

УДК 616-006.04
DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-1-175-182

ЗНАЧЕНИЕ ФЕКАЛЬНОЙ М2-ПИРУВАТКИНАЗЫ У ДИСПАНСЕРНЫХ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

© Н.А. Огнерубов¹⁾, А.А. Иванников^{1,2)}, В.В. Милованов²⁾,
Е.Н. Ежова²⁾, В.Л. Чанг¹⁾

¹⁾ Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33
E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

²⁾ Тамбовский областной онкологический клинический диспансер
392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Московская, 29в
E-mail: ivannikovaa@yandex.ru

Приведен литературный обзор, содержащий метаанализ 17 рандомизированных исследований, посвященных скринингу колоректального рака. Среди них наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает метод определения в кале опухолевой фекальной пируваткиназы М2 типа. Приведено исследование по определению роли опухолевой фекальной пируваткиназы М2 типа у 32 больных колоректальным раком после хирургического и/или комплексного лечения. При этом было показано, что в половине случаев концентрация пируваткиназы в среднем составляет 0,52 Ед/мл. Значительное превышение этого уровня свидетельствует о возврате заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак; лечение; фекальная М2-пируваткиназа; диспансерное наблюдение

Колоректальный рак относится к социально значимым злокачественным новообразованиям и занимает одно из лидирующих положений как в России, так и за рубежом [1–3]. Это послужило основанием для разработки Национальных скрининговых программ для активного и раннего выявления его [4–5]. В настоящее время при разработке скрининговых программ предпочтение отдается копротестам, направленным на идентификацию скрытой крови в кале. В основу этих тестов положен факт кровоточивости колоректального рака и аденом задолго до появления клинической картины.

Исторически для этих целей первая была предложена гваяковая проба, основанная на выявлении в кале гемоглобина по его псевдопероксидазной активности [6]. Показано, что гваяковая проба становится положительной при кровопотере 30–50 мл. При проведении скрининга с использованием гемокульт-теста среди здорового населения в 2–6 % эта реакция была положительной. При дальнейшем дообследовании колоректальный рак выявляется не более чем в 5–10 %, а аденомы – в 20–40 %, т. е. имеет место большая частота ложноположительных результатов, т. е. низкая специфичность [7]. Чувствительность гемокульт-теста для колоректального рака по данным исследований, проведенных в разных странах, колеблется от 13 до 50 %, а для аденом – 15 %. Такие результаты в определенной мере ограничивают широкое применение в клинической практике [8–12]. Кроме того, проведение гемокульт-теста требует строго соблюдения диеты за 3 дня до проведения исследования, поскольку употребление в пищу красного мяса и некоторых овощей могут дать ложноположительные результаты [13–14].

Тем не менее в нескольких рандомизированных исследованиях по скринингу колоректального рака в Германии, США, Японии было показано, что раннее выявление рака с помощью этого теста возможно. При этом у больных наблюдалось снижение смертности от рака на 15–33 % относительно общей популяции населения [15–19].

Одним из ключевых ферментов гликолиза при расщеплении глюкозы до пирувиноградной кислоты или лактата является пируваткиназа. Существуют 2 формы последней: высокоактивная тетрамерная и менее активная, димерная – М2-пируваткиназа [20–22].

На сегодняшний день известно, что интенсивность гликолиза в раковых клетках в 10–15 раз выше, чем у здоровых. Это приводит к преобладанию в опухоли М2-пируваткиназы, получившей название опухолевой [20; 22–23]. Этот изомер пируваткиназы освобождается из опухолевых клеток и может быть количественно определен в биологических жидкостях. Пируваткиназа представляет новый тип онкомаркеров, получивший название метаболический маркер. В настоящее время предложены 2 теста для иммуноферментного анализа. Один из них позволяет проводить количественное определение опухолевой М2-пируваткиназы в кале, а другой – в плазме крови.

Димеризация М2-пируваткиназы индуцируется путем взаимодействия с различными онкобелками, онкогенными факторами роста (фактор роста фибробластов), папиллома вирус 16 [24]. Эта форма пируваткиназы выделяется опухолью в кровь, в которой она может быть определена иммуноферментным методом. В 1997 г. в мире было опубликовано около 40 исследований по определению М2-пируваткиназы в крови с це-

лю диагностики меланомы, рака щитовидной железы, молочной железы, легких, почек, пищевода, поджелудочной железы, толстой кишки, яичников, шейки матки [25–32]. Затем был разработан иммуноферментный метод выявления в кале нового метаболического маркера – опухолевой формы пируваткиназы M2-типа.

В мире на сегодняшний день проведено 17 международных рандомизированных исследований по ее определению в кале при колоректальном раке и предопухолевых заболеваний в качестве скрининга, а также при других злокачественных новообразованиях [33–40 и др.].

По данным С. Tonus et al., в июне 2011 г. в мировой литературе было опубликовано 34 публикации, посвященных фекальной M2-пируваткиназе [31; 33; 35–36; 41–48 и др.].

Метаанализ 17 международных рандомизированных исследований, посвященных скринингу рака прямой кишки на основе фекальной M2-пируваткиназы, приводят С. Tonus et al. в 2012 г. [38]. Так, согласно их данным, чувствительность фекального теста по определению фекальной M2-пируваткиназы проведена в 12 независимых рандомизированных исследованиях. В общей сложности эти измерения проведены у 704 пациентов с колоректальным раком, из них у 559 получены положительные результаты, при этом чувствительность колебалась от 68 до 97 %, составляя в среднем $80,3 \pm 7,1$ %. По данным R. McLoughlin et al. (2005), чувствительность определения фекальной M2-пируваткиназы при аденоме составляет 76 %, а при раке 97 % [49]. В 5 исследованиях определяли чувствительность в зависимости от распространенности опухолевого процесса. При этом средние показатели чувствительности при T1 составили 59 ± 5 %, T2 – 63 ± 14 %, T3 стадия – 80 ± 7 %, T4 – 90 ± 10 % (табл. 1).

Высокая чувствительность фекальной M2-пируваткиназы против гемокульт-теста показана в 4 рандомизированных исследованиях.

Всего исследовано 155 пациентов с колоректальным раком с одновременным определением у них фекальной пируваткиназы и гемокульт-теста. При этом чувствительность M2-пируваткиназы в среднем составила 81,1 %, а гемокульт-теста – 36,9 % (табл. 2).

Принято считать, что в 90 % случаев колоректальный рак проходит последовательное развитие из аденомы на протяжении 10–15 лет, в связи с этим раннее выявление и удаление аденом является важным аспектом профилактики колоректального рака. Чувствительность M2-пируваткиназы для идентификации аденом была проведена в 8 рандомизированных исследованиях, колебалась от 20 до 76 % и зависела от диаметра образования. В исследование включено 339 больных с аденомой менее 1 см и 117 пациентов с опухолью более 1 см. При этом оказалось, что 25 % аденом менее 1 см и 44 % аденом более 1 см дали положительные результаты (табл. 3).

Весьма интересные результаты получены по определению чувствительности фекальной пируваткиназы по сравнению с гемокульт-тестом при различных размерах аденом (табл. 4).

Причем у 25 % пациентов с полипами менее 1 см получены положительные результаты с M2-пируваткиназой и в 9 % случаев при применении гемокульт-теста. При полипах более 1 см положительная реакция с M2-пируваткиназой получена в 47 %, а с гемокульт-тестом только в 27 % наблюдений [36; 41; 52–53].

Специфичность теста по определению фекальной M2-пируваткиназы проведена в 8 исследованиях, включающих 11412 пациентов. При этом в среднем специфичность составила $93,1 \pm 5,9$ % [33; 35–37; 42; 48–49; 54]. M. Belluti et al. (2005) у 2787 участников исследования определили специфичность, которая в среднем была равна 97,4 % [54].

Таблица 1

Чувствительность фекальной пируваткиназы тип M2 в зависимости от индекса T
(С. Tonus et al., 2012, с изменениями)

Авторы, год	T1	T2	T3	T4
H.U. Kloer et al., 2005 [50]	9 (55,5)	18 (61,1)	49 (81,6)	12 (83,3)
C. Tonus et al., 2006 [37]	5 (60)	11 (64)	25 (89)	4 (100)
V. Haug et al., 2007 [35]	6 (67)	16 (44)	34 (71)	4 (100)
C. Schmidt et al., 2009 [51]	8 (57)	20 (84)	42 (79)	11 (91)
P.D. Hardt et al., 2004 [47]	7 (57)	11 (64)	33 (78)	9 (78)
В среднем	59 ± 5	63 ± 14	80 ± 7	90 ± 10

Таблица 2

Чувствительность пируваткиназы тип M2 и гемокульт-теста при колоректальном раке
(С. Tonus et al., 2012, с изменениями)

Авторы, год	Пируваткиназа	Гемокульт-тест
M. Naumann et al., 2004 [52]	27 (85,2)	27 (62,9)
T. Vogel et al., 2005 [53]	22 (77)	22 (27)
Y.M. Shastri et al., 2006 [41]	74 (81,1)	74 (36,5)
K. Koss et al., 2008 [36]	32 (81)	32 (21)
В среднем	$81,1 \pm 3,3$	$36,9 \pm 18,5$

Таблица 3

Чувствительность фекальной пируваткиназы тип M2 при аденомах различного размера (n/%)
(С. Tonus et al., 2012, с изменениями)

Авторы, год	Аденома		
	без диаметра	<1 см	>1 см
M. Naumann et al., 2004 [52]		11 (27,3)	13 (61,5)
R. McLoughlin et al., 2005 [49]	30 (76)		
T. Vogel et al., 2005 [53]	21 (48)		
Y.M. Shastri et al., 2006 [41]		21 (28,6)	10 (20,0)
S.A. Mulder et al., 2007 [46]	47 (28)		
K. Koss et al., 2008 [36]		5 (20)	5 (60)
Y.M. Shastri et al., 2008 [41]		48 (29,2)	21 (57,1)
U. Haug et al., 2008 [44]		254 (22,1)	68 (23,5)
В среднем	51 ± 24	25 ± 4	44 ± 21

Таблица 4

Чувствительность фекальной пируваткиназы тип M2 и гемокульт-теста при различных по размеру аденомах (С. Tonus et al., 2012, с изменениями)

Авторы, год	Аденома менее 1 см		Аденома более 1 см		Аденома без размера	
	пируваткиназа	гемокульт-тест	пируваткиназа	гемокульт-тест	пируваткиназа	гемокульт-тест
M. Naumann et al., 2004 [52]	11 (27,3)	11 (18,2)	13 (61,5)	13 (30,8)		
T. Vogel et al., 2005 [53]					21 (48)	21 (9)
Y.M. Shastri et al., 2006 [41]	21 (28,6)	21 (9,5)	10 (20,0)	10 (30,0)		
K. Koss et al., 2008 [36]	5 (20,0)	5 (0,0)	5 (60,0)	5 (20,0)		
В среднем	25 ± 5	9 ± 9	47 ± 24	27 ± 6		

Таким образом, проведенный метаанализ свидетельствует о том, что с чувствительностью около 80 % для колоректального рака и 44 % для аденомы более 1 см фекальная M2-пируваткиназа превосходит гемокульт-тест, чувствительность которого колеблется от 13 до 50 % для колоректального рака. Указанное превосходство обусловлено тем, что фекальная пируваткиназа является метаболическим биомаркером, которая характерна для метаболического состояния опухолевых клеток и их предшественников. Гемокульт-тест основывается на определении крови в результате кровотечения из опухоли. В связи с этим фекальная M2-пируваткиназа имеет преимущество, т. к. она обнаруживает кровотечение из различных источников – трещины, геморрой, так и не кровоточащие опухоли. Скрининговые исследования с участием более 1 тыс. здоровых лиц показали среднюю специфичность 95,2 %. Интересное мнение высказывают С. Tonus et al. (2012) относительно сравнительной специфичности гемокульт-теста и фекальной M2-пируваткиназы. Как сообщается в литературе, специфичность гемокульт-теста составляет более 94 % [9–10]. Однако авторы провели анализ более 440 тыс. случаев из 6 независимых исследований и пришли к выводу, что более 80 % положительных результатов при гемокульт-тесте на самом деле являются ложными.

