

# ТИМИДИНКИНАЗА-1 (ТК-1) КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЙ МАРКЕР: СЫВОРОТОЧНЫЕ УРОВНИ У БОЛЬНЫХ С СОЛИДНЫМИ И СИСТЕМНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ



Н.С.Сергеева<sup>1,2</sup>, Н.К.Парилова<sup>1</sup>, Н.В.Маршуткина<sup>1</sup>, Н.Г.Тюрина<sup>1</sup>, А.Г.Мустафин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

## РЕЗЮМЕ

В обзоре обобщены результаты исследований уровней и/или активности в сыворотке крови метаболического маркера пролиферирующих клеток тимидинкиназы-1 (ТК-1) у больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) и солидными злокачественными новообразованиями (ЗНО).

Сопоставление данных литературы в ряде случаев было затруднено из-за использования авторами принципиально разных методов выявления активности или концентрации ТК-1, даже несмотря на наличие относительно высокой (но не абсолютной) корреляции между этими показателями (не более 0,8).

Многие клинико-лабораторные исследования свидетельствуют о корреляции уровней и/или активности ТК-1 с клиническими стадиями разных видов ЛПЗ и солидных ЗНО и могут служить прогностическим фактором общей и безрецидивной выживаемости больных. При солидных ЗНО показано, что активность ТК-1 адекватно отражает пролиферативный статус опухолей.

При сопоставлении динамики ТК-1 в процессе химиотерапии с ее клинической эффективностью разные авторы получили принципиально различающиеся результаты: в ряде случаев снижение маркера было ассоциировано с эффективностью лечения, а в части публикаций показано, что при клинически значимых эффектах лечения наблюдается повышение маркера после первых курсов химиотерапии.

Вся совокупность полученных к настоящему времени данных свидетельствует об актуальности дальнейших разработок алгоритма использования ТК-1 в онкологической практике.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

тимидинкиназа-1 (ТК-1), лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ), солидные злокачественные новообразования, опухолеассоциированный маркер

## Оформление ссылки для цитирования статьи:

Сергеева Н.С., Парилова Н.К., Маршуткина Н.В., Тюрина Н.Г., Мустафин А.Г. Тимидинкиназа-1 (ТК-1) как потенциальный опухолеассоциированный маркер: сывороточные уровни у больных с солидными и системными злокачественными новообразованиями. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(1): 49-57. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-1-6

## Для корреспонденции

Парилова Наталья Константиновна, младший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: prognoz.06@mail.ru

## Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

## Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

# THE THYMIDINE KINASE-1(TK-1) AS A POTENTIAL TUMOR MARKER: SERUM LEVELS IN SERUM OF PATIENTS WITH SOLID AND SYSTEM MALIGNANCE NEOPLASMS

N.S.Sergeeva<sup>1,2</sup>, N.K.Parilova<sup>1</sup>, N.V.Marshutina<sup>1</sup>, N.G.Tyurina<sup>1</sup>, A.G.Mustafin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 ul. Ostrovityanova, Moscow 117997, Russia

## ABSTRACT

The review summarizes the results of studies of levels and/or activity in the blood serum of a metabolic marker thymidine kinase-1 (TK-1) of proliferating cells in patients with lymphoproliferative diseases (LPD) and malignant neoplasms (NM).

Comparison of the data in the literature in some cases have been difficult due to the fundamentally different methods of detection the activity or concentration of TK-1, used by authors, even despite the presence of relatively high (but not absolute) correlation between these parameters (maximum 0.8).

Many clinical and laboratory studies have shown levels of correlation and/or TK-1 activity with clinical stages and different types of LPD and solid MN and can serve as a prognostic factor for overall and recurrence-free survival of patients. When solid MN shown that the activity of TK-1 accurately reflects the proliferative status of tumor.

A comparison of the dynamics of TC-1 in the process of chemotherapy and its clinical efficacy, different authors have received fundamentally different results: in some cases the marker reduction was associated with treatment efficacy, and in part of publications they show that the clinically relevant effects of the treatment observed increase in the marker after the first chemotherapy.

The entire set of received data demonstrates the relevance of the further development of the algorithm use of TK-1 in oncology practice.

## KEYWORDS:

*thymidine kinase-1 (TK-1), lymphoproliferative disease (LPD), solid malignancies, tumor-associated marker*

### For citation:

Sergeeva N.S., Parilova N.K., Marshutina N.V., Tyurina N.G., Mustafin A.G. The thymidine kinase-1(TK-1) as a potential tumor marker: serum levels in serum of patients with solid and system malignance neoplasms. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(1): 49-57. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-1-6

### For correspondence:

Natalia K. Parilova, junior researcher, Department of Forecast of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Address: 3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia; E-mail: prognoz.06@mail.ru

### Information about funding

No funding of this work has been held.

### Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

Ранее нами были систематизированы данные литературы, касающиеся структуры, функций и регуляции активности тимидинкиназы-1 (ТК-1) в нормальных и опухолевых клетках [1]. При изучении данных литературы по выявлению ТК-1 иммуногистохимическим (ИГХ) методом было установлено, что данный фермент в значимых количествах обнаруживается и экспрессируется в злокачественных клетках [1]. В соответствии с результатами ряда исследований ТК-1 позиционируется как маркер пролиферирующих клеток, степень экспрессии которого в клетках коррелирует с морфологической злокачественностью опухолевой ткани.

Учитывая установленный в ряде работ [2–5] факт, что активность ТК-1 сохраняется на высоком уровне, начиная с поздней  $G_1$  фазы, в течение  $S$ ,  $G_2$  и митоза, исследования индекса пролиферации по ТК-1 целесообразно использовать, наряду с Ki-67 и PCNA, для более полной оценки статуса злокачественных новообразований, а также предраковых и доброкачественных состояний.

С этих позиций, интерес к исследованию в сыворотке крови (СК) ТК-1 как возможного опухолеассоциированного маркера закономерен.

## 1. ТК-1 ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) — группа системных злокачественных новообразований, различных по гистологическому строению, молекулярно-генетическому статусу, особенностям клинического течения, прогнозу и подходам к лечению. Лабораторный мониторинг эффективности лечения при некоторых ЛПЗ может осуществляться с помощью 2 серологических маркеров —  $\beta_2$ -микроглобулина ( $\beta_2$ -МГ) с недостаточной диагностической чувствительностью и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) с крайне низкой специфичностью. Эти показатели для ряда ЛПЗ учитываются даже в международных прогностических индексах. Следовательно, поиск дополнительных серологических маркеров ЛПЗ остается актуальным. В этом аспекте внимание исследователей привлекла ТК-1.

