

Значение биохимических маркеров в рутинной онкологической практике (по материалам клинических рекомендаций)



А. А. Маркович



Е. В. Артамонова

А. А. Маркович, к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения¹
Н. В. Любимова, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической биохимии¹
Е. И. Коваленко, к.м.н., с.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1¹
С. Г. Багрова, к.м.н., н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1¹
Н. С. Бесова, к.м.н., в.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1¹
Г. С. Емельянова, ассистент кафедры онкологии ФПДО²
В. А. Горбунова, д.м.н., проф., в.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1¹
Е. В. Артамонова, д.м.н., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1^{1, 3, 4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

³Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

⁴Кафедра онкологии и торакальной хирургии ФУВ БУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

Importance of biochemical markers in routine oncological practice (according to materials of clinical recommendations)

A. A. Markovich, N. V. Lyubimova, E. I. Kovalenko, S. G. Bagrova, N. S. Besova, G. S. Emelyanova, V. A. Gorbunova, E. V. Artamonova
 National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky; Moscow, Russia

Резюме

Актуальность. Сложность диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО) обусловлена такими факторами, как гетерогенность самих опухолей, различная локализация опухолевого процесса, наличие тяжелых гормональных синдромов. В диагностическом поиске особое место отведено исследованию биохимических маркеров, которые условно подразделяются на универсальные и специфические. **Материалы и методы.** Хромогранин А (ХгА) – универсальный маркер, который в большинстве случаев идентифицирует опухоли нейроэндокринной природы и характеризуется наилучшим сочетанием диагностической чувствительности и специфичности. Панкреатический полипептид (ПП) и нейронспецифическая енолаза (НСЕ) определяются дополнительно к ХгА при опухолях поджелудочной железы и при низкокодифференцированных формах нейроэндокринного рака. Специфические маркеры серотонин в сыворотке крови и 5-гидроксиндоуксусная кислота (5-ГИУК) – его метаболит в суточной моче являются общепризнанными специфическими маркерами для диагностики карциноидного синдрома. Другие специфические маркеры, такие как гастрин, инсулин, глюкагон и другие, ассоциированы с определенными гиперфункциональными синдромами и исследуются для подтверждения наличия синдрома. В статье представлены обобщенные рекомендации по использованию биохимических маркеров с учетом имеющихся клинических признаков, синдромов и типов НЭО. Пациентам с установленным диагнозом НЭО для наблюдения за течением опухолевого процесса и оценки эффективности лечения рекомендуется определение биохимических маркеров, базальные уровни которых были повышены. При этом отмечается необходимость стандартизации сроков обследования. Для более точного мониторинга и интерпретации данных серийные исследования маркеров должны выполняться с использованием одинаковых тест-систем на базе одной специализированной лаборатории.

Ключевые слова: биохимические маркеры, диагностика, мониторинг, универсальные, специфические, синдромы, специализированная лаборатория.

Summary

Background. The diagnostics of neuroendocrine tumors (NET) is complex due to many factors such as the heterogeneity of the tumors themselves, different localization of the tumor process, and the presence of severe hormonal syndromes. A special place in the diagnostic search is given to the study of biochemical markers which are conditionally divided into universal and specific ones. **Materials and methods.** Chromogranin A (CGA) is a universal marker that in most cases identifies tumors of a neuroendocrine nature and is characterized by the best combination of diagnostic sensitivity and specificity. Pancreatic polypeptide (PP) and neuron-specific enolase (NSE) are determined in addition to CGA in pancreatic tumors and in low-grade forms of neuroendocrine cancer. Specific markers, serum serotonin and its metabolite in daily urine 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIUA), are the generally recognized specific markers for diagnosing of carcinoid syndrome. Other specific markers such as gastrin, insulin, glucagon, and others, are associated with certain hyperfunctional syndromes and are being investigated to confirm their presence. The article presents generalized recommendations for the use of biochemical markers, taking into account the existing clinical signs, syndromes, and types of NETs. To monitor the course of the tumor process and evaluate the effectiveness of treatment in patients with an established diagnosis of NET, it is recommended to determine the biochemical markers with increased basal levels. At the same time, there is a need to standardize the survey timing. For more accurate monitoring and interpretation of data, serial marker studies should be performed with the same test systems used in the same specialized laboratory.

Key words: biochemical markers, diagnostics, monitoring, universal, specific, syndromes, specialized laboratory.

Несмотря на развитие и популяризацию знаний о природе и особенностях течения нейроэндокринных опухолей (НЭО), усовершенствование технических возможностей инструментальных методов визуализации, большинство пациентов с первичными НЭО традиционно остаются в своеобразной серой зоне упущенных возможностей, где между появлением первых симптомов заболевания и выявлением опухоли имеется весьма значительный временной промежуток (в среднем 7–9 лет), в течение которого происходит генерализация опухолевого процесса, развитие тяжелых, часто необратимых, осложнений заболевания на фоне синдромов, связанных с гиперпродукцией биологически активных веществ. Собраны многочисленные данные о том, что более 50% заболевших на момент постановки диагноза уже имеют множественные метастазы, наиболее часто локализующиеся в печени, а у трети пациентов имеются карциноидный и другие синдромы, существенно негативно влияющие на качество и продолжительность жизни.

При развитии метастатической болезни наиболее часто встречается карциноидный синдром, который сопровождает развитие примерно 20% высокодифференцированных опухолей тощей или подвздошной кишки. Карциноидный синдром характеризуется развитием хронической диареи, абдоминальными болями, приливами, тахикардией, гиперемией лица и другими менее значимыми симптомами. Реже карциноидный синдром наблюдается при опухолях поджелудочной железы, желудка и очень редко встречается при НЭО прямой кишки. Возникновение карциноидного синдрома в большинстве случаев ассоциируется с метастазами в печень и секрецией вазоактивных соединений (серотонин, гистамин, тахикинины и др.). Однако у части больных карциноидный синдром может развиваться при отсутствии метастазов в печени, протекая годами и являясь предшественником обнаружения опухолевого процесса.

Длительное течение карциноидного синдрома имеет ряд осложнений, наибольшую опасность из которых представляют формирование карциноидного сердца или развитие карциноидного криза.

Также особенности клинического течения функционирующих опухолей могут быть связаны с наличием симптомов и синдромов, обусловленных секрецией различных пептидных гомонов в зависимости от типа опухоли: гастринома, инсулинома, ВИПома, соматостатинома, глюкагонома и др.

В клинической картине некоторых НЭО нередко наблюдается ряд паранеопластических синдромов, таких как периферическая нейропатия, проксимальная миопатия, синдром Ламберта-Итона, эктопическая секреция АКТГ, развитие Кушинг-подобного синдрома и др., которые могут сопровождать течение НЭО легких и тимуса, реже – поджелудочной железы.

В настоящее время в клинической практике используется значительный арсенал биохимических маркеров, исследование которых возможно как в первичной, так и дифференциальной диагностике при подозрении на НЭО, а также при дальнейшем мониторинге уже установленного заболевания с целью оценки эффекта лечебных мероприятий.

Биохимические маркеры в диагностике НЭО

Биохимические маркеры, используемые для ранней диагностики НЭО, в зависимости от практической значимости условно разделяются на универсальные и специфические.

При этом в группу универсальных маркеров входят соединения, гиперсекреция которых не приводит к развитию клинической симптоматики, тогда как специфические маркеры ассоциированы с определенными гиперфункциональными синдромами.

Универсальные маркеры – агенты, которые при первичном обследовании позволяют подтвердить заболевание, предположить распространенность, биологическую активность опухоли и выявить осложнения.

Универсальные маркеры

Хромогранин А (ХГА). Основным маркером НЭО признан универсальный маркер хромогранин А (ХГА), который в большинстве случаев идентифицирует опухоли нейроэндокринной природы и характеризуется наилучшим сочетанием диагностической чувствительности и специфичности. Хромогранин А определяется в сыворотке крови при всех типах НЭО. Повышение ХГА характерно в равной степени для функционирующих и нефункционирующих опухолей, для спорадических новообразований и при генетическом синдроме множественных эндокринных неоплазий (МЭН) типа I. По некоторым данным, точность маркера достигает 90–100% в диагностике опухолей ЖКТ и поджелудочной железы, особенно при распространенном характере процесса.

Панкреатический полипептид (ПП). Определяется при нефункционирующих локализованных опухолях поджелудочной железы в целях повышения точности диагностики. Дополнительно к ХГА рекомендуется исследование ПП в плазме крови, который входит в группу универсальных маркеров как продукт секреции ПП-клеток.

Нейронспецифическая енолаза (НСЕ). Определение НСЕ в сыворотке крови рекомендуется при низкодифференцированных опухолях легких и тимуса, а также при мелкоочаговых формах нейроэндокринного рака других локализаций.

Специфические маркеры

Серотонин и 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК). Биогенный амин серотонин в сыворотке крови и его метаболит в суточной моче 5-ГИУК являются общепризнанными специфическими маркерами для диагностики карциноидного синдрома. Уровень серотонина плазмы крови зависит от локализации, размеров и степени дифференцировки опухоли. Серотонин секретируется большинством опухолей тонкой и подвздошной кишки, НЭО проксимального отдела толстой кишки (около 70%) и в меньшей степени – желудка (10–35%). Серотонин (и его метаболит

Таблица
Биохимические маркеры при различных клинических проявлениях НЭО

| Тип опухоли (синдром) | Основные клинические признаки соответствующего синдрома | Рекомендуемые исследования |
|--|---|---|
| Карциноидный синдром | Сосудистые реакции, диарея, бронхиальная обструкция, гипертонические кризы | ХгА, серотонин, экскреция 5-ГИУК, гистамин, ВИП, про-BNP |
| Инсулинома | Частые приступы гипогликемии натощак и в утренние часы, купируемые приемом сахара или введением глюкозы | Инсулин, С-пептид, кортизол, глюкоза в условиях суточного голодания, проинсулин, ХгА, глюкагон, ПП в плазме крови, уровень гликемии |
| Гастронома (синдром Золлингера-Эллисона) | Язвенная болезнь агрессивного течения (характерны высокая кислотность желудочного сока, множественность и низкое расположение язв), диарея, стеаторея | ХгА, базальный и стимулированный уровень гастрина, инсулин, глюкагон, ПП 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, снижение массы тела | ХгА, ВИП, глюкагон, соматостатин, ПП 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, снижение массы тела, анемия | ХгА, глюкагон, ПП, инсулин в плазме крови, аминокислоты, гематологический анализ |
| Соматостатинома | Холелитиаз, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, диспепсия, ахлоргидрия, анемия, диарея (стеаторея) | ХгА, соматостатин, ПП в плазме крови, кислотность желудочного сока, гематологический анализ |
| ФХЦ | Постоянная или пароксизмальная артериальная гипертензия, аритмия, диспепсия, сахарный диабет, одышка | ХгА, метанефрин, норметанефрин |
| МРЩЖ | Приливы, диспепсия, диарея | ХгА, кальцитонин |

5-ГИУК) являются маркерами кардиального и перитонеального фиброзов, развивающихся при карциноидном синдроме.

Гастрин. Определение гастрина в сыворотке крови применяется для диагностики синдрома Золлингера-Эллисона, который развивается при гиперсекреции гастрина клетками гастриномы различной локализации (поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка, реже желудок). При гипергастринемии более 1000 пг/мл необходимо определение кислотности желудочного сока для подтверждения диагноза гастринома. При повышении уровней гастрин и ХгА должен быть исключен аутоиммунный либо атрофический гастрит, а также хеликобактерная инфекция.

Инсулин и С-пептид для диагностики инсулиномы рекомендуется определять в сыворотке крови натощак с одновременной регистрацией гликемии. При гликемии менее 2,2 любые измеряемые количества инсулина подтверждают диагноз. С-пептид – более чувствительный маркер, повышающий эффективность диагностики инсулиномы.

Глюкагон – пептидный гормон, определяемый в плазме крови при диагностике глюкагономы. Уровень гормона более 1000 пг/мл является биохимическим диагнозом глюкагономы.

Вазоинтестинальный пептид (ВИП) рекомендуется определять в плазме крови пациентов с клиникой обильной водной диареи. Уровни маркера более 800–1000 пг/мл при соответствующей клинической картине подтверждают гиперфункциональный синдром Вернера-Моррисона, развивающегося при редких опухолях поджелудочной железы – ВИПомах.

Соматостатин определяется в плазме крови для уточнения типа НЭО поджелудочной железы. Уровни пептида более 800–1000 пг/мл при снижении уровней инсулина и глюкагона свидетельствуют о наличии соматостатиномы.

Гистамин в плазме крови рекомендуется определять при диагностике карциноидного синдрома. Гиперсекреция биогенного амина характерна для НЭО легких и желудка.

Кальцитонин является важнейшим маркером диагностики и мониторинга медуллярного рака щитовид-

ной железы (МРЩЖ). Определение кальцитонина в сыворотке крови рекомендуется проводить с использованием высокочувствительных автоматизированных иммунохемилюминесцентных методов. Базальный уровень кальцитонина более 100 пг/мл является биохимическим критерием МРЩЖ.

Катехоламины. Для диагностики феохромоцитомы и параганглиомы рекомендуется исследование их более стабильных метаболитов (метанефрин, норметанефрин) в суточной моче.

Паратиреоидный гормон (ПТГ) определяется в сыворотке крови для диагностики гиперпаратиреоза в рамках синдрома МЭН-1.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) в плазме крови в комплексе с анализом кортизола (в сыворотке крови или суточной моче) используется для диагностики паранеопластического АКТГ-эктопического синдрома.

N-концевой мозговой натрийуретический пропептид (про-BNP) определяется в сыворотке крови для выявления карциноидного кардиофиброза (карциноидной болезни сердца). Пациентам с карциноидным синдромом

часы до выполнения любых диагностических и лечебных мероприятий (в том числе биотерапии) со строгим соблюдением необходимых преаналитических факторов, включая 12-часовое голодание.

- Серийные исследования маркеров должны выполняться с использованием одинаковых тест-систем на базе одной специализированной лаборатории. При переходе на другую тест-систему пациентам должны устанавливаться новые базальные уровни. Результаты и референсные значения, полученные при использовании тест-систем разных производителей, не должны сравниваться.

Специальные требования

- Определение ХгА и гастрин необходимо проводить после отмены ингибиторов протонной помпы (1–2 недели), антагонистов гистаминовых рецепторов второго типа (1–2 дня) до введения аналогов соматостатина.
- Исследование серотонина и 5-ГИУК необходимо проводить после исключения в течение 2–3 суток ряда продуктов питания (бананы, авокадо, сливы, ананасы, баклажаны, помидоры, грецкие орехи, шоколад, кофе), а также лекарственных препаратов (снижают: аналоги соматостатина, аспирин, леводопа, метилдопа, ингибиторы моноаминоксидазы, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, хлорпромазин, имипраимид, кортикотропин, гепарин, изониазид; повышают: парацетамол, кофеин, ацетанилид, фенацетин, резерпин, цисплатин, фторурацил).
- Для определения специфических пептидов (соматостатин, ПП, ВИП, глюкагон) необходимо проводить взятие крови в специальные вакуумные системы с антикоагулянтом и ингибитором протеолитической активности (апротинин).
- Сбор суточной мочи для исследования 5-ГИУК, метанефрина и норметанефрина необходимо

проводить с использованием консерванта (соляная кислота 6N).

В настоящее время в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина функционирует специализированная биохимическая лаборатория, которая имеет более чем 15-летний опыт и сформированную собственную научно-практическую базу по диагностике и мониторингу различных видов НЭО. В условиях лаборатории доступно высококвалифицированное исследование биосред для обнаружения и оценки универсальных и специфических маркеров, таких как хромогранин А, НСЕ, серотонин крови и 5-ОИУК мочи (рис. 2).

Также имеется широкий спектр исследований узкоспецифических маркеров, которые можно использовать в дифференциальной диагностике и последующей оценке эффективности лечения редко встречающихся НЭО.

Заключение

В лаборатории биохимии и отделе научно-консультативном НМИЦ онкологии пациенты и специалисты различных медицинских профессий всегда имеют возможность получить квалифицированную консультацию по применению маркеров в практике и интерпретации данных исследований биохимических маркеров.

Перечень рекомендаций по НЭО

Международные рекомендации ENETS

1. O'Toole D., Grossman A., Gross D., DelleFave G., Barkmanova J., O'Connor J., Pape U.F., 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.
2. Jensen R.T., Cadiot G., Brandi M.L., de Herder W.W., Kaltsas G., Komminoth P., Scoazec J.Y., Salazar R., Sauvanet A., Kianmanesh R.; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(2): 98–119.
3. Falconi M., Eriksson B., Kaltsas G., Bartsch D.K., Capdevila J., Caplin M.,

Kos-Kudla B., Kwekkeboom D., Rindi G., Klöppel G., Reed N., Kianmanesh R., Jensen R.T. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2):153–71.

4. Pavel M., Valle J.W., Eriksson B., Rinke A., Caplin M., Chen J., Costa F., Falckberby J., Fazio N., Gorbounova V., de Herder W., Kulke M., Lombard-Bohas C., O'Connor J., Sorbye H. Garcia-Carbonero R. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy – Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3):266–280.
5. Kaltsas G., Caplin M., Davies P., Ferone D., Garcia-Carbonero R., Grozinsky-Glasberg S., Hörsch D., Tiensuu Janson E., Kianmanesh R., Kos-Kudla B., Pavel M., Rinke A., Falconi M., de Herder W.W. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3):245–254.
6. Oberg K., Couvelard A., Delle Fave G., Gross D., Grossman A., Jensen R.T., Pape U.F., Perren A., Rindi G., Ruszniewski P., Scoazec J.Y., Welin S., Wiedenmann B., Ferone D. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3):201–211.
7. Knigge U., Capdevila J., Bartsch DK, Baudin E, Falckberby J, Kianmanesh R, Kos-Kudla B, Niederle B, Nieveen van Dijkum E, O'Toole D, Pascher A, Reed N, Sundin A, Vullierme MP; Antibes Consensus Conference Participants; ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3):310–319.

NCCN

1. Kulke M.H., Shah M.H., Benson A.B. et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology – Neuroendocrine Tumors. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2017 February; Version 1. 2017: 1–116.

UKNET

1. Ramage J.K., Davies A.H., Ardill J., Bax N., Caplin M., Grossman A., Hawkins R., McNicol A.M., 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(4): iv 1–16.
2. Ramage J.K., Ahmed A., Ardill J., Bax N., Breen D.J., Caplin M.E., Corrie P., Davar J., Davies AH, Lewington V, Meyer T, Newell-Price J, Poston G, Reed N, Rockall A, Steward W, Thakker RV, Toubanakis C, Valle J, Verbeke C. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012 Jan;61(1):6–32.

NANETS

1. Kunz P.L., Reidy-Lagunes D., Anthony L.B., Bertino E.M., Brendtro K., Chan J.A., Chen H., Jensen R.T., Kim M.K., Klimstra D.S., Kulke M.H., Liu E.H., Metz D.C., Phan A.T., Sippel R.S., Strosberg J.R., Yao J.C.; North American Neuroendocrine Tumor Society. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2013; 42(4): 557–77.
2. Vinik A.I., Woltering E.A., Warner R.R., Caplin M., O'Dorisio T.M., Wiseman G.A., Coppola D., Go V.L. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):713–34.

ESMO

1. Oberg K., Hellman P., Kwekkboom D., Jelc S. ESMO Clinical recommendations for diagnostics, therapy and monitoring in neuroendocrine tumors of lungs and thymus. *ESMO* 2007.

Российские рекомендации

RUSSCO

1. Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Емельянова Г.С., Жабина А.С., Кузьминов А.Е., Любимова Н.В., Маркович А.А., Одицова А.С., Чубенко В.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей легких и тимуса. *Злокачественные опухоли*, 2016, № 4. Спецвыпуск 2. С. 45–54.
2. Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Емельянова В.В., Кузьминов А.Е., Любимова Н.В., Маркович А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*, 2017, Т. 7, № 3. Спецвыпуск 2. С. 395–403.
3. Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е., Любимова Н.В., Маркович А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей легких и тимуса *Печ. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*, 2018, Т. 8, № 3. Спецвыпуск 2. С. 61–70.
4. Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Любимова Н.В., Маркович А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*, 2018, Т. 8, № 3. Спецвыпуск 2. С. 430–439.
5. Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орлова К.В., Орлова Р.В., Трифанов В.С. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы

и других локализаций *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*, 2019, Т. 9, № 3s2, спецвыпуск 2. С. 486–497.

6. Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орлов С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей легких и тимуса. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*, 2019, Т. 9, № 3s2, спецвыпуск 2. С. 68–80. 13.

AOP

1. Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли. Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года). Профессиональные ассоциации: Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии.

Отечественные публикации

1. Емельянова Г.С., Горбунова В.А., Любимова Н.В., Орел Н.Ф., Маркович А.А., Сельчук В.Ю. Прогностическое значение исходного уровня хромогранина А у больных НЭО. *Российский биотерапевтический журнал* 2014; 13(2): 63–66.
2. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е., Томс М.Г., Чурикова Т.К., Харитиди Т.Ю. Диагностическое значение биохимических маркеров нейроэндокринных опухолей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(7): 397–400.
3. Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Чурикова Т.К., Кузьминов А.Е., Кушлинский Н.Е. Значение хромогранина А в диагностике и прогнозе нейроэндокринных опухолей. *Медицинский алфавит*. 2019; 2(17): 19–22.
4. Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Чурикова Т.К., Маркович А.А., Емельянова Г.С., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е. Хромогранин А и серотонин в оценке эффективности лечения нейроэндокринных опухолей. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47(8): 685–690.
5. Любимова Н.В., Чурикова Т.К., Тимофеев Ю.С., Харитиди Т.Ю., Кушлинский Н.Е. Аналитические аспекты исследования гастрин при нейроэндокринных опухолях. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46 (3): 264–269.
6. Любимова Н.В., Чурикова Т.К., Тимофеев Ю.С., Томс М.Г., Харитиди Т.Ю. Биохимические маркеры при нейроэндокринных опухолях. *Технологии живых систем*. 2017; 14(4): 31–38.

Зарубежные публикации

1. Aluri V., Dillon J.S. Biochemical Testing in Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2017; 46(3): 669–677.
2. Bhattacharyya S., Davar J., Dreifus J., Caplin C.M. Carcinoid heart disease. *Circulation*. 2007; 116: 2860–2865.
3. Braga F., Ferraro S., Mozzi R., Dolci A., Panfeghini M. Biological variation of neuro-

endocrine tumor markers chromogranin A and neuron-specific enolase. *ClinBiochem*. 2012; 12: 535–538.

4. 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.
5. Granberg D. Biochemical Testing in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Front Horm. Res*. 2015; 44: 24–39.
6. Jun E., Kim S.C., Song K.B., Hwang D.W., Lee J.H., Shin S.H., Hong S.M., Park K.M., Lee Y.J. Diagnostic value of chromogranin A in pancreatic neuroendocrine tumors depends on tumor size: A prospective observational study from a single institute. *Surgery*. 2017; 162(1): 120–130.
7. Khan M.S., Caplin M.E. The use of biomarkers in neuroendocrine tumours. *Frontline Gastroenterol*. 2013; 4(3):175–181.
8. Kim M., Lee S., Lee J., Park S.H., Park J.O., Park Y.S., Kang W.K., Kim S.T. The Role of Plasma Chromogranin A as Assessment of Treatment Response in Non-functioning Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancer Res. Treat*. 2016; 48(1):153–61.
9. Korse C.M., Taal B.G., de Groot C.A., Bakker R.H., Bonfrer J.M. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnosis in patients with neuroendocrine tumor. *J ClinOncol*. 2009, 27(26): 4293–9.
10. Manfé A.Z., Norberto L., Marchesini M., Lumachi F. Usefulness of chromogranin A, neuron-specific enolase and 5-hydroxyindolacetic acid measurements in patients with malignant carcinoids. *In Vivo*. 2011; 25(6):1027–9.
11. Massironi S., Rossi R.E., Casazza G., Conte D., Cifardini C., Galeazzi M., Peracchi M. Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution. *Neuroendocrinology*. 2014; 100(2–3):240–9.
12. Rehfeld J.F., Gingras M.H., Bardram L., Hilsted L., Goetze J.P., Poitras P. The Zollinger-Ellison Syndrome and Mismeasurement of gastrin. *Gastroenterology* 2011; 140: 1444–1453.
13. Rossi R.E., Garcia-Hernandez J., Meyer T., Thirlwell C., Watkins J., Martin N.G., Caplin M.E., Toupanakis C. Chromogranin A as a predictor of radiological disease progression in neuroendocrine tumours. *Ann Transl Med*. 2015; 3(9):118.
14. Shanahan M.A., Salem A., Fisher A., Cho C.S., Levenson G., Winslow E.R., Weber S.M. Chromogranin A predicts survival for resected pancreatic neuroendocrine tumors. *J. Surg. Res*. 2016; 201(1):38–43.
15. Vinik A.I., Silva M.P., Woltering E.A., Go V.L., Warner R., Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2009; 38(8):876–89.
16. Zuetenhorst J.M., Bonfer J.M., Korse C.M., Bakker R., van Tinteren H., Taal D.G. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. *British J of Cancer*, 2004, 50(9): 1634–1639.

Для цитирования: Маркович А.А., Любимова Н.В., Коваленко Е.И., Багрова С.Г., Бесова Н.С., Емельянова Г.С., Горбунова В.А., Артамонова Е.В. Значение биохимических маркеров в рутинной онкологической практике (по материалам клинических рекомендаций). *Медицинский алфавит*. 2020;(8):19–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-19-24>

For citation: Markovich A.A., Lyubimova N.V., Kovalenko E.I., Bagrova S.G., Besova N.S., Emelyanova G.S., Gorbunova V.A., Artamonova E.V. Importance of biochemical markers in routine oncological practice (according to materials of clinical recommendations). *Medical alphabet*. 2020;(8):19–24 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-19-24>