Приведенные данные свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности фекальной пируваткиназы M2 типа в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса, в связи с чем она может быть применена как предикторный фактор прогноза эффективности лечения колоректального рака [55].

Целью работы явилось изучить значение фекальной опухолевой пируваткиназы M2 типа у диспансерных больных колоректальным раком.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Концентрацию опухолевой M2-пируваткиназы определяли в кале (копрологический тест) с помощью диагностического набора фирмы ScheBo Biotech AG. Исследование проводили на автоматическом микропланшетном фотометре «Sunrise» фирмы TECAN (США) с микропроцессорным управлением с использованием вошера «TECAN» (США). Более подробно техника определения описана нами ранее [39].

Материалом для исследования послужили образцы кала 32 пациентов – 17 мужчин и 15 женщин в возрасте от 36 до 78 лет, медиана 62,3 года (табл. 5).

Опухолевый процесс локализовался в различных отделах толстого кишечника. Чаще всего опухоль находилась в прямой кишке – 13 (40,6 %), на долю опухолей правой половины приходилось – 8 случаев (25,0 %), в левой половине ободочной кишки опухолевый процесс был обнаружен у 11 пациентов (34,4 %) (табл. 6).

У двух пациентов выявлен первично-множественный метастатический рак толстой кишки. Распределение исследуемой группы по стадиям TNM представлено в табл. 7.

Всем пациентам проведено оперативное вмешательство, 10 (31,3 %) – неoadьювантная лучевая терапия с модификацией химиотерапией, а 30 (93,8 %) – адьювантная химиотерапия. Объем хирургического лечения представлен в табл. 8.

Таблица 5

Распределение больных по полу и возрасту (абс./%)

Пол	Количество	
	абс.	%
Мужчин	17	53,1
Женщин	15	46,9
Всего	32	100

Таблица 6

Локализация опухоли (абс./%)

Отдел кишки	Количество	
	абс.	%
Слепая кишка	2	6,3
Восходящий отдел ободочной кишки	4	12,5
Печеночный изгиб	2	6,3
Селезеночный изгиб ободочной кишки	3	9,3
Нисходящий отдел ободочной кишки	4	12,5
Сигмовидная кишка	4	12,5
Прямая кишка	13	40,6
Всего	32	100

Таблица 7

Распределение больных по стадиям TNM (абс./%)

Стадии	Количество	
	абс.	%
T1N0M0	1	3,1
T2N0M0	3	9,4
T2N1M0	1	3,1
T3N0M0	13	40,6
T3N1M0	2	6,3
T4N0M0	12	37,5
Всего	32	100

При гистологическом исследовании у 20 больных была умеренно дифференцированная аденокарцинома, у 8 – высокодифференцированная, а низкодифференцированная констатирована в 4 случаях.

Все исследуемые находились в 3 клинической группе с обязательным проведением объема исследований, предусмотренных стандартами лечения, включая колоноскопию.

Контрольная группа представлена 12 пациентами, медиана возраста 52 ± 11 лет. Среднее значение фекальной M2-пируваткиназы которых составила 3,0 Ед/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация фекальной пируваткиназы M2 типа в кале колебалась от 0,33 до 16,8 Ед/мл, размах колебаний представлен в табл. 9.

Согласно полученным данным, в половине наблюдений концентрация пируваткиназы M2 типа была менее 1, составляя 0,52 Ед/мл. Концентрация ее более чем в 3 раза (1,7 Ед/мл) выявлена у 40,6 % пациентов.

Таблица 8

Объем хирургических вмешательств (абс.)

Название операции	Количество
Резекция сигмовидной кишки с анастомозом «конец в конец»	2
Правосторонняя гемиколэктомия с аппаратным анастомозом «конец в бок»	4
Левосторонняя гемиколэктомия с одноствольной трансверзостомой и последующей реконструкцией	3
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с плоской забрюшинной колостомой	3
Резекция прямой кишки по Гартману	2
Левосторонняя гемиколэктомия с анастомозом «конец в конец»	4
Передняя резекция прямой кишки	3
Низкая передняя резекция прямой кишки с аппаратным анастомозом и наложением трансверзостомы	3
Правосторонняя гемиколэктомия с анастомозом «конец в конец»	4
Лапароскопическая резекция сигмовидной кишки	2
Низкая передняя резекция прямой кишки с аппаратным анастомозом	2

Таблица 9

Содержание фекальной пируваткиназы M2 типа в кале у больных 3 клинической группы

Колебания, Ед/мл	Среднее значение, Ед/мл	Количество, абс./%
0–1	0,52	16/50
1,1–2,0	1,7	13/40,6
Более 2,1	10	3/9,4

В двух случаях концентрация пируваткиназы составила 16,8 и 10,4 Ед/мл. В первом случае при обследовании у больного, получившего комбинированное лечение по поводу рака прямой кишки два года тому назад, в зоне анастомоза при колоноскопии был выявлен опухолевый рост, а при МРТ органов брюшной полости – множественные метастазы в печень. Во втором случае (концентрация пируваткиназы M2 типа 10,4 Ед/мл) у больного, получившего комплексное лечение по поводу рака прямой кишки три года назад, при колоноскопии выявлен местный рецидив в области анастомоза. У третьей пациентки уровень опухолевой фекальной пируваткиназы M2 типа составил 3,4 Ед/мл. При комплексном обследовании в зоне анастомоза имелся участок, подозрительный на рецидив. При гистологическом исследовании биоптата выявлена дисплазия эпителия 3 степени. Признаков опухолевого роста не обнаружено. Таким образом, приведенный выше анализ свидетельствует о том, что определение в кале концентрации фекальной опухолевой пируваткиназы является чувствительным (6,3 %) методом определения признаков местного и общего возврата заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Фекальная опухолевая M2-пируваткиназа может служить предикторным фактором прогноза эффективности лечения больных колоректальным раком.

