различия считали статистически значимыми

при $p < 0,05$.

Для построения деревьев классификации использован метод полного перебора для одномерных ветвлений CART (Statistica 10.0, StatSoft). Классификация проводилась на 2-х группах («РМЖ и Контроль», «HER2(-) и HER2(+))» и на 3-х группах («РМЖ HER2(-), РМЖ HER2(+) и Контроль»). Построение дерева классификации происходит по следующему алгоритму: (1) выбирается признак, по которому происходит разделение выборки (концентрации СА125, СА15-3, СА27.29 и МСА в слюне, выбирается один из признаков); (2) выбирается пороговое значение для этого признака; (3) выборка разделяется на две части: объекты, у которых значение признака меньше или равно порогу, и объекты, у которых значение признака больше порога; (4) для каждой из двух полученных подвыборок рекурсивно повторяются шаги 1–3, пока не будет достигнут критерий остановки (например, глубина дерева); (5) в листе дерева выводится ответ (отнесение объектов к определенной группе). На приведенных диаграммах около каждой вершины указаны условия ветвления, диаграмма внутри каждого листа показывает результат классификации: если все наблюдения классифицированы правильно, то столбик, соответствующий прогнозируемому классу, будет высоким, а остальные – маленькими. Красным цветом выделены листы, на которых ветвление заканчивается. При выборе метода CART было принято во внимание, что в процессе отбора признаков в древовидных решениях учитывается их мультиколлинеарность. При построении дерева автоматически отфильтровываются остаточные или дополнительные признаки, а в случае наличия сильной корреляционной взаимосвязи между признаками в структуру дерева включается только один из них.

Результаты. При сравнении подгруппы пациентов с РМЖ и контрольной группы показано, что при РМЖ в слюне повышается концентрация СА-125, тогда как концентрации остальных онкомаркеров понижаются (табл.1). Статистически значимое изменение показано только для СА-125 и СА27.29.

Таблица 1

Концентрация онкомаркеров в слюне при РМЖ и контроле

Онкомаркер	РМЖ (n=110)	Контроль (n=55)	p-value
СА-125, Е/мл	351.0 [254.9; 448.7]	291.0 [169.2; 401.9]	$p=0.0384$
СА15-3, Е/мл	31.0 [14.1; 83.6]	38.7 [15.5; 86.7]	-
СА27.29, Е/мл	2.66 [1.31; 6.47]	3.31 [2.06; 7.43]	$p=0.0332$
МСА, Е/мл	16.61 [7.08; 47.11]	22.21 [6.75; 87.49]	-

Установлено, что концентрация всех исследуемых онкомаркеров зависит от экспрессии рецептора HER2 (табл.2). Так, при HER2-положительных подтипах РМЖ наблюдается статистически значимое снижение СА27.29 и МСА по сравнению с контрольной группой (-56.5% и -65.2% соответственно). Концентрация СА15-3 также снижается (-48.8%, $p=0.1786$), но

в меньшей степени, при этом концентрация СА-125 растет (+34.7%).

На первом этапе была проверена применимость онкомаркеров для диагностики РМЖ в классическом варианте при использовании в качестве порогового значения медианы содержания соответствующего маркера в контрольной группе. ROC-анализ показал, что точность

классификации варьирует в достаточно широких пределах: от 56.1% для CA15-3 до 74.2% для MCA (рис.1).

Таблица 2

Концентрация онкомаркеров в слюне при РМЖ в зависимости от экспрессии рецептора HER2

Онкомаркер	HER2(-), n=66 (Группа 1)	HER2(+), n=44 (Группа 2)	p-value
CA-125, Е/мл	306.7 [215.9; 412.2]	392.0 [323.8; 520.1]	p1-2=0.0046* p2-K=0.0014**
CA15-3, Е/мл	37.4 [18.5; 84.7]	19.8 [9.1; 78.3]	p1-2=0.0327
CA27.29, Е/мл	3.83 [1.91; 7.23]	1.44 [1.05; 3.72]	p1-2=0.0005 p2-K=0.0001
MCA, Е/мл	18.00 [9.36; 56.78]	7.73 [2.81; 33.30]	p1-2=0.0026 p2-K=0.0060

Примечание. Различия статистически значимы при $p < 0.05$. * - показаны значения p-value для сравнения HER2(-) и HER2(+) подгрупп, ** - показаны p-value при сравнении с контрольной группой (K).

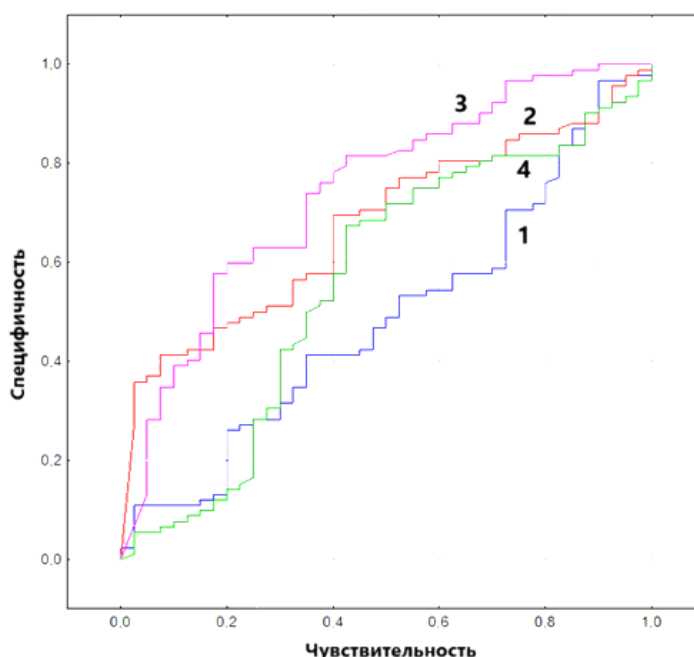


Рис.1. Результаты ROC-анализа применения отдельных онкомаркеров слюны для диагностики РМЖ: 1 – CA15-3 (AUC=56.1%), 2 – CA27.29 (AUC=72.2%), 3 – MCA (AUC=74.2%), 4 – CA-125 (AUC=58.2%).

Для повышения точности классификации мы применили методы машинного обучения для построения классификатора как для отдельных онкомаркеров, так и для их возможных комбинаций. Результаты, полученные на разных методах машинного обучения, были сопоставимы, поэтому мы выбрали для их представления метод построения деревьев решений как наиболее наглядный при прочих равных условиях.

На следующем этапе были построены деревья решения и рассчитаны диагностические характеристики исследуемых онкомаркеров слюны для выбора оптимального маркера РМЖ и/или комбинации маркеров без учета экспрессии HER2 (табл.3). Интересно отметить, что чувствительность во всех случаях выше 80% и достигает максимальных значений при комбинации CA15-3 и CA27.29. Специфичность же существенно ниже (табл.3), при этом только в двух комбинациях превышает 80%. Однако с учетом более высокой общей точности наиболее перспектив-

ной является комбинация всех четырех исследуемых онкомаркеров.

Дерево решений при использовании всех четырех онкомаркеров (CA15-3 + CA27.29 + MCA + CA-125) приведено на рис.2. Дерево имеет достаточно сложную структуру и содержит 17 ветвлений.

ROC-анализ для комбинации четырех онкомаркеров показал общую точность 84.8%, что несколько ниже значения, полученного при построении дерева решений (89.7%, см. табл.3). Дополнительно проведена проверка точности классификации для случая использования комбинации четырех онкомаркеров на независимой выборке (15 пациентов с РМЖ и 15 здоровых добровольцев), чувствительность составила 86.7%, специфичность – 73.3%. Полученные результаты в целом подтверждают наблюдение, что при валидации значения чувствительности и специфичности обычно оказываются примерно на 10% хуже расчетных значений.

Сравнение диагностических характеристик при использовании отдельных онкомаркеров и их комбинаций для определения РМЖ без учета экспрессии рецептора HER2

Онкомаркер	Чувствительность, %	Специфичность, %	Общая точность, %
CA-125	90.00	58.18	79.39
CA15-3	90.00	61.82	80.61
CA27.29	84.55	74.55	81.21
MCA	95.45	58.18	83.03
CA15-3 + CA27.29	97.27	56.36	83.64
CA15-3 + MCA	93.64	63.64	83.64
CA27.29 + MCA	87.27	70.91	75.76
CA15-3 + CA-125	89.09	65.45	81.21
CA27.29 + CA-125	90.00	70.91	83.64
MCA + CA-125	82.73	81.82	82.42
CA15-3 + CA27.29 + MCA	93.64	54.55	80.61
CA15-3 + CA27.29 + MCA + CA-125	92.73	83.64	89.70

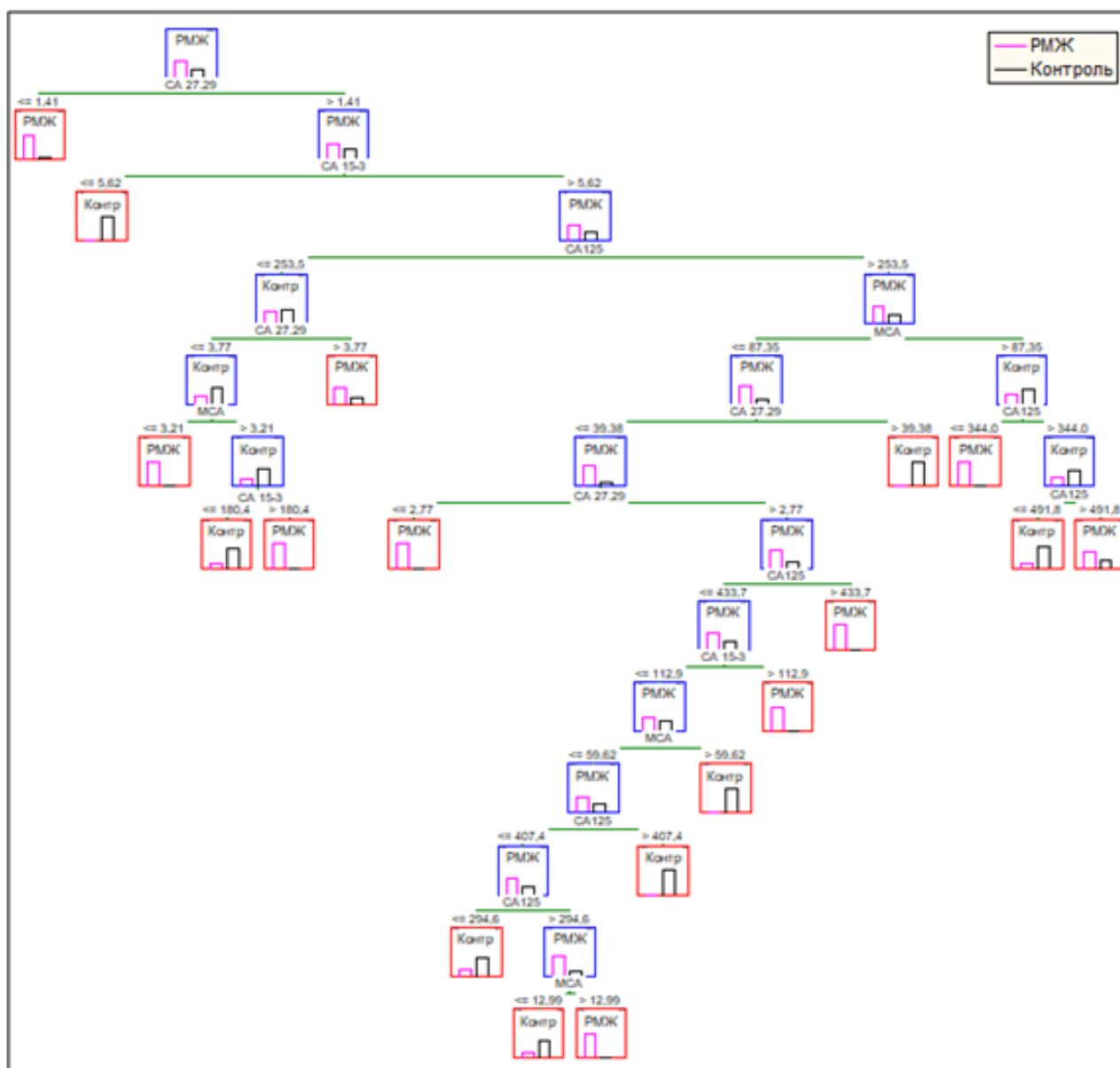


Рис.2. Дерево решений для классификации на две подгруппы (PMЖ и контроль).

Далее для подгруппы РМЖ были построены деревья решения для классификации HER2-положительных и отрица-

тельных подтипов (табл.4). Пример дерева решений с использованием всех четырех онкомаркеров приведен на рис.3.

Таблица 4

Возможность разделения подгрупп РМЖ с разным статусом экспрессии рецептора HER2

Онкомаркер	Верно классифицированы HER2(-), %	Верно классифицированы HER2(+), %	Общая точность, %
CA-125	87.88	61.36	77.27
CA15-3	86.36	72.73	80.91
CA27.29	87.88	84.09	86.36
MCA	90.91	65.91	80.91
CA15-3 + CA27.29 + MCA	89.39	75.00	83.64
CA15-3 + CA27.29 + MCA + CA-125	83.33	90.91	86.36

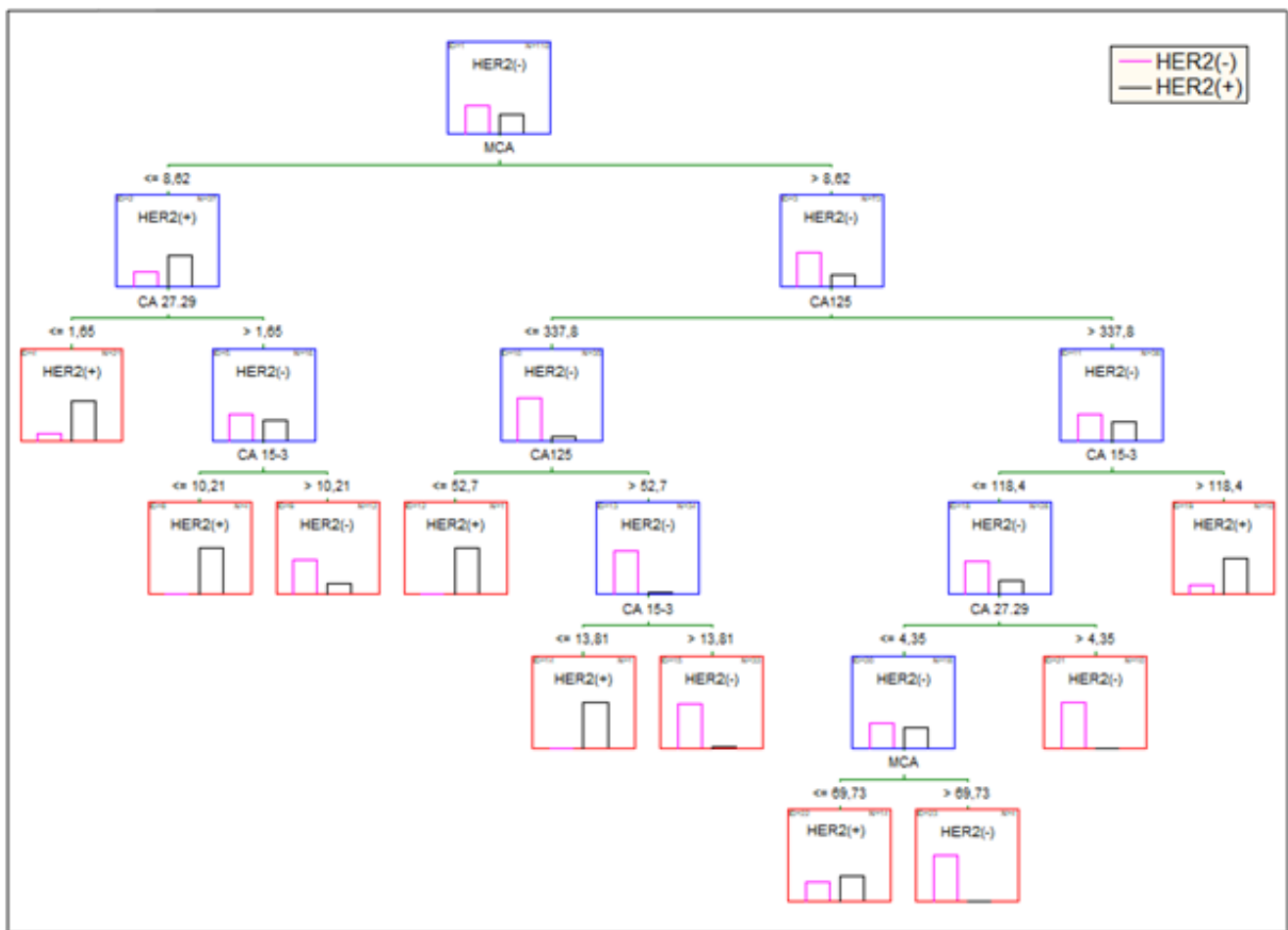


Рис.3. Дерево решений для классификации HER2-положительных и HER2-отрицательных подтипов РМЖ.

На заключительном этапе исследования нами построено дерево решений для классификации с учетом экспрессии HER2 и контроля (рис.4).

В данном случае оптимальной комбинацией онкомаркеров также является комбинация четырех показателей. Тестирование алгоритма показало, что чувствительность определения РМЖ составила 93.63%, при этом для HER2(-) и HER2(+) она составила 75.76 и 75.00% соответственно. Специфичность составила

65.45%. Следует отметить, что только один пациент с HER2(+) был ошибочно классифицирован как здоровый, тогда как в подгруппе HER2(-) число ошибок было выше (6 пациентов). Из 19 ошибочно классифицированных здоровых добровольцев 14 было отнесено к HER2(-) и только 5 к HER2(+). Таким образом, точность выявления HER2-положительного РМЖ с использованием определения комбинации онкомаркеров CA15-3 + CA27.29 + MCA + CA-125 в слюне достаточно высока.

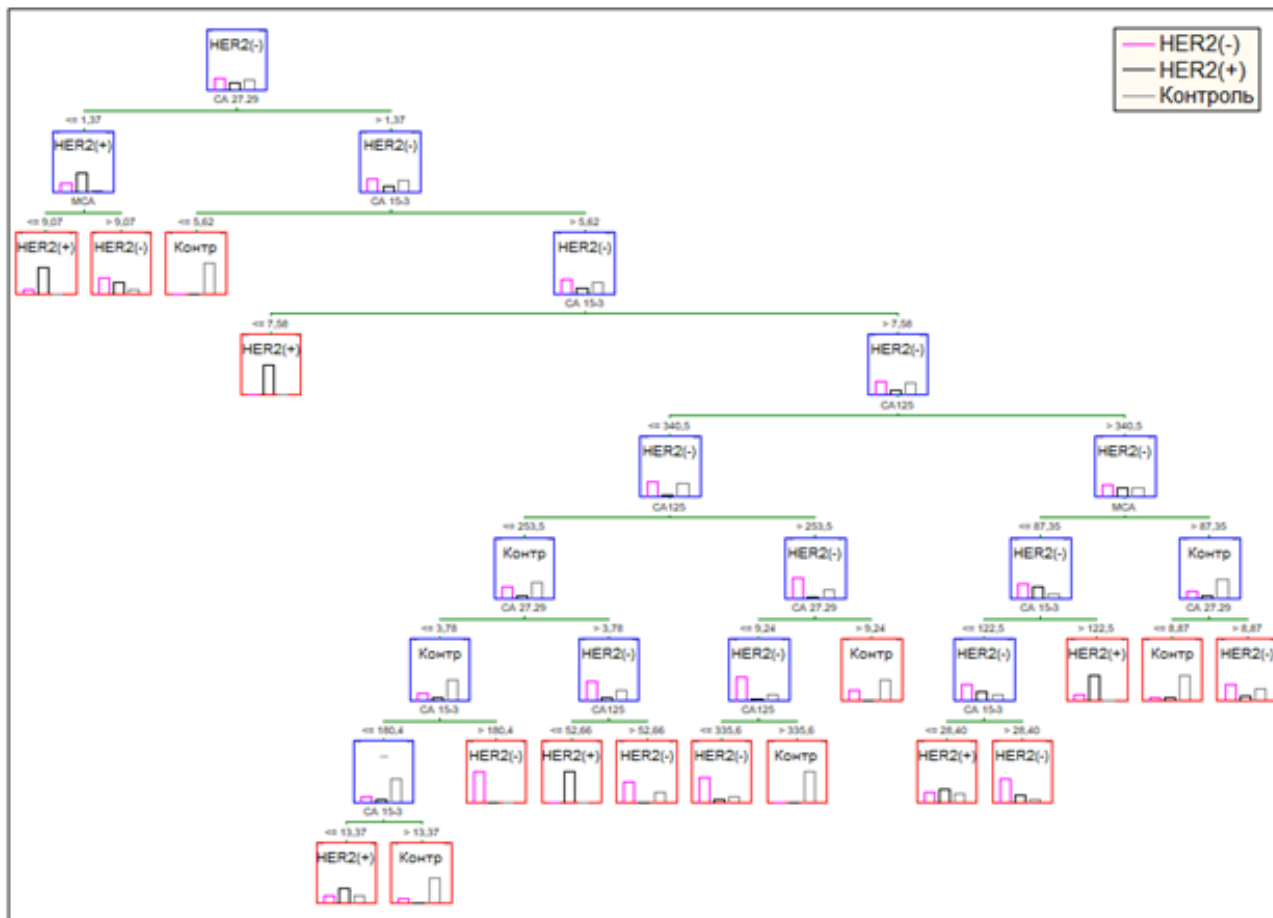


Рис. 4. Дерево решений для классификации HER2-положительных и HER2-отрицательных подтипов РМЖ и здорового контроля.

Обсуждение. Показана интересная закономерность снижения содержания в слюне онкомаркеров CA15-3, CA27.29, MCA и повышение содержания CA125 при РМЖ по сравнению с контрольной группой (см. табл.1). Общей характеристикой онкомаркеров CA125, CA15-3, CA27.29, MCA является их принадлежность к муцинам. CA15-3, CA27.29 и MCA объединены в одно семейство трансмембранных муцинов MUC1 за счет наличия схожих иммунодоминантных пептидных повторов (эпитопов) на данной молекуле [18-20]. Антиген CA125 является муцин-гликопротеином MUC16, также относящийся к группе мембранно-связанных муцинов [21]. Разнонаправленное изменение концентрации исследуемых онкомаркеров, вероятно обусловлена их принадлежностью к разным группам муцинов. Так, известно, что MUC16 (CA125) экспрессируется в слизистой оболочке носа человека и эпителиальных клетках роговицы [22-24], тогда как единственными местами синтеза MUC1 в полости рта являются протоки малых слюнных желез [25]. Поскольку фильтрация муцинов через гемато-саливарный барьер из-за их большой молекулярной массы (300-450 кДа) затруднена [26], мы предполагаем, что изменение их концентрации происходит на локальном уровне в слюне [27].

Нами была выявлена разница в содержании онкомаркеров в слюне в зависимости от экспрессии рецептора HER2 (табл.2). Известно, что aberrantная сверхэк-

спрессия MUC1 и рецептора HER2 часто наблюдается при РМЖ [28]. РМЖ с положительной экспрессией рецептора HER2 обладает агрессивным течением за счет активной пролиферации клеток через активацию сигнального пути MAPK [29,30], повреждения близлежащей к опухоли здоровой ткани, тем самым стимулируя иммунный ответ [31]. Кроме того, сами опухолевые клетки несут антигенные свойства, также вызывающие реакцию со стороны иммунной системы [32]. В нашем исследовании мы наблюдаем снижение содержания онкомаркеров CA15-3, CA27.29, MCA и повышение CA125 при HER2-положительном РМЖ. Известно, что муцины обладают противовоспалительным эффектом, тогда как опухоль-ассоциированные муцины в результате снижения содержания сиаловых кислот, уменьшения длины и плотности гликанов в экстрацеллюлярном домене, обнажают свои эпитопы, обладающие иммунореактивным эффектом [33-36]. Опухоль-ассоциированные муцины через активацию провоспалительных интерлейкинов могут подавлять синтез патологически неизмененных муцинов, в том числе в слюнных железах [37,38]. Мы предполагаем, что при наиболее агрессивном молекулярно-биологическом подтипе РМЖ количество опухоль-ассоциированных муцинов увеличивается, стимулируя выработку цитокинов. Увеличенное количество цитокинов с легкостью проходит гемато-саливарный барьер и уже здесь реализуется

классический тип регуляции экспрессии муцинов на физиологически неизмененных нормальных клетках, при которых цитокины подавляют экспрессию муцинов [39]. Информации об экспрессии MUC16 при РМЖ в настоящее время нет [40]. При этом известно, что MUC16 может играть ключевую роль в продвижении воспалительной сигнализации при раке и его концентрация в слюне будет расти при любом онкологическом заболевании, в том числе при РМЖ [41].

На следующем этапе мы проверили диагностическую чувствительность, специфичность и общую точность каждого онкомаркера для поиска оптимального решения в назначении и интерпретации изменения их содержания в слюне при РМЖ. Онкомаркеры CA125, CA15-3, CA27.29 и MCA обладают относительно высокой чувствительностью и низкой специфичностью. Высокий процент ложноположительных результатов связан биологическими особенностями данных маркеров. Например, CA125 в основном экспрессируется опухолевыми клетками яичников. При этом в норме этот маркер экспрессируется эпителиальными клетками эндометрия, брюшины, плевры, перикарда, яичек, желудочно-кишечного тракта, в том числе и эпителиальными клетками ротовой полости [42]. CA125 может повышаться при таких физиологических состояниях как период менструации, первый триместр беременности, послеродовой период, при фибромиомах и эндометриозе [43]. Высокое содержание CA125 в слюне может быть косвенным образом связано с РМЖ за счет общих изменений, протекающих в организме при данной патологии и не являться специфичным.

Важной задачей является повышение диагностической специфичности и общей точности при первичной диагностике пациентов на наличие РМЖ, улучшение прогнозирования течения и исходов, оптимизированный подход при назначении лечения и мониторинг ответа на терапевтическое и хирургическое вмешательство. Для решения этой задачи мы использовали математическую модель с подбором вариантов дерева решений. В данной модели поочередно осуществляется анализ каждого онкомаркера в отдельности и всех возможных комбинаций между ними с поиском максимального процента правильно классифицированных групп по наличию или отсутствию РМЖ, а также на правильное определение группы пациентов с наличием или отсутствием экспрессии рецептора HER2. Интересно отметить, что комбинация онкомаркеров CA125, CA15-3, CA27.29 и MCA сохраняет относительно высокую чувствительность 92.73% и повышает процент специфичности до 83,64%, тем самым уменьшая вероятность ложноположительных результатов. Общая точность комбинации составила 89.70%. Интересным образом изменяется диагностическая точность при использовании маркеров CA125 и MCA, обладающих низкой специфичностью. При их комбинации специфичность повышается с 58,18% до 81,82% в совокупности. Общая точность при том составляет 82.42%. При сравнении процента верно классифицированных пациентов по статусу HER2(+) и HER2(-), комплексное применение онкомаркеров CA125, CA15-3, CA27.29 и MCA с высоким процентом в 90,91% верно классифицирует группу пациентов с положительной экспрессией HER2 рецептора.

Ограничения исследования. Приведенные деревья решений являются примерами и их структура на практике будет отличаться от предложенной, особенно при увеличении размера обучающей выборки. Пороговые значения для отдельных признаков также могут меняться в зависимости от используемой тест-системы, поэтому структура дерева (или другого метода машинного обучения) должна устанавливаться индивидуально и периодически корректироваться.

Заключение. Результаты нашего исследования показывают, что комбинация маркеров CA125, CA15-3, CA27.29 и MCA в слюне обладает наибольшей диагностической чувствительностью, специфичностью и общей точностью при сравнении контрольной группы с группой пациентов с РМЖ. Эта же комбинация позволяет с относительно высокой чувствительностью, специфичностью и общей точностью выявить группу с положительной экспрессией рецептора HER2. Назначение CA125, CA15-3, CA27.29 и MCA по отдельности показало свою неэффективность при первичной диагностике РМЖ за счет большой доли ложноположительных результатов. Однако измерение в слюне перечисленной комбинации маркеров может помочь оптимизировать их использование в рутинной диагностике пациентов с РМЖ и мониторинге за их состоянием.

ЛИТЕРАТУРА (П. П. 2 - 7, 9 - 42 С. М. REFERENCES)

1. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO. *Злокачественные опухоли*. 2023; 13 (1): 157–200. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200.
8. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г., Бессонов А., Палтуев Р., Семиглазова Т. М. и др. Опухолевые маркеры при раке молочной железы. *Врач*. 2011; 12: 2-7.

REFERENCES

1. Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. Practical recommendations RUSSCO. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2023; 13 (1): 157–200. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200. (in Russian)
2. Heylen J., Punie K., Smeets A., Neven P., Weltens C., Laenen A., Wildiers H. Elevated CA 15.3 in Newly Diagnosed Breast Cancer: A Retrospective Study. *Clin. Breast. Cancer*. 2022; 22 (6): 579-87. DOI: 10.1016/j.clbc.2022.04.007.
3. Di Gioia D., Blankenburg I., Nagel D., Heinemann V., Stieber P. Tumor markers in the early detection of tumor recurrence in breast cancer patients: CA 125, CYFRA 21-1, HER2 shed antigen, LDH and CRP in combination with CEA and CA 15-3. *Clin. Chim. Acta*. 2016; 461: 1-7. DOI: 10.1016/j.cca.2016.07.014.
4. Rack B., Schindlbeck C., Jückstock J., Genss E.M., Hepp P., Lorenz R., Tesch H., Schneeweiss A., Beckmann M.W., Lichtenegger W., Sommer H., Friese K., Janni W. SUCCESS Study Group. Prevalence of CA 27.29 in primary breast cancer patients before the start of systemic treatment. *Anticancer Res*. 2010; 30 (5): 1837-41. DOI: 10.21873/anticancer.11034.
5. Beveridge R. A. Review of clinical studies of CA 27.29 in breast cancer management. *Int. J. Biol. Markers*. 1999; 14: 36-9. DOI: 10.1177/172460089901400107.
6. Aspeslet L., Ballok J., Mansbach L., Maimonis P. J. A technical and clinical evaluation of 3 commercial MUC-1 breast cancer marker assays. *Tumor Biology*. 1998; 19: 13.

7. Nicolini A., Tartarelli G., Carpi A., Metelli M. R., Ferrari P., Anselmi L., Conte M., Berti P., Miccoli P. Intensive post-operative follow-up of breast cancer patients with tumour markers: CEA, TPA or CA15.3 vs MCA and MCA-CA15.3 vs CEA-TPA-CA15.3 panel in the early detection of distant metastases. *BMC Cancer*. 2006; 6: 269. DOI: 10.1186/1471-2407-6-269.
8. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G., Bessonov A., Paltuev R., Semiglazova T. et al. Tumor markers in breast cancer. *Vrach*. 2011; 12: 2-7. (in Russian)
9. Dai X., Zhang X., Lu P. Toward a holistic view of multiscale breast cancer molecular biomarkers. *Biomark*. 2019; 13 (17): 1509–33. DOI: 10.2217/bmm-2019-0143.
10. Lau C.S., Wong D.T. Breast cancer exosome-like microvesicles and salivary gland cells interplay alters salivary gland cell-derived exosome-like microvesicles in vitro. *PLoS One*. 2012; 7 (3): e33037. DOI: 10.1371/journal.pone.0033037.
11. Bishop J.A. Unmasking MASC: bringing to light the unique morphologic, immunohistochemical and genetic features of the newly recognized mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands. *Head. Neck. Pathol*. 2013; 7 (1): 35–9. DOI: 10.1007/s12105-013-0429-0.
12. Balatti V., Oghumu S., Bottoni A., Maharry K., Cascione L., Fadda P., Parwani A., Croce C., Iwenofu O.H. MicroRNA profiling of salivary duct carcinoma versus Her2/Neu overexpressing breast carcinoma identify miR-10a as a putative breast related oncogene. *Head. Neck. Pathol*. 2019; 13 (3): 344-54. DOI: 10.1007/s12105-013-0429-0.
13. Streckfus C.F., Bigler L. A catalogue of altered salivary proteins secondary to invasive ductal carcinoma: a novel *in vivo* paradigm to assess breast cancer progression. *Scientific Reports*. 2016; 6: 30800. DOI: 10.1038/srep30800.
14. López-Jornet P., Aznar C., Ceron J., Asta T. Salivary biomarkers in breast cancer: a cross-sectional study. *Support Care Cancer* 2021; 29 (2): 889-96. DOI: 10.1007/s00520-020-05561-3.
15. Pink R., Simek J., Vondrakova J., Faber E., Michl P., Pazdera J., Indrak K. Saliva as a diagnostic medium. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* 2009; 153 (2): 103–10. DOI: 10.5507/bp.2009.017.
16. Assad D.X., Mascarenhas E.C.P., Normando A.G.C., Chardin H., Barra G.B., Pratesi R. et al. Correlation between salivary and serum CA15-3 concentrations in patients with breast cancer. *Mol. Clin. Oncol*. 2020; 13 (2): 155-61. DOI: 10.3892/mco.2020.2062.
17. Streckfus C. Salivary biomarkers to assess breast cancer diagnosis and progression: are we there yet? Saliva and salivary diagnostics. *IntechOpen*. 2019. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.85762> (Accessed: 30 September 2024).
18. Gion M., Mione R., Leon A.E., Dittadi R. Comparison of the diagnostic accuracy of CA27.29 and CA15.3 in primary breast cancer. *Clin. Chem*. 1999; 45: 630-7.
19. Houser S., Maimonis P. An analytical and clinical comparison of ACS:180“ BR” with two other breast tumor marker assays. *Clin. Chem*. 1997; 43:1477.
20. Leon A., Mione R., Gion M. ACS:180 BR Assay: Evaluation in primary breast cancer in comparison with CA 15.3. *Tumor Biology*. 1998; 19: 65.
21. Scholler N., Urban N. CA125 in ovarian cancer. *Biomark. Med*. 2007; 1(4): 513-23. DOI: 10.2217/17520363.1.4.513.
22. Teshima T.H., Ianez R.F., Coutinho-Camillo C.M., Buim M.E., Soares F.A., Lourenço S.V. Development of human minor salivary glands: expression of mucins according to stage of morphogenesis. *J. Anat*. 2011; 219(3): 410-7. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2011.01405.x.
23. Davies J.R., Kirkham S., Svitacheva N., Thornton D.J., Carlstedt I. MUC16 is produced in tracheal surface epithelium and submucosal glands and is present in secretions from normal human airway and cultured bronchial epithelial cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2007; 39 (10): 1943-54. DOI: 10.1016/j.biocel.2007.05.013.
24. Woo H.J., Bae C.H., Song S.Y., Lee H.M., Kim Y.D. Expression of membrane-bound mucins in human nasal mucosa: different patterns for MUC4 and MUC16. *Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg*. 2010; 136(6): 603-9. DOI: 10.1001/archoto.2010.71.
25. Sengupta A., Valdramidou D., Huntley S., Hicks S.J., Carrington S.D., Corfield A.P. Distribution of MUC1 in the normal human oral cavity is localized to the ducts of minor salivary glands. *Arch. Oral. Biol*. 2001; 46(6): 529-38. DOI: 10.1016/s0003-9969(01)00010-3.
26. Yan W., Apweiler R., Balgley B.M., Boontheung P., Bundy J.L., Cargile B.J. et al. Systematic comparison of the human saliva and plasma proteomes. *Proteomics Clin. Appl*. 2009; 3(1): 116-34. DOI: 10.1002/prca.200800140.
27. Dyachenko E.I., Bel'skaya L.V. Salivary transmembrane mucins of the MUC1 family (CA 15-3, CA 27.29, MCA) in breast cancer: The effect of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). *Cancers*. 2024; 16(20): 3461. DOI: 10.3390/cancers16203461.
28. Pang Z., Dong X., Deng H., Wang C., Liao X., Liao Y., Tian W., Cheng J., Chen G., Yi H., Huang L. MUC1 triggers lineage plasticity of Her2 positive mammary tumors. *Oncogene*. 2022; 41(22): 3064-78. DOI: 10.1038/s41388-022-02320-y.
29. Kirouac D.C., Du J., Lahdenranta J., Onsum M.D., Nielsen U.B., Schoeberl B., McDonagh C.F. HER2+ cancer cell dependence on PI3K vs. MAPK signaling Axes Is determined by expression of EGFR, ERBB3 and CDKN1B. *PLoS Comput. Biol*. 2016; 12(4): e1004827. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004827.
30. Pan L., Li J., Xu Q., Gao Z., Yang M., Wu X., Li X. HER2/PI3K/AKT pathway in HER2-positive breast cancer: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2024; 103(24): e38508. DOI: 10.1097/MD.00000000000038508.
31. van den Ende N.S., Smid M., Timmermans A., van Brakel J.B., Hansum T., Foekens R., Trapman A.M.A.C., Heemskerk-Gerritsen B.A.M., Jager A., Martens J.W.M., van Beurden C.H.M. HER2-low breast cancer shows a lower immune response compared to HER2-negative cases. *Sci. Rep*. 2022; 12(1): 12974. DOI: 10.1038/s41598-022-16898-6.
32. Amens J.N., Bahçecioglu G., Zorlutuna P. Immune System Effects on Breast Cancer. *Cell Mol. Bioeng*. 2021; 14(4): 279-92. DOI: 10.1007/s12195-021-00679-8.
33. Nath S., Mukherjee P. MUC1: A multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression. *Trends Mol. Med*. 2014; 20: 332–42. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.02.007.
34. Sheng Y. H., Triyana S., Wang R., Das I., Gerloff K., Florin T. H., Sutton P., McGuckin M. A. MUC1 and MUC13 differentially regulate epithelial inflammation in response to inflammatory and infectious stimuli. *Mucosal. Immunol*. 2013; 6: 557-68. DOI: 10.1038/mi.2012.98.
35. Choi S., Park Y. S., Koga T., Treloar A., Kim K. C. TNF- α is a key regulator of MUC1, an anti-inflammatory molecule, during airway *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2011; 44: 255-60. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0323OC.
36. Li Y., Dinwiddie D. L., Harrod K. S., Jiang Y., Kim K. C. Anti-inflammatory effect of MUC1 during respiratory syncytial virus infection of lung epithelial cells in vitro. *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol*. 2010; 298: L558-563. DOI: 10.1152/ajplung.00225.2009.
37. Altschuler Y., Kinlough C. L., Poland P. A., Bruns J. B., Apodaca G., Weisz O. A., Hughey R. P. Clathrin-mediated endocytosis of MUC1 is modulated by its glycosylation state. *Mol. Biol. Cell*. 2000; 11: 819-31. DOI: 10.1091/mbc.11.3.819.
38. Hollingsworth M. A., Swanson B. J. Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. *Nat. Rev. Cancer*. 2004; 4: 45-60. DOI: 10.1038/nrc1251.
39. Sheng Y.H., Triyana S., Wang R., Das I., Gerloff K., Florin T.H., Sutton P., McGuckin M.A. MUC1 and MUC13 differentially regulate epithelial inflammation in response to inflammatory and infectious stimuli. *Mucosal. Immunol*. 2013; 6(3): 557-68. DOI: 10.1038/mi.2012.98.
40. Jonckheere N., Vincent A., Neve B., Van Seuning I. Mucin expression, epigenetic regulation and patient survival: A toolkit of prognostic biomarkers in epithelial cancers. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. 2021; 1876(1): 188538. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188538.
41. Wu Y.M., Nowack D.D., Omenn G.S., Haab B.B. Mucin glycosylation is altered by pro-inflammatory signaling in pancreatic-cancer cells. *J. Proteome Res*. 2009; 8(4): 1876-86. DOI: 10.1021/pr8008379.
42. Lou Y., Liao J., Shan W., Xu Z., Chen X., Guan J. Menopausal status combined with serum CA125 level significantly predicted concurrent endometrial cancer in women diagnosed with atypical endometrial hyperplasia before surgery [†]. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 12(1): 6. DOI: 10.3390/diagnostics12010006.
43. Huang X., Lin H., Zhao Y., Wang P., Ying H., Zhang S., Liu L. MUC16 can Predict the Pregnancy Outcomes in Human and Intraperitoneal Administration of MUC16 can Rescue Pregnancy Losses in Mouse Models. *Reprod. Sci*. 2024; 31(8): 2354-70. DOI: 10.1007/s43032-024-01550-7.