



Биохимические маркеры сыворотки крови и мочи при обследовании больных нейроэндокринными опухолями

Любимова Н.В.¹ • Кушлинский Н.Е.¹

В обзоре представлены современные данные о нейроэндокринных опухолях (НЭО), которые в отличие от других новообразований способны вырабатывать биологически активные вещества (гормоны, вазоактивные пептиды, амины), что является основной характеристикой, объединяющей разнородную группу и определяющей клиническое течение болезни. Приведены обобщенные рекомендации по биохимической диагностике и подтверждению гиперфункциональных синдромов на основе исследования панели биохимических маркеров НЭО. Рассмотрены данные зарубежных авторов, касающиеся изучения клинической значимости универсальных и специфических маркеров НЭО, а также результаты собственных исследований.

Обследованы 330 больных НЭО различных локализаций (поджелудочная железа, желудок,

тонкая и толстая кишка, легкие), а также группа пациентов с метастазами НЭО из невыявленного первичного очага, получавших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В группу контроля вошли 115 практически здоровых людей. Определены хромогранин А (ХгА) и серотонина в плазме и сыворотке крови, а также 5-гидроксииндолилуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче проводили до начала и в процессе лечения стандартизованным иммуноферментным методом в планшетном формате при использовании соответствующих тест-систем: “Chromogranin A ELISA kit” (Dako A/S), “Serotonin ELISA” и “5-HIAA ELISA” (IBL International GMBH). Проведена оценка клинического значения ХгА как универсального маркера НЭО, а также серотонина и его метаболита 5-ГИУК в качестве специфических маркеров карциноидного синдрома. Показано, что

ХгА является наиболее эффективным маркером биохимического обследования больных в целях диагностики, оценки распространенности и мониторинга НЭО. ХгА характеризуется высокой диагностической чувствительностью (63,4–88,9%) при НЭО различных типов. Получены доказательства зависимости секреции ХгА от распространенности и биологической активности опухолевого процесса. Особое значение определение ХгА приобретает при нефункционирующих опухолях, при которых серотонин и 5-ГИУК обладают низкой чувствительностью, являясь специфическими маркерами карциноидного синдрома.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, биохимические маркеры, диагностика, мониторинг, прогноз

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-439-450

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований с локализацией практически в любом органе. Биологические характеристики НЭО зависят от их анатомической локализации, клеток-предшественников и секреторной функции. Отличительной особенностью НЭО считается способность продуцировать биологически активные соединения (гормоны, вазоактивные пептиды, амины), проявляющие себя своеобразными клиническими синдромами и симптомами. Существенную помощь в постановке диагноза и последующем мониторинге эффективности лечения НЭО может оказать определение циркулирующих маркеров при биохимическом исследовании крови и мочи, перечень которых постоянно растет и в настоящее время включает более 30 показателей.

Основным в группе общих маркеров и наиболее значимым циркулирующим биохимическим

Любимова Нина Васильевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр., лаборатория клинической биохимии¹
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 324 11 69.
E-mail: biochimia@mtu-net.ru

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии¹

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

маркером, позволяющим в большинстве случаев идентифицировать опухоли нейроэндокринной природы, является хромогранин А (ХгА). Биохимическая диагностика НЭО дополняется специфическими маркерами в соответствии с типом опухоли и имеющейся у больного клинической картиной. К маркерам, важным для оценки биологической активности НЭО и выявления карциноидного синдрома, относят серотонин, продукция которого является одним из главных этиологических факторов заболевания, и его метаболит 5-гидроксииндолилуксусную кислоту (5-ГИУК), экскретирующуюся с мочой. При наличии симптоматики, характерной для эктопической или аутопической продукции биологически активных пептидов и аминов, а также при иммуногистохимическом выявлении экспрессии одного из специфических пептидов рекомендуется дополнительно провести исследование соответствующего маркера в сыворотке или плазме крови (табл. 1) [1].



Сообразно современным представлениям о молекулярно-биологических особенностях НЭО и руководствуясь имеющейся методической базой, Европейское общество по НЭО (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS) разработало рекомендации по стандартизации обследования больных на основе биохимических маркеров. При этом в группе универсальных маркеров отмечено особое место ХгА, обладающего в отличие от других биологически активных соединений наилучшим сочетанием диагностической чувствительности и специфичности, что делает его основным маркером НЭО [2]. Повышение эффективности биохимической диагностики НЭО достигается при расширении спектра исследуемых маркеров, как общих, так и специфических, соответственно типу опухоли и имеющейся у больного клинической картине:

- карциноидный синдром: ХгА, серотонин, и/или 5-ГИУК;
- гастроэнтеропанкреатические опухоли: ХгА, гастрин, глюкагон, инсулин, проинсулин, С-пептид, панкреатический полипептид, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), соматостатин, гистамин, адренорекортикотропный гормон (АКТГ), гормон роста (соматотропный гормон), тахикинины, α - и β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ);
- НЭО легких и средостения: ХгА, кальцитонин, паратиреоидный гормон, соматотропный гормон, нейронспецифическая енолаза, гистамин, АКТГ;
- феохромоцитома: ХгА, основные катехоламины (адреналин, норадреналин), метаболиты катехоламинов (метанефрин, норметанефрин);
- опухоли гипофиза: ХгА, пролактин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол (женщины), тестостерон (мужчины), тиреотропный гормон, свободные формы Т3 и Т4;
- АКТГ-эктопический синдром: ХгА, АКТГ и кортизол (с динамикой утром и вечером).

При некоторых редких локализациях НЭО требуется также определение других гормонов и нейропептидов (α -субъединица гликопротеиновых гормонов гипофиза, α - и β -субъединица ХГЧ, нейрокинин А, брадикинин, нейропептид К, нейропептид Y, вещество P), клиническая значимость которых ограничивается оценкой их функциональной активности и не имеет диагностического значения.