2. Повышение уровня фекальной пируваткиназы M2 типа у пациентов 3 клинической группы, получивших лечение по поводу колоректального рака, свидетельствует о возврате заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – ф-л ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ, 2016. 236 с.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований 2014 г. // Евразийский онкологический журнал. 2016. Т. 4. № 4. С. 692-879.
3. Джемеил А., Винеис П., Брей Ф., Торре Л., Форман Д. Атлас по онкологии. Атланта: Американ. онкологическое об-во, 2014. 136 с.
4. Cole S.R. Cancer Downstaging As a Consequence of the Australian National Bowel Cancer Screening Program // WEO Colorectal Cancer Screening Committee. 2012.
5. Halloran S., Pearson S. OC-Sensor DIANA immunochemical faecal occult blood test analytical performance // WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, 2012.
6. Кулибакин Б.В. // Большая медицинская энциклопедия / под ред. Б.В. Петровского. М., 1976. Т. 5. С. 68.
7. Тимофеев Ю.М. Колоректальный рак: современные аспекты диагностики и лечения // РМЖ. 2004. Т. 12. № 11. С. 653-656.
8. Allison J.E., Tekawa I.S., Ransom L.J., Adrain A.L. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening // N. Engl. J. Med. 1996. V. 334. P. 155-159.
9. Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H., Turnbull B.A., Ross M.E. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population // N. Engl. J. Med. 2004. V. 351. P. 2704-2714.
10. Lieberman D.A., Weiss D.G. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon // N. Engl. J. Med. 2001. V. 345. P. 555-560.
11. Collins J.F., Lieberman D.A., Durbin T.E. et al. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice // Ann. Intern. Med. 2005. V. 142 (2). P. 81-85.
12. Mandel J.S. et al. Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood // J. Natl. Cancer Inst. 1999. V. 91. P. 434-437.
13. Faivre J., Tazi M.A. Fecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality; a case control study // Br. J. Cancer. 1999. V. 79. P. 680-683.
14. WGO Practice Guidelines, 2008.
15. Bertario L. Reducing colorectal cancer mortality by repeated faecal occult blood test a nested case-control study // Eur. J. Cancer. 1999. V. 35. P. 973-977.
16. Duffy M.J. Use of biomarkers in screening for cancer // Tumor Biol. 2011. V. 32 (suppl. 1). P. 5-56.
17. Hardcastle J.D. et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer // Lancet. 1996. V. 348. P. 1471-1477.
18. Hewison P., Glasziou P.P., Irwig L. et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult // Cochrane Data-base of Systematic Reviews. 2007. № 1. DOI: 10.1002/14651858.CD001216.pub2.
19. Mandel J.S. et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood // N. Engl. J. Med. 1993. V. 328. P. 1365-1371.
20. Mazurek S., Grimm H., Oehmke M. et al. Tumor M2-PK and glutaminolytic enzymes in the metabolic shift of tumor cells // Anticancer Res. 2000. V. 20. P. 5151-5154.
21. Melo R.F., Stevan F.R., Campello A.P. et al. Occurrence of the crabtree effect in Hela cells // Cell Biochem. Funct. 1998. V. 16. P. 99-105.
22. Oremek C.M., Teigelkamp S., Kramer W. et al. The pyruvate kinase isoenzyme tumor M2 (Tu M2-PK) as a tumor marker for renal carcinoma // Anticancer Res. 1999. V. 19. P. 2599-2602.
23. Eigenbrodt E., Kallinowski F., Ott M. et al. Pyruvate kinase and the interaction of amino acid and carbohydrate metabolism in solid tumors // Anticancer Res. 1998. V. 18. P. 3267-3274.
24. Mazurek S. Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2011. V. 43. P. 969-980.
25. Wechsel H.W., Petri E., Bichler K.H., Feil G. Marker for renal cell carcinoma (RCC): the dimeric form of pyruvate kinase type M2 (Tu M2-PK) // Anticancer Res. 1999. V. 19. P. 2583-2590.
26. Lüftner D., Mesterharm J., Akrivakis C., Geppert R., Petrides P.E., Wernecke K.D., Possinger K. Tumor type M2 pyruvate kinase expression in advanced breast cancer // Anticancer Res. 2000. V. 20. P. 5077-5082.
27. Schneider J., Morr H., Velcovsky H.G., Weisse G., Eigenbrodt E. Quantitative detection of tumor M2-pyruvate kinase in plasma of patients with lung cancer in comparison to other lung diseases // Cancer Detect. Prev. 2000. V. 24. P. 531-535.
28. Kaura B., Bagga R., Patel F.D. Evaluation of the Pyruvate Kinase isoenzyme tumor (Tu M2-PK) as a tumor marker for cervical carcinoma // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2004. V. 30. P. 193-196.
29. Ugurel S., Bell N., Sucker A., Zimpfer A., Rittgen W., Schadendorf D. Tumor type M2 pyruvate kinase (TuM2-PK) as a novel plasma tumor marker in melanoma // Int. J. Cancer. 2005. V. 117. P. 825-830.
30. Ahmed A.S., Dew T., Lavton F.G., Papadopoulos A.J., Devaja O., Raju K.S., Sherwood R.A. M2-PK as a novel marker in ovarian cancer. A prospective cohort study // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2007. V. 28. P. 83-88.
31. Kumar Y., Tapuria N., Kirmani N., Davidson B.R. Tumour M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2007. V. 19. P. 265-276.
32. Nisman B., Yutkin V., Nechushtan H., Gofrit O.N., Peretz T., Gronowitz S., Pode D. Circulating tumor M2 pyruvate kinase and thymidine kinase 1 are potential predictors for disease recurrence in renal cell carcinoma after nephrectomy // Urology. 2010. V. 76. P. 513.e1-513.e6.
33. Ewald N., Schaller M., Bayer M., Akinci A., Bretzel R.G., Kloer H.U., Hardt P.D. Fecal pyruvate kinase-M2 (tumor M2-PK) measurement: a new screening concept for colorectal cancer // Anticancer Res. 2007. V. 27. P. 1949-1952.
34. Hardt P.D., Toepler M., Ngoumou B. et al. Fecal pyruvate kinase (ELISA based on a combination of clone 1 and 3 antibodies) for gastric cancer // Anticancer Res. 2003. V. 23. P. 851-854.
35. Haug U., Rothenbacher D., Wente M.N., Seiler C.M., Stegmaier C., Brenner H. Tumour M2-PK as a stool marker for colorectal cancer: comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients // Br. J. Cancer. 2007. V. 96. P. 1329-1334.
36. Koss K., Maxton D., Jankowski J.A. Faecal dimeric M2 pyruvate kinase in colorectal cancer and polyps correlates with tumour staging and surgical intervention // Colorectal Dis. 2008. V. 10. P. 244-248.
37. Tonus C., Neupert G., Sellinger M. Colorectal cancer screening by non-invasive metabolic biomarker fecal tumour M2-PK // World J. Gastroenterol. 2006. V. 12. P. 7007-7011.
38. Tonus C., Sellinger M., Koss K., Neupert G. Faecal pyruvate kinase isoenzyme type M2 for colorectal cancer screening: A meta-analysis // World J. Gastroenterol. 2012. V. 18 (30). P. 4004-4011.
39. Огнерубов Н.А., Милованов В.В., Иванников А.А., Ежова Е.Н. Исследование уровня фекальной пируваткиназы типа M2 при некоторых злокачественных новообразованиях // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. Тамбов, 2013. Т. 18. Вып. 5. С. 2864-2866.
40. Огнерубов Н.А., Иванников А.А., Чанг В.Л. Фекальная M2-пируваткиназа у больных колоректальным раком 3 клинической группы // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. С. 157.
41. Shastri Y.M., Naumann M., Oremek G.M., Hanisch E., Rösch W., Mössner J., Caspary W.F., Stein J.M. Prospective multicenter evaluation of fecal tumor pyruvate kinase type M2 (M2-PK) as a screening biomarker for colorectal neoplasia // Int. J. Cancer. 2006. V. 119. P. 2651-2656.
42. Möslin G., Schneider C., Theilmeier A., Erckenbrecht H., Normann S., Hoffmann B., Tilmann-Schmidt D., Horstmann O., Graeven U., Poremba C. Analysis of the statistical value of various commercially available stool tests – a comparison of one stool sample in correlation to colonoscopy // Dtsch. Med. Wochenschr. 2010. V. 135. P. 557-562.
43. Turner D., Leach S.T., Mack D., Ussou K., McLernon R., Hyams J., Leleiko N., Walters T.D., Crandall W., Markowitz J. et al. Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicenter comparison of predicting outcomes and monitoring response // Gut. 2010. V. 59. P. 1207-1212.
44. Haug U., Hundt S., Brenner H. Sensitivity and specificity of faecal tumour M2 pyruvate kinase for detection of colorectal adenomas in a large screening study // Br. J. Cancer. 2008. V. 99. P. 133-135.
45. Shastri Y.M., Loitsch S., Hoepffner N., Povse N., Hanisch E., Rösch W., Mössner J., Stein J.M. Comparison of an established simple office-based immunological FOBT with fecal tumor pyruvate kinase type M2 (M2-PK) for colorectal cancer screening: prospective multicenter study // Am. J. Gastroenterol. 2008. V. 103. P. 1496-1504.
46. Mulder S.A., van Leerdam M.E., van Vuuren A.J., Francke J., van Toorenbergen A.W., Kuipers E.J., Ouwendijk R.J. Tumor pyruvate kinase isoenzyme type M2 and immunochemical fecal occult blood test: performance in screening for colorectal cancer // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2007. V. 19. P. 878-882.
47. Hardt P.D., Mazurek S., Toepler M., Schlierbach P., Bretzel R.G., Eigenbrodt E., Kloer H.U. Faecal tumour M2 pyruvate kinase: a new, sensitive screening tool for colorectal cancer // Br. J. Cancer. 2004. V. 91. P. 980-984.
48. Tonus C., Neupert G., Witzel K. The faecal tumour M2-PK screening test for invasive and pre-invasive colorectal cancer: estimated specificity

- ty and results as a function of age for a study population of 4854 volunteers // *Nowotwory J. Oncol.* 2009. V. 59. P. 32e-37e.
49. *McLoughlin R., Shiel E., Sebastian S., Ryan B., O'Connor H.J., O'Morain C.* Tumor M2-PK, a novel screening tool for colorectal cancer. Poster Abstracts and Trade Exhibition Book // *NCRI Cancer Conference.* London: Callisto, 2005. P. 202.
 50. *Kloer H.U., Hardt P.D., Schlierbach P., Toepler M.* The tumour metabolic marker M2-PK in stool: a new biomarker for colorectal cancer // *Journal of Clinical Oncology.* 2005. P. 3598.
 51. *Schmidt C.* Wertigkeit der fäkalen Tumour M2 Pyruvate kinase (TuM2-PK) für die Detektion eines kolorektalen Karzinoms: dr. med. sci. diss. abstr. Würzburg, 2009.
 52. *Naumann M., Schaum B., Oremek G.M., Hanisch E., Rösch W., Mössner J., Caspary W.F., Stein J.* Faecal pyruvate kinase type M2—a valid screening parameter for colorectal cancer? Preliminary results from a multicenter comparative study // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2004. V. 129. P. 1806-1807.
 53. *Vogel T., Driemel C., Hauser A., Hansmann A., Lange S., Jonas M., Mösllein G.* Comparison of different stool tests for the detection of cancer of the colon // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2005. V. 130. P. 872-877.
 54. *Bellutti M., Mönkemüller K., Malfertheiner R.* Faecal Tumour M2-pyruvate kinase (M2-PK) as a potential screening parameter for colorectal adenoma and carcinoma: preliminary results // *Anticancer Res. Abstract Eur Bridging Meeting.* Magdeburg; Attiki: International Institute of Anticancer Research, 2007. P. 1949-1952.
 55. *Karl J., Wild N., Tacke M. et al.* Improved diagnosis of colorectal cancer using a combination of fecal occult blood and novel fecal protein markers // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. V. 6 (10). P. 1122-1128.

