



Оригинальная статья

Хромогранин А и серотонин в оценке эффективности лечения нейроэндокринных опухолей

Любимова Н.В.¹ • Тимофеев Ю.С.¹ • Чурикова Т.К.¹ • Маркович А.А.¹ • Емельянова Г.С.² • Стилиди И.С.¹ • Кушлинский Н.Е.¹

Любимова Нина Васильевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр., лаборатория клинической биохимии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0430-2754>

✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 324 11 69.
E-mail: biochimia@yandex.ru

Тимофеев Юрий Сергеевич – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория клинической биохимии¹.
E-mail: biochimia@yandex.ru

Чурикова Татьяна Константиновна – врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория клинической биохимии¹. E-mail: biochimia@yandex.ru

Маркович Алла Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог, научно-консультативное отделение¹.
E-mail: a-markovich@yandex.ru

Емельянова Галина Сергеевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра онкологии факультета дополнительного профессионального образования².
E-mail: docgalina@mail.ru

Стилиди Иван Сократович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор¹. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5229-8203>.
E-mail: biochimia@yandex.ru

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>. E-mail: biochimia@yandex.ru

Актуальность. Целесообразность использования биохимических маркеров в контроле эффективности лечения больных нейроэндокринными опухолями (НЭО) не вызывает сомнений. Однако до сих пор отсутствуют четкие критерии оценки клинически значимых изменений уровней основных маркеров НЭО – хромогранина А (ХгА) и серотонина. **Цель** – оценить значимость серийного определения ХгА и серотонина в сыворотке крови для мониторинга эффективности лечения больных НЭО. **Материал и методы.** Определение ХгА и серотонина в сыворотке крови выполнено у 107 больных НЭО при первом обследовании и в динамике через 3–4 недели после проведения курса лечения (химиотерапия, биотерапия), а также у 60 практически здоровых людей. Использовали иммуноферментный анализ на основе тест-систем Chromogranin A NEOLISA (Euro Diagnostica) и Serotonin ELISA (IBL International GmbH). **Результаты.** Выявлена связь уровней ХгА с эффектом химиотерапии у больных НЭО. При прогрессировании заболевания медиана ХгА статистически значимо повышалась (с 412 до 2679 нг/мл, $p=0,012$), тогда как при частичном ответе наблюдали ее снижение (с 811 до 254 нг/мл, $p=0,023$). По данным ROC-анализа, порог значимого изменения ХгА для прогрессирования составил 33% при чувствительности

80,0% и специфичности 95,6%. Снижение (более 33% относительно уровня до лечения) или отсутствие значимых изменений ХгА было связано со стабилизацией заболевания или частичным ответом на терапию. Значимое снижение уровней ХгА отмечено в 75,0% случаев при частичном ответе и в 43,48% – при стабилизации, отсутствие значимых изменений – в 25 и 66,7% соответственно. Для серотонина зависимости от динамики заболевания на фоне лечения не установлено. **Заключение.** ХгА может использоваться в качестве чувствительного маркера прогрессирования НЭО на фоне химиотерапевтического лечения.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, химиотерапия, мониторинг, биохимические маркеры, хромогранин А, серотонин

Для цитирования: Любимова НВ, Тимофеев ЮС, Чурикова ТК, Маркович АА, Емельянова ГС, Стилиди ИС, Кушлинский НЕ. Хромогранин А и серотонин в оценке эффективности лечения нейроэндокринных опухолей. Альманах клинической медицины. 2019;47(8):685–90. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-054.