Рекомендации I.M. Modlin и соавт. (2006) по обследованию больных с гастроинтестинальными

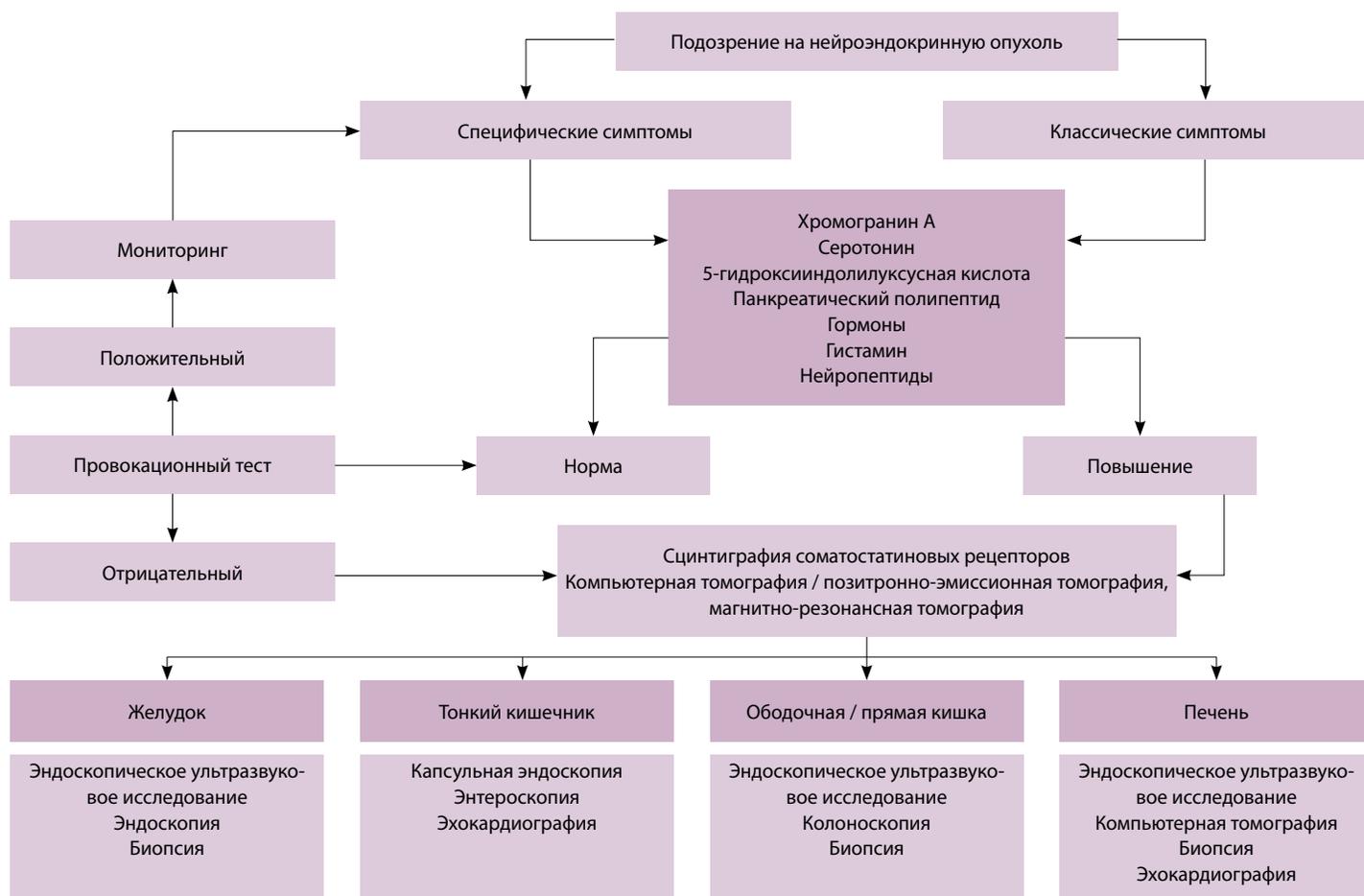
НЭО также отражают центральную роль ХгА (рисунок) [3]. В алгоритм, разработанный с учетом локализации и клинических особенностей течения НЭО, наряду со стандартными методами визуализации в качестве обязательного биохимического маркера входит ХгА. При этом отмечается необходимость назначения и исследования универсальных и специфических маркеров НЭО на начальном этапе обследования пациентов, что в целом способствует оптимизации диагностической и лечебной тактики [3, 4].

В целом НЭО представляют собой наиболее разнородную группу неоплазий, сложную в диагностическом отношении вследствие их клинических и биологических особенностей. В зависимости от гормональной активности опухоли и сопутствующих клинических проявлений НЭО делят на функционирующие и нефункционирующие.

Функционально активные опухоли ассоциированы с гормональной секрецией. Они составляют примерно 60% НЭО поджелудочной железы (10% – по общей группе) и включают карциноидный синдром, синдром Золлингера – Эллисона, синдром Вернера – Моррисона, гипогликемию и другие. В табл. 2 представлены обобщенные рекомендации по использованию биохимических маркеров с учетом имеющихся клинических признаков, синдромов и типа НЭО [2–8]. При этом диагноз функционирующей опухоли требует обязательного подтверждения гиперфункционального синдрома на основе исследования панели биохимических маркеров НЭО.

Таблица 1. Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей [1]

Исследование	Универсальные маркеры	Специфические маркеры
Сыворотка или плазма крови	Хромогранин А Панкреатический полипептид Нейронспецифическая енолаза α -субъединица гликопротеиновых гормонов	Серотонин Гастрин Инсулин С-пептид Проинсулин Вазоактивный интестинальный пептид Глюкагон Гистамин Соматостатин Кальцитонин Паратиреоидный гормон Соматотропный гормон Адренорекортикотропный гормон Кортизол Катехоламины Нейропептиды
Суточная моча	–	Серотонин 5-гидроксииндолилуксусная кислота Метанефрин Норметанефрин



Диагностическая стратегия при нейроэндокринных опухолях (по I.M. Modlin и соавт. [3])

Результаты исследования ХгА при различных типах НЭО, полученные разными авторами в период с 1998 г. по настоящее время, подтверждают его высокую диагностическую чувствительность при НЭО желудка (76%), подвздошной кишки (80%), бронхолегочной системы (70%), гастриномах (100%), синдроме множественных эндокринных неоплазий (78%), феохромоцитоме (98%). При этом установлена зависимость чувствительности ХгА как маркера НЭО от распространенности процесса, которая достигала 95–100% у пациентов с метастатическим поражением печени [9–16]. Особый интерес представляет высокая частота повышения ХгА (до 57–75%) при нефункционирующих опухолях, диагностика которых осложняется отсутствием клинической симптоматики и продукции биологически активных соединений [14, 17]. На важное клиническое значение определения маркера указывают также авторы, работами которых подтверждена высокая диагностическая чувствительность ХгА

у больных с нефункционирующими НЭО поджелудочной железы (50–75%) при специфичности от 68 до 100% [11, 18]. Кроме того, повышение чувствительности биохимической диагностики нефункционирующих НЭО поджелудочной железы до 90–95% достигалось при комплексном определении ХгА и панкреатического полипептида [17].

О высокой диагностической чувствительности ХгА свидетельствует увеличение его уровня в плазме крови до клинической манифестации рецидива у пациентов с НЭО средней кишки после радикального удаления опухоли. Примечательно, что уровень маркера повышался задолго до обнаружения прогрессии по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии [19]. ХгА считают ранним маркером карциноидных опухолей передней и задней кишки [3, 4]. Если не доказана другая причина, повышение ХгА в плазме крови следует рассматривать как биохимическое проявление НЭО. Самые высокие концентрации ХгА в плазме наблюдали

**Таблица 2.** Гормонпродуцирующие опухоли и рекомендуемые биохимические маркеры

Тип опухоли (синдром)	Основные клинические признаки синдрома	Рекомендуемые исследования
Карциноид (карциноидный синдром)	Сосудистые реакции, диарея, бронхиальная обструкция, гипертонические кризы	Хромогранин А, серотонин, экскреция 5-гидроксииндолилуксусной кислоты, гистамин, вазоактивный интестинальный пептид, панкреатический полипептид
Инсулинома	Частые приступы гипогликемии натощак и в утренние часы, купируемые приемом сахара или введением глюкозы	Инсулин, С-пептид, проинсулин, глюкагон, панкреатический полипептид в плазме крови; уровень глюкозы
Гастронома (синдром Золлингера – Эллисона)	Язвенная болезнь агрессивного течения (характерны высокая кислотность желудочного сока, множественность и низкое расположение язв), диарея, стеаторея	Хромогранин А, базальный и стимулированный уровень гастрина, инсулин, глюкагон, панкреатический полипептид в плазме крови; базальная и стимулированная кислотность желудочного сока
ВИПома (синдром Вернера – Моррисона)	Интермиттирующая или постоянная водная диарея с большим объемом каловых масс, гипокалиемия, гипоахлоргидрия, похудание	Хромогранин А, вазоактивный интестинальный пептид, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид в плазме крови; кислотность желудочного сока; объем стула; электролиты сыворотки крови и стула
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, поражения слизистых оболочек, похудание, анемия	Хромогранин А, глюкагон, панкреатический полипептид, инсулин в плазме крови; аминокислоты, гематологический анализ
Соматостатинома	Холелитиаз, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, диспепсия, ахлоргидрия, анемия, диарея/стеаторея	Хромогранин А, соматостатин, панкреатический полипептид в плазме крови; кислотность желудочного сока; гематологический анализ

у пациентов с НЭО тонкой кишки, которые обычно ассоциированы с карциноидным синдромом [20]. В ряде исследований показана связь уровня ХгА с распространением заболевания, опухолевой массой и наличием метастазов. Получены убедительные доказательства значительного увеличения уровня маркера у пациентов с прогрессированием заболевания или с наличием метастазов в печени по сравнению с локализованным процессом [21].

В нескольких работах особое внимание уделяется использованию ХгА в мониторинге НЭО. На основании достоверного снижения средних значений, а также медиан ХгА в сыворотке крови больных после хирургического или химиотерапевтического лечения по отношению к соответствующим исходным уровням был сделан вывод о возможности использования ХгА как маркера для оценки эффективности лечения [22, 23]. Авторы рассчитали количественные критерии для оценки динамики опухолевого процесса с учетом аналитической вариабельности метода, а также вариабельности при серийном определении ХгА. При этом клинически значимым в мониторинге опухолевого процесса рассматривают изменение уровней ХгА на 44–50% [24, 25]. Прогрессирование или регрессию НЭО подтверждали с высокой степенью достоверности соответственно при увеличении или снижении

ХгА по отношению к базальному уровню маркера более чем на 44–50%. По данным других исследователей, изменение результатов серийного определения ХгА более чем на 25% соответствовало опухолевому статусу в 80% наблюдений [26]. Было отмечено, что снижение уровня маркера более чем на 80% после циторедуктивных операций связано с ослаблением симптомов и улучшением контроля заболевания и прогноза.

При назначении маркеров НЭО необходимо иметь в виду: на результаты их определения могут оказывать влияние различные эндогенные и экзогенные факторы. Биохимическое обследование больных с опухолями нейроэндокринной природы требует соблюдения методических условий взятия крови и сбора мочи, а также проведения специальной подготовки больных, по крайней мере за 2–3 суток до исследования, с учетом особенностей метаболизма и экскреции определяемых маркеров [1, 11, 24, 27–29]. Одно из главных условий – взятие крови в утренние часы (желательно до 9 часов) натощак в отсутствие каких-либо диагностических или лечебных мероприятий. Важно учитывать анамнез больного (в частности, нарушения функции почек, печени, сердечно-сосудистой системы могут оказаться причиной повышенных уровней некоторых маркеров), а также выполнять специальные рекомендации. Так, существенное влияние



на показатели 5-ГИУК и серотонина может оказать употребление в пищу богатых триптофаном продуктов (бананы, авокадо, сливы, ананасы, баклажаны, помидоры, грецкие орехи, шоколад, кофе), в связи с чем пациентам следует воздерживаться от употребления этих продуктов в течение трех суток до начала сбора мочи или взятия крови на серотонин. На уровень 5-ГИУК в суточной моче влияет также ряд лекарственных препаратов, которые могут вызывать как повышение ее концентрации (парацетамол, кофеин, ацетанилид, фенацетин, резерпин, цисплатин, фторурацил, мелфалан), так и снижение (ацетилсалициловая кислота, леводопа, метилдопа, ингибиторы моноаминоксидазы, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, кортикотропин, хлорпромазин, гепарин, имипрамин, октреотид). Существуют также ограничения при определении ХгА; его концентрация в плазме крови может повышаться на фоне приема препаратов, снижающих кислотность желудочного сока (ингибиторы протонной помпы, антагонисты H₂-рецепторов гистамина), которые следует отменять за 3–7 дней до анализа.

Собственные данные

Результаты использования биохимических маркеров НЭО при обследовании пациентов ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России подтверждают целесообразность их широкого внедрения в клиническую практику в целях оптимизации диагностики, мониторинга и оценки эффективности терапии НЭО. В лаборатории клинической биохимии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России на протяжении последних лет проводятся сравнительные исследования ХгА и других наиболее часто используемых маркеров у больных НЭО и практически здоровых людей [1, 30]. Полноценное обследование больных НЭО достигается при использовании панели биохимических маркеров на основе стандартизованных тест-систем в автоматизированном и пласечном формате. Налаженная методическая база позволяет использовать широкий спектр маркеров для исследования не только основных, но и специфических маркеров, необходимых для выявления НЭО, оценки их биологической активности, распространенности и прогноза, а также мониторинга терапии. В табл. 3 представлены общие данные по биохимическим маркерам НЭО с характеристикой используемых стандартизованных тест-систем и соответствующих референсных

значений, а также исследуемого биологического материала.

В анализ вошли результаты обследования 330 больных НЭО от 18 до 83 лет (медиана 57 лет), из них 213 (64,5%) женщин и 117 (35,5%) мужчин, которые находились на лечении в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2008 по 2014 г. Наиболее многочисленные группы составили 90 (27,3%) пациентов с НЭО поджелудочной железы и 68 (20,6%) – с НЭО легких и средостения, 42 (12,7%) больных были с диагнозом НЭО желудка, 36 (10,9%) – с НЭО тонкой кишки, наименьшую группу составили 29 пациентов (8,8%) с НЭО толстой кишки. Была также включена группа пациентов с метастазами НЭО из невыявленного первичного очага, которая состояла из 65 человек (19,7%). Преимущественной локализацией отдаленных метастазов в этой группе была печень (88,2%). При первичном обследовании больных НЭО в целом по группе у 209 (63,3%) были выявлены метастазы в печени, у 151 (45,8%) – клинические признаки карциноидного синдрома. В группу контроля вошли 115 практически здоровых мужчин (13) и женщин (102) от 17 до 84 лет (медиана 54 года).

Взятие крови проводилось из локтевой вены утром натощак с предварительной подготовкой пациентов согласно инструкции, разработанной в лаборатории на основании существующих рекомендаций [1, 11, 24, 29, 30]. Определение ХгА и серотонина в плазме и сыворотке крови, а также 5-ГИУК в суточной моче проводили до начала и в процессе лечения стандартизованным иммуноферментным методом в пласечном формате при использовании соответствующих тест-систем “Chromogranin A ELISA kit” (Dako A/S), “Serotonin ELISA” и “5-HIAA ELISA” (IBL International GMBH).

Результаты сравнительного анализа (табл. 4) показали: медианы базальных уровней изученных маркеров в общей группе больных НЭО статистически значимо ($p < 0,0001$) превышали соответствующие показатели практически здоровых мужчин и женщин, вошедших в контрольную группу. Для больных НЭО была характерна выраженная вариабельность ХгА, при этом максимальные концентрации были зафиксированы у больных НЭО желудка (102000 Ед/л) и легкого (29603 Ед/л). Наиболее высокие медианы ХгА были выявлены при НЭО толстой кишки (123 Ед/л) и поджелудочной железы (121 Ед/л). При всех локализациях уровни ХгА с высокой степенью достоверности ($p < 0,000001$) отличались от



Таблица 3. Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей

Маркер	Клиническое значение	Метод, тест-система	Исследуемый биоматериал	Референсный уровень
Универсальный				
хромогранин А	Все типы НЭО: диагностика, мониторинг, прогноз	Иммуноферментный анализ плащечный (Dako A/S)	Плазма крови	< 18 Ед/л
		Иммуноферментный анализ плащечный (Euro Diagnostica)	Сыворотка крови	< 108 нг/мл
нейронспецифическая енолаза	Мелкоклеточный рак легких, НЭО легких, медуллярный рак щитовидной железы, нейроblastoma	Электрохемилюминесцентный анализ (Cobas)	Сыворотка крови	< 12,5 нг/мл
панкреатический полипептид	НЭО поджелудочной железы, нефункционирующие НЭО, опухоли без выявленного первичного очага, карциноидный синдром	Иммуноферментный анализ плащечный (Peninsula Laboratories)	Плазма крови с ингибитором протеаз	< 800 пг/мл
Специфический				
серотонин	Карциноидный синдром, карциноиды	Иммуноферментный анализ плащечный (IBL)	Сыворотка крови	30–200 нг/мл
5-гидроксииндолилуксусная кислота	Карциноидный синдром, карциноиды	Иммуноферментный анализ плащечный (IBL)	Суточная моча, собранная с консервантом	< 53 мкмоль/сут
гистамин	НЭО передней кишки, карциноидный синдром	Иммуноферментный анализ плащечный (IBL)	Плазма крови	< 1 нг/мл
гастрин	НЭО желудка, гастринома	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	13–115 пг/мл
инсулин	Инсулинома	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	< 30 мкМЕ/мл
С-пептид	Инсулинома	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	1–4,5 нг/мл
глюкагон	Глюкагонома, инсулинома	Иммуноферментный анализ плащечный (BioVendor)	Плазма крови с ингибитором протеаз	< 400 пг/мл
соматостатин	соматостатинома, ВИПома	Иммуноферментный анализ плащечный (Peninsula Laboratories; USCN Life Science)	Плазма крови с ингибитором протеаз	< 300 пг/мл
вазоактивный интестинальный пептид	ВИПома, карциноидный синдром	Иммуноферментный анализ плащечный (Peninsula Laboratories; USCN Life Science)	Плазма крови с ингибитором протеаз	< 280 пг/мл
кальцитонин	Медуллярный рак щитовидной железы, НЭО легких	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	0–28 нг/л
соматотропный гормон	НЭО легких и средостения	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	< 1 нг/мл (мужчины) < 10 нг/мл (женщины)
АКТГ	АКТГ-эктопический синдром	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Плазма крови	1,5–14 пкмоль/л
кортизол	АКТГ-эктопический синдром	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	138–690 нмоль/л
паратиреоидный гормон	Синдромы множественных эндокринных неоплазий, НЭО легкого	Электрохемилюминесцентный анализ (Cobas)	Сыворотка крови	15–65 пкг/мл
синаптофизин	Мелкоклеточный рак легких, ассоциированные с НЭО паранеопластические синдромы	Иммуноферментный анализ плащечный (USCN Life Science)	Сыворотка крови	< 0,12 нг/мл
мозговой натрийуретический пропептид	Ассоциированный с НЭО кардиофиброз, карциноидный синдром	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	< 170 пг/мл

НЭО – нейроэндокринные опухоли, АКТГ – адренокортикотропный гормон

**Таблица 4.** Уровни маркеров нейроэндокринных опухолей у больных нейроэндокринными опухолями разных локализаций

Группа исследования	Хромогранин А, Ед/л	Серотонин, нг/мл	5-гидроксииндолилуксусная кислота, мкмоль/сут
Общая группа НЭО	118,3 (39,5–550)	391,6 (208,6–1459,9)	78 (35–352)
НЭО разных локализаций:			
желудок	57,3 (35,6–215)	212 (123–279)	35 (31–143)
поджелудочная железа	121 (44,8–591)	337 (186–581)	40 (29–206)
тонкая кишка	109 (58,9–405)	1402 (769–1966)	190 (44–380)
толстая кишка	123 (31,4–411)	1564 (427–1884)	308 (90,5–562)
легкие и средостение	97,4 (30,2–487)	265 (174–416)	42,5 (33–218)
невыявленный первичный очаг	452 (55,3–1082)	1194 (290–1925)	171 (33–525)
Контрольная группа	15,3 (9,8–19,4)	169 (130–235)	30 (25–44)

Данные представлены в виде медианы и квартилей (в скобках)

НЭО – нейроэндокринные опухоли

контроля. В группе больных НЭО с метастазами из невыявленного первичного очага медиана была максимальной (452 Ед/л) при наиболее высоких значениях квартилей (55,3–1082 Ед/л), что подтверждало зависимость секреции ХгА от распространенности опухолевого процесса. В этой группе пациентов медиана ХгА была статистически значимо ($p < 0,01$) повышена по отношению к медианам, полученным в группах больных с верифицированной локализацией НЭО.

Уровни серотонина в сыворотке крови больных НЭО достоверно ($p < 0,000001$) превышали аналогичный показатель в группе практически здоровых мужчин и женщин. Наиболее высокие медианы серотонина были характерны для НЭО тонкой (1402 нг/мл) и толстой кишки (1564 нг/мл). При всех локализациях, кроме НЭО желудка ($p = 0,23$), уровни серотонина с высокой степенью достоверности ($p < 0,00001$) отличались от уровней, полученных в группе практически здоровых мужчин и женщин. В группе больных НЭО с метастазами из невыявленного первичного очага медиана серотонина была достаточно высокой (1194 Ед/л) и статистически значимо отличалась от контрольной группы ($p < 0,000001$), причем максимальное значение серотонина также было выявлено в этой группе больных (6482 нг/мл). Подобные повышения уровня серотонина в группе пациентов с метастазами НЭО из невыявленного первичного очага могут отражать зависимость секреции серотонина от распространенности опухолевого процесса. При этом в отличие от ХгА

достоверных различий для серотонина в группе больных НЭО с метастазами из невыявленного первичного очага по сравнению с НЭО тонкой и толстой кишки не было получено.

По нашим данным, экскреция 5-ГИУК сточной мочой в общей группе больных НЭО статистически значимо ($p < 0,00016$) превышала соответствующий показатель в контрольной группе. Максимальные концентрации 5-ГИУК были зафиксированы у больных НЭО поджелудочной железы (2063 мкмоль/сут), а также в группе НЭО легких и средостения (1150 мкмоль/сут). Наиболее высокие медианы 5-ГИУК были характерны для НЭО толстой (308 мкмоль/сут) и тонкой кишки (190 мкмоль/сут). При всех локализациях, за исключением НЭО желудка ($p = 0,11$) и НЭО легких и средостения ($p = 0,071$), уровни 5-ГИУК достоверно ($p < 0,05$) отличались от уровней, полученных у практически здоровых мужчин и женщин. В группе больных НЭО с метастазами из невыявленного первичного очага медиана 5-ГИУК была достаточно высокой (170,5) и достоверно отличалась от контрольной группы ($p < 0,0035$).

Зависимость секреции маркеров от клинических характеристик НЭО была дополнительно подтверждена при сравнительном анализе результатов их определения у больных с наличием и отсутствием метастазов в печени и карциноидного синдрома (табл. 5). Так, при анализе уровней ХгА выявлено, что при метастатическом поражении печени медиана ХгА более чем в 9 раз превышала показатель у пациентов без поражения

**Таблица 5.** Зависимость уровней маркеров нейроэндокринных опухолей от распространенности и активности опухоли

Больные нейроэндокринными опухолями	Хромогранин А, Ед/л	Серотонин, нг/мл	5-гидроксииндолилуксусная кислота, мкмоль/сут
Без метастазов в печени	39,4 (21,5–79,6)	236 (134–346)	37 (27–92)
С поражением печени	319 (89,3–796)	759 (250–1747)	143 (36–450)
Без карциноидного синдрома	61,9 (29,7–150)	269 (147–516)	49 (31–106)
С карциноидным синдромом	283,9 (80,8–741)	978 (293–1868)	142 (35–405)

Данные представлены в виде медианы и квартилей (в скобках)

печени ($p < 0,000001$). При этом медианы в обеих подгруппах пациентов были достоверно выше по отношению к показателю группы практически здоровых мужчин и женщин ($p < 0,000001$). Установлено повышение медианы уровня маркера в плазме крови у больных с карциноидным синдромом по сравнению с подгруппой больных без клинических признаков карциноидного синдрома ($p < 0,000001$). В обеих подгруппах медианы были статистически значимо выше по отношению к показателю группы контроля ($p < 0,000001$).

При метастатическом поражении печени медиана серотонина более чем в 3 раза превышала показатель у пациентов без поражения печени ($p < 0,000001$). Нами было выявлено повышение медианы уровня маркера в сыворотке крови у больных с карциноидным синдромом по сравнению с подгруппой больных без клинических признаков карциноидного синдрома ($p < 0,000001$). В обеих подгруппах медианы были статистически значимо выше по отношению к показателю группы контроля ($p < 0,000001$). Медиана суточной экскреции 5-ГИУК в группе пациентов с метастазами в печени с высокой степенью достоверности ($p = 0,000036$) отличалась от контрольной группы. В то же время медиана 5-ГИУК в суточной моче пациентов с локализованными формами НЭО не продемонстрировала достоверных отличий от группы практически здоровых мужчин и женщин ($p = 0,15$).

Оценка диагностической значимости маркеров проводилась с учетом пороговых уровней, рассчитанных по результатам их определения в контрольной группе. Пороговый уровень для ХгА составил 33 Ед/л, серотонина – 320 нг/мл, 5-ГИУК – 60 мкмоль/сут, при которых специфичность достигала соответственно 98,5, 94,5 и 94,1%. Как следует из данных табл. 6, в общей группе больных НЭО для ХгА диагностическая чувствительность составила 80,6%, при этом она достигала максимума при НЭО тонкой кишки (88,95%)

и поджелудочной железы (84,4%). Высокая частота значений ХгА, превышавших пороговый уровень, была характерна для группы больных НЭО без выявленного первичного очага (82,6%), что, по-видимому, было обусловлено распространенностью процесса.

При НЭО с метастатическим поражением печени и клиническими проявлениями карциноидного синдрома чувствительность маркера была максимально высокой (92 и 86,6%). У пациентов без соответствующих клинических признаков частота показателей, превышавших пороговый уровень, была ниже. Вместе с тем достаточно высокая частота гиперсекреции ХгА у пациентов без метастазов в печени (61,2%) и клинических признаков карциноидного синдрома (73,1%) свидетельствует о возможности его использования в диагностических целях независимо от распространенности и активности опухолевого процесса.

Диагностическая чувствительность серотонина составила 57,1%, при этом она достигала максимума при НЭО тонкой (86,4%) и толстой кишки (85,1%), оставаясь низкой при таких локализациях, как желудок (18,4%), легкие и средостение (35,7%). Высокая частота значений серотонина, превышавших пороговый уровень, была характерна для группы больных НЭО без выявленного первичного очага (71,4%), что могло быть связано с распространенным характером процесса. При метастатическом поражении печени и наличии клинических проявлений карциноидного синдрома чувствительность маркера была 66,8 и 72,5% соответственно. У пациентов без указанных клинических признаков частота показателей, превышавших пороговый уровень, была достаточно низкой.

Диагностическая чувствительность 5-ГИУК составила 56,1%, при этом она достигала максимума при НЭО толстой (87,5%) и тонкой кишки (70,6%), оставаясь низкой в группах НЭО желудка (28,5%) и легких и средостения (31,3%). Высокая



Таблица 6. Сравнение диагностической чувствительности хромогранина А, серотонина и 5-гидроксииндолилуксусной кислоты в группах больных нейроэндокринными опухолями

Группа больных нейроэндокринными опухолями	Чувствительность, %		
	хромогранин А	серотонин	5-гидроксииндолилуксусная кислота
Общая группа НЭО	80,6	57,1	56,1
НЭО разных локализаций:			
желудок	80,7	18,4	28,5
поджелудочная железа	84,4	52,9	41,4
тонкая кишка	88,9	86,5	70,6
толстая кишка	73,9	85,1	87,5
легкие и средостение	63,4	35,7	31,3
невывявленный первичный очаг	82,6	71,4	70
Метастазы в печени:			
есть	92	66,8	64,0
нет	61,2	33,8	31,8
Карциноидный синдром:			
есть	86,6	72,5	60,3
нет	73,1	39,6	45,5

НЭО – нейроэндокринные опухоли

частота значений 5-ГИУК, превышавших пороговый уровень, была характерна для группы больных НЭО без выявленного первичного очага (70%).

У больных НЭО с метастатическим поражением печени и клиническими проявлениями карциноидного синдрома чувствительность маркера оказалась соответственно 64 и 60,3%. Чувствительность 5-ГИУК была достаточно низкой у пациентов без метастазов в печени (31,8%) и у больных без клинических признаков карциноидного синдрома (45,5%).

Таким образом, серотонин и 5-ГИУК целесообразно использовать как маркеры НЭО, ассоциированные с карциноидным синдромом, а также распространенностью процесса. В отсутствие перечисленных осложнений чувствительность серотонина и 5-ГИУК достаточно низкая и значительно уступает таковой ХгА.

Заключение

Представленные данные литературы, а также результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что ХгА – наиболее эффективный маркер биохимического обследования больных в целях диагностики, оценки

распространенности и мониторинга НЭО. ХгА характеризуется высокой диагностической чувствительностью при НЭО различных локализаций. Получены убедительные доказательства значительного увеличения уровня маркера у пациентов с биологически активным заболеванием или с метастазами в печени по сравнению с локализованным процессом. Особое значение определение ХгА приобретает при нефункционирующих опухолях.

Несмотря на ведущую роль ХгА в качестве универсального маркера опухолей нейроэндокринной природы, важными маркерами для оценки биологической активности НЭО и карциноидного синдрома до сих пор остаются серотонин, продукция которого является одним из главных этиологических факторов, а также метаболит серотонина 5-ГИУК. В клинической практике в качестве маркера карциноидных опухолей наиболее оправдано исследование 5-ГИУК. Поскольку на него в меньшей степени влияют индивидуальные особенности больных, их психоэмоциональное состояние в момент взятия крови и суточные биоритмы, суточная экскреция 5-ГИУК представляется более стабильным и менее подверженным вариабельности показателем, чем концентрация серотонина



в периферической крови. Однако необходимость специальной подготовки и проблемы, связанные со сбором суточной мочи для определения 5-ГИУК, ограничивают применение этого маркера в практике обследования больных НЭО.

Повышение эффективности биохимической диагностики НЭО может быть достигнуто при расширении спектра исследуемых маркеров, как универсальных, так и специфических, в соответствии с опухолевой локализацией и имеющейся у больного клинической картиной. В этом аспекте выполненное нами исследование открывает новые перспективы для дальнейшего поиска и внедрения маркеров, улучшающих точность диагностики, мониторинга и прогноза НЭО.

Таким образом, проблемы биохимической диагностики НЭО связаны с особенностями показателей, используемых в качестве маркеров – биологически активных соединений, секреция которых зависит от целого ряда регуляторных факторов, оказывающих влияние на их продукцию и секрецию как в норме, так и при патологических состояниях. Это обуславливает

необходимость соблюдения всех рекомендуемых преаналитических и аналитических условий при использовании специфических биохимических показателей в качестве опухолевых маркеров. Следует подчеркнуть, что большинство маркеров НЭО нестабильны и необходимы особые условия взятия и обработки биологического материала. В частности, исследование таких пептидов, как панкреатический пептид, ВИП, соматостатин, требует взятия крови с добавлением ингибитора протеаз. В каждом конкретном случае перед взятием крови следует проконсультироваться в лаборатории, на базе которой обследуется пациент. В целом методики определения маркеров этой группы более трудоемки и сложны, чем стандартный иммуноферментный анализ, поэтому они должны выполняться в специализированных лабораториях онкологических учреждений с высококвалифицированным персоналом, в которых обязательным условием является мониторинг проводимого анализа с учетом контингента обследуемых больных. ©

Литература

1. Кушлинский НЕ, Любимова НВ. Биохимические маркеры в диагностике нейроэндокринных опухолей. Клиническая лабораторная диагностика. 2014;59(7):4–11.
2. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):194–202. doi: 10.1159/000225948.
3. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(7):572–82.
4. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzsniowski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61–72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
5. 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.
6. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18 Suppl 1:S17–25. doi: 10.1530/ERC-10-0280.
7. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A; UKNETwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2005;54 Suppl 4:iv1–16. doi: 10.1136/gut.2004.053314.
8. Aunis D, Metz-Boutigue MH. Chromogranins: current concepts. Structural and functional aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2000;482:21–38. doi: 10.1007/0-306-46837-9_2.
9. Bilek R, Safarik L, Ciprová V, Vlcek P, Lisá L. Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res*. 2008;57 Suppl 1:S171–9.
10. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezilli R, Corinaldesi R, Tomassetti P. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1967–73. doi: 10.1200/JCO.2006.10.1535.
11. 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.
12. Singh S, Law C. Chromogranin A: a sensitive biomarker for the detection and post-treatment monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev Gastroen-*
13. Stivanello M, Berruti A, Torta M, Termine A, Tampellini M, Gorzegno G, Angeli A, Dogliotti L. Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumours. A single institution experience. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 2:S73–7.
14. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, Casadei R, De lasio R, Corinaldesi R, Gullo L. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(1):55–8.
15. 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.
16. Zatelli MC, Torta M, Leon A, Ambrosio MR, Gion M, Tomassetti P, De Braud F, Delle Fave G, Dogliotti L, degli Uberti EC; Italian ChromaNet Working Group. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(2):473–82. doi: 10.1677/ERC-07-0001.
17. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, Falconi M, Angeletti S, Pasquali A, Corleto VD, Annibale B, Buonadonna A, Pederzoli P, Delle Fave G. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(1):6–11.



18. Nikou GC, Marinou K, Thomakos P, Papageorgiou D, Sanzanidis V, Nikolaou P, Kosmidis C, Moulakakis A, Mallas E. Chromogranin A levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatol.* 2008;8(4-5):510–9. doi: 10.1159/000152000.
19. Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, Granberg D, Skogseid B, Oberg K, Eriksson B, Janson ET. Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology.* 2009;89(3):302–7. doi: 10.1159/000179900.
20. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, Oberg K. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol.* 1997;8(7):685–90.
21. Vinik E, Silva MP, Vinik AI. Measuring the relationship of quality of life and health status, including tumor burden, symptoms, and biochemical measures in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(1):97–109, viii. doi: 10.1016/j.ecl.2010.12.008.
22. Massironi S, Conte D, Sciola V, Spampati MP, Ciafardini C, Valenti L, Rossi RE, Peracchi M. Plasma chromogranin A response to octreotide test: prognostic value for clinical outcome in endocrine digestive tumors. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):2072–8. doi: 10.1038/ajg.2010.154.
23. Pirker RA, Pont J, Pöhnl R, Schütz W, Griesmacher A, Müller MM. Usefulness of chromogranin A as a marker for detection of relapses of carcinoid tumours. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36(11):837–40. doi: 10.1515/CCLM.1998.147.
24. Braga F, Ferraro S, Mozzi R, Dolci A, Panteghini M. Biological variation of neuroendocrine tumor markers chromogranin A and neuron-specific enolase. *Clin Biochem.* 2013;46(1-2):148–51. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.09.005.
25. 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.
26. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivier S, Claustrat B, Chayvialle JA, Penes MC, Sassolas G, Borsion-Chazot F. Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(5):644–52. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02030.x.
27. Lesurtel M, Soll C, Graf R, Clavien PA. Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(6):940–52. doi: 10.1007/s00018-007-7377-3.
28. Louthan O. Chromogranin A in physiology and oncology. *Folia Biol (Praha).* 2011;57(5):173–81.
29. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Measurement of 5-HIAA in urine. *Ann Clin Biochem.* 1995;32(Pt 1):102–4.
30. Любимова НВ, Кушлинский НЕ. Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2014;12(1):48–58.
31. Kuschlinski NE, Lyubimova NV. Биохимические маркеры в диагностике нейроэндокринных опухолей [Biochemical markers in diagnostic of neuroendocrine tumors]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014;59(7):4–11 (in Russian).
32. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):194–202. doi: 10.1159/000225948.
33. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(7):572–82.
34. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):61–72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
35. 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.
36. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 Suppl 1:S17–25. doi: 10.1530/ERC-10-0280.
37. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A; UKNETwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut.* 2005;54 Suppl 4:iv1–16. doi: 10.1136/gut.2004.053314.
38. Aunis D, Metz-Boutigue MH. Chromogranins: current concepts. Structural and functional aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2000;482:21–38. doi: 10.1007/0-306-46837-9_2.
39. Bílek R, Safarik L, Ciprova V, Vlcek P, Lisá L. Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res.* 2008;57 Suppl 1:S171–9.
40. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, Tomassetti P. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1967–73. doi: 10.1200/JCO.2006.10.1535.
41. 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.
42. 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.
43. Stivanello M, Berruti A, Torta M, Termine A, Tampellini M, Gorzegno G, Angeli A, Dogliotti L. Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumours. A single institution experience. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S73–7.
44. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, Casadei R, De lasio R, Corinaldesi R, Gullo L. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(1):55–8.
45. 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.
46. Zatelli MC, Torta M, Leon A, Ambrosio MR, Gion M, Tomassetti P, De Braud F, Delle Fave G, Dogliotti L, degli Uberti EC; Italian CromaNet Working Group. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(2):473–82. doi: 10.1677/ERC-07-0001.
47. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, Falconi M, Angeletti S, Pasquali A, Corleto VD, Annibale B, Buonadonna A, Pederzoli P, Delle Fave G. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest.* 2004;27(1):6–11.
48. Nikou GC, Marinou K, Thomakos P, Papageorgiou D, Sanzanidis V, Nikolaou P, Kosmidis C,



- Moulakakis A, Mallas E. Chromogranin A levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatol.* 2008;8(4-5):510–9. doi: 10.1159/000152000.
19. Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, Granberg D, Skogseid B, Oberg K, Eriksson B, Janson ET. Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology.* 2009;89(3):302–7. doi: 10.1159/000179900.
 20. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, Oberg K. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol.* 1997;8(7):685–90.
 21. Vinik E, Silva MP, Vinik AI. Measuring the relationship of quality of life and health status, including tumor burden, symptoms, and biochemical measures in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(1):97–109, viii. doi: 10.1016/j.ecl.2010.12.008.
 22. Massironi S, Conte D, Sciola V, Spampati MP, Ciafardini C, Valenti L, Rossi RE, Peracchi M. Plasma chromogranin A response to octreotide test: prognostic value for clinical outcome in endocrine digestive tumors. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):2072–8. doi: 10.1038/ajg.2010.154.
 23. Pirker RA, Pont J, Pöhl R, Schütz W, Griesmacher A, Müller MM. Usefulness of chromogranin A as a marker for detection of relapses of carcinoid tumours. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36(11):837–40. doi: 10.1515/CCLM.1998.147.
 24. Braga F, Ferraro S, Mozzi R, Dolci A, Panteghini M. Biological variation of neuroendocrine tumor markers chromogranin A and neuron-specific enolase. *Clin Biochem.* 2013;46(1–2):148–51. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.09.005.
 25. Walter T, Chardon L, Chopin-Ialy 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.
 26. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, Clausurat B, Chayvialle JA, Penes MC, Sassolas G, Borson-Chazot F. Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(5):644–52. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02030.x.
 27. Lesurtel M, Soll C, Graf R, Clavien PA. Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(6):940–52. doi: 10.1007/s00018-007-7377-3.
 28. Louthan O. Chromogranin A in physiology and oncology. *Folia Biol (Praha).* 2011;57(5):173–81.
 29. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Measurement of 5-HIAA in urine. *Ann Clin Biochem.* 1995;32(Pt 1):102–4.
 30. Lyubimova NV, Kushlinskii NE. Biokhimicheskie markery neyroendokrinnykh opukholey [Biochemical markers of neuroendocrine tumors]. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii.* 2014;12(1):48–58 (in Russian).

Biochemical markers in serum and urine in the workup of patients with neuroendocrine tumors

Lyubimova N.V.¹ • Kushlinskii N.E.¹

This review summarizes current data on neuroendocrine tumors (NET), which, unlike other neoplasms, are able to produce biologically active substances (hormones, vasoactive peptides, amines). It is exactly their main characteristic that allows to unify this heterogeneous group and that may determine their clinical course. We present integrated recommendations for biochemical diagnosis and confirmation of over-secretion syndromes based on a panel assessment of NET biochemical markers. Data from the literature are reviewed on evaluation of clinical significance of generic and specific NET markers, as well as the results of the studies performed by the authors themselves. Three hundred and thirty patients were examined with NETs of various localization (pancreas, stomach, small intestine and large intestine, lungs) and with metastatic NET disease with unknown primary location, who were treated in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. The control group included 115 healthy individuals. Before and during the treatment, plasma and serum chromogranin A (CgA) and serotonin levels,

as well as 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in a 24-hour urine sample were measured with standardized immunoenzyme plate-based assays (“Chromogranin A ELISA kit”, Dako A/S; “Serotonin ELISA and 5-HIAA ELISA”, IBL International GMBH). We evaluated clinical importance of CgA as a generic NET marker, as well as that of serotonin and its metabolite 5-HIAA as specific markers of the carcinoid syndrome. CgA was shown to be the most efficient biochemical marker for diagnosis, assessment of prevalence and monitoring of NETs. CgA has a high diagnostic sensitivity (63.4 to 88.9%) in various NETs. An association between CgA secretion and prevalence and biological activity of the tumor was confirmed. CgA measurement is particularly important in functionally inactive tumors, where serotonin and 5-HIAA have lower sensitivity, being specific markers of the carcinoid syndrome.

Key words: neuroendocrine tumors, biochemical markers, diagnosis, monitoring, prognosis

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-439-450

Lyubimova Nina V. – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry¹

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

Kushlinskii Nikolay E. – MD, PhD, Professor, Correspondent Member of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Clinical Biochemistry¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation