

«Значение мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении
нейроэндокринных опухолей»

Кемерово – 5 октября 2018

Значение биохимических маркеров НЭО в
диагностике, определении прогноза и контроле
течения заболевания

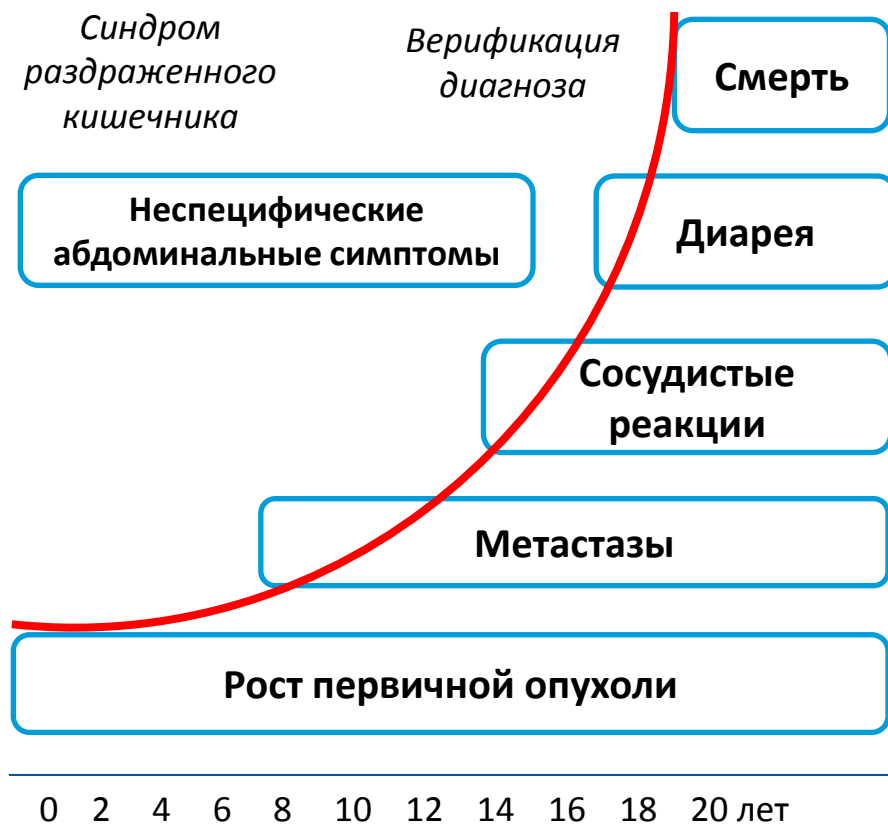


Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С.

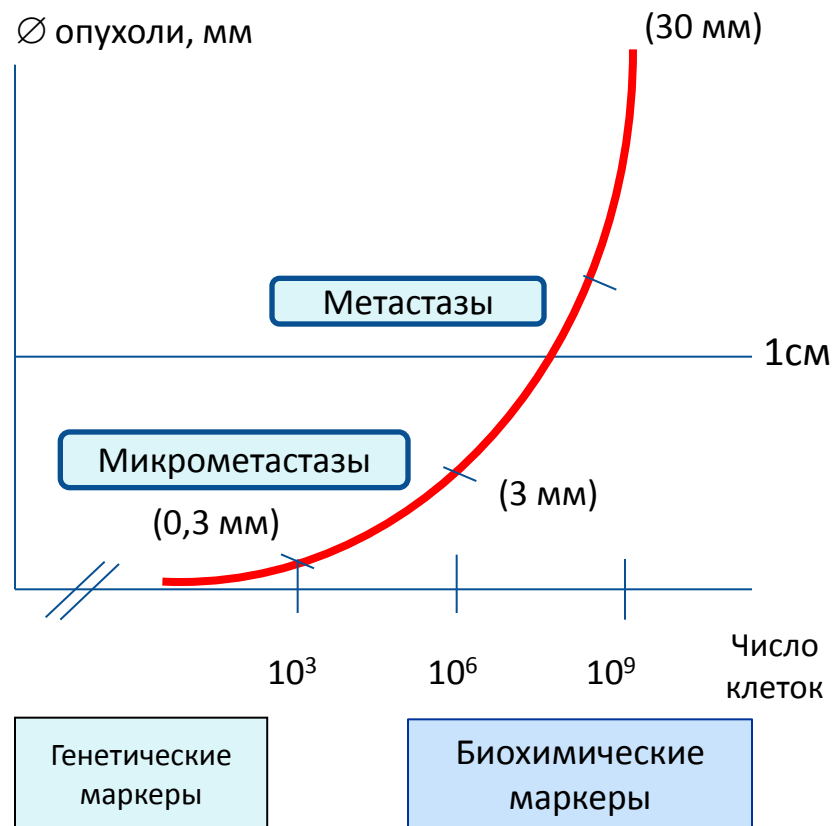
Лаборатория клинической биохимии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ

Особенности течения нейроэндокринных опухолей (НЭО)

Естественная история развития

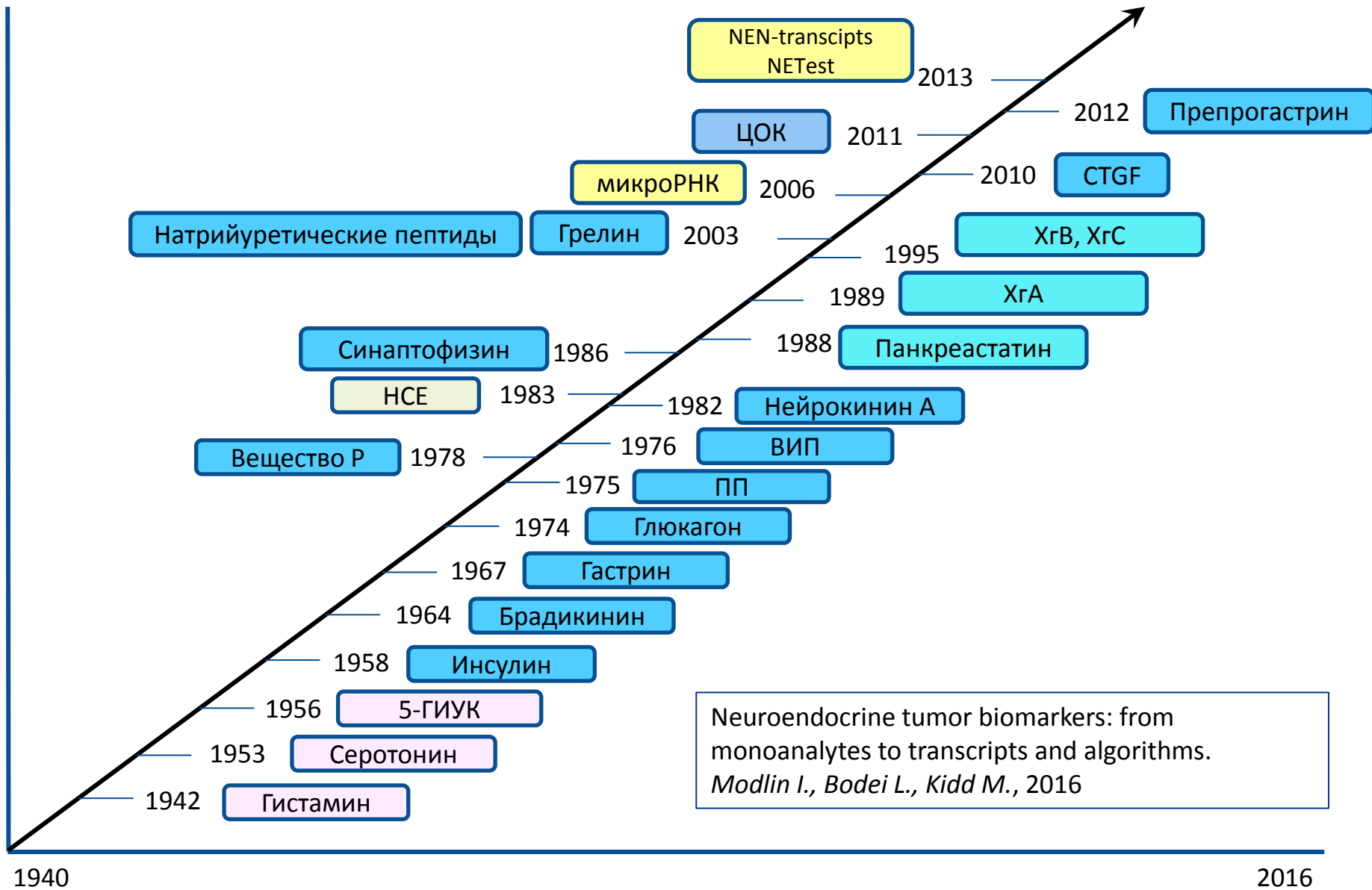


Выявление в зависимости от размера опухоли, количества клеток и маркеров



История биомаркеров НЭО

Прошлое, настоящее, будущее



Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей

Универсальные маркеры

Сыворотка или плазма крови

Хромогранин А
(ХгА)

Панкреастатин

Хромогранин В
(ХгВ)

Панкреатический полипептид (ПП)

Нейронспецифическая енолаза
(НСЕ)

α -субъединица гликопротеиновых
гормонов

Специфические маркеры

Сыворотка или плазма крови

Серотонин (5-НТ)

Гастрин

Инсулин

С-пептид

Глюкагон

ВИП

Гистамин

Соматостатин

АКТГ

ПТГ

Кальцитонин

Катехоламины

Нейропептиды: ProGRP, нейропептиды К, Y,
нейрокинин А, вещество Р, Pro-BNP

Суточная моча

5-ГИУК

Серотонин

Метанефрины

Использование биохимических маркеров в обследовании больных НЭО

Универсальные маркеры

Хромогранин А	⇒	Все типы НЭО
НСЕ	⇒	Атипические карциноиды, НЭО легких
Панкреатический полипептид	⇒	НЭО поджелудочной железы

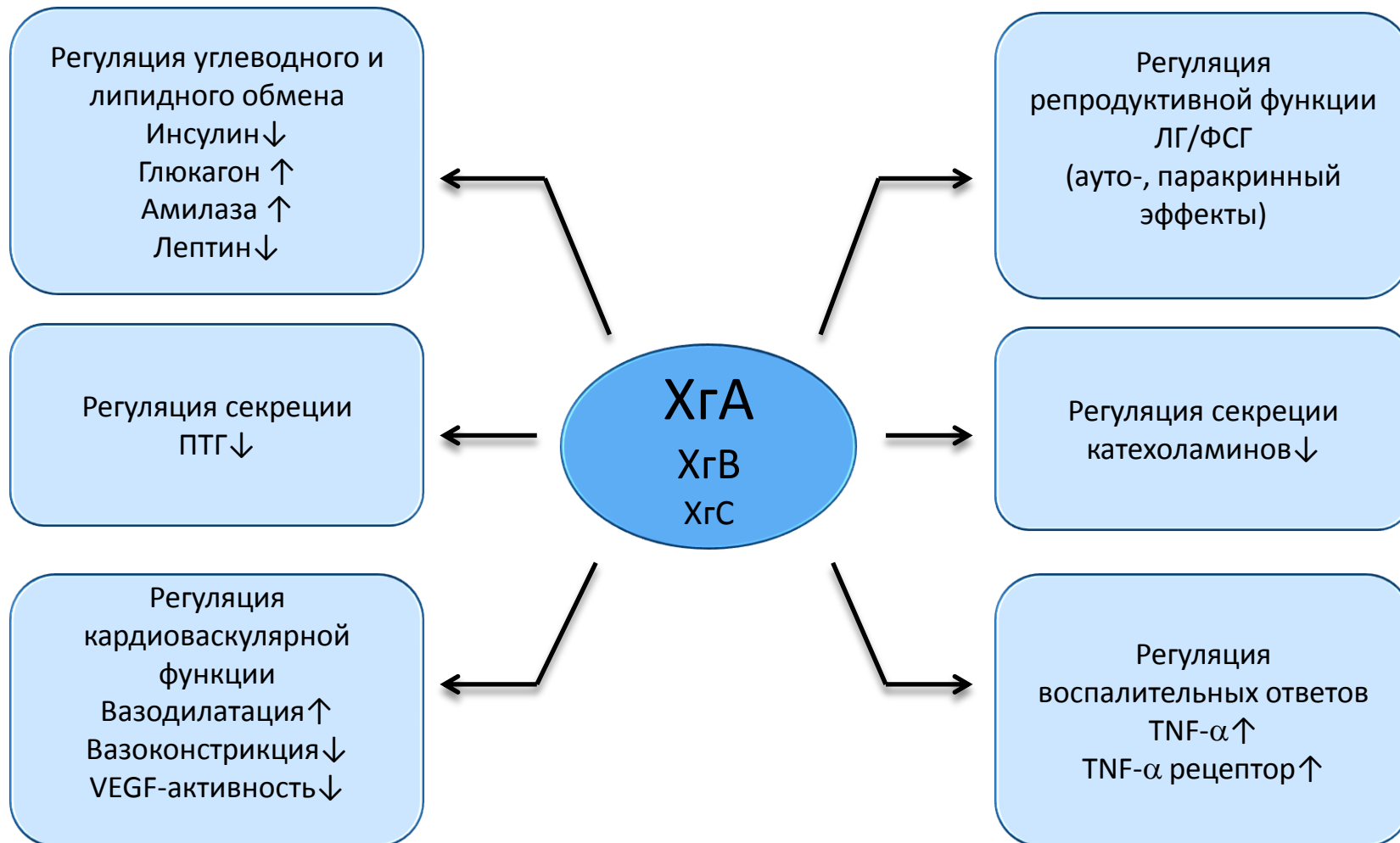
Специфические маркеры

Серотонин, 5-ГИУК	⇒	Высоко-дифференцированные НЭО
Гастрин	⇒	Гастронома (синдром Золлингера-Эллисона)
Инсулин	⇒	Инсулин-секретирующие НЭО ПЖ
Глюкагон, ВИП, соматостатин	⇒	Высоко-дифференцированные НЭО ПЖ
Катехоламины	⇒	Феохромоцитома/параганглиома
Кальцитонин	⇒	Медуллярный рак щитовидной железы, НЭО ПЖ
АКТГ, ПТГ, АДГ и др.	⇒	Паранеопластические синдромы (НЭО легких, ПЖ)
Pro-BNP	⇒	Карциноидный синдром (кардиофиброз)

Дополнительные биохимические маркеры, рекомендуемые при различных клинических проявлениях НЭО

Клинические проявления	Опухоль (синдром)	Локализация опухоли	Маркеры
Приливы	Карциноидный синдром Медуллярный рак ЩЖ Феохромоцитома	Кишечник, мозговое вещество надпочечников, желудок Щитовидная железа Надпочечники, симпатическая НС	Серотонин, 5-ГИУК, гистамин Кальцитонин Катехоламины
Диарея, боль в животе, диспепсия	Карциноид, ВИПома, гастринома, ППома, МРЩЖ, феохромоцитома	Кишечник, желудок, поджелудочная железа, щитовидная железа, надпочечники	Серотонин, VIP, гастрин, ПП, кальцитонин, катехоламины, нейрокинин А.
Диарея/стеаторея	Соматостатинома, нейрофиброматоз	Поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка	Соматостатин, ПП
Хрипы в легких	Карциноидный синдром	Кишечник, поджелудочная железа, легкие	Серотонин, 5-ГИУК, гистамин
Язвы/диспепсия	Гастронома (синдром Золлингера-Эллисона)	Поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка	Гастрин
Гипогликемия	Инсулинома	Поджелудочная железа	Инсулин, С-пептид
Поражение кожи и слизистых	Глюкагонома	Поджелудочная железа	Глюкагон
Деменция	Глюкагонома	Поджелудочная железа	Глюкагон
Диабет	Глюкагонома Соматостатинома	Поджелудочная железа	Глюкагон, соматостатин, ПП
Бессимптомное течение, метастазы в печени	Опухоль из ПП-клеток (ППома)	Двенадцатиперстная кишка, поджелудочная железа	Панкреатический полипептид (ПП)

Биологические функции хромогранина А и других представителей семейства гранинов



Причины повышения хромогранина А

Онкологические заболевания

Нейроэндокринные опухоли

- Поджелудочной железы
- Гастроинтестинальные
- Легких (включая МРЛ)
- Гипофиза
- Медуллярный рак щитовидной железы
- Параганглиома
- Нейробластома
- Феохромоцитома

Другие типы опухолей

- Гепатоцеллюлярный рак
- Рак поджелудочной железы
- Рак предстательной железы
- Рак яичников
- Рак молочной железы

Неопухольевые заболевания

Воспалительные заболевания

- Системные воспалительные заболевания
- Гигантоклеточный артрит
- Хронический бронхит
- Хронические обструктивные заболевания легких

Заболевания ЖКТ

- Хронический атрофический гастрит
- Воспалительные заболевания кишечника
- Синдром раздраженного кишечника
- Панкреатит
- Цирроз печени
- Хронический гепатит

Сердечно-сосудистые заболевания

- Артериальная гипертензия
- Сердечная недостаточность
- Острый коронарный синдром

Эндокринные заболевания

- Гиперпаратиреоз
- Гипертиреоз



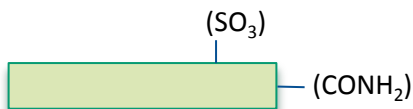
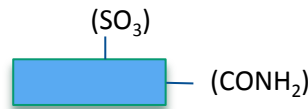
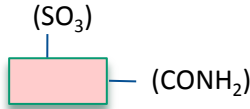
Патология почек

- Почечная недостаточность

Действие лекарственных препаратов

- Ингибиторы протонной помпы
- Антагонисты рецептора гистамина
- Соматостатин

Молекулярные формы циркулирующих гастрinov и особенности их распределения в норме и при гастриноме

Формы гастрина	Норма	Гастронома
<p>Гастрин-71</p> 	< 3%	10-12% ↑
<p>Гастрин-52</p> 		
<p>Гастрин-34</p> <p><i>период полужизни – 40 минут</i></p> 	< 39%	56-66% ↑
<p>Гастрин-17</p> <p><i>период полужизни – 4 минуты</i></p> 	< 56%	<25% ↓
<p>Гастрин-14</p> 	< 2%	<9%

Сравнительная характеристика методов определения гастрина

Метод	Производитель	Специфичность к формам гастрина*	Референсный лимит	Диагностическая эффективность
РИА	DiaSorin	Гастрин-17 (нс) Гастрин-17 (с) Гастрин-34 (нс)	< 108 пг/мл	60%
	DRG Diagnostics	Гастрин-17 (нс) Гастрин-17 (с) Гастрин-34 (нс)	< 111 пг/мл	90%
	Euro-Diagnostica	Гастрин-17 (нс) Гастрин-17 (с) Гастрин-34 (нс)	< 128 пг/мл	100%
	MP Biomed	Гастрин-17 (нс) Гастрин-17 (с) Гастрин-34 (нс)	< 111 пг/мл	95%
	Siemens RIA	Гастрин-17 (нс) Гастрин-17 (с) Гастрин-34 (нс)	< 90 пг/мл	95%
ИФА	Biohit	Гастрин-17 (нс)	< 65 пмоль/л	60%
Иммунохемилюминесцентный	Siemens Immulite 2000	Гастрин-17 (нс) Гастрин-17 (с) Гастрин-34 (нс) Гастрин-34 (с)	< 115 пг/мл	90%

Примечание: нс – несulfатированная форма; с – sulfатированная форма.

Алгоритм обследования при гипергастринемии



Общие требования к взятию биологического материала и исследованию маркеров НЭО

Взятие крови на биохимические маркеры проводится в утренние часы **до выполнения любых диагностических и лечебных мероприятий**, со строгим соблюдением необходимых преаналитических факторов, включая 12-часовое голодание.

Определение **ХгА** и **гастрина** необходимо проводить **после отмены ингибиторов протонной помпы (2-3 недели) и антагонистов гистаминовых рецепторов 2 типа (2 сут)**, до введения **аналогов соматостатина**.

При сборе материала на **серотонин** и **5-ГИУК** необходима **подготовка пациентов** с исключением продуктов питания, богатых триптофаном, а также ряда интерферирующих медикаментов в соответствии с лабораторной инструкцией.

Лабильность молекулярной структуры и особенности метаболизма маркеров НЭО требуют соблюдения **специальных условий получения и обработки биологического материала**: взятие крови на **соматостатин, ПП, ВИП, глюкагон** необходимо проводить в специальные вакуумные системы с антикоагулянтом и ингибитором протеолитической активности; сбор суточной мочи проводится с консервантом.

Для мониторинга НЭО необходимо определение биохимических маркеров **каждые 3 месяца**; дополнительно – при усилении симптоматики или подозрении на прогрессирование.

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, полученные при использовании тест-систем разных производителей, не должны сравниваться.

Клиническое значение биохимических маркеров НЭО:

- диагностика
- мониторинг
- прогноз

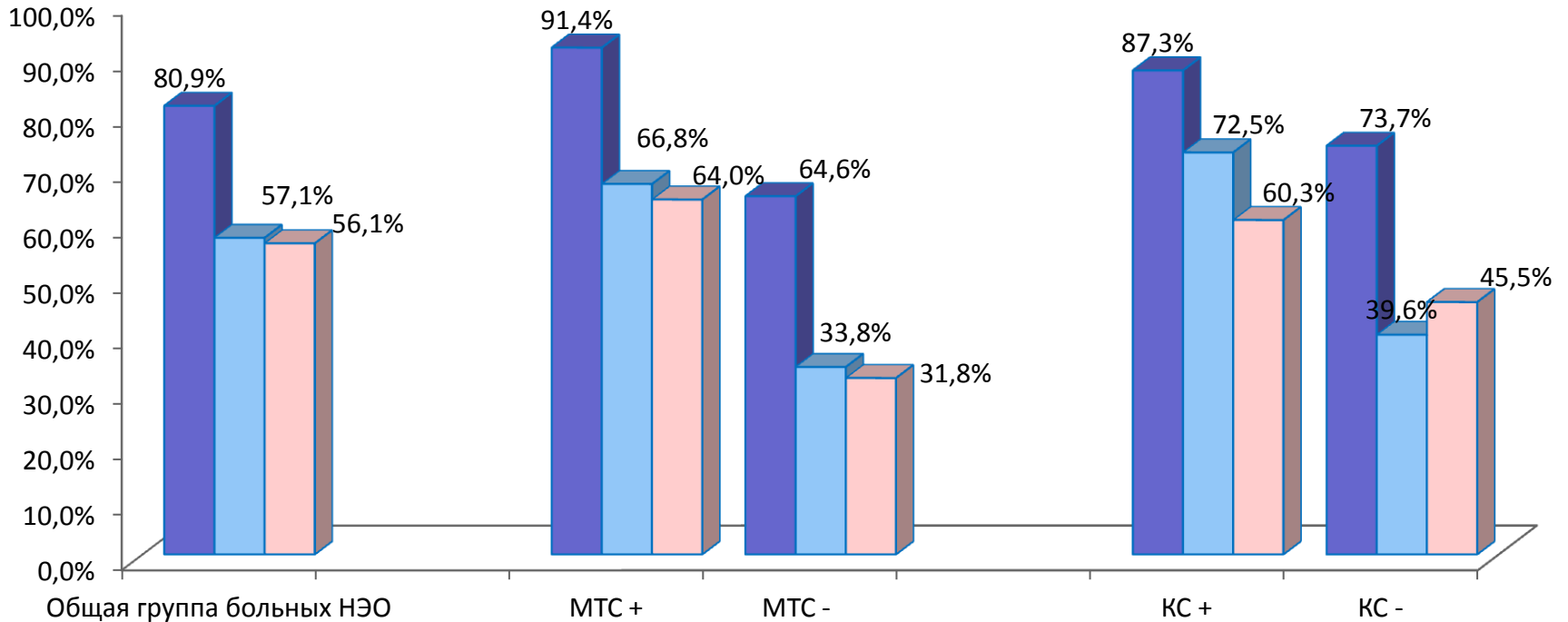
Биохимические маркеры НЭО, исследуемые в лаборатории клинической биохимии «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» МЗ РФ

Маркер	Метод, тест-система	Исследуемый биоматериал	Референсные уровни
Универсальные маркеры			
Хромогранин А	ИФА плащечный (Dako)	Плазма крови	<18 Ед/л
	ИФА плащечный (Eurodiagnostica)	Сыворотка крови	< 108 нг/мл
НСЕ	Электрохемилюминесцентный анализ (Cobas)	Сыворотка крови	<12,5 нг/мл
Панкреатический полипептид (ПП)	ИФА плащечный (Peninsula Laboratories)	Плазма крови с ингибитором протеаз	<800 пг/мл
Специфические маркеры			
Серотонин	ИФА плащечный (IBL)	Сыворотка крови	30-200 нг/мл
5-ГИУК	ИФА плащечный (IBL)	Суточная моча с консервантом	<53 мкмоль/сут
Гистамин	ИФА плащечный (IBL)	Плазма крови	<1,0 нг/мл
Гастрин	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	13,0-115,0 пг/мл
Инсулин	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	<30 мкМЕ/мл
С-пептид	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	1,0-4,5 нг/мл
Глюкагон	ИФА плащечный (BioVendor)	Плазма крови с ингибитором протеаз	<400 пг/мл
Соматостатин	ИФА плащечный (Peninsula Laboratories; USCN Life Science)	Плазма крови с ингибитором протеаз	<300 пг/мл
Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)	ИФА плащечный (Peninsula Laboratories; USCN Life Science)	Плазма крови с ингибитором протеаз	<280 пг/мл
Кальцитонин	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	<20 пг/мл
АКТГ	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Плазма крови	1,5-14 пкмоль/л
Кортизол	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	138-690 нмоль/л
Паратиреоидный гормон	Электрохемилюминесцентный анализ (Cobas)	Сыворотка крови	15-65 пкг/мл
Синаптофизин	ИФА плащечный (USCN Life Science)	Сыворотка крови	<0,12 нг/мл
Мозговой натрийуретический пропептид (pro-BNP)	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	<170 пг/мл

ХгА – универсальный диагностический маркер НЭО

Группа	n	Пороговый уровень	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Авторы
НЭО	63	34 Ед/л	55	94	Cimitan M., 2003
ГЭП-НЭО	61	20 Ед/л	92	83	Peracchi M., 2003
ГЭП-НЭО	124	130 мкг/л	62,9	98,4	Nehar D., 2004
ГЭП-НЭО	202	53 нг/мл	71,3	77,8	Zatelli M.C., 2007
НЭО	238	19 Ед/л	85,3	96,0	Campana D., 2007
ГЭП-НЭО	119	2,8 нмоль/л	92,9	100	Belli S.H., 2009
НЭО ПЖ	69	78,7 нг/мл	53,6	78,6	Hijioka M., 2014
НЭО ПЖ	32	74 нг/мл	65,6	91,9	Qiaj X.W., 2014
ГЭП-НЭО	181	21 Ед/л	81	95	Massironi S., 2015
НЭО ПЖ	65	108 нг/мл	45	91,1	Jun E., 2017

Диагностическая чувствительность ХгА, серотонина и 5-ГИУК в зависимости от клинических характеристик НЭО (n=339)



ХгА

Пороговый уровень:
33 Ед/л

Специфичность: 98,5 %

Серотонин

Пороговый уровень:
320 нг/мл

Специфичность: 94,5 %

5-ГИУК

Пороговый уровень:
60 мкмоль/сут

Специфичность: 94 %

Хромогранин А обладает высокой диагностической чувствительностью независимо от клинических характеристик опухолевого процесса, что подтверждает его универсальность как маркера НЭО.

Серотонин и его метаболит 5-ГИУК - маркеры, ассоциированные с карциноидным синдромом.

ХгА – чувствительный маркер в оценке эффекта лечения больных НЭО

[Cancer](#). 2006 Nov 15;107(10):2474-81.

Lanreotide autogel every 6 weeks compared with Lanreotide microparticles every 3 weeks in patients with well differentiated neuroendocrine tumors: a Phase III Study.

[Bajetta E¹](#), [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](#).

Частичный ответ на ХТ ⇒ снижение ХгА >50%
Стабилизация ⇒ снижение ХгА <50% или повышение < 25%
Прогрессирование ⇒ увеличение > 25%

[Eur J Cancer](#). 2012 Aug;48(12):1766-73. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.005. Epub 2011 Nov 29.

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?

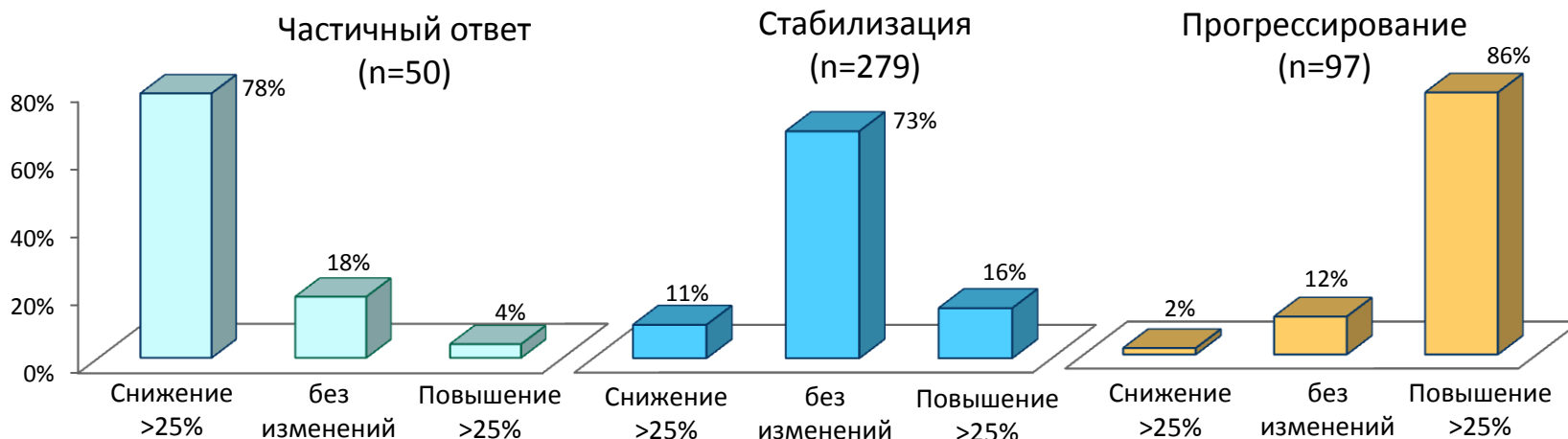
[Walter T¹](#), [Chardon L](#), [Chopin-Ialy X](#), [Raverot V](#), [Caffin AG](#), [Chayvialle JA](#), [Scoazec JY](#), [Lombard-Bohas C](#).

Ответ на ХТ ⇒ снижение ХгА > 50%
Стабилизация ⇒ снижение или повышение ХгА <50%
Прогрессирование ⇒ повышение ХгА >50%

[Scand J Gastroenterol](#). 2013 Jan;48(1):70-7. doi: 10.3109/00365521.2012.733953. Epub 2012 Oct 24.

Chromogranin A is a sensitive marker of progression or regression in ileo-cecal neuroendocrine tumors.

[Jensen KH¹](#), [Hilsted L](#), [Jensen C](#), [Mynster T](#), [Rehfeld JF](#), [Knigge U](#).

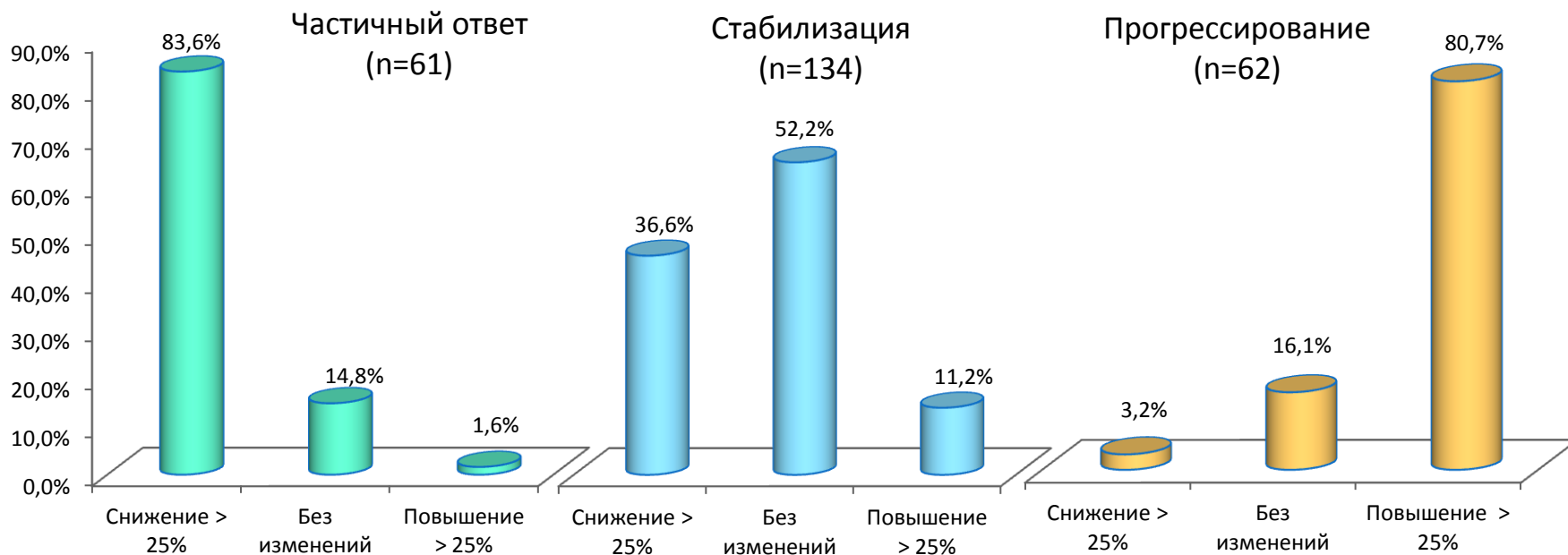


ХгА в оценке эффекта лечения больных НЭО

Отсутствие значимых изменений ХгА:

1. При уровнях ХгА до и после лечения в пределах нормальных концентраций
2. В пределах 25% от предыдущего результата анализа

Значимые изменения ХгА – более 25% от предыдущего результата анализа



ХгА – ключевой фактор выявления раннего рецидива

Ann Transl Med. 2015 Jun;3(9):118.

Chromogranin A as a predictor of radiological disease progression in neuroendocrine tumours.

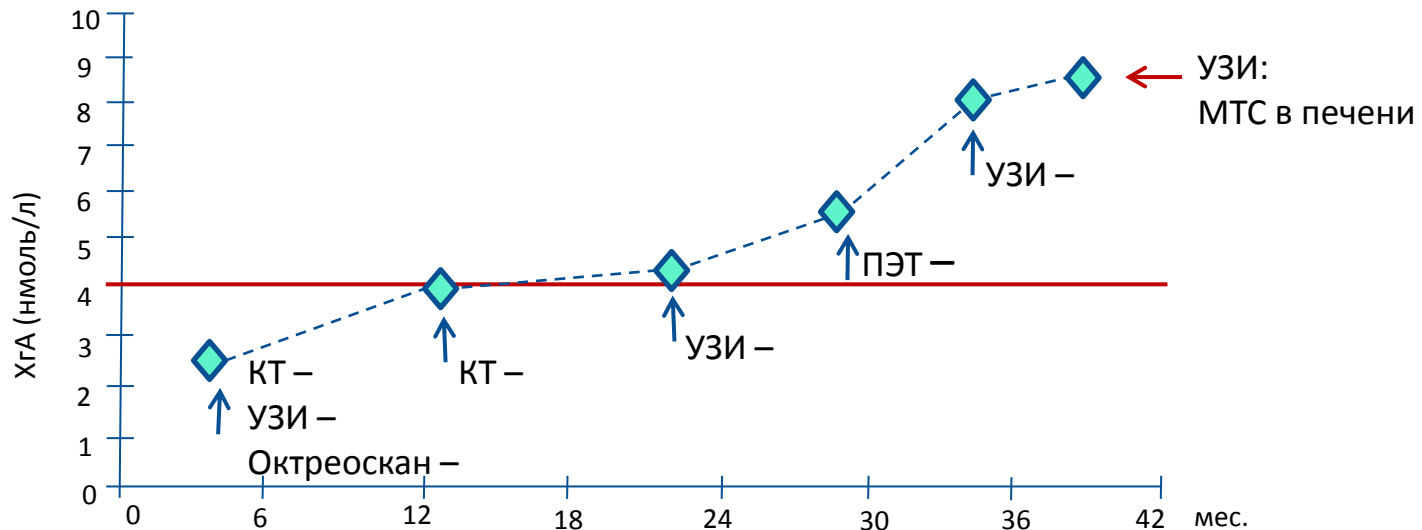
Rossi RE¹, Garcia-Hernandez J¹, Meyer T¹, Thirlwell C¹, Watkins J¹, Martin NG¹, Caplin ME¹.

Повышение уровней ХгА выявлялось за 6 месяцев до радиологических признаков прогрессирования (КТ, МРТ) у 74 из 152 больных НЭО ПЖ и кишечника.

Neuroendocrinology. 2009;89(3):302-7.

Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors.

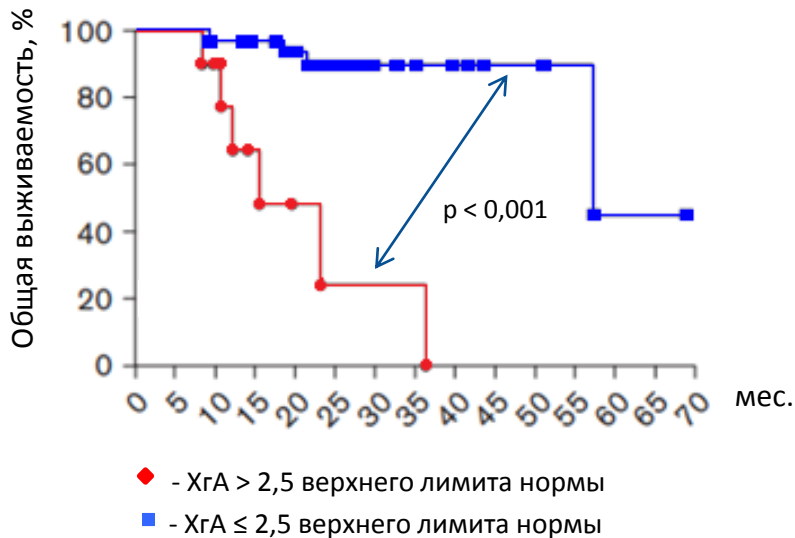
Welin S¹, Stridsberg M, Cunningham J, Granberg D, Skogseid B, Oberg K, Eriksson B, Janson ET.



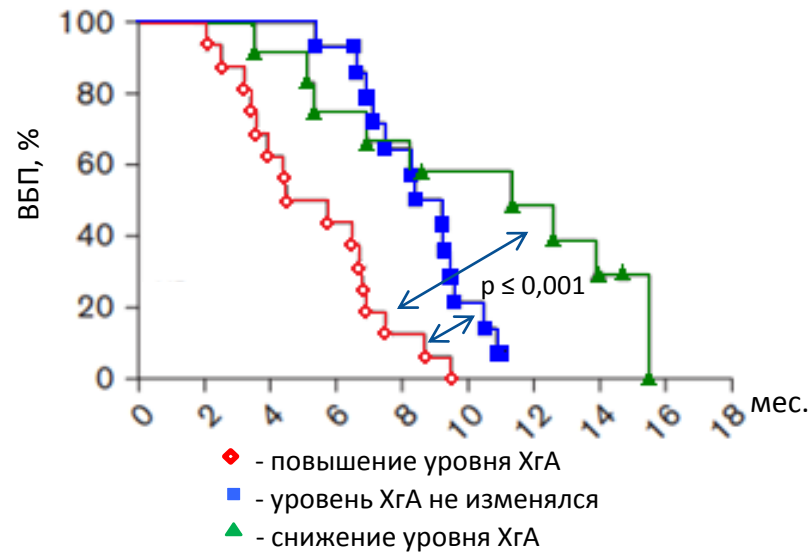
Повышение ХгА является первым признаком рецидива после операции у 28 из 33 обследованных больных НЭО, при отсутствии радиологических признаков.

Значение ХгА как фактора прогноза у больных НЭО

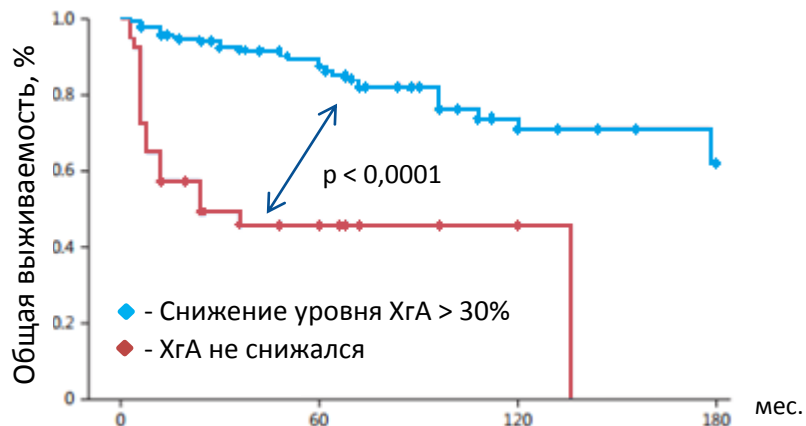
Общая выживаемость в зависимости от базальных уровней ХгА *



ВБП в зависимости от динамики уровня ХгА в процессе лечения *



Общая выживаемость в зависимости от выявления раннего снижения ХгА (>30%) на фоне лечения**



* [Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015 May;27\(5\):527-35. doi: 10.1097/MEG.0000000000000332.](#)

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.

Han X¹, Zhang C, Tang M, Xu X, Liu L, Ji Y, Pan B, Lou W.

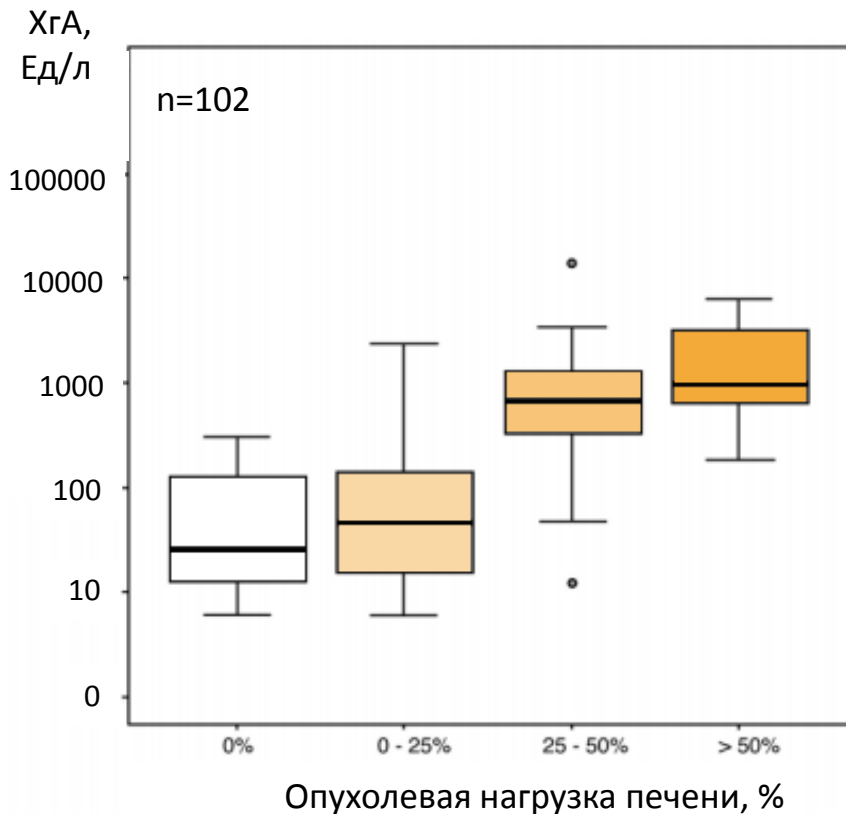
** [Neuroendocrinology. 2014;100\(2-3\):240-9. doi: 10.1159/000369818. Epub 2014 Nov 18.](#)

Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution.

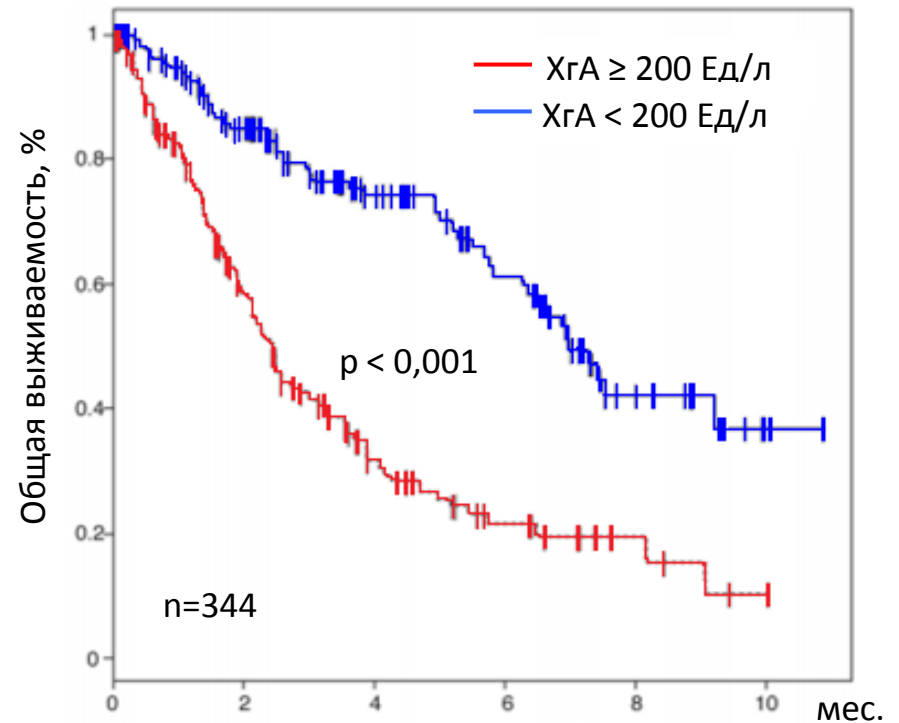
Massironi S¹, Rossi RE, Casazza G, Conte D, Ciafardini C, Galeazzi M, Peracchi M.

ХгА – критерий оценки распространенности опухолевого процесса и прогноза у больных НЭО с МТС в печени

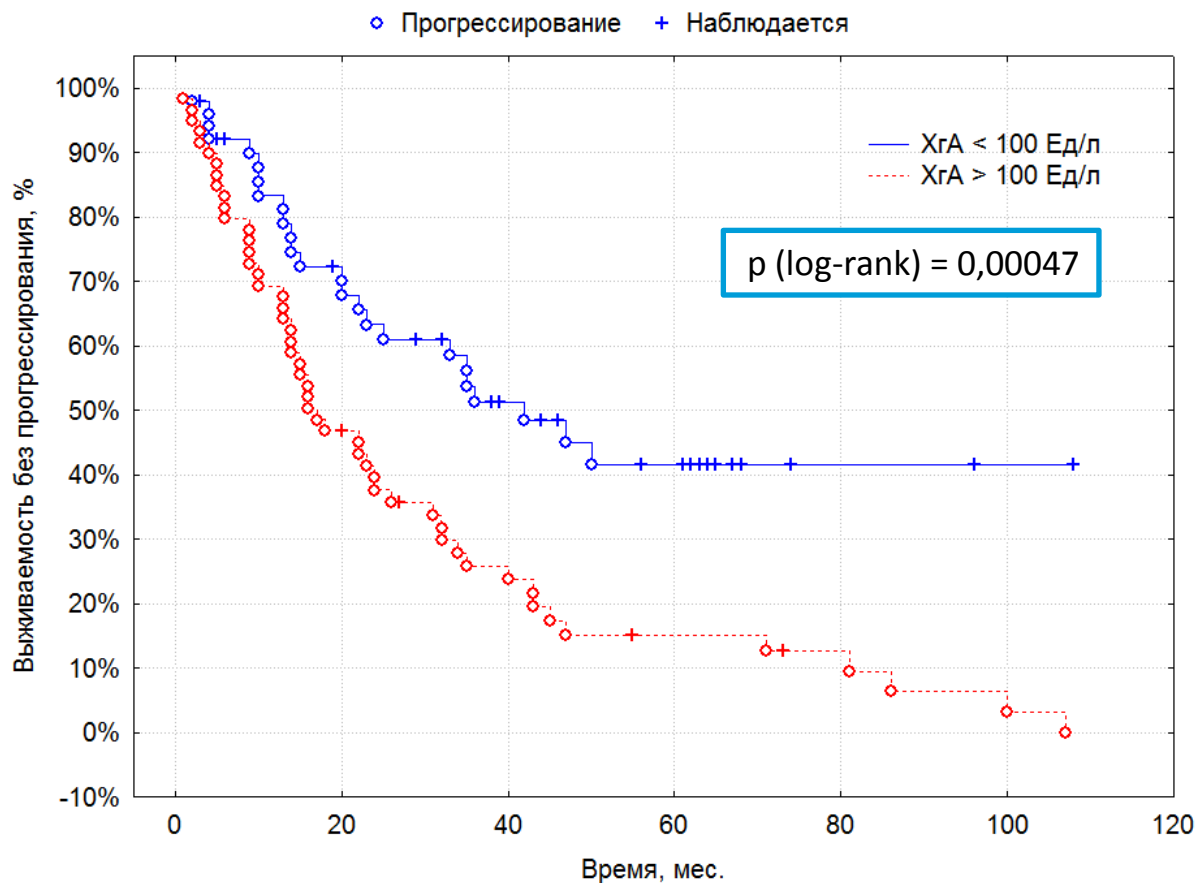
Уровень ХгА в зависимости от степени поражения печени



Общая выживаемость в зависимости от базальных уровней ХгА в группе больных с МТС в печени



Уровни ХгА до лечения и выживаемость без прогрессирования у больных НЭО, получавших лечение в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина с 2007 по 2017 гг.



Базальный уровень ХгА	ХгА < 100 Ед/л	ХгА > 100 Ед/л
Количество пациентов (n)	51	60
1-летняя выживаемость	83,5%	69,5%
3-летняя выживаемость	54,1%	25,7%
5-летняя выживаемость	41,2%	14,3%

Рекомендации по использованию маркеров НЭО

Тип НЭО	Маркеры
Нефункционирующие	<ul style="list-style-type: none"> Хромогранин А Панкреатический полипептид (НЭО ПЖ и ЖКТ)
Функционирующие	<ul style="list-style-type: none"> Хромогранин А Панкреатический полипептид (НЭО ПЖ и ЖКТ) <p>Дополнительные маркеры в соответствии с клинической картиной:</p> <p>Карциноидный синдром</p> <ul style="list-style-type: none"> 5-ГИУК Серотонин <p>Эутопическая и эктопическая гиперсекреция гормонов</p> <ul style="list-style-type: none"> Гастрин + РН-метрия Инсулин + С-пептид + гликемия Глюкагон Соматостатин Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) АКТГ, кортизол Кальцитонин Паратиреоидный гормон (ПТГ) Пролактин <p>Карциноидная болезнь сердца</p> <ul style="list-style-type: none"> Мозговой натрийуретический пропептид (Pro-BNP): <i>ежегодно для наблюдения пациентов с карциноидным синдромом с целью выявления и контроля течения КБС</i>

Заклучение

«Chomogranin A: a sensitive biomarker for the detection and post-treatment monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors»



Aaron Vinik, MD, PhD

Director of Research and the Neuroendocrine Unit

Murray Waitzer Endowed Chair for Diabetes Research

Спасибо за внимание!



Лаборатория клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
Тел. 8-499-324-26-04

biochimia@yandex.ru