Самые ранние работы в этой области были посвящены изучению активности общей фракции дезокситимидинкиназы (современный термин — тимидинкиназа — ТК) в СК больных гемобластозами — злокачественными новообразованиями (ЗНО) с агрессивным течением, обладающими высокой пролиферативной активностью [6–10]. Если опираться на более поздние сведения о том, что фракция ТК-2 присутствует только в митохондриях и не участвует в процессе деления клетки [11], можно заключить, что в этих исследованиях речь шла именно об активности ТК-1. Уровень ТК-1 определяли радиоиммунным методом, измеряя концентрацию субстрата реакции — меченого аналога тимидина ( $[^{125}I]$ -дезоксифлуоридина), изменение которой было пропорционально единицам активности ТК-1 в пробе [6–11]. Так, в 1983 г. J. S. Gronowitz и соавт. [6] установили, что активность ТК-1 возрастает со стадией (по шкале Ann Arbor) и распространенностью опухолевого процесса при неходжкинских лимфомах (НХЛ), причем высокие уровни ТК-1 при III–IV стадии были ассоциированы с более ко-

роткой общей выживаемостью больных [6]. При наличии клинического эффекта химиотерапии (ХТ) активность ТК-1 в СК после завершения лечения снижалась, а при развитии рецидива — возрастала [6]. В 1991 г. K. Sampi и соавт. [7] исследовали активность ТК-1 у больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). До начала лечения показатели активности фермента были значительно выше нормальных значений; при достижении ремиссии активность ТК-1 снижалась (но все же в большинстве случаев превышала ДУ (дискриминационный уровень)), а при развитии рецидива — вновь возрастала. Авторы утверждали, что чувствительность ТК-1 для ОЛЛ была выше, чем ЛДГ [7]. M. Hallek и соавт. в 1992 г. [8] установили, что при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) уровни ТК-1 до лечения являются предикторами ответа на индукционную химиотерапию. В 1999 г. этой же группой ученых была установлена прогностическая значимость ТК-1 в СК, наряду с лейкоцитозом и лимфаденопатией, в оценке безрецидивной выживаемости у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) стадии A по шкале Binet [9].

В то же время среди статей того времени встречались и «альтернативные» данные. Например, при миелодиспластическом синдроме (МДС) ТК-1 нецелесообразно использовать для прогноза выживаемости, так как ее повышение ассоциировано не с опухолевым процессом, а с нарушением костномозгового гемопоэза, вызванного дефицитом витамина  $B_{12}$  [10].

В 2000 г., наряду с изучением активности ТК-1 в СК, были начаты исследования ее концентрации с использованием разных вариантов иммунохимического анализа в сочетании с дот-иммуноблоттингом, чему способствовала расшифровка структуры активных участков ТК-1 и получение соответствующих моно- и поликлональных анти-ТК-1 антител [12–14]. Проводилось сравнение тест-систем для выявления ТК-1, изучалась корреляция между сывороточной концентрацией и активностью ТК-1 при различных ЗНО и в норме [15–18].

Это привело к активации и клинико-лабораторных исследований. Изучение концентрации ТК-1 при ХЛЛ более совершенными методами показало наличие ассоциации высокого уровня маркера с мутантным статусом *IgVH* гена, а также наличием экспрессии ZAP-70 и CD38 — неблагоприятными прогностическими факторами ХЛЛ, особенно для больных со стадией «С» (по шкале Binet), с выраженным лейкоцитозом и высокими уровнями  $\beta_2$ -МГ [19–21]. W. Xu и соавт. [20] предложили использовать ТК-1 1,75 пмоль/л в качестве оптимального ДУ при ХЛЛ, что обеспечивало чувствительность маркера 63,6% при специфичности (относительно доноров) — 87,8%. C. Magpas и соавт. [22] установили, что при ХЛЛ активность ТК-1 более 15,0 Е/л является предиктором мутационного статуса *IgVH* гена и высокого риска прогрессирования. F. Di Raimondo и соавт. [23] предложили использовать более низкий прогностический уровень ТК-1 для ХЛЛ — 10,0 Е/л: при активности ТК-1 <10,0 Е/л у 83% больных с ХЛЛ был достигнут полный или частичный ответ на терапию флударабином и только у 45% — при исходном значении ТК-1 >10 Е/л. В одном из исследований было установлено, что высокий уровень ТК-1 при ХЛЛ может служить прогностическим

фактором развития синдрома Рихтера — прогрессирующего с переходом в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому [21]. В то же время в другой работе показана лишь связь высоких концентраций ТК-1 с выживаемостью больных при наличии данного синдрома [24]. В исследовании Т.П. Загоскина с соавт. [25] была подтверждена значимость ТК-1 при ХЛЛ для прогноза продолжительности жизни пациентов, а также установлена корреляционная связь уровня маркера со стадией, вариантом течения заболевания (индолентным/агрессивным), клиническим эффектом лечения и такими показателями активности опухолевого процесса, как абсолютное количество лимфоцитов, время удвоения их числа, уровень ЛДГ, лимфаденопатия и тип инфильтрации костного мозга лимфоидными элементами. При оценке эффекта ХТ и иммунотерапии больных ХЛЛ авторы установили неблагоприятный прогностический уровень ТК-1  $\geq 20,0$  Ед/л [26].

А.А. Нагад и соавт. [27] выявили повышение ТК-1 у детей с ОЛЛ до начала лечения, его снижение при наступлении ремиссии и возрастание при рецидиве. Исходные значения ТК-1 были ассоциированы с неблагоприятным прогнозом ОЛЛ. Сходные данные при ОМЛ у детей в процессе индукционной и консолидирующей терапии были получены Т. J. Wang и соавт.: снижение уровня маркера соответствовало степени редукции опухолевой массы и отражало эффективность лечения, а возрастание — отсутствие клинически значимой химиочувствительности [28]. Подобные изменения уровня ТК-1 в мониторинге ОМЛ и ОЛЛ описаны и в ряде других исследований [29–34].

В. López-Martínez и соавт. [35] обнаружили различия в уровнях ТК-1 при разных морфологических типах острого лейкоза у детей. При В-клеточном ОЛЛ активность ТК-1 превосходила ДУ маркера (35,7 Е/л) в среднем в 3 раза, при ОМЛ — в 10 раз, а при Т-клеточном ОЛЛ (Т-ОЛЛ) — более чем в 50 раз. Чувствительность ТК-1 для Т-ОЛЛ и ОМЛ была близка к 90%.

М. Е. Gatt и соавт. [36] выявили различия в уровнях ТК-1 при ЛПЗ разной степени злокачественности и путем регрессионного анализа показали, что ТК-1 является единственным прогностическим маркером трансформации индолентных форм ЛПЗ в агрессивные при пороговом уровне маркера 16,6 Е/л (чувствительность — 95%, специфичность — 76%) [36].

У больных фолликулярной лимфомой (ФЛ,  $n = 170$ ), относящейся к НХЛ, также показано наличие корреляции ТК-1 с клинической стадией заболевания, оценкой по шкале международного прогностического индекса для фолликулярных лимфом (FLIPI), уровнем ЛДГ,  $\beta_2$ -МГ и наличием В-симптомов, но отсутствие связи ТК-1 со степенью злокачественности опухолевого процесса и индексом пролиферации по Ki67. Сох-регрессионный анализ показал, что уровень ТК-1  $\geq 150,0$  Е/л может служить независимым прогностическим фактором общей и безрецидивной выживаемости больных ФЛ [37].

Необходимо отметить, что сопоставление данных, полученных разными авторами, затруднено из-за использования ими принципиально разных методов выявления ТК-1, несмотря на то, что сравнение активности (радиоиммунный анализ) и концентрации ТК-1 (иммуноферментный

метод) в СК больных ОЛЛ и здоровых лиц показало наличие относительно высокой (но не абсолютной) корреляционной связи между этими показателями (коэффициент корреляции Пирсона — 0,806) [30].

## 2. ТК-1 ПРИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ

Прогностическая значимость ТК-1 в мониторинге противоопухолевого лечения была установлена и для некоторых солидных ЗНО, в частности рака молочной железы (РМЖ), рака легкого (РЛ), рака пищевода (РП), рака желудка (РЖ), колоректального рака (КРР), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и др.

В нескольких исследованиях получены данные о наличии высокой активности ТК-1 в СК у больных РМЖ [38–40]. Повышенные уровни фермента были ассоциированы со степенью злокачественности опухолевого процесса, наличием очагов некроза, сосудистой инвазии, также отрицательным гормон-рецепторным статусом опухоли. Активность ТК-1 адекватно отражала пролиферативный статус опухоли на разных этапах лечения и наблюдения и являлась независимым предиктором развития рецидива заболевания [38, 39]. J. Bjöhle и соавт. в рамках рандомизированного исследования TEX (2002–2007 гг.) [41] было проведено исследование активности ТК-1, которое подтвердило прогностические возможности ТК-1: высокий исходный уровень маркера у 198 женщин с локорегионарным неоперабельным или метастатическим РМЖ был предиктором более короткой общей и безрецидивной выживаемости. Необходимо также отметить, что прогностическая значимость СА 15–3 в данном протоколе не была подтверждена [41]. М. Volayirli и соавт. [40], напротив, выявили корреляцию между активностью ТК-1 и уровнем СА 15–3 у больных РМЖ до и на этапах 6 курсов ХТ, а также между динамикой этих маркеров и эффективностью лечения.

Показана высокая чувствительность ТК-1 для оценки полноты хирургического лечения и эффективности ХТ при РМЖ и в диагностике рецидивов. По данным Q. He и соавт. [18], наличие высокой концентрации ТК-1 в СК на старте лечения ассоциировано с 6–7-кратным повышением риска быстрого развития отдаленных или локорегионарных метастазов. F. Chen и соавт. [42] при мониторинге пациентов с местно-распространенным РМЖ (медиана наблюдения 44 мес) установили, что при уровне ТК-1  $> 2,0$  пмоль/л через 6 мес после хирургического лечения степень риска развития метастазов возрастала в 11–12 раз в сравнении с группой пациентов с уровнем ТК-1  $< 2,0$  пмоль/л. Авторы предложили использовать этот уровень для дискриминации больных с местно-распространенным РМЖ на подгруппы с различным прогнозом и учитывать его при индивидуализации тактики лечения [42]. Z. H. Huang и соавт. [43] подтвердили, что высокая концентрация ТК-1 после комбинированного лечения больных с местно-распространенным РМЖ является предиктором короткой безрецидивной выживаемости.

В. Nisman и соавт. [39] оценили активность ТК-1 при РМЖ, доброкачественных заболеваниях молочной железы (МЖ) и у здоровых женщин, используя два метода ее определения: иммуноферментный анализ (ИФА) (DiviTum,

Biovica) и хемилюминесцентный иммуноанализ (ХЛИА) (Liason, Diasorin). Авторами получено уравнение для подсчета результатов ( $y = 3,93 + 0,03x$ ) и коэффициент корреляции ( $r = 0,85$ ). Оказалось, что при РМЖ корреляция была выражена сильнее ( $r = 0,9$ ), чем при доброкачественных процессах МЖ ( $r = 0,810$ ) и у здоровых женщин ( $r = 0,64$ ) [39]. Различия в коэффициентах корреляции для ТК-1, измеренной двумя методами, в группах с разными морфологическими процессами в МЖ «наводят на мысль», что эти методы выявляют разные фракции ТК-1, значимость которых при разных патологических процессах различается. Для одного из методов (DiviTurn) была описана возможность разделения пациентов с доброкачественными процессами в МЖ по уровню ТК-1 на подгруппы с «пролиферативным» и «непролиферативным» статусом [39].

B. Nisman и соавт. [44] также установили, что активность ТК-1 повышена в СК у здоровых женщин, носителей *BRCA1/2* мутаций. При динамическом наблюдении у 4 из 80 женщин с мутантными генами *BRCA1* или *BRCA2*, имевших при этом исходно более высокие уровни ТК-1 и EGFR в СК по сравнению с остальными, в течение 45 мес наблюдения развился РМЖ. Все эти опухоли оказались ER- и ProR- и имели высокую экспрессию EGFR на опухолевых клетках. Известно, что наличие мутаций в генах *BRCA1/2* ассоциировано с повышением пролиферативной активности эпителия МЖ опосредованно через активацию EGFR-сигнального пути. Это, вероятно, и является причиной возрастания сывороточного уровня ТК-1 при отсутствии опухоли в ткани железы и открывает перспективы использования этого маркера для мониторинга группы повышенного риска *BRCA*-ассоциированного РМЖ [44].

M. M. Alegre и соавт. [45] продемонстрирована высокая чувствительность (75%) и специфичность (83,3%) ТК-1 (ДУ — 4,9 нмоль/л) для выявления РЛ на ранних стадиях, в том числе и для рентген-негативных опухолей. H. X. Li и соавт. [46] обнаружили, что концентрация ТК-1 у больных немелкоклеточным РЛ (НМРЛ) без метастазов (N0) коррелирует с размерами первичного опухолевого очага, не зависит от гистологического подтипа опухоли и снижается через 1 мес после хирургического лечения. При НМРЛ с метастазами (N+) уровень маркера не зависел от стадии и практически не изменялся после удаления опухоли [46]. Z. Li и соавт. [47], напротив, выявили, что при плоскоклеточном РЛ уровни ТК-1 были значительно выше, чем при аденокарциноме, коррелируя со стадией, размером и степенью дифференцировки НМРЛ. У больных I–II стадии НМРЛ при исходной концентрации маркера  $>2,0$  пмоль/л частота рецидивов была выше, чем при значении  $<1,0$  пмоль/л. Кроме того, авторы отметили транзиторное повышение ТК-1 в ранние (до 3 нед) послеоперационные сроки, в случаях большой продолжительности хирургического вмешательства и послеоперационных осложнений (анемии или воспалительного процесса) [47].

T. Korkmaz и соавт. [48] выявили выраженную корреляцию сывороточной активности ТК-1 с величиной поглощения опухолью флюорорезоксиглюкозы, определяемой при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у больных метастатическим НМРЛ. На основании этой работы уровень ТК-1  $>156,0$  ДЕ/л был предложен в качестве предиктора

плохого прогноза (выживаемости) больных [48]. B. Nisman и соавт. [49] также исследовали возможности использования активности ТК-1 при мониторинге и прогнозе эффективности ХТ у больных РЛ. Уровень ТК-1 на старте лечения при НМРЛ, по данным этих авторов, коррелировал с общим состоянием больного и стадией заболевания. При мелкоклеточном раке легкого (МРЛ) была обнаружена связь только со стадией процесса и потерей веса больным. Активность ТК-1  $>100,0$  ДЕ/л у больных НМРЛ до лечения и возрастание ее уровня после 2 курсов ХТ менее чем вдвое относительно исходного значения являлись неблагоприятными прогностическими факторами течения опухолевого процесса — неэффективности ХТ первой линии и короткой общей и безрецидивной выживаемости больных. Авторы, кроме того, установили, что цитостатики, входящие в стандартные протоколы ХТ (препараты платины, Гемцитабин, Пеметрексед, Винорельбин, Этопозид, 5-фторурацил), являются потенциальными модуляторами запасного пути синтеза dTMP, обеспечивая экспрессию ТК-1 как в клетках, так и в СК [49, 50]. Таким образом, было выявлено необычное «поведение» потенциального уровня опухолевого маркера — ТК-1 в мониторинге ХТ, что, безусловно, требует подтверждения и дальнейшего изучения.

Несколько исследований было посвящено изучению концентрации ТК-1 при плоскоклеточном РЛ [47, 51]. Уровень маркера у больных РЛ превышал значения, выявленные у здоровых доноров, коррелировал со стадией ЗНО, размерами первичного опухолевого очага, наличием метастазов в лимфатические узлы, степенью дифференцировки и выраженностью экспрессии ТК-1 в клетках опухоли [47, 51]. Пациенты с уровнем ТК-1 выше 3,38 пмоль/л имели худшие показатели общей и безрецидивной выживаемости [51].

У больных РЖ обнаружена корреляция между концентрацией и активностью ТК-1 [16, 17]. Кроме того, установлено, что у больных РЖ без метастатического поражения (N0) концентрация ТК-1 через 1 мес после операции снижается более чем на 50% от исходной и возрастает при развитии отдаленных метастазов (M+) [17]. В то же время активность ТК-1 снижалась после операции у всех этих же больных более чем на 80% от исходного уровня и не зависела от наличия метастазов [17]. То есть, концентрация и активность ТК-1 в мониторинге «вели себя» по-разному у одних и тех же больных РЖ. Y. Liu и соавт. [52] исследовали изменение концентрации ТК-1 при местно-распространенном РЖ в процессе ХТ и установили корреляцию исходного уровня маркера со стадией, оценкой по шкале ECOG и уровнем раково-эмбрионального антигена (РЭА). Средние уровни ТК-1 после 1, 2 и 4-го курсов ХТ несколько снижались в сравнении с исходными в группе больных, ответивших на лечение, в то время как у больных с прогрессированием уровень ТК-1 возрастал, что позволило авторам предложить использовать динамику ТК-1, оцененную после 2-го курса ХТ, для прогноза ее эффективности [52].

Описаны и результаты изучения активности ТК-1 при КРР: у больных до лечения она превышала ДУ (44,36 ДЕ/л) у 68,3% пациентов при специфичности 100% относительно доноров и значении AUC (area under curve) — 0,819 [40]. После 6 курсов адъювантной ХТ активность ТК-1 снижалась. Авторы выявили положительную корреляцию актив-

ности ТК-1 и уровней СА 19–9 у больных КРП до и после лечения [40].

При ГЦК концентрация ТК-1 (ДУ 1,92 пмоль/л) до лечения была повышена, однако ROC-анализ показал лучшие значения AUC для  $\alpha$ -фетопротеина (0,832), чем для ТК-1 (0,773) [53].

При раке почки активность ТК-1 в СК оказалась повышенной в большем проценте случаев, чем концентрация, причем она не коррелировала с экспрессией ТК-1 в образцах ткани опухоли, но зависела от стадии, степени дифференцировки и размера опухоли [54]. В то же время В. Nisman и соавт. подтвердили корреляцию уровней ТК-1 со стадией злокачественного процесса в почке, исключая случаи наличия зоны некроза в опухоли, когда в СК выявлялась низкая активность ТК-1 [55]. Повышенные уровни фермента у больных до лечения, кроме того, были ассоциированы с низкой вероятностью 5-летней безрецидивной выживаемости. По мнению авторов, измерение ТК-1 и метаболического опухолеассоциированного маркера Tu M2-PK у больных раком почки позволит выявлять пациентов с неблагоприятным прогнозом для персонализации лечения [55].

При раке мочевого пузыря также наблюдалась корреляция концентрации ТК-1 со стадией, степенью инвазии и наличием метастазов, но не со степенью дифференцировки опухоли. После хирургического лечения уровень ТК-1 снижался, достигая через 1 мес нормальных значений в ремиссии [56].

В. J.Wu и соавт. [57] установили, что при меланоме концентрация ТК-1 была ниже при региональных кожных метастазах, чем при отдаленных; связи уровней ТК-1 с другими характеристиками опухолевого процесса, а также с ответом на ХТ и выживаемостью установлено не было. В то же время пациенты, ранее получавшие интерферонотерапию, имели в среднем более низкие уровни ТК-1 по сравнению с пациентами, не получавшими препараты интерферона [57].

Оценка целесообразности использования ТК-1 в рутинной клинической практике была осуществлена при ретроспективном анализе мониторинга 1247 пациентов с РЛ, пищевода, щитовидной железы и желудка [58]. Были установлены корреляции с клиническими стадиями для всех этих ЗНО. После лечения (только хирургического или в сочетании с эффективной ХТ) уровень ТК-1 снижался; возрастание ТК-1 было характерно для прогрессирования заболевания, в том числе при неэффективной ХТ [58].

Сходное по целям исследование было выполнено Х.Н.Ху с соавт. [59]. ROC-анализ показал хорошие значения AUC для дискриминации ТК-позитивных больных с предопухолевыми заболеваниями и ТК-негативных доноров (0,978), а также ТК-позитивных больных со ЗНО и ТК-1-негативных здоровых лиц (0,941). На основании полученных данных авторы заключили, что ТК-1 имеет перспективы для онкологического скрининга. При мониторинге больных ЗНО в динамике специфического лечения (ХТ, лучевой терапии) уровень ТК-1 повышался (наиболее значительно — при плоскоклеточных формах рака) в течение первого месяца, а затем снижался до значений, не превышающих исходные. При рецидивах ЗНО значения ТК-1 на 50–60% превосходили исходные, что, по мнению авторов, свидетельствует о перспективах применения ТК-1 и для ранней диагностики рецидивов [59].

Высокая степень корреляции между активностью и концентрацией ТК-1, выявленная в нескольких исследованиях, при некоторых солидных ЗНО и ЛПЗ и ее отсутствие, показанное в других работах, послужили основанием для проведения ряда исследований, пытающихся объяснить причины различий в показателях активности и концентрации ТК-1 при ЗНО.

К.К. Jagarlamudi и соавт. [60] сравнили активность и концентрацию ТК-1 в СК больных миелодиспластическим синдромом (МДС), РМЖ и раком предстательной железы (РПЖ), с одной стороны, условно здоровых доноров — с другой, параллельно исследуя молекулярную структуру фермента. И активность, и концентрация маркера у больных ЗНО оказались выше, чем у здоровых лиц. Между данными показателями ТК-1 как в норме, так и при солидных ЗНО наблюдалась лишь умеренная корреляция (коэффициент корреляции Спирмена 0,41–0,49). При МДС связь между этими показателями была выражена несколько сильнее (0,63). Кроме того, было установлено, что в СК больных РМЖ и РПЖ присутствовали в основном неактивные низкомолекулярные формы ТК-1, а при МДС — высокомолекулярные активные формы фермента. Таким образом, в СК больных гемобластозами, солидными ЗНО и у здоровых лиц соотношение структурных форм ТК-1, имеющих разную молекулярную массу и обладающих разной ферментативной активностью, оказалось различным [60]. Авторы полагают, что при солидных ЗНО правильнее будет анализировать концентрацию ТК-1, а при гемобластозах, в том числе при ЛПЗ, — ее активность [60]. Результаты, описанные выше, в определенной мере объясняют и данные, полученные Q.Не и соавт. в 2005 г. [61]. Авторы оценили концентрацию ТК-1 методом электрохемилюминесценции, а активность — радиоиммунным методом при солидных ЗНО (РМЖ, РЖ, РЛ, ГЦК, КРП и ЗНО головного мозга), а также при ЛПЗ, доброкачественных опухолях и неопухолевых заболеваниях и у здоровых добровольцев. Оба показателя ТК-1 у больных ЗНО до лечения были выше, чем у доноров и пациентов с доброкачественными опухолями и неопухолевыми заболеваниями. Значимая корреляция между концентрацией и активностью ТК-1 была выявлена у здоровых лиц, при доброкачественных опухолях, лейкозах, РЖ и РМЖ. Чувствительность показателя «концентрация ТК-1» для большинства ЗНО составила 90–95%, в то время как «активность ТК-1» — всего 75%. Интересным является тот факт, что при разбавлении СК больных сывороткой здоровых лиц значения концентрации и активности ТК-1 оказались ниже ожидаемых. Таким образом, было обнаружено, что в СК здоровых присутствуют компоненты, в самом общем смысле «инактивирующие» ТК-1. Авторы полагают, что концентрация ТК-1 является для солидных ЗНО лучшим маркером, чем активность ТК-1 [61].

Недавно в Китае было завершено несколько крупных исследований, посвященных изучению возможностей ТК-1 для скрининга населения с целью раннего выявления онкологических и предопухолевых заболеваний.

В масштабном скрининговом исследовании (n = 12641) было показано, что концентрация ТК-1 в СК может служить предиктором риска развития неопластических процессов уже на ранней стадии [32]. В рамках другого скрининго-

вого исследования в Китае, в котором приняли участие 11 880 человек, параллельно с оценкой концентрации ТК-1 осуществляли медицинское обследование всех его участников. В группе из 54 ТК-1-позитивных лиц 83% имели заболевания, связанные с повышенным риском развития ЗНО, в то время как среди ТК-1-негативных — таких было лишь 18% [62]. Однако следует отметить, что вероятность реализации этих рисков представлена не была.

Другое скрининговое исследование с участием 8135 здоровых лиц также показало прогностическую значимость определения концентрации ТК-1 для выявления повышенного риска наличия предопухолевых заболеваний и ЗНО, в том числе на ранней стадии [63]. Среди 78 ТК-1-позитивных лиц (концентрация ТК-1 > 2,0 пмоль/л) был выявлен один случай РЖ, а у 70 (89,2%) — заболевания, связанные с повышенным риском развития ЗНО, включая умеренную и тяжелую гиперплазию молочной или предстательной железы. Среди лиц с нормальным уровнем ТК-1 не было выявлено ни одного случая ЗНО, а процент заболеваний, ассоциированных с повышенным риском развития ЗНО, оказался в 2 раза ниже — 41,2%. Через 13 мес наблюдения в группе ТК-1-позитивных лиц был выявлен случай развития гепатоцеллюлярного рака [63]. Сходные (по значимости) данные были получены в скрининговом исследовании, включившем 26 055 человек [64].

Данные, полученные в 4 независимых исследованиях, проведенных в Китае с 2005 по 2011 гг., далее были объединены в один протокол, включивший 35 365 участников. Была доказана значимость ТК-1 (концентрации в СК) как

маркера риска наличия предраковых заболеваний и развития ЗНО: при ДУ 2,0 пмоль/л чувствительность и специфичность составили 78% и 99% соответственно, а значение AUC — 0,96 [65].

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что ТК-1 является перспективным опухолеассоциированным маркером как для ЛПЗ, так и для солидных ЗНО. При этом возможности его заключаются, вероятно, не только в выявлении группы риска, уточняющей диагностике и прогнозе течения опухолевого процесса. Показана целесообразность использования маркера для оценки эффективности лечения, хотя и в этом аспекте остается ряд нерешенных вопросов, в частности, является ли ограничением ТК-1-мониторинга влияние некоторых химиопрепаратов на метаболизм данного фермента. Повышенный уровень ТК-1 после завершения лечения, вероятно, можно рассматривать как неблагоприятный прогностический фактор развития рецидива ЗНО.

Несмотря на такое большое количество исследований ТК-1, сегодня этот маркер не внесен ни в одну диагностическую линию и в клинической практике практически не используется. Это связано как с отсутствием до недавнего времени стандартизированных тест-систем для его выявления в СК и надежных ДУ, так и с принципиально различающимися результатами, полученными с помощью разных тест-систем, при определении концентрации и активности фермента. Тем не менее, вся совокупность полученных к настоящему времени данных свидетельствует об актуальности дальнейших разработок алгоритма использования ТК-1 в онкологической практике

#### Список литературы/References

1. Сергеева Н. С., Парилова Н. К., Маршутина Н. В., Мейснер И. С. Тимидинкиназа-I (TK-1) как потенциальный опухолеассоциированный маркер: структура, функции, активность в нормальных и опухолевых тканях. Успехи молекулярной онкологии. 2017. (принят к печати)/Sergeeva NS, Parilova NK, Marshutina NV, Meisner IS. Timidinkinaza-I (TK-1) kak potentsial'nyi opukholeassotsirovannyi marker: struktura, funktsii, aktivnost' v normal'nykh i opukholevykh tkanyakh. *Advances in Molecular Oncology*. 2017. In Print. (In Russian).
2. Sherley JL, Kelly TJ. Regulation of human thymidine kinase during the cell cycle. *J Biol Chem*. 1988 Jun 15; 263 (17): 8350–8358. Available at: <http://www.jbc.org/content/263/17/8350.long>
3. Gasparri F, Wang N, Skog S, Galvani A, Eriksson S. Thymidine kinase 1 expression defines as activated G1 state of cell cycle as revealed with site-specific antibodies and ArrayScanTM assays. *Eur J Cell Biol*. 2009 Dec; 88 (12): 779–85. DOI: 10.1016/j.ejcb.2009.06.005
4. Coppock DL, Pardee AB. Control of thymidine kinase mRNA during the cell cycle. *Mol Cell Biol*. 1987; 7 (8): 2925–2932. DOI: 10.1128/MCB.7.8.2925
5. Gross MK, Kainz MS, Merrill GF. The chicken thymidine kinase gene is transcriptionally repressed during terminal differentiation: the associated decline in TK mRNA cannot account fully for the disappearance of TK enzyme activity. *Dev Biol*. 1987; 122 (2): 439–451. DOI: 10.1016/0012-1606(87)90308-3
6. Gronowitz JS, Hagberg H, Källander CF, Simonsson B. The use of serum deoxythymidine kinase as a prognostic marker, and in the monitoring of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 1983 Apr; 47 (4): 487–495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2011337/>
7. Sampi K, Takagi T, Sakai C, Kuraishi Y, Ishige K. Clinical application of thymidine kinase activity in patients with acute non-lymphocytic leukemia. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1991 Jan; 18 (1): 69–73.
8. Hallek M, Wanders L, Strohmeyer S, Emmerich B. Thymidine kinase: a tumor marker with prognostic value for non-Hodgkin's lymphoma and a broad range of potential clinical applications. *Ann Hematol*. 1992 Jul; 65 (1): 1–5.
9. Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, Knauf W, Dietzfelbinger H, Adorf D, et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonmolding chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Mar 1; 93 (5): 1732–1737. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/93/5/1732.long?sso-checked=true>
10. Aul C, Gattermann N, Germing U, Winkelmann M, Heyll A, Runde V, et al. Serum deoxythymidine kinase in myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 1994 Jan 15; 73 (2): 322–327.
11. Welin M, Kosinska U, Mikkelsen N-E, Carnrot C, Zhu C, Wang L, et al. Structures of thymidine kinase 1 of human and mycoplasma origin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 102: 17970–17975. DOI: 10.1073/pnas.0406332102
12. Zhou J, He E, Skog S. The proliferation marker thymidine kinase 1 in clinical use. *Mol Clin Oncol*. 2013 Jan; 1 (1): 18–28. DOI: 10.3892/mco.2012.19
13. Wu C, Yang R, Zhou J, Bao S, Zou L, Zhang P, et al. Production and characterisation of a novel chicken IgY antibody raised against C-terminal peptide from human thymidine kinase 1. *J Immunol Methods*. 2003 Jun 1; 277 (1–2): 157–169. DOI: 10.1016/S0022-1759(03)00062-0
14. Kuroiwa N, Nakayama M, Fukuda T, Fukui H, Ohwada H, Hiwasa T, et al. Specific recognition of cytosolic thymidine kinase in the human lung tumor by monoclonal antibodies raised against recombinant human thymidine kinase. *J Immunol Methods*. 2001 Jul 1; 253 (1–2): 1–1. DOI: 10.1016/S0022-1759(01)00368-4
15. Ohrvik A, Lindh M, Einarsson R, Grassi J, Eriksson S. Sensitive nonradiometric method for determining thymidine kinase 1 activity. *Clin Chem*. 2004 Sep; 50 (9): 1597–1606. DOI: 10.1373/clinchem.2003.030379
16. Zhang F, Li H, Pendleton AR, Robison JG, Monson KO, Murray BK, et al. Thymidine kinase 1 immunoassay: a potential marker for breast cancer. *Cancer Detect Prev*. 2001; 25 (1): 8–15.
17. Zou L, Zhang PG, Zou S, Li Y, He Q. The half-life of thymidine kinase 1 in serum

- measured by ECL dot blot: a potential marker for monitoring the response to surgery of patients with gastric cancer. *Int J Biol Markers*. 2002 Apr-Jun; 17 (2): 135–140.
18. He Q, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Hu GZ, Rutqvist LE, et al. Thymidine kinase 1 in serum predicts increased risk of distant or loco-regional recurrence following surgery in patients with early breast cancer. *Anticancer Res*. 2006 Nov-Dec; 26 (6C): 4753–4759. Available at: <http://ar.iiarjournals.org/content/26/6C/4753.long>
19. Xu W, Shen QD, Yu H, Qiao C, Wu YJ, Liu Q, et al. Lipoprotein lipase and serum thymidine kinase level in chronic lymphocytic leukemia and their correlations with other prognostic factors. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2009 Jan; 30 (1): 8–12.
20. Xu W, Cao X, Miao KR, Qiao C, Wu YJ, Liu Q, et al. Serum thymidine kinase 1 concentration in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia and its correlation with other prognostic factors. *Int J Hematol*. 2009 Sep; 90 (2): 205–11. DOI: 10.1007/s12185-009-0380-8
21. Konoplev SN, Fritsche HA, O'Brien S, Wierda WG, Keating MJ, Gornet TG, et al. High serum thymidine kinase 1 level predicts poorer survival in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol*. 2010 Sep; 134 (3): 472–477. DOI: 10.1309/AJCPHMYT93HUIZKW
22. Magnac C, Porcher R, Davi F, Nataf J, Payelle-Brogard B, Tang RP, et al. Predictive value of serum thymidine kinase level for Ig-V mutational status in B-CLL. *Leukemia*. 2003 Jan; 17 (1): 133–137. DOI: 10.1038/sj.leu.2402780
23. Di Raimondo F, Giustolisi R, Lerner S, Cacciola E, O'Brien S, Kantarjian H, et al. Retrospective study of the prognostic role of serum thymidine kinase level in CLL patients with active disease treated with fludarabine. *Annals of Oncology*. 2001; 12 (5): 621–625.
24. Fan L, Wang L, Zhang R, Fang C, Zhu DX, Wang YH, et al. Richter transformation in 16 of 149 Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012 Sep; 53 (9): 1749–1756. DOI: 10.3109/10428194.2012.664845
25. Загоскина Т.П., Зотина Е.Н., Крюкова М.Г., Куликова М.М., Шардаков В.И. Содержание тимидинкиназы в сыворотке крови у больных хроническим лимфолейкозом. *Практическая медицина*. 2012; 5 (60): 138–142. /Zagoskina TP, Zotina EN, Kryukova MG, Kulikova MM, Shardakov VI. Serum thymidine kinase content in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Practical Medicine*. 2012; 5 (60): 138–142. (In Russian).
26. Загоскина Т.П., Зотина Е.Н., Крюкова М.Г., Шардаков В.И., Гришина И.В. Значение сывороточной тимидинкиназы в прогрессировании ответа на терапию у больных хроническим лимфолейкозом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2013; 33 (1): 10–14. /Zagoskina TP, Zotina EN, Kryukova MG, Shardakov VI, Grishina IV. Significance of serum thymidine kinase in prediction of the response to therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2013; 33 (1): 10–14. (In Russian).
27. Hagag AA, Saad MA, Mohamed SA. Clinical significance of thymidine kinase in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia. *South Asian J Cancer*. 2015 Apr-Jun; 4 (2): 72–74. DOI: 10.4103/2278-330X.155675
28. Wang TJ, Sun AN, Wu DP, Li WY, Liang JY. Analysis of correlation between serum thymidine kinase 1 and acute myeloid leukemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013 Oct; 21 (5): 1095–1098. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.05.002
29. O'Neill KL, Zhang F, Li H, Fuja DG, Murray BK. Thymidine kinase 1 — A prognostic and diagnostic indicator in ALL and AML patients. *Leukemia*. 2007; 21: 560–563. DOI: 10.1038/sj.leu.2404536
30. Zhang F, Shao X, Li H, Robison JG, Murray BK, O'Neill KL. A monoclonal antibody specific for human thymidine kinase 1. *Hybridoma*. 2001; 20 (1): 25–34. DOI: 10.1089/027245701300060382
31. Pan ZL, Ji XY, Shi YM, Zhou J, He E, Skog S. Serum thymidine kinase 1 concentration as a prognostic factor of chemotherapy-treated non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010 Aug; 136 (8): 1193–1199. DOI: 10.1007/s00432-010-0769-z
32. He E, Xu XH, Guan H, Chen Y, Chen ZH, Pan ZL, et al. Thymidine kinase 1 is a potential marker for prognosis and monitoring the response to treatment of patients with breast, lung, and esophageal cancer and non-Hodgkin's lymphoma. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2010 Jun; 29 (4–6): 352–358. DOI: 10.1080/15257771003738535
33. Горяинова Н.В., Третьяк Н.М., Миронова О.В. Взаимосвязь между уровнем тимидинкиназы в сыворотке крови больных на острую миелобластную лейкемию и рецидивом заболевания. *Украинский онкологический журнал*. 2006; 4 (14): 427. /Goryainova NV, Tretyak NM, Mironova OV. Vzaimosvyaz' mezhdu urovнем timidinkinazy v syvorotke krovi bol'nykh na ostruyu mieloblastnuyu leukemiyu i retsidivom zabolevaniya. *Ukrainskii onkologicheskii zhurnal*. 2006; 4 (14): 427. (In Russian).
34. Мазур А.Г., Миронова А.В., Ткаченко М.Н., Горяинова Н.В. Сравнительное исследование опухолевых маркеров тимидинкиназы и  $\beta$ 2-микроглобулина у больных острой миелобластной лейкемией как прогностических факторов. *Украинский радиологический журнал*. 2012; 3 (20): 314–318. /Mazur AG, Mironova AV, Tkachenko MN, Goryainova NV. Sravnitel'noe issledovanie opukholevykh markerov timidinkinazy i  $\beta$ 2-mikroglobulina u bol'nykh ostroi mieloblastnoi leukemiei kak prognosticheskikh faktorov. *Ukrainskii radiologicheskii zhurnal*. 2012; 3 (20): 314–318. (In Russian).
35. López-Martínez B, Ordoñez AV, García MS, Klünder MK, Parra-Ortega I, Acosta ED, et al. Thymidine Kinase: A Biomarker for Recently Diagnosed Acute Leukemia in Pediatric Patients According to the Cell Line Involved. *Arch Med Res*. 2015 Nov 30. DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.11.005
36. Gatt ME, Goldschmidt N, Kalichman I, Friedman M, Arronson AC, Barak V. Thymidine kinase levels correlate with prognosis in aggressive lymphoma and can discriminate patients with a clinical suspicion of indolent to aggressive transformation. *Anticancer Res*. 2015 May; 35 (5): 3019–3026.
37. Procházka V, Faber E, Raida L, Langová K, Indrák K, Papajik T. High baseline serum thymidine kinase 1 level predicts unfavorable outcome in patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jul; 53 (7): 1306–1310. DOI: 10.3109/10428194.2011.654339
38. Nisman B, Allweis T, Kadouri L, Maly B, Gronowitz S, Hamburger T, et al. Serum thymidine kinase 1 activity in breast cancer. *Cancer Biomark*. 2010; 7 (2): 65–72. DOI: 10.3233/CBM-2010-0148
39. Nisman B, Allweis T, Kadouri L, Mali B, Hamburger T, Baras M, et al. Comparison of diagnostic and prognostic performance of two assays measuring thymidine kinase 1 activity in serum of breast cancer patients. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Feb; 51 (2): 439–447. DOI: 10.1515/cclm-2012-0162
40. Bolayirli M, Papila C, Korkmaz GG, Papila B, Aydoğan F, Karataş A, et al. Serum thymidine kinase 1 activity in solid tumor (breast and colorectal cancer) patients treated with adjuvant chemotherapy. *J Clin Lab Anal*. 2013 May; 27 (3): 220–226. DOI: 10.1002/jcla.21587
41. Bjöhle J, Bergqvist J, Gronowitz JS, Johansson H, Carlsson L, Einbeigi Z, et al. Serum thymidine kinase activity compared with CA 15-3 in locally advanced and metastatic breast cancer within a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jun; 139 (3): 751–758. DOI: 10.1007/s10549-013-2579-x
42. Chen F, Tang L, Xia T, He E, Hu G, Li Y, et al. Serum thymidine kinase 1 levels predict cancer-free survival following neoadjuvant, surgical and adjuvant treatment of patients with locally advanced breast cancer. *Mol Clin Oncol*. 2013 Sep; 1 (5): 894–902. DOI: 10.1515/cclm-2012-0162
43. Huang ZH, Tian XS, Li R, Wang XM, Wen W, Guan H, et al. Elevated thymidine kinase 1 in serum following neoadjuvant chemotherapy predicts poor outcome for patients with locally advanced breast cancer. *Exp Ther Med*. 2012 Feb; 3 (2): 331–335. DOI: 10.3892/etm.2011.395
44. Nisman B, Kadouri L, Allweis T, Maly B, Hamburger T, Gronowitz S, et al. Increased proliferative background in healthy women with BRCA1/2 haploinsufficiency is associated with high risk for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Nov; 22 (11): 2110–2115. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0193
45. Alegre MM, Weyant MJ, Bennett DT, Yu JA, Ramsden MK, Elnaggar A, et al. Serum detection of thymidine kinase 1 as a means of early detection of lung cancer. *Anticancer Res*. 2014 May; 34 (5): 2145–2151. Available at: <http://ar.iiarjournals.org/content/34/5/2145.long>
46. Li HX, Lei DS, Wang XQ, Skog S, He Q. Serum thymidine kinase 1 is a prognostic and monitoring factor in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*. 2005 Jan; 13 (1): 145–149. DOI: 10.3892/or.13.1.145
47. Li Z, Wang Y, He J, Ma J, Zhao L, Chen H, et al. Serological thymidine kinase 1 is a prognostic factor in oesophageal, cardiac and lung carcinomas. *Eur J Cancer Prev*.



- 2010 Jul; 19 (4): 313–318. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32833ad320
48. Korkmaz T, Seber S, Okutur K, Basaran G, Yumuk F, Dane F, et al. Serum thymidine kinase 1 levels correlates with FDG uptake and prognosis in patients with non small cell lung cancer. *Biomarkers*. 2013 Feb; 18 (1): 88–94. DOI: 10.3109/1354750X.2012.738250
49. Nisman B, Nechushtan H, Biran H, Gantz-Sorotsky H, Peled N, Gronowitz S, et al. Serum thymidine kinase 1 activity in the prognosis and monitoring of chemotherapy in lung cancer patients: a brief report. *J Thorac Oncol*. 2014 Oct; 9 (10): 1568–1572. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000276.
50. Topolcan O, Holubec L Jr, Finek J, Stieber P, Holdenrieder S, Lamerz R, et al. Changes of thymidine kinase (TK) during adjuvant and palliative chemotherapy. *Anticancer Res*. 2005 May-Jun; 25 (3A): 1831–1833. Available at: <http://ar.iiarjournals.org/content/25/3A/1831.long>
51. Ji Y, Wu XB, Chen JY, Hu B, Zhu QK, Zhu XF, et al. Serum thymidine kinase 1 levels correlate with clinical characteristics of esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Aug 15; 8 (8): 12850–7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4612885/>
52. Liu Y, Ling Y, Qi Q, Tang Y, Xu J, Tong Z, et al. Changes in serum thymidine kinase 1 levels during chemotherapy correlate with objective response in patients with advanced gastric cancer. *Exp Ther Med*. 2011 Nov; 2 (6): 1177–1181. DOI: 10.3892/etm.2011.338
53. Zhang SY, Lin BD, Li BR. Evaluation of the diagnostic value of alpha-L-fucosidase, alpha-fetoprotein and thymidine kinase 1 with ROC and logistic regression for hepatocellular carcinoma. *FEBS Open Bio*. 2015 Mar 26; 5: 240–244. DOI: 10.1016/j.fob.2015.03.010
54. Luo P, He E, Eriksson S, Zhou J, Hu G, Zhang J, et al. Thymidine kinase activity in serum of renal cell carcinoma patients is a useful prognostic marker. *Eur J Cancer Prev*. 2009 Jun; 18 (3): 220–224. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e328329d817
55. Nisman B, Yutkin V, Nechushtan H, Gofrit ON, Peretz T, Gronowitz S, et al. Circulating tumor M2 pyruvate kinase and thymidine kinase 1 are potential predictors for disease recurrence in renal cell carcinoma after nephrectomy. *Urology*. 2010 Aug; 76 (2): 513.e1–6. DOI: 10.1016/j.urology.2010.04.034
56. Zhang J, Jia Q, Zou S, Zhang P, Zhang X, Skog S, et al. Thymidine kinase 1: a proliferation marker for determining prognosis and monitoring the surgical outcome of primary bladder carcinoma patients. *Oncol Rep*. 2006 Feb; 15 (2): 455–461. DOI: 10.3892/or.15.2.455
57. Wu BJ, Li WP, Qian C, Ding W, Zhou ZW, Jiang H. Increased serum level of thymidine kinase 1 correlates with metastatic site in patients with malignant melanoma. *Tumour Biol*. 2013 Apr; 34 (2): 643–648. DOI: 10.1007/s13277–012–0591–0
58. Chen Y, Ying M, Chen Y, Hu M, Lin Y, Chen D, et al. Serum thymidine kinase 1 correlates to clinical stages and clinical reactions and monitors the outcome of therapy of 1,247 cancer patients in routine clinical settings. *Int J Clin Oncol*. 2010 Aug; 15 (4): 359–368. DOI: 10.1007/s10147–010–0067–4
59. Xu XH, Zhang YM, Shu XH, Shan LH, Wang ZW, Zhou YL, et al. Serum thymidine kinase 1 reflects the progression of pre-malignant and malignant tumors during therapy. *Mol Med Rep*. 2008 Sep-Oct; 1 (5): 705–711. DOI: 10.3892/mmr\_00000017
60. Jagarlamudi KK, Hansson LO, Eriksson S. Breast and prostate cancer patients differ significantly in their serum Thymidine kinase 1 (TK1) specific activities compared with those hematological malignancies and blood donors: implications of using serum TK1 as a biomarker. *BMC Cancer*. 2015 Feb 18; 15: 66. DOI: 10.1186/s12885–015–1073–8
61. He Q, Zhang P, Zou L, Li H, Wang X, Zhou S, et al. Concentration of thymidine kinase 1 in serum (S-TK1) is a more sensitive proliferation marker in human solid tumors than its activity. *Oncol Rep*. 2005 Oct; 14 (4): 1013–1019. DOI: 10.3892/or.14.4.1013
62. Chen Z, Zhou H, Li S, He E, Hu J, Zhou J, et al. Serological thymidine kinase 1 (STK1) indicates an elevated risk for the development of malignant tumours. *Anticancer Res*. 2008 Nov-Dec; 28 (6B): 3897–3907. Available at: <http://ar.iiarjournals.org/content/28/6B/3897.long>
63. Huang S, Lin J, Guo N, Zhang M, Yun X, Liu S, et al. Elevated serum thymidine kinase 1 predicts risk of pre/early cancerous progression. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12 (2): 497–505.
64. Cao X, Wang Y, Yang P, Zhou H, Liu C, Chen Z. Application of serum thymidine kinase 1 of 26 055 cases in health screening for early detection of premalignant/early malignant tumors. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014 Oct; 39 (10): 1029–34. DOI: 10.11817/j.issn.1672–7347.2014.10.007
65. Chen ZH, Huang SQ, Wang Y, Yang AZ, Wen J, Xu XH, et al. Serological thymidine kinase 1 is a biomarker for early detection of tumours — a health screening study on 35,365 people, using a sensitive chemiluminescent dot blot assay. *Sensors (Basel)*. 2011; 11 (12): 11064–11080. DOI: 10.3390/s111211064

#### Информация об авторах:

Парилова Наталья Константиновна, младший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

E-mail: [prognoz.06@mail.ru](mailto:prognoz.06@mail.ru)

Сергеева Наталья Сергеевна, д. б. н., руководитель отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, профессор кафедры биологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

Маршутина Нина Викторовна, к. б. н., старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Тюрин Наталья Геннадьевна, к. м. н., руководитель отделения высокодозной химиотерапии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Мустафин Александр Газисович, д. м. н., заведующий кафедрой биологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

#### Information about authors:

Natalia K. Parilova, junior researcher, Department of Forecast of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

E-mail: [prognoz.06@mail.ru](mailto:prognoz.06@mail.ru)

Natalia S. Sergeeva, MD, Head of the Department of Forecast of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of the Department of Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation

Nina V. Marshutina, PhD, senior researcher, Department of Forecast of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Natalia G. Turina, PhD, Head of High-dose Chemotherapy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Aleksandr G. Mustafin, MD, Head of the Department of Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation