

А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕЛКОВ КРОВИ – ТРАДИЦИОННЫХ ОНКОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВОЗВРАТА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь*

Цель. Проанализировать данные об использовании белков крови – традиционных онкомаркеров в диагностике и прогнозировании возврата заболевания при немелкоклеточном раке легкого.

Результаты. В обзоре обобщены данные литературных источников об использовании опухолеассоциированных белков крови CYFRA 21-1 (фрагмент цитокератина 19), SCC (антиген плоскоклеточной карциномы), NSE (нейрон-специфическая енолаза), РЭА (раковый эмбриональный антиген), ПКМ2 (пируваткиназа M2) и ProGRP (пептид, высвобождающий прогастрин) в качестве биомаркеров диагностики и прогнозирования возврата заболевания при немелкоклеточном раке легкого.

Выводы. Традиционные онкомаркеры обладают невысокой эффективностью в диагностике и прогнозировании возврата заболевания при немелкоклеточном раке легкого.

Ключевые слова: белки крови, традиционные онкомаркеры, немелкоклеточный рак легкого.

A. D. Taganovich, N. N. Kovganko

USING BLOOD PROTEINS – TRADITIONAL TUMOR MARKERS IN DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF DISEASE RECURRENCE IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Objective. To analyze data on the use of blood proteins, traditional cancer markers, in the diagnosis and prediction of disease recurrence in non-small cell lung cancer.

Results. The review summarizes literature data on the use of tumor-associated blood proteins CYFRA 21-1 (cytokeratin fragment 19), SCC (squamous cell carcinoma antigen), NSE (neuron-specific enolase), REA (cancer embryonic antigen), PKM2 (pyruvate kinase M2) and ProGRP (progastrin releasing peptide) as biomarkers for diagnosis and prognosis the return of the disease in non-small cell lung cancer.

Conclusions. Traditional cancer markers are not very effective in diagnosing and predicting the return of the disease in non-small cell lung cancer.

Key words: blood proteins, traditional tumor markers, non-small cell lung cancer.

Ежегодно в мире регистрируется 1,8 миллионов случаев заболевания раком легкого. В 2024 году он стал ведущей причиной в структуре смертности от рака у мужчин, а у женщин занял второе место [1]. В структуре заболеваемости раком легкого около 85 % составляет немелкоклеточный рак (НМРЛ), который на основании гистологического исследования чаще всего представлен аденокарциномой (АК) или плоскокле-

точным раком (ПРЛ). Пятилетняя выживаемость пациентов с НМРЛ существенно меньше, чем в случае злокачественных опухолей другой локализации (толстый кишечник, молочная железа, предстательная железа) и составляет около 15 %. В основном, это обусловлено диагностикой этого заболевания на поздних стадиях. В 70 % случаев НМРЛ правильный диагноз удается поставить только на IIIB или IV стадии, когда оперативное

вмешательство уже не показано или гораздо менее эффективно. Только у 16 % пациентов диагностируется наличие НМРЛ, ограниченного легочной тканью [2].

При планировании лечения пациентов с НМРЛ основополагающим фактором является стадия заболевания. Определение стадии базируется на TNM-классификации. Пациентам с I–IIIВ стадиями, как правило, проводится хирургическая резекция опухоли в объеме R0. Предполагается, что при таком объеме операции удаляется вся опухолевая ткань, и возможность рецидива отсутствует. Тем не менее, у пациентов с I стадией НМРЛ 5-летний барьер выживаемости преодолевают только 60–70 %, а при II стадии она снижается до 35–40 % [3]. Причиной столь высокой смертности при НМРЛ практически всегда является возврат заболевания, который, как указывалось выше, обусловлен наличием у этой категории пациентов после проведенного лечения скрытых метастазов [4]. Таким образом, есть необходимость в разработке прогностических показателей, которые бы позволяли предсказывать длительность безрецидивного периода у пациентов на ранних стадиях развития опухоли с тем, чтобы правильно построить тактику их лечения.

Несмотря на известные факторы, определяющие или влияющие на течение заболевания, к которым относятся стадия, возраст и состояние пациента, предсказание возврата заболевания после проведенного лечения остается одной из самых нерешенных проблем современной онкологии. Многие исследователи отмечают малую эффективность указанных параметров в суждении о прогрессировании опухоли и исходе заболевания и указывают на необходимость использования других критериев [5]. Обязательным требованием является чувствительность их к изменениям, происходящим в организме, и специфичность [6].

Основным методом диагностики НМРЛ является морфологический анализ ткани опухоли. Однако на протяжении нескольких десятилетий исследователи продолжают проводить поиск диагностических и прогностических онкомаркеров [7]. Их внимание логично привлекают молекулярные участники онкогенеза в ткани опухоли и ее микроокружении. Накоплено большое количество информации об экспрессии специфических белков при различных формах рака легкого, в том числе, при НМРЛ, основанное, главным образом, на гистохимических исследованиях [8].

Опухолевые маркеры, выявляемые при проведении гистохимического анализа, имеют существенное значение в оценке распространенности опухолевого процесса и особенностей его течения. Обязательным условием его информативно-

сти или эффективности является соответствие степени изменения его уровня в опухолевой ткани развитию опухоли до и после лечения. Агрессивная, быстро растущая опухоль с множественными метастазами продуцирует большое количество онкомаркера, что указывает на плохой прогноз. Менее агрессивная, хорошо дифференцированная опухоль продуцирует меньшее количество маркера [9].

Однако проведение этого анализа требует тщательной подготовки и высококвалифицированных специалистов, поскольку оценка гистологической картины в значительной степени субъективна. Кроме того, для гистохимической оценки онкомаркера необходим биопсийный материал, получение которого является инвазивной процедурой.

Немаловажная роль в диагностике и мониторинге течения заболевания принадлежит лучевым методам исследования. Однако проведение их также не лишено недостатков. Имеющиеся на сегодняшний день методы визуализации опухоли имеют ограничения, обусловленные, с одной стороны, их разрешающей способностью и облучением организма. С другой стороны, действуют экономические причины, связанные с высокой стоимостью соответствующего оборудования. Поэтому существующие протоколы предусматривают проведение первого сеанса компьютерной томографии (КТ) через 6 месяцев после оперативного лечения. Именно этот метод на сегодняшний день используется для контроля и выявления возврата заболевания. Если рецидив опухоли развился раньше или только начал развиваться, визуализация его затруднена [8].

Поэтому исследователей давно привлекают альтернативные методы диагностики НМРЛ с целью снижения инвазивности при взятии материала для исследования, а также трудовых и финансовых затрат на их проведение. И в этом плане легкодоступным материалом является кровь пациента. Процедура взятия крови малоинвазивна, а анализ уровня потенциального маркера в ней осуществляется инструментальными методами и лишен субъективности. Многообещающим диагностическим инструментом могут служить циркулирующие метаболиты, которые обнаруживаются в кровотоке [6]. С этой целью в крови пациентов с НМРЛ нередко определяются белки – опухолеассоциированные антигены.

Растворимый фрагмент цитокератина 19 (CYFRA 21-1)

Онкомаркер CYFRA 21-1 представляет собой белок промежуточных филаментов кератина, принадлежащий к семейству кератинов типа I [9]. Промежуточные филаменты являются составны-

ми частями многих ядерных, а также тканеспецифичных цитоплазматических белков, входящих в состав эукариотического цитоскелета; кератины экспрессируются в эпителиальных клетках. Предполагается, что уровень CYFRA 21-1 повышается в сыворотке крови соответственно нарастанию массы опухоли в организме и степени лизиса раковых клеток. Поскольку этот белок широко распространен в эпителиальной ткани различных органов, высокая его концентрация в сыворотке была зарегистрирована при раке печени, желудка, прямой кишки, молочной железы и шейки матки [10].

Первое исследование CYFRA 21-1 в сыворотке крови в качестве потенциального опухолевого маркера HMPЛ было проведено в 1993 году с участием 128 пациентов [11]. Его пороговое значение при сравнении со здоровыми лицами составило 3,6 нг/мл, а чувствительность и специфичность определения с целью отличия пациентов с HMPЛ от здоровых лиц составили 52 % и 87 % соответственно. Чувствительность измерения этого показателя была выше при ПРЛ, чем при АК. Уровень CYFRA 21-1 в сыворотке отличался у пациентов с HMPЛ в зависимости от стадии заболевания и состояния их работоспособности. Обнаружена связь повышенного уровня CYFRA 21-1 с наличием метастазов в лимфатических узлах средостения на поздней стадии развития рака легкого [12].

Позже было установлено, что повышенная концентрация CYFRA 21-1 в сыворотке крови пациентов с ПРЛ ассоциирована со сниженной общей выживаемостью [13]. При обследовании общей группы пациентов с I–IV стадиями HMPЛ высокий уровень CYFRA 21-1 до лечения был также связан с низкой общей выживаемостью [14]. То есть, уровень CYFRA 21-1 в крови пациентов выше 3,3 нг/мл до лечения был предиктором неблагоприятного течения HMPЛ, причем, независимо от предпринятого впоследствии лечения [15].

Сообщается, что высокий уровень CYFRA 21-1 связан с худшей безрецидивной выживаемостью при АК, но не у пациентов с ПРЛ. С другой стороны, проведенный метаанализ безрецидивной выживаемости пациентов с ПРЛ показал, что уровень CYFRA 21-1 имел прогностическое значение только на ранних стадиях заболевания. Сообщается, что прогностическая ценность высокого уровня CYFRA 21-1 для оценки общей выживаемости на I–II, III и IV стадиях HMPЛ различна. Отношение рисков, согласно модели Кокса, составило соответственно 3,67; 1,92 и 1,47 – т. е. связь увеличения концентрации CYFRA 21-1 со снижением выживаемости по мере увеличения распространенности опухолевого процесса уменьшается [15].

В литературе имеются также сведения о возможности использования CYFRA 21-1 в сыворотке крови для оценки эффективности проведенного лечения. Так, снижение уровня этого показателя соответствовало большей продолжительности жизни пациентов с IIIB–IV стадиями ПРЛ, но не АК после проведенного лечения с использованием ингибитора тирозинкиназы EGFR (EGFR-TKI) [16]. Данное заключение было основано на результатах обследования пациентов с прогрессирующим HMPЛ, получавших лечение этим препаратом. Аналогичные данные были получены и в других лабораториях [17].

Применимость изменения уровня CYFRA 21-1 как до, так и после нескольких циклов химиотерапии для контроля эффективности лечения подтверждена для пациентов с ранними стадиями HMPЛ. Показано, что пациенты с высоким уровнем CYFRA 21-1 имели значительно меньшие показатели 1- и 5-летней общей выживаемости. Увеличение уровня CYFRA 21-1 после хирургического удаления опухоли наблюдалось у пациентов с развившимся рецидивом АК и ПРЛ в течение 1 года после лечения. У пациентов без рецидива в этот период не наблюдалось увеличения уровня этого маркера [18].

Другие исследования подвергли сомнению использование уровня CYFRA 21-1 в качестве независимого маркера выживаемости пациентов на поздних стадиях HMPЛ, получавших химиотерапевтическое лечение. Стоит заметить, что в этих работах описываются результаты преимущественно ретроспективных исследований, в которых CYFRA 21-1 имела прогностическую значимость только в сочетании с раковым эмбриональным антигеном (РЭА). Другие исследователи сообщают о прогностической значимости только низкого исходного уровня CYFRA 21-1 для более длительного периода выживаемости [19].

Наконец, следует отметить, что повышенная концентрация CYFRA 21-1 в сыворотке крови сопутствует не только раку легкого. В равной степени это относится к почечной дисфункции, хронической обструктивной болезни легких и циррозу печени. Вместе с тем попытки использовать CYFRA 21-1 для оценки ответа на терапию и прогнозирования выживаемости после химиотерапии у пациентов с мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) оказались неудачными [20].

Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC)

Молекула SCC представляет собой фракцию цитоскелетного белка молекулярной массой приблизительно 48 кДа и принадлежит к семейству серпинов – ингибиторов сериновых протеиназ.

В нормальном плоском эпителии SCC участвует в стратификации, ороговении, поддержании барьерной функции и структуры эпителия. Также этот белок подавляет апоптоз, ингибируя сериновые и цистеиновые протеиназы в апоптотическом пути, что приводит к пролиферации раковых клеток. Подавление функциональной активности указанных ферментов может способствовать инвазии и миграции раковых клеток посредством снижения экспрессии Е-кадгерина, что приводит к метастазированию [21].

Оказалось, что концентрация SCC в сыворотке крови пациентов с НМРЛ отличается от имеющейся у здоровых лиц. Так, у 95 % людей в контрольной группе она была ниже 1,5 нг/мл. При этом концентрация SCC превышала данную величину у 50 % пациентов с I стадией ПРЛ, у 83 % – со II стадией и у 74 % пациентов с III стадией заболевания. Специфичность определения этого показателя для порогового значения 2,2 нг/мл у пациентов с НМРЛ составила 55,4 %, превысив специфичность определения с такой же целью концентрации CYFRA 21-1 – 48,2 % [22]. Другие исследователи продемонстрировали более высокую специфичность определения уровня SCC (83,3 %, пороговое значение 2,5 нг/мл) у пациентов с НМРЛ по сравнению с определением уровня РЭА (77,5 %, пороговое значение 6,3 нг/мл) при одинаковой чувствительности для обоих параметров – 75 % [23].

Аналогичное исследование, но у пациентов с ПРЛ, показало, что для порогового значения 3,0 нг/мл специфичность и чувствительность определения SCC составили 82 % и 35 % соответственно [24]. У этих же пациентов для порогового значения РЭА, равного 7,5 нг/мл чувствительность и специфичность составили 45 % и 56 % соответственно. Следует заметить, что выбор порогового значения маркеров основывался не на результатах ROC-анализа, а на результатах определения 95-го перцентиля соответствующего показателя в группе здоровых лиц. Эти же авторы показали, что уровень SCC не зависел от статуса курения пациента, в отличие от уровня РЭА.

Сообщается, что у пациентов с ПРЛ из четырех показателей самый высокий уровень специфичности при сравнении со здоровыми лицами оказался у CYFRA 21-1 – 80,5 %, затем у SCC и нейрон-специфической енолазы (NSE) – 39 % и у РЭА – 26 % при одинаковом уровне чувствительности (95 %) [13]. Столь низкая специфичность определения этого белка при опухоли легкого может быть связана, в том числе, с обнаружением повышенного уровня SCC в сыворотке крови пациентов с хроническими заболеваниями печени, с легочной инфильтрацией и эозинофилией, с почечной дисфункцией и хроническими

воспалительными заболеваниями кожи, такими как псориаз, пузырчатка или экзема [25].

Изучалась также возможность использовать SCC в качестве прогностического индикатора общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с НМРЛ. В ходе этих исследований выживаемость именно прогнозировалась, поскольку о ее вероятности судили по результатам однократного измерения уровня до начала лечения. Только в одном исследовании удалось показать, что повышенный дооперационный уровень этого маркера в крови пациентов в ранних стадиях развития ПРЛ свидетельствует о плохом прогнозе для общей и безрецидивной выживаемости [26]. В другом случае на таком же этапе развития НМРЛ была продемонстрирована прогностическая значимость уровня этого показателя для безрецидивной, но не для общей выживаемости [27]. Наоборот, еще в одном исследовании, проведенном у пациентов на позднем этапе развития НМРЛ, была продемонстрирована связь повышенного дооперационного уровня SCC с общей выживаемостью пациентов [28]. Было также показано, что в прогнозе общей и безрецидивной выживаемости пациентов с НМРЛ без учета стадий заболевания повышенный уровень SCC в сыворотке крови и в ткани опухоли имеет преимущество над повышенным уровнем CYFRA 21-1 и РЭА [29].

Не только до начала лечения, но и через 6 недель после завершения курса химиотерапии превышение концентрации SCC порогового значения в сыворотке крови (1,8 нг/мл) у пациентов с IIIB–IV стадиями НМРЛ, АК и ПРЛ соответствовало меньшей общей и безрецидивной выживаемости [15]. Однако другие исследователи не подтвердили подобную прогностическую информативность изменения уровня SCC в сыворотке крови после лечения [30].

Нейрон-специфическая енолаза (NSE)

Нейрон-специфическая енолаза локализуется исключительно в нейронах нервной ткани млекопитающих, а также присутствует в периферических и центральных нейроэндокринных клетках захвата и декарбоксилирования предшественников аминов (APUD). Из-за своей органоспецифической локализации уровень NSE в сыворотке крови и спинномозговой жидкости часто повышен при заболеваниях, связанных с повреждением нейронов. Также молекула NSE известна как опухолевый маркер для нейроэндокринных опухолей, включая меланому, семиному, опухоль из клеток Меркеля, карциноидную опухоль, злокачественную феохромоцитому. В исследованиях, изучающих NSE как опухолевый маркер, усилия

были сосредоточены на пациентах с нейробластомой и мелкоклеточным раком легкого, в то время как использование этого показателя при НМРЛ ограничено сравнительно небольшим количеством работ [13].

При пороговом значении 14 нг/мл в сыворотке крови только у 32 % пациентов с НМРЛ уровень этого онкомаркера был выше. Попытки увеличить пороговое значение не принесли результата. Например, при концентрации NSE 45 нг/мл наблюдается 100 % специфичность у пациентов с НМРЛ, однако чувствительность при этом составила лишь 9 % [31].

Результаты других исследований смогли представить аргументы в пользу использования уровня NSE в сыворотке крови в качестве полезного прогностического маркера у пациентов с НМРЛ. Показано, что высокий уровень этого показателя до начала лечения независимо от стадии заболевания свидетельствует о низкой безрецидивной выживаемости пациентов после проведенного лечения. Многофакторный анализ Кокса показал, что высокий уровень NSE в сыворотке крови и клиническая стадия связаны с худшим прогнозом общей выживаемости. Еще в одной работе была продемонстрирована возможность использования концентрации NSE в качестве независимого прогностического фактора, но только у пациентов на поздних стадиях НМРЛ [13].

Другие исследователи сообщили, что у пациентов с рецидивом НМРЛ уровень NSE в сыворотке крови не имел прогностической значимости общей выживаемости после проведенного курса химиотерапии оксалиплатином [32]. К аналогичному выводу пришли другие исследователи. Согласно данным метаанализа, включающего результаты обследования 2389 пациентов с НМРЛ, уровень NSE в сыворотке крови не имеет прогностической значимости общей выживаемости [33].

Показана эффективность использования изменения уровня NSE наряду с уровнем CYFRA 21-1, РЭА и углеводного антигена CA19-9 в контроле проведенного лечения у пациентов с III, IV стадиями НМРЛ. В этом случае ПЗ для NSE составило 16,3 нг/мл, а измерения проводились через 6, 12 и 21 неделю после начала курса лечения [34]. Другая попытка использовать динамику изменения уровня NSE в сыворотке крови с целью контроля эффективности лечения не имела успеха [35].

Раковый эмбриональный антиген (РЭА)

Раковый эмбриональный антиген – это гликопротеин, состоящий на 50 % из углеводов, с общей молекулярной массой 180–200 кДа. Это онкофетальный белок, который обнаруживается в клет-

ках эпителия пищеварительного тракта и бронхов. В первом триместре беременности этот белок присутствует в клеточной цитоплазме, а затем становится составной частью клеточных мембран плода. Продуцируется у взрослых в ограниченных количествах эпителиальными клетками бронхов, молочной железы, пищеварительного тракта. Концентрация этого белка в сыворотке крови повышается при некоторых видах рака. Считается, что он содействует инвазии раковых клеток, росту, метастазированию опухоли и подавлению иммунитета [36].

Так, уровень РЭА в сыворотке крови был выше у пациентов с НМРЛ, чем у здоровых лиц. Одни исследователи чаще обнаруживали более высокий уровень РЭА при АК, чем при других гистологических типах НМРЛ [37]. Другие, наоборот, выявили более высокий уровень РЭА при ПРЛ [38].

Показано, что уровень РЭА имеет прогностическое значение для определения успешной резекции опухоли и ответа на радиотерапию или химиотерапию независимо от гистологического типа опухоли. Было установлено, что повышенный уровень РЭА в сыворотке или плазме крови пациентов с НМРЛ связан с высокой общей выживаемостью [13]. В противоположность этим результатам, другие исследователи установили, что повышенный уровень РЭА до начала лечения является прогностическим показателем низкой общей выживаемости пациентов с НМРЛ [39]. Отмечается, что связь с низкой общей выживаемостью была характерна для пациентов с ранними стадиями НМРЛ и АК [13]. Наконец, имеется точка зрения об отсутствии связи между РЭА и общей выживаемостью у пациентов с НМРЛ, среди которых преобладал ПРЛ [15].

В литературе имеется информация о возможности суждения об эффективности лечения пациентов с НМРЛ на основании измерения концентрации РЭА в сыворотке крови. Так, показано наличие связи меньшей безрецидивной выживаемости пациентов при IIIB и IV стадиях АК с повышенным уровнем этого показателя через 2 недели после окончания курса химиотерапии, включавшей ингибитор тирозинкиназы [40]. Изменение уровня РЭА через 6 месяцев после проведенного лечения у пациентов с III и IV стадиями НМРЛ показало эффективность в предсказании ответа на проведенную химиотерапию в соответствии с критериями RECIST [34]. Так, уменьшение уровня РЭА по сравнению с контрольным уровнем после проведенного лечения имело корреляционную связь с исчезновением или уменьшением всех маркерных очагов по результатам КТ. Наоборот, повышение уровня более чем в 2 раза по сравне-

нию с контролем после проведенного лечения свидетельствовало о прогрессировании заболевания (появление нового очага или увеличение суммы наибольших размеров опухоли на 20 % и более по результатам КТ).

Пируваткиназа М2 (ПКМ2)

Пируваткиназа катализирует последнюю ключевую реакцию гликолиза, превращение фосфоенолпирувата в пируват посредством переноса фосфатной группы на молекулу АДФ с образованием АТФ. У млекопитающих есть четыре изоформы ПК, кодируемые двумя генами. Ген РКМ кодирует изоферментные формы ПКМ1 и ПКМ2 благодаря альтернативному сплайсингу взаимоисключающих экзонов, которые идентичны по длине, но отличаются по нуклеотидному составу. Фермент ПКМ2 находится в клетках в низкоактивной димерной и высокоактивной тетрамерной формах. Менее активная димерная форма фосфорилируется с помощью тирозинкиназ и способствует превращению пирувата в лактат. Противоположно этому, высокоактивная тетрамерная форма способствует превращению пирувата в ацетил-КоА. Фермент ПКМ2 является ключевым регулятором путей использования промежуточных продуктов гликолиза, тем самым он выполняет функцию переключателя метаболизма глюкозы для обеспечения потребностей раковых клеток. В качестве подтверждения могут служить результаты экспериментальных исследований, в ходе которых было установлено, что интенсивность образования ПКМ2 в опухолевой ткани и клетках опухоли имеет тесную связь с течением опухолевого процесса [41]. Получены многочисленные доказательства ее способности действовать как протеинкиназа и, таким образом, участвовать в транскрипции генов [42].

Наиболее интенсивными и плодотворными оказались исследования, в которых оценивалась возможность исследования ПКМ2 для диагностики рака прямой кишки. Большинство из них было сосредоточено на роли фекального маркера в скрининге рака прямой кишки [43]. Имеются сведения, что повышенная экспрессия ПКМ2 может служить маркером в диагностике рака легкого [44]. В частности, установлено, что большую диагностическую ценность в этом плане представляет определение концентрации ПКМ2 в плевральной жидкости. Чувствительность определения этого показателя в плевральной жидкости была выше (85,7 %), чем в плазме крови (76,2 %). Выше была и предсказательная ценность отрицательного результата [45].

С другой стороны, иммуногистохимическое определение ПКМ2 в ткани опухоли привело к за-

ключению об отсутствии взаимосвязи этого показателя с гистологическим типом и степенью злокачественности немелкоклеточного рака легкого [44]. Сравнительно недавно были получены аргументы относительно низкой специфичности определения концентрации ПКМ2 при раке легкого, что ограничивает использование этого маркера в качестве лабораторного критерия этого заболевания [46]. В этом плане следует упомянуть результаты исследований, в ходе которых было показано, что комбинация из нескольких маркеров, в которую вошла и концентрации ПКМ2, позволила повысить чувствительность и специфичность использования этого показателя в диагностике рака, в том числе, рака легкого [47].

Пептид, высвобождающий прогастрин (ProGRP)

Данный онкомаркер показал свою эффективность в диагностике МРЛ. Повышенный уровень ProGRP в сыворотке (> 50 пг/мл) крови отмечен также и у пациентов с НМРЛ, хотя чувствительность его определения составила всего 26,2 % при 100 % специфичности при сравнении со здоровыми лицами [48].

Одной из основных функций ProGRP является стимуляция высвобождения гастрина, регуляция секреции соляной кислоты в желудке и моторной функции кишечника. Ген ProGRP расположен в 21-м локусе длинного плеча 18-й хромосомы. Рекombинантный ProGRP стимулировал пролиферацию клеток рака толстой кишки и активировал путь проведения сигнала в клетку, опосредованный митоген-активируемой протеинкиназой (МАПК), но не оказывал влияния на выработку другого вторичного посредника – инозитолтрифосфата [15].

Есть сообщения, что высокий уровень сывороточного ProGRP был благоприятным прогностическим фактором при лечении пациентов с неоперабельным НМРЛ [48]. Другие исследователи, наоборот, выявили отрицательную прогностическую значимость между высоким уровнем маркера и безрецидивной выживаемостью у пациентов с поздними стадиями НМРЛ [5]. В то же время, еще одна группа исследователей не выявила никакой прогностической значимости определения уровня ProGRP у пациентов с поздними стадиями НМРЛ [15].

Таким образом, низкая диагностическая ценность и противоречивость полученных к настоящему моменту данных не позволяет включить наиболее часто используемые белки – продукты метаболизма опухолевой ткани в качестве сывороточных онкомаркеров. Результаты их определения, даже

при наличии связи со степенью распространенности опухолевого процесса, не смогли продемонстрировать достаточно высокие одновременно специфичность, чувствительность и в целом, диагностическую эффективность. Это препятствует включению их в протоколы диагностики НМРЛ. Поэтому неустанно ведутся поиски новых белков, способных служить биомаркерами рака легкого не только на этапе диагностики, но и прогноза течения заболевания после проведенного лечения. Информация об этом будет представлена в следующем нашем обзоре.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients* / B.-Y. Wang [et al.] // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 43–52.
2. *National Cancer Institute: [site]*. – Seattle, 2024. – URL: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf (date of access: 12.05.2025).
3. *Клинический протокол «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.07.2018 № 60* // Национальный правовой интернет-портал Республики Беларусь. – URL: https://oncopatient.by/wp-content/uploads/2019/06/W21833500p_1539378000.pdf?ysclid=m3izuz7956174193665 (дата обращения: 05.12.2025).
4. *Олигометастатический немелкоклеточный рак легкого: определение понятия, критерии диагностики, современные подходы к лечению* / П. Е. Короткевич, В. Т. Малькевич, А. Н. Курченко, С. А. Зарембо // *Онкологический журнал*. – 2020. – Т. 14, № 2–3. – С. 141–146.
5. *Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer* / K. Matsuoka, S. Sumitomo, N. Nakashima [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 32, № 3. – P. 435–439.
6. *Руководство по онкологии* / под ред. О. Г. Суконко. – Минск: Беларуская Энцыклапедыя імя Петруся Броўкі, 2015. – 679 с.
7. *Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer: patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the seventh edition TNM classification* / R. Maeda, J. Yoshida, G. Ishii [et al.] // *Chest*. – 2011. – Vol. 140, № 6. – P. 1494–1502.
8. *Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy* / Y. Zhou, L. Tao, J. Qiu [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2024. – Vol. 9, № 1. – P. 132. – doi: 10.1038/s41392-024-01823-2.
9. *Курчин, В. П. Размер опухоли как прогностический фактор у радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого* / В. П. Курчин, В. В. Гапеев, Т. Б. Ипатий // *Онкологический журнал*. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 7–16.
10. *Prognostic significance of serum fragments of cytokeratin 19 measured by Cyfra 21-1 in cervical cancer* / J. M. Bonfrer, K. N. Gaarenstroom, G. G. Kenter [et al.] // *Gynecologic Oncol.* – 1994. – Vol. 55, № 1. – P. 371–375.
11. *Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer* / J. L. Pujol, J. Grenier, J. P. Daures [et al.] // *Cancer Research*. – 1993. – Vol. 53, № 1. – P. 61–66.
12. *Diagnostic value of CYFRA 21-1 and CEA for predicting lymph node metastasis in operable lung cancer* / F. Chen, C. E. Yan, J. Li [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 8, № 6. – P. 9820–9824.
13. *Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients* / J. Kulpa, E. Wojcik, M. Reinfuss, L. Kolodziejewski // *Clinical Chemistry*. – 2002. – Vol. 48, № 11. – P. 1931–1937.
14. *Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* // L. Crino, W. Weder, J. van Meerbeeck // *Annals of oncology*. – 2010. – Vol. 21, suppl. 5. – P. 103–115.
15. *Nakamura, H. History, molecular features, and clinical importance of conventional serum biomarkers in lung cancer* / H. Nakamura, T. Nishimura // *Surgery Today*. – 2017. – Vol. 47, № 9. – P. 1037–1059.
16. *Prognostic and predictive value of CEA and CYFRA 21-1 levels in advanced non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib* / M. Jung, S. H. Kim, Y. J. Lee [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2011. – Vol. 2, № 4. – P. 685–693.
17. *Cytokeratin 19 fragment predicts the efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation* / K. Tanaka, A. Hata, R. Kaji [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. 892–898.
18. *Monitoring cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) serum levels for early prediction of recurrence of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in the lung after surgical resection* / J. J. Yeh, F. Y. Liu, W. H. Hsu [et al.] // *Lung*. – 2002. – Vol. 180, № 5. – P. 273–279.
19. *Inflammation and cancer* / N. Singh, D. Baby, J. P. Rajguru [et al.] // *Annals of African Medicine*. – 2019. – Vol. 18, № 3. – P. 121–126.
20. *Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer* / J. L. Pujol, X. Quantin, W. Jacot [et al.] // *Lung Cancer*. – 2003. – Vol. 39, № 2. – P. 131–138.
21. *Murakami, A. Involvement of squamous cell carcinoma antigen in invasion and metastasis of squamous cell carcinoma of uterine cervix* / A. Murakami, K. Yoshidomi, N. Sugino // *Semantic scholar*. – 2012. – URL: <https://www.semanticscholar.org/reader/3f6eb411ce8aa326a451ee1d10d52d01d049ca0a> (date of access: 03.05.2025).
22. *Optimal combination of seven tumour markers in prediction of advanced stage at first examination of patients with non-small cell lung cancer* / S. Ando, H. Kimura, N. Iwai [et al.] // *Anticancer Research*. – 2001. – Vol. 21, № 4B. – P. 3085–3092.
23. *Comparative analysis of CEA and SCC serum markers with IAP in human lung cancer* / M. Castelli, F. Salvati, A. Cruciani [et al.] // *International Journal of Biological Markers*. – 1989. – Vol. 4, № 1. – P. 45–50.
24. *Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer* / J. J. Body, J. P. Sculier, N. Raymakers [et al.] // *Cancer*. – 1990. – Vol. 65, № 7. – P. 1552–1556.
25. *Serum levels of five tumor markers for lung cancer in patients with chronic renal failure* / F. Nomura, A. Koyama, M. Ishijima [et al.] // *Oncology Reports*. – 1998. – Vol. 5, № 2. – P. 389–392.
26. *Prognostic value of tumor markers, NSE, CA125 and SCC, in operable NSCLC Patients* / D. Yu, K. Du, T. Liu, G. Chen // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 11145–11156.
27. *PD-L1 is a Prognostic Biomarker in Resected NSCLC Patients with Moderate/high Smoking History and Elevated*

Serum SCCA Level / L. Cao, X. Wang, S. Li [et al.] // Journal of Cancer. – 2017. – Vol. 8, № 16. P. 3251–3260.

28. *Establishment and validation of a novel survival prediction scoring algorithm for patients with non-small-cell lung cancer spinal metastasis* / S. Zang, Q. He, Q. Bao [et al.] // International Journal of Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 24, № 9. P. 1049–1060.

29. *Prognostic impact of cytological fluid tumor markers in non-small cell lung cancer* / A. Cho, J. Hur, Y. J. Hong [et al.] // Tumour Biology. – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 3205–3213.

30. *Validation of a clinical blood-based decision aid to guide immunotherapy treatment in patients with non-small cell lung cancer* / M. Muller, R. Hoogendoorn, R. J. G. Moritz [et al.] // Tumour Biology. – 2021. – Vol. 43, № 1. – P. 115–127.

31. *CEA, CYFRA 21-1, NSE, and ProGRP in the diagnosis of lung cancer: a multivariate approach* / C. Gruber, R. Hatz, J. Reinmiedl [et al.] // Journal of Laboratory Medicine. – 2008. – Vol. 32, № 5. – P. 361–371.

32. *Predictive and prognostic significance of neuron-specific enolase (NSE) in non-small cell lung cancer* / M. Tiseo, A. Ardizzoni, M. A. Cafferata [et al.] // Anticancer Research. – 2008. – Vol. 28, № 1B. – P. 507–513.

33. *Yan, H. J. Neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis* / H. J. Yan, Y. Tan, W. Gu // Journal of the Balkan Union of Oncology. – 2014. – Vol. 19, № 1. – P. 153–156.

34. *Early serum tumor marker dynamics predict progression-free and overall survival in single PD-1/PD-L1 inhibitor treated advanced NSCLC-A retrospective cohort study* / D. Lang, A. Horner, E. Brehm [et al.] // Lung Cancer. – 2019. – Vol. 134. – P. 59–65.

35. *The role of CEA, CYFRA 21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients* / M. G. Dal Bello, R. A. Filiberti, A. Alama [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2019. – Vol. 17, № 1. – 74. – DOI: 10.1186/s12967-019-1828-0.

36. *Beauchemin, N. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAMs) in cancer progression and metastasis* / N. Beauchemin, A. Arabzadeh // Cancer Metastasis Review. – 2013. – Vol. 32, № 3–4. – P. 643–671.

37. *Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors* / R. Molina, X. Filella, J. M. Auge [et al.] // Tumour Biology. – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 209–218.

38. *Pathologic stage I non-small cell lung cancer with high levels of preoperative serum carcinoembryonic antigen: clinicopathologic characteristics and prognosis* / H. Matsuguma, R. Nakahara, S. Igarashi [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2008. – Vol. 135, № 1. – P. 44–49.

39. *Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer: external validation of a prognostic score* / F. Blankenburg, R. Hatz, D. Nagel [et al.] // Tumour Biology. – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 272–277.

40. *Early serum tumor marker levels after fourteen days of tyrosine kinase inhibitor targeted therapy predicts outcomes in patients with advanced lung adenocarcinoma* / H. J. Chen, C. Y. Tu, K. Y. Huang [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 12. – P. e0240736. – doi: 10.1371/journal.pone.0240736.

41. *ERK1/2-dependent phosphorylation and nuclear translocation of PKM2 promotes the Warburg effect* / W. Yang, Y. Zheng, Y. Xia [et al.] // Nature Cell Biology. – 2012. – Vol. 14. – P. 1295–1304.

42. *Pyruvate kinase M2 is a phosphotyrosine-binding protein* / H. R. Christofk, M. G. Vander Heiden, N. Wu [et al.] // Nature. – 2008. – Vol. 452. – P. 181–186.

43. *Diagnostic value of fecal tumor M2-pyruvate kinase for CRC screening: a systematic review and meta-analysis* / R. Li, J. Liu, H. Xue, G. Huang // International Journal of Cancer. – 2012. – Vol. 131, № 8. – P. 1837–1845.

44. *Quantitative detection of tumor M2-pyruvate kinase in plasma of patients with lung cancer in comparison to other lung diseases* / J. Sneider, H. Morr, H. G. Velcovsky [et al.] // Cancer Detection and Prevention. – 2000. – Vol. 24. – P. 531–535.

45. *Tumor type M2-pyruvate-kinase levels in pleural fluid versus plasma in cancer patients; a further tool to define the need for invasive procedures* / S. Elia, R. Massaud, G. Guggino [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2008. – Vol. 33, № 4. – P. 723–727.

46. *Limited clinical significance of dimeric form of Pyruvate Kinase as a diagnostic and prognostic biomarker in non-small cell lung cancer* / A. Rzechonek, A. Kaminska, P. Mamczur [et al.] // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2017. – Vol. 955. – P. 51–57.

47. *Blood-based protein biomarker panel for the detection of colorectal cancer* / K. Y. Fung, B. Tabor, M. J. Buckley [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0120425. – doi: 10.1371/journal.pone.0120425.

48. *Pro-gastrin-releasing peptide in patients with benign and malignant diseases* / R. Molina, J. M. Auge, J. Alicarte [et al.] // Tumour Biology. – 2004. – Vol. 25, № 1–2. – P. 56–61.

References

1. *The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients* / B. Y. Wang [et al.] // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 43–52.

2. *National Cancer Institute: [site]. – Seattle, 2024. – URL: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf (date of access: 12.05.2025).*

3. *Clinical protocol "Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms": Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 06.07.2018 No. 60 [Klinicheskiy protokol «Algoritmy diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy»: postanovleniye Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Belarus' ot 06.07.2018 № 60] // National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus – URL: https://oncopatient.by/wp-content/uploads/2019/06/W21833500p_1539378000.pdf?ysclid=m3izuz7956174193665 [In Russian].*

4. *Oligometastatic non-small cell lung cancer: definition of the concept, diagnostic criteria, modern approaches to treatment* [Oligometastaticheskiy nemelkokletochnyy rak legkogo: opredeleniye ponyatiya, kriterii diagnostiki, sovremennyye podkhody k lecheniyu] / P. Ye. Korotkevich, V. T. Mal'kevich, A. N. Kurchenkov, S. A. Zarembo // Onkologicheskiy zhurnal. – 2020. – T. 14, № 2–3. – S. 141–146 [In Russian].

5. *Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer* / K. Matsuoka, S. Sumitomo, N. Nakashima [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2007. – Vol. 32, № 3. – P. 435–439.

6. *Handbook of Oncology [Rukovodstvo po onkologii] / pod red. O. G. Sukonko. – Minsk: Belaruskaya Entsiklopediya imya Petrusya Broŭki, 2015. – 679 s. [In Russian].*

7. *Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer: patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the seventh edition TNM classification* / R. Maeda, J. Yoshida, G. Ishii [et al.] // Chest. – 2011. – Vol. 140, № 6. – P. 1494–1502.

8. *Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy* / Y. Zhou, L. Tao, J. Qiu [et al.] // 2024. – Signal Transduction and Targeted Therapy. – Vol. 9, № 1. – P. 132. – doi: 10.1038/s41392-024-01823-2.

9. Kurchin, V. P. Tumor size as a prognostic factor in radically operated patients with non-small cell lung cancer [Razmer opukholi kak prognosticheskiy faktor u radikal'no operirovannykh patsiyentov s nemelkokletochnym rakom legkogo] / V. P. Kurchin, V. V. Gapeyenko, T. B. Ipatiy // *Onkologicheskiy zhurnal*. – 2019. – Vol. 13, № 3. – S. 7–16 [In Russian].
10. Prognostic significance of serum fragments of cytokeratin 19 measured by Cyfra 21-1 in cervical cancer / J. M. Bonfrer, K. N. Gaarenstroom, G. G. Kenter [et al.] // *Gynecologic Oncol.* – 1994. – Vol. 55, № 1. – 371–375.
11. Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer / J. L. Pujol, J. Grenier, J. P. Daures [et al.] // *Cancer Research*. – 1993. – Vol. 53, № 1. – P. 61–66.
12. Diagnostic value of CYFRA 21-1 and CEA for predicting lymph node metastasis in operable lung cancer / F. Chen, C. E. Yan, J. Li [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 8, № 6. – P. 9820–9824.
13. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients / J. Kulpa, E. Wojcik, M. Reinfuss, L. Kolodziejewski // *Clinical Chemistry*. – 2002. – Vol. 48, № 11. – P. 1931–1937.
14. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // L. Crino, W. Weder, J. van Meerbeeck // *Annals of oncology*. – 2010. – Vol. 21, suppl. 5. – P. 103–115.
15. Nakamura, H. History, molecular features, and clinical importance of conventional serum biomarkers in lung cancer / H. Nakamura, T. Nishimura // *Surgery Today*. – 2017. – Vol. 47, № 9. – P. 1037–1059.
16. Prognostic and predictive value of CEA and CYFRA 21-1 levels in advanced non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib / M. Jung, S. H. Kim, Y. J. Lee [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2011. – Vol. 2, № 4. – P. 685–693.
17. Cytokeratin 19 fragment predicts the efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation / K. Tanaka, A. Hata, R. Kaji [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. 892–898.
18. Monitoring cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) serum levels for early prediction of recurrence of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in the lung after surgical resection / J. J. Yeh, F. Y. Liu, W. H. Hsu [et al.] // *Lung*. – 2002. – Vol. 180, № 5. – P. 273–279.
19. Inflammation and cancer / N. Singh, D. Baby, J. P. Rajguru [et al.] // *Annals of African Medicine*. – 2019. – Vol. 18, № 3. – P. 121–126.
20. Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer / J. L. Pujol, X. Quantin, W. Jacot [et al.] // *Lung Cancer*. – 2003. – Vol. 39, № 2. – P. 131–138.
21. Murakami, A. Involvement of squamous cell carcinoma antigen in invasion and metastasis of squamous cell carcinoma of uterine cervix / A. Murakami, K. Yoshidomi, N. Sugino // *Semantic scholar*. – 2012. – URL: <https://www.semanticscholar.org/reader/3f6eb411ce8aa326a451ee1d10d52d01d049ca0a> (date of access: 03.05.2025).
22. Optimal combination of seven tumour markers in prediction of advanced stage at first examination of patients with non-small cell lung cancer / S. Ando, H. Kimura, N. Iwai [et al.] // *Anticancer Research*. – 2001. – Vol. 21, № 4B. – P. 3085–3092.
23. Comparative analysis of CEA and SCC serum markers with IAP in human lung cancer / M. Castelli, F. Salvati, A. Cruciani [et al.] // *International Journal of Biological Markers*. – 1989. – Vol. 4, № 1. – P. 45–50.
24. Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer / J. J. Body, J. P. Sculier, N. Raymakers [et al.] // *Cancer*. – 1990. – Vol. 65, № 7. – P. 1552–1556.
25. Serum levels of five tumor markers for lung cancer in patients with chronic renal failure / F. Nomura, A. Koyama, M. Ishijima [et al.] // *Oncology Reports*. – 1998. – Vol. 5, № 2. – P. 389–392.
26. Prognostic value of tumor markers, NSE, CA125 and SCC, in operable NSCLC Patients / D. Yu, K. Du, T. Liu, G. Chen // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 11145–11156.
27. PD-L1 is a Prognostic Biomarker in Resected NSCLC Patients with Moderate/high Smoking History and Elevated Serum SCCA Level / L. Cao, X. Wang, S. Li [et al.] // *Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 8, № 16. – P. 3251–3260.
28. Establishment and validation of a novel survival prediction scoring algorithm for patients with non-small-cell lung cancer spinal metastasis / S. Zang, Q. He, Q. Bao [et al.] // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 24, № 9. – P. 1049–1060.
29. Prognostic impact of cytological fluid tumor markers in non-small cell lung cancer / A. Cho, J. Hur, Y. J. Hong [et al.] // *Tumour Biology*. – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 3205–3213.
30. Validation of a clinical blood-based decision aid to guide immunotherapy treatment in patients with non-small cell lung cancer / M. Muller, R. Hoogendoorn, R. J. G. Moritz [et al.] // *Tumour Biology*. – 2021. – Vol. 43, № 1. – P. 115–127.
31. CEA, CYFRA 21-1, NSE, and ProGRP in the diagnosis of lung cancer: a multivariate approach / C. Gruber, R. Hatz, J. Reinmiedl [et al.] // *Journal of Laboratory Medicine*. – 2008. – Vol. 32, № 5. – P. 361–371.
32. Predictive and prognostic significance of neuron-specific enolase (NSE) in non-small cell lung cancer / M. Tiseo, A. Ardizzoni, M. A. Cafferata [et al.] // *Anticancer Research*. – 2008. – Vol. 28, № 1B. – P. 507–513.
33. Yan, H. J. Neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis / H. J. Yan, Y. Tan, W. Gu // *Journal of the Balkan Union of Oncology*. – 2014. – Vol. 19, № 1. – P. 153–156.
34. Early serum tumor marker dynamics predict progression-free and overall survival in single PD-1/PD-L1 inhibitor treated advanced NSCLC-A retrospective cohort study / D. Lang, A. Horner, E. Brehm [et al.] // *Lung Cancer*. – 2019. – Vol. 134. – P. 59–65.
35. The role of CEA, CYFRA 21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients / M. G. Dal Bello, R. A. Filiberti, A. Alama [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2019. – Vol. 17, № 1. – 74. – doi: 10.1186/s12967-019-1828-0.
36. Beauchemin, N. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAMs) in cancer progression and metastasis / N. Beauchemin, A. Arabzadeh // *Cancer Metastasis Review*. – 2013. – Vol. 32, № 3–4. – P. 643–671.
37. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors / R. Molina, X. Filella, J. M. Auge [et al.] // *Tumour Biology*. – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 209–218.
38. Pathologic stage I non-small cell lung cancer with high levels of preoperative serum carcinoembryonic antigen: clinicopathologic characteristics and prognosis / H. Matsuguma, R. Nakahara, S. Igarashi [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2008. – Vol. 135, № 1. – P. 44–49.
39. Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer: external validation of a prognostic score / F. Blankenburg, R. Hatz, D. Nagel [et al.] // *Tumour Biology*. – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 272–277.

40. *Early serum tumor marker levels after fourteen days of tyrosine kinase inhibitor targeted therapy predicts outcomes in patients with advanced lung adenocarcinoma* / H. J. Chen, C. Y. Tu, K. Y. Huang [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 12. – e0240736. – doi: 10.1371/journal.pone.0240736.

41. *ERK1/2-dependent phosphorylation and nuclear translocation of PKM2 promotes the Warburg effect* / W. Yang, Y. Zheng, Y. Xia [et al.] // Nature Cell Biology. – 2012. – Vol. 14. – P. 1295–1304.

42. *Pyruvate kinase M2 is a phosphotyrosine-binding protein* / H. R. Christofk, M. G. Vander Heiden, N. Wu [et al.] // Nature. – 2008. – Vol. 452. – P. 181–186.

43. *Diagnostic value of fecal tumor M2-pyruvate kinase for CRC screening: a systematic review and meta-analysis* / R. Li, J. Liu, H. Xue, G. Huang // International Journal of Cancer. – 2012. – Vol. 131, № 8. – P. 1837–1845.

44. *Quantitative detection of tumor M2-pyruvate kinase in plasma of patients with lung cancer in comparison to other lung diseases* / J. Sneider, H. Morr, H. G. Velcovsky [et al.] //

Cancer Detection and Prevention. – 2000. – Vol. 24. – P. 531–535.

45. *Tumor type M2-pyruvate-kinase levels in pleural fluid versus plasma in cancer patients; a further tool to define the need for invasive procedures* / S. Elia, R. Massaud, G. Guggino [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2008. – Vol. 33, № 4. – P. 723–727.

46. *Limited clinical significance of dimeric form of Pyruvate Kinase as a diagnostic and prognostic biomarker in non-small cell lung cancer* / A. Rzechonek, A. Kaminska, P. Mamczur [et al.] // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2017. – Vol. 955. – P. 51–57.

47. *Blood-based protein biomarker panel for the detection of colorectal cancer* / K. Y. Fung, B. Tabor, M. J. Buckley [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0120425. – doi: 10.1371/journal.pone.0120425.

48. *Pro-gastrin-releasing peptide in patients with benign and malignant diseases* / R. Molina, J. M. Auge, J. Alicarte [et al.] // Tumour Biology. – 2004. – Vol. 25, № 1–2. – P. 56–61.

Поступила 10.12.2025 г.