Поступила в редакцию 3 февраля 2017 г.

Огнерубов Николай Алексеевич, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой анатомии, оперативной хирургии и онкологии, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Иванников Андрей Андреевич, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, старший преподаватель кафедры анатомии, оперативной хирургии и онкологии; Тамбовский областной онкологический клинический диспансер, г. Тамбов, Российская Федерация, хирург-онколог, зам. главного врача по медицинской части, e-mail: ivannikovaa@yandex.ru

Милованов Владимир Васильевич, Тамбовский областной клинический онкологический диспансер, г. Тамбов, Российская Федерация, главный врач, e-mail: ivannikovaa@yandex.ru

Ежова Елена Николаевна, Тамбовский областной клинический онкологический диспансер, г. Тамбов, Российская Федерация, зав. объединенной клинко-цитологической лабораторией, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Чанг Виктор Луисович, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, клинический ординатор кафедры анатомии, оперативной хирургии и онкологии, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

UDC 616-006.04

DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-1-175-182

THE MEANING OF FECAL M2-PYRUVATE KINASE AT DISPENSARY PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

© N.A. Ognerubov¹⁾, A.A. Ivannikov^{1,2)}, V.V. Milovanov²⁾,
E.N. Ezhova²⁾, V.L. Chang¹⁾

¹⁾ Tambov State University named after G.R. Derzhavin
33 Internatsionalnaya St., Tambov, Russian Federation, 392000
E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

²⁾ Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary
29 в Moskovskaya St., Tambov, Russian Federation, 392000
E-mail: ivannikovaa@yandex.ru

Literary review with meta-analysis of 17 randomized studies devoted to screening of colorectal cancer is presented. Among them the most sensitive and specific is a method of finding out fecal pyruvate kinase in feces of M2 type. The research on definition of the role of cancerous fecal pyruvate kinase of M2 type among 32 patients with colorectal cancer after surgical and/or complex treatment is carried out. It is shown that in half of cases the concentration of pyruvate kinase at average is 0.52 U/ml. The significant excess in this level is the evidence of the return of the disease.

Key words: colorectal cancer; treatment; fecal M2 pyruvate kinase; dispensary care

REFERENCES

1. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu* [The State of Oncology Help to the Russian Population in 2015]. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrov (eds.). Moscow, Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of FSBI “National Medical Research Radiology Centre” of Ministry of Health of Russia, 2016, 236 p. (In Russian).

2. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy 2014 g. [Statistics of malignant tumours in 2014]. *Evraziyskiy onkologicheskii zhurnal – Eurasian Journal of Oncology*, 2016, vol. 4, no. 4, pp. 692-879. (In Russian).
3. Dzhemal A., Vineis P., Brey F., Torre L., Forman D. *Atlas po onkologii* [Atlas in Oncology]. Atlanta, American Oncology Society, 2014, 136 p. (In Russian).
4. Cole S.R. Cancer Downstaging As a Consequence of the Australian National Bowel Cancer Screening Program. *WEO Colorectal Cancer Screening Committee*, 2012.
5. Halloran S., Pearson S. OC-Sensor DIANA immunochemical faecal occult blood test analytical performance. *WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting*, 2012.
6. Kulibakin B.V. *Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya* [The Big Encyclopedia]. B.V. Petrovskiy (ed.). Moscow, 1976, vol. 5, p. 68. (In Russian).
7. Timofeev Yu.M. Kolorektal'nyy rak: sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya [Colorectal cancer: modern aspects of diagnostics and treatment]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal – Russian Medical Journal*, 2004, vol. 12, no. 11, pp. 653-656. (In Russian).
8. Allison J.E., Tekawa I.S., Ransom L.J., Adrain A.L. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N. Engl. J. Med.*, 1996, vol. 334, pp. 155-159.
9. Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H., Turnbull B.A., Ross M.E. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 351, pp. 2704-2714.
10. Lieberman D.A., Weiss D.G. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N. Engl. J. Med.*, 2001, vol. 345, pp. 555-560.
11. Collins J.F., Lieberman D.A., Durbin T.E. et al. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann. Intern. Med.*, 2005, vol. 142 (2), pp. 81-85.
12. Mandel J.S. et al. Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1999, vol. 91, pp. 434-437.
13. Faivre J., Tazi M.A. Fecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality; a case control study. *Br. J. Cancer*, 1999, vol. 79, pp. 680-683.
14. *WGO Practice Guidelines*, 2008.
15. Bertario L. Reducing colorectal cancer mortality by repeated faecal occult blood test a nested case-control study. *Eur. J. Cancer*, 1999, vol. 35, pp. 973-977.
16. Duffy M.J. Use of biomarkers in screening for cancer. *Tumor Biol.*, 2011, vol. 32 (suppl. 1), pp. 5-56.
17. Hardcastle J.D. et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*, 1996, vol. 348, pp. 1471-1477.
18. Hewitson P., Glasziou P.P., Irwig L. et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, no. 1. DOI: 10.1002/14651858.CD001216.pub2.
19. Mandel J.S. et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N. Engl. J. Med.*, 1993, vol. 328, pp. 1365-1371.
20. Mazurek S., Grimm H., Oehmke M. et al. Tumor M2-PK and glutaminolytic enzymes in the metabolic shift of tumor cells. *Anticancer Res.*, 2000, vol. 20, pp. 5151-5154.
21. Melo R.F., Stevan F.R., Campello A.P. et al. Occurrence of the crabtree effect in HeLa cells. *Cell Biochem. Funct.*, 1998, vol. 16, pp. 99-105.
22. Oremek C.M., Teigelkamp S., Kramer W. et al. The pyruvate kinase isoenzyme tumor M2 (Tu M2-PK) as a tumor marker for renal carcinoma. *Anticancer Res.*, 1999, vol. 19, pp. 2599-2602.
23. Eigenbrodt E., Kallinowski F., Ott M. et al. Pyruvate kinase and the interaction of amino acid and carbohydrate metabolism in solid tumors. *Anticancer Res.*, 1998, vol. 18, pp. 3267-3274.
24. Mazurek S. Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2011, vol. 43, pp. 969-980.
25. Wechsel H.W., Petri E., Bichler K.H., Feil G. Marker for renal cell carcinoma (RCC): the dimeric form of pyruvate kinase type M2 (Tu M2-PK). *Anticancer Res.*, 1999, vol. 19, pp. 2583-2590.
26. Lüftner D., Mesterharm J., Akrivakis C., Geppert R., Petrides P.E., Wernecke K.D., Possinger K. Tumor type M2 pyruvate kinase expression in advanced breast cancer. *Anticancer Res.*, 2000, vol. 20, pp. 5077-5082.
27. Schneider J., Morr H., Velcovsky H.G., Weisse G., Eigenbrodt E. Quantitative detection of tumor M2-pyruvate kinase in plasma of patients with lung cancer in comparison to other lung diseases. *Cancer Detect. Prev.*, 2000, vol. 24, pp. 531-535.
28. Kaura B., Bagga R., Patel F.D. Evaluation of the Pyruvate Kinase isoenzyme tumor (Tu M2-PK) as a tumor marker for cervical carcinoma. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2004, vol. 30, pp. 193-196.
29. Ugurel S., Bell N., Sucker A., Zimpfer A., Rittgen W., Schadendorf D. Tumor type M2 pyruvate kinase (TuM2-PK) as a novel plasma tumor marker in melanoma. *Int. J. Cancer*, 2005, vol. 117, pp. 825-830.
30. Ahmed A.S., Dew T., Lawton F.G., Papadopoulos A.J., Devaja O., Raju K.S., Sherwood R.A. M2-PK as a novel marker in ovarian cancer. A prospective cohort study. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2007, vol. 28, pp. 83-88.
31. Kumar Y., Tapuria N., Kirmani N., Davidson B.R. Tumour M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, vol. 19, pp. 265-276.
32. Nisman B., Yutkin V., Nechushtan H., Gofrit O.N., Peretz T., Gronowitz S., Pode D. Circulating tumor M2 pyruvate kinase and thymidine kinase 1 are potential predictors for disease recurrence in renal cell carcinoma after nephrectomy. *Urology*, 2010, vol. 76, pp. 513.e1-513.e6.
33. Ewald N., Schaller M., Bayer M., Akinci A., Bretzel R.G., Kloer H.U., Hardt P.D. Fecal pyruvate kinase-M2 (tumor M2-PK) measurement: a new screening concept for colorectal cancer. *Anticancer Res.*, 2007, vol. 27, pp. 1949-1952.
34. Hardt P.D., Toepfler M., Ngoumou B. et al. Fecal pyruvate kinase (ELISA based on a combination of clone 1 and 3 antibodies) for gastric cancer. *Anticancer Res.*, 2003, vol. 23, pp. 851-854.
35. Haug U., Rothenbacher D., Wente M.N., Seiler C.M., Stegmaier C., Brenner H. Tumour M2-PK as a stool marker for colorectal cancer: comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients. *Br. J. Cancer*, 2007, vol. 96, pp. 1329-1334.
36. Koss K., Maxton D., Jankowski J.A. Faecal dimeric M2 pyruvate kinase in colorectal cancer and polyps correlates with tumour staging and surgical intervention. *Colorectal Dis.*, 2008, vol. 10, pp. 244-248.
37. Tonus C., Neupert G., Sellinger M. Colorectal cancer screening by non-invasive metabolic biomarker fecal tumor M2-PK. *World J. Gastroenterol.*, 2006, vol. 12, pp. 7007-7011.
38. Tonus C., Sellinger M., Koss K., Neupert G. Faecal pyruvate kinase isoenzyme type M2 for colorectal cancer screening: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 18 (30), pp. 4004-4011.
39. Ognerebov N.A., Milovanov V.V., Ivannikov A.A., Ezhova E.N. Issledovanie urovnya fekal'noy piruvatkinazy tipa M2 pri nekotorykh zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh [The study of the level of fecal pyruvate kinase of M2 type at some malignant tumours].

- Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki – Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*, 2013, vol. 18, no. 5, pp. 2864-2866. (In Russian).
40. Ognerubov N.A., Ivannikov A.A., Chang V.L. Fekal'naya M2-piruvatkinaza u bol'nykh kolorektal'nym rakom 3 klinicheskoy gruppy [Fecal M2 pyruvate kinase among patients with colorectal cancer of 3 clinical group]. *Zlokachestvennye opukholi – Malignant Tumours*, 2016, no. 4, p. 157. (In Russian).
 41. Shastri Y.M., Naumann M., Oremek G.M., Hanisch E., Rösch W., Mössner J., Caspary W.F., Stein J.M. Prospective multicenter evaluation of fecal tumor pyruvate kinase type M2 (M2-PK) as a screening biomarker for colorectal neoplasia. *Int. J. Cancer*, 2006, vol. 119, pp. 2651-2656.
 42. Möslein G., Schneider C., Theilmeier A., Erckenbrecht H., Normann S., Hoffmann B., Tilmann-Schmidt D., Horstmann O., Graeven U., Poremba C. Analysis of the statistical value of various commercially available stool tests – a comparison of one stool sample in correlation to colonoscopy. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2010, vol. 135, pp. 557-562.
 43. Turner D., Leach S.T., Mack D., Uousou K., McLernon R., Hyams J., Leleiko N., Walters T.D., Crandall W., Markowitz J. et al. Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response. *Gut*, 2010, vol. 59, pp. 1207-1212.
 44. Haug U., Hundt S., Brenner H. Sensitivity and specificity of faecal tumour M2 pyruvate kinase for detection of colorectal adenomas in a large screening study. *Br. J. Cancer*, 2008, vol. 99, pp. 133-135.
 45. Shastri Y.M., Loitsch S., Hoepffner N., Povse N., Hanisch E., Rösch W., Mössner J., Stein J.M. Comparison of an established simple office-based immunological FOBt with fecal tumor pyruvate kinase type M2 (M2-PK) for colorectal cancer screening: prospective multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, vol. 103, pp. 1496-1504.
 46. Mulder S.A., van Leerdam M.E., van Vuuren A.J., Francke J., van Toorenbergen A.W., Kuipers E.J., Ouwendijk R.J. Tumor pyruvate kinase isoenzyme type M2 and immunochemical fecal occult blood test: performance in screening for colorectal cancer. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, vol. 19, pp. 878-882.
 47. Hardt P.D., Mazurek S., Toepler M., Schlierbach P., Bretzel R.G., Eigenbrodt E., Kloer H.U. Faecal tumour M2 pyruvate kinase: a new, sensitive screening tool for colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 2004, vol. 91, pp. 980-984.
 48. Tonus C., Neupert G., Witzel K. The faecal tumour M2-PK screening test for invasive and pre-invasive colorectal cancer: estimated specificity and results as a function of age for a study population of 4854 volunteers. *Nowotwory J. Oncol.*, 2009, vol. 59, pp. 32e-37e.
 49. McLoughlin R., Shiel E., Sebastian S., Ryan B., O'Connor H.J., O'Morain C. Tumor M2-PK, a novel screening tool for colorectal cancer. Poster Abstracts and Trade Exhibition Book. *NCRI Cancer Conference*. London, Callisto, 2005, p. 202.
 50. Kloer H.U., Hardt P.D., Schlierbach P., Toepler M. The tumour metabolic marker M2-PK in stool: a new biomarker for colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, p. 3598.
 51. Schmidt C. *Wertigkeit der fäkalen Tumour M2 Pyruvate kinase (TuM2-PK) für die Detektion eines kolorektalen Karzinoms*: dr. med. sci. diss. abstr. Würzburg, 2009. (In German).
 52. Naumann M., Schaum B., Oremek G.M., Hanisch E., Rösch W., Mössner J., Caspary W.F., Stein J. Faecal pyruvate kinase type M2—a valid screening parameter for colorectal cancer? Preliminary results from a multicenter comparative study. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2004, vol. 129, pp. 1806-1807.
 53. Vogel T., Driemel C., Hauser A., Hansmann A., Lange S., Jonas M., Möslein G. Comparison of different stool tests for the detection of cancer of the colon. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2005, vol. 130, pp. 872-877.
 54. Bellutti M., Mönkemüller K., Malfertheiner R. Faecal Tumour M2-pyruvate kinase (M2-PK) as a potential screening parameter for colorectal adenoma and carcinoma: preliminary results. *Anticancer Res. Abstract Eur Bridging Meeting*. Magdeburg, Attiki, International Institute of Anticancer Research, 2007, pp. 1949-1952.
 55. Karl J., Wild N., Tacke M. et al. Improved diagnosis of colorectal cancer using a combination of fecal occult blood and novel fecal protein markers. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, vol. 6 (10), pp. 1122-1128.

Received 3 February 2017

Ognerubov Nikolay Alekseevich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Head of Anatomy, Operative Surgery and Oncology Department, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Ivannikov Andrey Andreevich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Senior Lecturer of Anatomy, Operative Surgery and Oncology Department; Tambov Regional Clinical Oncologic Dispensary, Tambov, Russian Federation, Surgeon-Oncologist, Deputy Main Doctor for Medical Work, e-mail: ivannikovaa@yandex.ru

Milovanov Vladimir Vasilyevich, Tambov Regional Clinical Oncologic Dispensary, Tambov, Russian Federation, Main Doctor, e-mail: ivannikovaa@yandex.ru

Ezhova Elena Nikolaevna, Tambov Regional Clinical Oncologic Dispensary, Tambov, Russian Federation, Deputy Incorporate Clinical-Cytological Laboratory, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Chang Viktor Luisovich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Clinical Ordinator of Anatomy, Operative Surgery and Oncology Department, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Информация для цитирования:

Огнерубов Н.А., Иванников А.А., Милованов В.В., Ежова Е.Н., Чанг В.Л. Значение фекальной М2-пируваткиназы у диспансерных больных колоректальным раком // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. Тамбов, 2017. Т. 22. Вып. 1. С. 175-182. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-1-175-182

Ognerubov N.A., Ivannikov A.A., Milovanov V.V., Ezhova E.N., Chang V.L. Znachenie fekal'noy M2-piruvatkinazy u dispansernykh bol'nykh kolorektal'nym rakom [The meaning of fecal M2-pyruvate kinase at dispensary patients with colorectal cancer]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki – Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*, 2017, vol. 22, no. 1, pp. 175-182. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-1-175-182 (In Russian).