Поступила 06.06.2019; принята к публикации 10.10.2019; опубликована онлайн 25.10.2019

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация

Свойство нейроэндокринных опухолей (НЭО) вырабатывать широкий спектр биологически активных соединений, включая гормоны, биогенные амины и пептиды, имеет ключевое значение для клинического течения заболевания [1–4]. Определение циркулирующих маркеров при биохимическом

анализе крови не только способствует установлению правильного диагноза, но и позволяет проводить последующий неинвазивный мониторинг терапии. Особо стоит отметить, что биохимические маркеры можно использовать в диагностике нейроэндокринных неоплазий даже при ограниченной популяции опухолевых клеток (от 1 млн



клеток) и локализованных формах процесса [2]. В настоящее время описано более 30 биохимических маркеров, подразделяемых на две группы: универсальные (общие) маркеры, не ассоциированные с развитием определенной симптоматики, и специфические, гиперсекреция которых приводит к развитию гиперфункциональных синдромов [5, 6].

Хромогранин А (ХгА) признан наиболее значимым маркером НЭО, так как в большинстве случаев он применим для идентификации данной группы неоплазий [7, 8]. В зависимости от наблюдаемой клинической картины и типа опухоли больным может быть назначено определение специфических биохимических маркеров. Среди них биогенный амин – серотонин, гиперсекреция которого приводит к развитию карциноидного синдрома. Анализ уровня серотонина в сыворотке крови применяется для выявления карциноидного синдрома и оценки биологической активности опухоли [2, 6, 7, 9].

Не менее важен анализ биомаркеров и при оценке эффективности лечения больных НЭО. В серии работ продемонстрированы возможности по использованию ХгА для мониторинга эффективности терапии НЭО различных локализаций [10–13]. Большинство авторов в качестве значимых приняты изменения ХгА от 25 до 50%. J.E. Ardill и B. Eriksson [9] показали, что снижение ХгА на 50% и более наблюдается при положительном ответе на лечение. E. Bajetta и соавт. [14] подтвердили эти данные для частичного ответа, тогда как при прогрессировании заболевания значимым оказалось изменение ХгА более 25%. J.C. Yao и соавт. [15] в качестве критерия биохимического ответа предложили использовать выраженное изменение ХгА – более 50% – в любой момент от начала лечения и 30% в качестве критерия раннего ответа (на 4-й неделе после начала лечения). Значимость ХгА как маркера мониторинга терапии детально изучена в работе K.H. Jensen и соавт. [16], где учитывались минимальные изменения маркера (25%), ассоциированные с клиническим эффектом. На фоне частичной регрессии в большинстве случаев наблюдалось снижение ХгА более чем на 25%, а при прогрессировании у подавляющего большинства пациентов уровни ХгА нарастали [16]. В то же время при оценке эффективности хирургической циторедукции предлагалось использовать существенное снижение ХгА (80% и более) [17].

Представленные данные зарубежных авторов подтверждают целесообразность использования биохимических маркеров в мониторинге НЭО. Однако отсутствие стандартизованных

лабораторных критериев и единого клинического подхода при интерпретации получаемых результатов приводит к неоднозначной оценке изменений уровней биомаркеров НЭО. В этом аспекте остается актуальной задача определения порога значимых изменений биохимических маркеров НЭО, таких как хромогранин А и серотонин, у больных, получающих химиотерапевтическое лечение по различным схемам.

Цель – оценка значимости серийных определений ХгА и серотонина в сыворотке крови для мониторинга эффективности лечения больных НЭО.

Материал и методы

Обследованы 107 пациентов с новообразованиями нейроэндокринной природы различной локализации (из них 37 мужчин, 70 женщин) в возрасте от 26 до 77 лет (медиана 56 лет), которые получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2010 по 2018 г. В исследование включали пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом НЭО, ранее не получавших специфического лечения.

Согласно локализации процесса пациенты были разделены на следующие группы: НЭО поджелудочной железы – 38 больных, НЭО легких и средостения – 19, НЭО тонкой кишки – 17, НЭО толстой кишки – 15. Кроме того, обследовано 18 больных НЭО с метастатическим поражением печени из невыявленного первичного очага. У 62 из 107 больных НЭО наблюдались клинические проявления карциноидного синдрома (приливы, диарея, бронхоспазм).

Включенные в исследование пациенты получали различные режимы химиотерапии с использованием препарата Араноза (сахаросодержащее производное нитрозомочевины): 53 больных – монотерапию препаратом Араноза, 26 – в комбинации с капецитабином, 9 – в комбинации с темозоломидом и 19 – в комбинации с доксорубицином. Пациентам с клиническими проявлениями карциноидного синдрома помимо химиотерапии назначалась биотерапия аналогами соматостатина в дозах от 20 до 40 мг 1 раз в 28 дней.

После первичного обследования пациентам каждые 3 месяца проводили контрольное обследование, включавшее оценку клинического ответа на лечение карциноидного синдрома (изменение частоты приливов и диареи), а также лучевые методы исследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). По данным обследования частичный ответ был достигнут у 32 пациентов,



стабилизация заболевания – у 60, прогрессирование наблюдалось у 15 больных.

Контрольную группу составили 60 практически здоровых людей (19 мужчин и 41 женщина) в возрасте от 17 до 84 лет (медиана 54 года).

Анализ биохимических маркеров проводили при первичном обследовании, а также в динамике через 3–4 недели после курса лечения. Взятие крови для биохимических исследований выполнялось из локтевой вены утром натощак. Для исключения влияния преаналитических факторов перед взятием крови на биохимический анализ пациентам рекомендовалась отмена приема ингибиторов протонной помпы (за 7 дней) и антагонистов H_2 -рецепторов гистамина (за 2–3 дня). Концентрации ХгА и серотонина в сыворотке крови определяли на микропланшетах с использованием стандартизованных иммуноферментных тест-систем Chromogranin A NEOLISA (Euro Diagnostica) и Serotonin ELISA (BL International GmbH).

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие.

Для статистического анализа использовали программы Statistica 7 (Statsoft, США) и SPSS Statistics 21 (IBM, Россия). Статистическую значимость различий количественных характеристик определяли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни, при оценке значимости динамических изменений количественных показателей использовали критерий Уилкоксона. Для анализа возможностей использования маркеров в мониторинге эффективности лечения, а также расчета порога значимого относительного изменения уровней маркеров применяли ROC-анализ (англ. receiver operating characteristic analysis). При этом группа больных с прогрессированием на фоне лечения сравнивалась с больными, у которых удавалось достигнуть стабилизации или частичного клинического ответа. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Результаты в таблицах представлены в виде медиан, а также интервалов «минимум – максимум».

Результаты

Согласно данным проведенного анализа, обобщенным в табл. 1, медианы базальных уровней ХгА у больных НЭО статистически значимо превышали показатель контрольной группы, независимо от последующего эффекта химиотерапии:

частичного ответа ($p < 0,001$), стабилизации ($p < 0,001$) и прогрессирования ($p < 0,001$).

В группе больных НЭО наблюдалась выраженная вариабельность биохимических маркеров. Максимальные концентрации ХгА зафиксированы у больных до начала лечения (до 109457 нг/мл). На фоне терапии в группе пациентов с частичным ответом отмечено снижение медианы ХгА с 811 до 254 нг/мл ($p = 0,023$). У больных со стабилизацией заболевания медиана уровней ХгА до и после лечения не различалась ($p = 0,31$). В то же время при прогрессировании медиана ХгА повышалась с 412 до 2679 нг/мл ($p = 0,012$).

В отличие от ХгА для серотонина не удалось выявить зависимости от эффекта терапии. Медианы уровней серотонина до и после лечения не достигали статистически значимых изменений независимо от эффекта терапии.

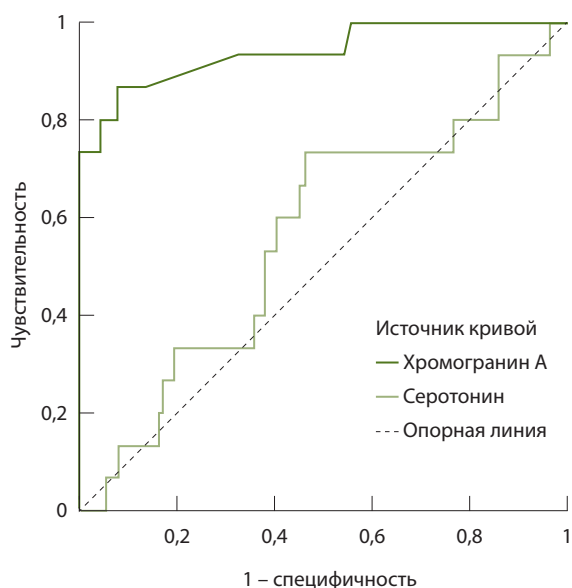
Для оценки динамики маркеров учитывалось различие их уровней до и после лечения с последующим анализом относительной величины изменения (в процентах). Изменение уровней биохимических маркеров в пределах референсного интервала (до 108 нг/мл для ХгА и до 200 нг/мл для серотонина) принималось как отсутствие значимых изменений.

Проведенный ROC-анализ (рисунок) показал достаточно высокую площадь под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC) для ХгА – 0,939, но низкую для серотонина – 0,56. По данным ROC-анализа порог значимого изменения ХгА для прогрессирования составил 33%

Таблица 1. Динамика уровней маркеров в зависимости от эффекта лечения

Эффект	До лечения	После лечения	Значение p
Хромогранин А, нг/мл			
частичный ответ	811 (23,7–109457)	254 (52,2–9502)	0,023
стабилизация	210 (31,4–62235)	187,3 (22,8–18386)	0,31
прогрессирование	412 (56,2–24396)	2679 (65,1–65310)	0,012
контрольная группа	55,8 (29,2–194)	–	–
Серотонин, нг/мл			
частичный ответ	186 (42,1–1988)	119 (20,3–1282)	0,42
стабилизация	286 (54,9–3657)	297,9 (42,2–2932)	0,87
прогрессирование	361 (40,8–2353)	399 (38,1–1978)	0,74
контрольная группа	167,4 (27,2–320)	–	–

Данные представлены в виде медианы (Me) и интервалов «минимум – максимум» (min-max)



Данные ROC-анализа хромогранина А и серотонина в мониторинге прогрессирования нейроэндокринных опухолей

при чувствительности 80,0% и специфичности 95,6% (табл. 2). При прогрессировании заболевания повышение ХгА более 33% наблюдалось у 12 из 15 пациентов, тогда как при положительном эффекте лечения (стабилизация или частичный ответ) значимое повышение уровня ХгА отмечено только в 4 из 92 случаев. Соответственно, чувствительность ХгА как маркера прогрессирования составила 80,0% при специфичности относительно группы положительного эффекта 95,6%. Значимое снижение уровней ХгА наблюдалось при частичном ответе в 75,0% случаев и при стабилизации – в 43,48%. Ни в одном случае с прогрессированием на фоне лечения не наблюдалось значимого снижения уровня ХгА относительно уровня до начала терапии. Отсутствие значимых изменений было зарегистрировано в 66,7% при стабилизации заболевания, в 25% – при частичном ответе и в 20% случаев прогрессирования.

Таким образом, снижение уровня ХгА более 33% относительно его уровня до начала лечения наблюдалось как при частичном ответе, так и при стабилизации, но не встречалось в группе с прогрессированием. Изменения ХгА в пределах 33% были наиболее характерны для стабилизации заболевания, но также имели место при прогрессировании и частичном ответе.

Обсуждение

Согласно данным нашего исследования, ХгА может использоваться в качестве чувствительного

Таблица 2. Частота значимых изменений хромогранина А в зависимости от эффекта лечения

Эффект	Количество пациентов, абс. (%)			
	всего	снижение ХгА (более 33%)	нет значимых изменений ХгА	повышение ХгА (более 33%)
Частичный ответ	32	24 (75,0)	8 (25,0)	–
Стабилизация	60	16 (26,7)	40 (66,7)	4 (6,6)
Прогрессирование	15	–	3 (20,0)	12 (80,0)

ХгА – хромогранин А

маркера прогрессирования НЭО на фоне химиотерапевтического лечения. Снижение или отсутствие значимых изменений ХгА может указывать на стабилизацию заболевания или частичный клинический ответ, при этом в 75% случаев частичного ответа мы наблюдали значимое снижение маркера. Наши данные свидетельствуют о возможности применения ХгА как маркера оценки эффекта лечения через 3–4 недели после проведенной химиотерапии. У части пациентов клиническая оценка эффекта лечения НЭО не может быть достаточной по причине неспецифичности симптоматики. В таких случаях необходимо дополнительное подтверждение эффекта, которое может выполняться с использованием лучевых методов, а также при определении биохимических маркеров.

Серотонин в исследованной нами группе больных не продемонстрировал связи с динамикой заболевания на фоне лечения, что ограничивает значение биогенного амина как маркера НЭО. При этом серийные исследования серотонина остаются значимыми для своевременного выявления карциноидного синдрома. Полученные нами результаты согласуются с таковыми в работах [3, 16, 18], где порог значимых изменений ХгА составлял 20–30%. Вместе с тем ряд авторов отмечает разнонаправленные изменения ХгА при лечении в зависимости от терапевтического подхода, включая химиотерапию по различным схемам, иммунотерапию и биотерапию аналогами соматостатина [12, 19, 20]. В других исследованиях [12, 14, 21] в качестве критериев биохимического ответа были получены изменения в диапазоне более 40–50%, что может быть обусловлено различиями в аналитической чувствительности используемых методов определения ХгА и в подходах к клинической оценке эффекта лечения. С клиничко-лабораторных позиций порог значимых изменений должен превышать



аналитическую и индивидуальную вариабельность метода, которые для ХгА соответствуют 10–25%. С учетом этого полученный в нашем исследовании порог значимости изменений 33% соответствует общепринятым требованиям для циркулирующих маркеров, используемых в мониторинге эффективности лечения.

Заключение

ХгА – общепризнанный диагностический маркер опухолей нейроэндокринной природы. Результаты нашего исследования подтверждают целесообразность его использования в клинической практике для оптимизации мониторинга

лечения НЭО. Определение ХгА делает доступной оценку эффекта терапии на любом этапе течения заболевания. Это представляется важным, так как клинические проявления НЭО не всегда могут служить объективными критериями ответа на лечение, а лучевые методы обследования ограничены для частого применения и в ряде локализаций недостаточно информативны. Несомненный интерес имеет продолжение исследования значения ХгА у больных различными типами НЭО, что позволит повысить точность и достоверность результатов для мониторинга эффективности комбинированного лечения. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.В. Любимова – концепция исследования, анализ полученных данных, написание текста, редактирование рукописи; Ю.С. Тимофеев – анализ и интерпретация результатов исследования, написание

текста, статистическая обработка данных, редактирование рукописи; Т.К. Чурикова – концепция исследования, сбор и обработка материалов, написание текста, редактирование рукописи; А.А. Маркович – разработка концепции клинической части исследования, интерпретация результатов, написание и редактирование текста; Г.С. Емельянова – разработка концепции клинической части исследования, интерпретация результатов, написание и редактирование текста; И.С. Стилиди – концепция исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; Н.Е. Кушлинский – концепция статьи, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion*. 2000;62 Suppl 1:33–8. doi: 10.1159/000051853.
- Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2009;38(8):876–89. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bc0e77.
- Aluri V, Dillon JS. Biochemical testing in neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(3):669–77. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.004.
- de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):33–41. doi: 10.1016/j.beem.2006.12.002.
- Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18 Suppl 1:S17–25. doi: 10.1530/ERC-10-0280.
- Ardill JE. Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Clin Biochem*. 2008;45(Pt 6):539–59. doi: 10.1258/acb.2008.008039.
- Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(9):2427–43. doi: 10.1245/s10434-010-1006-3.
- Любимова НВ, Чурикова ТК, Кушлинский Н.Е. Хромогранин А – биохимический маркер нейроэндокринных опухолей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;16(11):657–60. [Lubimova NV, Churikova TK, Kushlinskii NE. Chromogranin A – a biochemical marker of neuroendocrine tumors. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;16(11):657–60. Russian.]
- Ardill JE, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10(4):459–62.
- Gkolfinou S, Tsapakidis K, Papadimitriou K, Papamichael D, Kountourakis P. Chromogranin A as a valid marker in oncology: Clinical application or false hopes? *World J Methodol*. 2017;7(1):9–15. doi: 10.5662/wjm.v7.i1.9.
- Rossi RE, Garcia-Hernandez J, Meyer T, Thirlwell C, Watkins J, Martin NG, Caplin ME, Toumpianakis C. Chromogranin A as a predictor of radiological disease progression in neuroendocrine tumours. *Ann Transl Med*. 2015;3(9):118. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.23.
- Massironi S, Rossi RE, Casazza G, Conte D, Ciarfardini C, Galeazzi M, Peracchi M. Chromogranin A in diagnosis and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution. *Neuroendocrinology*. 2014;100(2–3):240–9. doi: 10.1159/000369818.
- Walter T, Chardon L, Chopin-laly X, Raverot V, Caffin AG, Chayvialle JA, Scoazec JY, Lombard-Bohas C. Is the combination of chromogranin A and pancreatic polypeptide serum determinations of interest in the diagnosis and follow-up of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours? *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1766–73. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.005.
- Bajetta E, Procopio G, Catena L, Martinetti A, De Dosso S, Ricci S, Lecchi AS, Boscani PF, Iacobelli S, Carteni G, De Braud F, Loli P, Tartaglia A, Bajetta R, Ferrari L. Lanreotide autogel every 6 weeks compared with Lanreotide microparticles every 3 weeks in patients with well differentiated neuroendocrine tumors: a Phase III Study. *Cancer*. 2006;107(10):2474–81. doi: 10.1002/cncr.22272.
- Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruszniewski P, Hoosen S, St Peter J, Haas T, Lebwohl D, Van Cutsem E, Kulke MH, Hobbday TJ, O'Dorisio TM, Shah MH, Cadiot G, Luppi G, Posey JA, Wiedenmann B. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):69–76. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2669.
- Jensen KH, Hilsted L, Jensen C, Mynster T, Rehfeld JF, Knigge U. Chromogranin A is a sensitive marker of progression or regression in ileo-cecal neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(1):70–7. doi: 10.3109/00365521.2012.733953.



17. Jensen EH, Kvols L, McLoughlin JM, Lewis JM, Alvarado MD, Yeatman T, Malafa M, Shibata D. Biomarkers predict outcomes following cytoreductive surgery for hepatic metastases from functional carcinoid tumors. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):780–5. doi: 10.1245/s10434-006-9148-z.
18. Cheng Y, Sun Z, Bai C, Yan X, Qin R, Meng C, Ying H. Serum chromogranin A levels for the diagnosis and follow-up of well-differentiated non-functioning neuroendocrine tumors. *Tumour Biol*. 2016;37(3):2863–9. doi: 10.1007/s13277-015-4114-7.
19. Singh S, Law C. Chromogranin A: a sensitive biomarker for the detection and post-treatment monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6(3):313–34. doi: 10.1586/egh.12.15.
20. Kim M, Lee S, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Kang WK, Kim ST. The role of plasma chromogranin as assessment of treatment response in non-functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Res Treat*. 2016;48(1):153–61. doi: 10.4143/crt.2014.183.
21. Han X, Zhang C, Tang M, Xu X, Liu L, Ji Y, Pan B, Lou W. The value of serum chromogranin A as a predictor of tumor burden, therapeutic response, and nomogram-based survival in well-moderate nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(5):527–35. doi: 10.1097/MEG.0000000000000332.

Chromogranin A and serotonin for evaluation of treatment efficacy of neuroendocrine tumors

N.V. Lyubimova¹ • Yu.S. Timofeev¹ • T.K. Churikova¹ •
A.A. Markovich¹ • G.S. Emelianova² • I.S. Stilidi¹ • N.E. Kushlinskii¹

Background: The utility of biochemical markers in the monitoring of treatment efficacy in patients with neuroendocrine tumors (NETs) goes beyond any doubt. However, there are still no clear criteria for the assessment of clinically significant abnormalities of the main NET biomarkers chromogranin A (CgA) and serotonin. **Aim:** To evaluate the value of serial measurement of serum CgA and serotonin in the monitoring of the treatment effect in NET patients. **Materials and methods:** Serum CgA and serotonin levels were measured in 107 patients with NETs at baseline and at 3–4 weeks after the end of treatment (chemotherapy, biotherapy), as well as in 60 healthy controls. We used enzyme immunoassay based on Chromogranin A NEOLISA (Euro Diagnostica) and Serotonin ELISA (IBL International GmbH) test systems. **Results:** There was an association between CgA levels and the efficacy of chemotherapy in NET patients. With progression of the disease, median CgA increased significantly from 412 to 2679 ng/mL ($p=0.012$), whereas in the patients with partial response it decreased from 811 to 254 ng/mL ($p=0.023$). The ROC analysis showed the 33% cut-off for significant CgA changes for progression, with sensitivity

of 80.0% and specificity of 95.6%. A decrease (of more than 33% compared to baseline levels) or absence of significant CgA changes was associated with stabilization of the disease or with partial response to treatment. Significantly decreased CgA levels were found in 75.0% cases of partial response and 43.48% of stabilized patients, whereas the absence of any significant changes in 25 and 66.7%, respectively. There was no association between serotonin levels and the disease behavior under treatment. **Conclusion:** CgA could be used as a sensitive marker of NET progression on chemotherapy.

Key words: neuroendocrine tumor, chemotherapy, monitoring, biomarker, chromogranin A, serotonin

For citation: Lyubimova NV, Timofeev YuS, Churikova TK, Markovich AA, Emelianova GS, Stilidi IS, Kushlinskii NE. Chromogranin A and serotonin for evaluation of treatment efficacy of neuroendocrine tumors. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(8):685–90. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-054.

Received 6 June 2019; accepted 10 October 2019; published 25 October 2019

Nina V. Lyubimova – Doctor of Biol. Sci, Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0430-2754>

✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 69. E-mail: biochimia@yandex.ru

Yury S. Timofeev – MD, PhD, Physician, Laboratory of Clinical Biochemistry¹. E-mail: biochimia@yandex.ru

Tatiana K. Churikova – MD, Physician, Laboratory of Clinical Biochemistry¹. E-mail: biochimia@yandex.ru

Alla A. Markovich – MD, PhD, Senior Research Fellow, Oncologist, Scientific Consultative Department¹. E-mail: a-markovich@yandex.ru

Galina S. Emelianova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Oncology, Faculty of Additional Professional Education². E-mail: docgalina@mail.ru

Ivan S. Stilidi – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Director¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5229-8203>. E-mail: biochimia@yandex.ru

Nikolay E. Kushlinskii – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>. E-mail: biochimia@yandex.ru

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

N.V. Lyubimova, the study concept, data analysis, text writing and editing of the manuscript; Yu.S. Timofeev, analysis and interpretation of the study results, text writing, statistical analysis, editing of the manuscript; T.K. Churikova, the study concept, data collection and management, text writing, editing of the manuscript; A.A. Markovich, development of the concept of the clinical part of the study, interpretation of the results, text writing and editing; G.S. Emelianova, development of the concept of the clinical part of the study, interpretation of the results, text writing and editing; I.S. Stilidi, the study concept, approval of the final version of the manuscript; N.E. Kushlinskii, the paper concept, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation