

УДК 616:346.2-006.48

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199127

Кваченюк А.М., Кваченюк Д.А.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

## Нейроендокринні пухлини: аспекти діагностики (огляд літератури)

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(1):44-49. doi: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199127

**Резюме.** У роботі проведений аналіз літературних джерел з проблеми ведення хворих із нейроендокринними пухлинами як в історичному ракурсі, так і в сучасному аспекті. Окрему увагу приділено класифікаціям, клініко-діагностичним і лабораторно-діагностичним етапам ведення пацієнта з нейроендокринними пухлинами, особливо дослідженню біологічних маркерів.

**Ключові слова:** нейроендокринна пухлина; карциноїд; APUD-система; хромогранін А; карциноїдний синдром; огляд

Нейроендокринні пухлини (НЕП) — це досить різноманітна група новоутворень, що беруть початок від нейроендокринних клітин, поширених практично по всіх частинах тіла. У далекому 1902 році Obendorfer вперше застосував поняття «карциноїд» [1]; наприкінці 1970-х років Пірс подав концепцію спеціалізованої високоорганізованої клітинної системи, яку назвав APUD-системою (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) [2, 3]. НЕП здатні продукувати пептиди, що викликають типові гормональні синдроми. Більшість НЕП прогресують повільніше, ніж інші епітеліальні злоякісні новоутворення, але й вони можуть бути агресивними й резистентними до лікування [3].

У клінічній практиці для визначення НЕП шлунково-кишкового тракту (ШКТ) до цього часу використовують декілька синонімів. Obendorfer запропонував термін «карциноїд» для назви інтестинальних пухлин із менш агресивним, ніж в аденокарцином, клінічним перебігом [1]. Ендокринна природа цих пухлин була доведена Мерлінгом у 1938 р. [4]. Термін «карциноїд» у 2000 році був замінений на «ендокринна пухлина» (ЕОЗ) [5]. На сьогодні термін «карциноїд» застосовують тільки для нейроендокринних новоутворень легень.

Терміном «острівцеві клітинні пухлини» називають НЕП підшлункової залози (ПЗ), хоча він не підходить для пухлин, що секретують гормони, які в нор-

мі не продукуються клітинами ендокринних острівців (наприклад, гастрин, адренкортикотропний гормон (АКТГ), вазоактивний інтестинальний пептид та деякі інші). Найбільш поширені в сучасній літературі терміни «нейроендокринна пухлина» і «нейроендокринна карцинома» базуються на наявності в усіх ендокринних (нейроендокринних) клітин спільних імунофенотипових особливостей [6].

До НЕП відносять досить різні групи новоутворень. При найбільш вузькому трактуванні цього терміну в основному мають на увазі карциноїди (НЕП) ШКТ. Ця ж категорія неоплазій може включати новоутворення ендокринних клітин залоз внутрішньої секреції, зокрема медулярний рак щитоподібної залози, феохромоцитому, пухлини гіпофіза. До НЕП також належить так звана карцинома Меркеля, що походить із клітин шкіри, які відповідають за тактильну чутливість [7, 8].

Вивчення особливостей термінології і ступенів малигнізації, які запропоновані ВООЗ, Європейським науковим товариством з вивчення НЕП (ENETS), Американським комітетом з вивчення раку (AJCC) та іншими організаціями, показало, що жодна система класифікації не може вважатися універсальною [8].

З урахуванням особливостей перебігу НЕП різних локалізацій за останнє десятиріччя відбувся перегляд традиційної класифікації. Так, для гастроентеропан-

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кваченюк Андрій Миколайович, професор, доктор медичних наук, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: kvachenyuk1970@gmail.com

For correspondence: Andrey Kvachenyuk, MD, PhD, Professor, Deputy Director of Clinical Research, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: kvachenyuk1970@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

креатичних (ГЕП) НЕП типовий карциноїд класифікується як високодиференційована НЕП. У 2000 році ВООЗ розробила нову клінічну класифікацію НЕП ШКТ і ПЗ, що враховує органну локалізацію, клінічні прояви, ступінь диференціювання й біологічний потенціал пухлинних клітин [9].

Крім того, ВООЗ розробила класифікації, що є специфічними для конкретних анатомічних локалізацій, заснованих на комплексі найбільш значущих прогностичних факторів, таких як глибина інвазії, наявність метастазів, розмір первинної пухлини, інвазія кровоносних і лімфатичних судин, нейроінвазія і мітотична активність, індекс проліферації пухлинних клітин Ki-67 (MIB-1) [9, 10].

У даний час провідними європейськими патологами відповідно до консенсусу, досягнутого ENETS у 2010 році, було запропоновано ділити НЕП ШКТ на 3 групи, виходячи з потенціалу їх злоякісності. Він залежить від мітотичної і проліферативної активності пухлинних клітин [11].

Згідно з цим у групи G1–G2 входять високодиференційовані НЕП ШКТ з інтенсивною експресією хромограніну А і синаптофізину. До групи G3 на основі сукупних ознак (наявність множинних і віддалених метастазів, інвазія судин і нервів, зазвичай слабка експресія хромограніну А, але інтенсивна — синаптофізину, високий мітотичний індекс та індекс Ki-67, великі розміри, наявність некрозів, виражений ядерний поліморфізм та інше) відносять низькодиференційовані нейроендокринні карциноми, які наведені в класифікації НЕП ШКТ ВООЗ (2000 року) [3, 8, 12]. Необхідно зазначити, що відповідно до запропонованого за останній час розподілу пухлин на 3 групи (G1–G3) у другу групу потрапляють пухлини з дуже широким спектром індексів Ki-67 — від 2 до 20 %.

Згідно із класифікацією НЕП легень ВООЗ до категорії карциноїдів відносять типовий карциноїд і атипичний карциноїд — НЕП низького й проміжного ступенів злоякісності. Решта два типи пухлин: великоклітинний нейроендокринний рак (ВНЕР) і дрібноклітинний нейроендокринний рак — відносять до категорії низькодиференційованого раку високого ступеня злоякісності, при цьому ВНЕР вважається підгрупою великоклітинних карцином, а дрібноклітинний рак легень є незалежною нозологією [12, 13].

Є і попередня класифікація, що враховує закономірності ембріогенезу [14, 19]. Згідно з цією класифікацією НЕП розрізняють за відділом первинної кишки, з якої виникла неоплазія. До передньокишкового типу (Foregut) відносять НЕП тимуса, легень, бронхів, стравоходу, шлунка, підшлункової залози, проксимального відділу дванадцятипалої кишки. Особливістю цього типу пухлин є відсутність секреторної активності чи її низький ступінь, що не має розгорнутої картини карциноїдного синдрому. До середньокишкового типу (Midgut) відносять пухлини дистальної частини дванадцятипалої кишки, тонкої кишки та проксимальних відділів товстої кишки, включно з апендиксом. Вони часто супроводжуються клінікою карциноїдного синдрому. Задньокишковий тип (Hindgut) характеризу-

ється локалізацією пухлини в дистальних відділах сигмоподібної і прямої кишки. У межах підгруп пухлини характеризуються достатньо різноманітним перебігом, що пов'язаний з їх гістогенезом.

Іноді НЕП ПЗ є проявами синдрому множинної ендокринної неоплазії (МЕН). Українським важливим є питання: пухлина є частиною синдрому МЕН чи самостійним захворюванням? Від вирішення цього питання залежить не тільки лікувальна тактика, але й прогноз хвороби. Синдром МЕН-1 (синдром Вермера) — моногенно детерміноване захворювання (автосомно-домінантне), при якому генетичний дефект розташований у зоні довгого плеча хромосоми 11 (11q13). Мутація в зоні гена на 11q13 призводить до нерегульованої проліферації нейроендокринних клітин з ураженням обов'язкової тріади органів: синхронний чи асинхронний розвиток гіперплазій і/або пухлин декількох чи всіх чотирьох щитоподібних залоз, ендокринних пухлин ПЗ і передньої частки гіпофіза. Рідше одночасно виникають НЕП дванадцятипалої кишки, шлунка, ще рідше — тимуса, легень, щитоподібної залози, надниркових залоз. Клінічні прояви синдрому МЕН-1 дуже варіабельні, але до 40 років практично в усіх пацієнтів обов'язково розвиваються симптоми гіперпаратиреозу. Клінічна маніфестація захворювання припадає в більшості випадків на вік 30–40 років [3, 9–11, 15].

В Україні до цього часу немає статистичних даних щодо захворюваності на НЕП. Це ускладнює аналіз як результатів лікування, так і дотримання етапів діагностичного алгоритму [15, 16]. За даними реєстру SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), у США захворюваність на НЕП на 1 січня 2004 року становила 35 випадків на 100 тис. населення. Відзначається значне збільшення захворюваності на НЕП усіх локалізацій за останні 30 років [5].

НЕП часто діагностується на поширеній стадії. Так, за даними SEER, 50 % хворих на момент встановлення діагнозу вже мають регіонарні чи віддалені метастази. Найбільш часта локалізація (~66 %) — ШКТ, переважає місце розташування — сліпа кишка (17,1 %), пряма кишка (16,3 %). Близько 30 % НЕП трапляється в бронхопальмональній системі [5].

Специфічним клінічним проявом НЕП є карциноїдний синдром. У різних пропорціях ці пухлини секретують біоактивні аміни й пептиди, включаючи серотонін, хромограніни А і С, нейронспецифічну енолазу, 5-гідрокситриптофан, синаптофізин, інсулін, панкреатичний поліпептид, гормон росту, нейротензин, АКГГ, меланокитстимулюючий гормон, кальцитонін, різні тахікініни, фактор росту тромбоцитарного походження, бомбезин, трансформуючий фактор росту R.

При ГЕП список таких маркерів достатньо широкий і включає гастрин, глюкагон, інсулін, проінсулін, С-пептид, панкреатичний поліпептид (ПП), вазоактивний інтестинальний пептид, соматостатин, гістамін та деякі інші гормони. Спектр біохімічних маркерів розширюється при НЕП легень і середостіння за рахунок кальцитоніну, гістаміну, паратиреоїдного гормону та АКГГ; при феохромоцитомі — основних катехоламінів (адреналіну і норадреналіну в крові чи сечі) і їх

метаболітів (нор- і метанефринів). Біохімічні маркери знайшли застосування при пухлинах гіпофіза — визначення пролактину, лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), тестостерону (в чоловіків), естрадіолу (в жінок); при НЕП щитоподібної залози — визначення кальцитоніну, ТТГ,  $T_3$  і  $T_4$ ; при АКТГ-ектопованому синдромі — визначення АКТГ і кортизолу. При деяких локалізаціях НЕП необхідне також визначення інших гормонів і нейропептидів [2, 16].

Секреція того чи іншого гормону не є стабільним параметром пухлини: багато неоплазм можуть секретувати декілька біологічно активних речовин, а при прогресуванні пухлини спектр речовин, що продукуються, часто може змінюватися. У частини хворих є тільки підвищення біохімічних маркерів без жодних проявів клінічної симптоматики хвороби з подальшим розвитком ускладнень. Нефункціонуючі неоплазми можуть діагностуватися на більш пізніх стадіях, ніж функціонуючі, вони характеризуються відносно агресивним перебігом [17, 20].

Найтяжчим ускладненням є карциноїдний криз. Він може виникнути спонтанно чи провокуватися такими факторами, як стрес, анестезія, біопсія пухлини. Усі симптоми в цей період загострюються у зв'язку з викидом у кров великої кількості біологічно активних речовин. Карциноїдний криз — невідкладний стан, що загрожує життю хворого.

Попередній діагноз НЕП може бути виставлений на основі клінічної картини і звичайного гістологічного дослідження, а заключна верифікація проводиться за допомогою імуноцитохімічного дослідження.

Необхідно підкреслити особливе місце хромограніну А в групі загальних маркерів НЕП, порівняно з іншими маркерами він має найкраще співвідношення діагностичної чутливості й специфічності. Хромогранін А відносять до великої родини розчинних високомолекулярних протеїнів, що продукуються нейроендокринними клітинами. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства з НЕП (ENETS) хромогранін А є обов'язковим маркером біохімічного обстеження з метою діагностики, моніторингу й прогнозу НЕП. Хромогранін А характеризується високою діагностичною чутливістю при НЕП шлунка (95 %), здухвинної кишки (80 %), синдрому МЕН (78 %), бронхолегеневої системи (70 %), при цьому в різних дослідженнях була визначена залежність між рівнем хромограніну А, поширеністю процесу й біологічною активністю пухлин [18]. Хромогранін А — це протеїн, що продукується нейроендокринними клітинами й бере участь у синтезі цими клітинами біологічно активних сполук. Важливо підкреслити, що не всі пухлинні клітини активно секретують гормони й подібні їм речовини, однак сироватковий рівень хромограніну А підвищується незалежно від цього. Концентрація хромограніну А в крові людини визначається методом імуноферментного аналізу (ІФА). Принцип ІФА базується на взаємодії специфічного антитіла до хромограніну А, фіксованого на поверхні планшета, з хромограніном А, що міститься в досліджуваному зразку сироватки пацієнта. При формуванні комплексу «хромогранін — антитіло» спеціаль-

ний фермент, що додається в реакційну суміш, змінює її забарвлення. При цьому інтенсивність кольору пропорційна концентрації хромограніну А в сироватці, що досліджується. Інтенсивність кольору вимірюється спеціальним приладом, який переводить параметри світлової хвилі в цифри, що відповідають концентрації хромограніну А. Визначення концентрації хромограніну А проводиться за наявності в пацієнта симптомів, підозрілих щодо НЕП: так звані приливи — почервоніння шкіри обличчя та шиї, часте серцебиття, підвищення артеріального тиску й біль у ділянці серця, спастичний біль у животі, нудота, блювання, діарея, напади задухи (бронхоспазм). Усі ці симптоми обумовлені впливом на організм біологічно активних речовин, що виробляються пухлиною, і формують карциноїдний синдром. Крім первинної діагностики, визначення рівня хромограніну А проводять для оцінки ефективності лікування й контролю за рецидивом пухлини [19].

Правила підготовки до дослідження: виключити з раціону алкоголь протягом 24 годин до дослідження; не приймати їжу протягом 8 годин до дослідження; можна пити чисту негазовану воду; виключити фізичне й емоційне навантаження за 30 хвилин до дослідження; не палити за 30 хвилин до дослідження [19].

За різними даними, чутливість і специфічність хромограніну А як маркера НЕП становить від 45 до 95 %. Людина з нормальним рівнем хромограніну А, найбільш імовірно, не буде мати НЕП. Проте на основі нормального результату тільки цього дослідження абсолютно виключити захворювання неможливо. Результат визначення концентрації хромограніну А повинен оцінюватися в комплексі з дослідженням рівня інших пухлинних маркерів, клінічною картиною, а також даними візуалізуючих методів обстеження. Підвищений рівень хромограніну А у людини з клінічними проявами може вказувати на наявність пухлини, але він не є специфічним для локалізації і морфологічного типу пухлини — у групу НЕП входять різні за клітинним субстратом і локалізацією пухлини, хромогранін А є загальним маркером для них усіх. Крім того, не всі НЕП виробляють біологічно активні речовини, відповідно, не завжди підвищення хромограніну А буде супроводжуватися симптомами карциноїдного синдрому. Це ще раз доводить, що при виявленні підвищеного рівня хромограніну А діагностичний пошук повинен бути подовжений з метою виявлення пухлини (визначення її локалізації за допомогою візуалізуючих методів діагностики) і проведення біопсії з подальшим імуногістохімічним аналізом для морфологічної верифікації типу пухлини. Крім того, підвищення хромограніну А може спостерігатися і при інших пухлинах, що не входять у групу НЕП: рак молочної, підшлункової і передміхурової залоз, рак яєчників [20].

При інтерпретації результатів дослідження необхідно пам'ятати, що підвищення концентрації хромограніну А у сироватці може бути і при інших станах, не пов'язаних із пухлиною.

Низка наукових досліджень виявила кореляцію між рівнем хромограніну А та розміром і гістологічним типом НЕП. Найбільш високі рівні були при великих

і добре диференційованих пухлинах (наприклад, феохромоцитомі, медулярний рак щитоподібної залози), також значно збільшений рівень хромограніну А завжди виявляється при гастриномі (хронічне підвищення рівня гастрину викликає гіперплазію нейроендокринних клітин шлунка, що здатні секретувати хромогранін А) [20].

Зниження рівня хромограніну А на тлі лікування свідчить, найвірогідніше, про ефективність терапії. Якщо ж знижений у процесі лікування рівень хромограніну А починає зростати, скоріше за все, спостерігається рецидив пухлини.

Важливо пам'ятати, що рівень хромограніну А в сироватці крові може змінюватися під впливом різних факторів чи патологічних станів, не пов'язаних із НЕП. Серед факторів, що викликають збільшення концентрації хромограніну А в крові, можна виділити [20]:

- хронічний атрофічний гастрит (гастрит типу А);
- тривалий прийом інгібіторів протонної помпи (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол) чи блокаторів гістамінових рецепторів другого типу (ранітидин, фамотидин, нізатидин, роксатидин);
- зниження функції нирок;
- артеріальну гіпертензію;
- серцеву недостатність;
- ревматоїдний артрит;
- запальні захворювання кишечника (неспецифічний виразковий коліт і хвороба Крона).

Необхідно підкреслити, що хоча при цих станах рівень хромограніну А підвищений, все ж він значно менший від того, що спостерігається при НЕП.

На сьогодні не існує стандартизованих тестових систем для визначення концентрації хромограніну А. Це означає, що зіставляти результати досліджень, які виконуються діагностичними системами різних виробників, неможливо. Для адекватного порівняння результатів досліджень рівнів хромограніну А в динаміці актуальні керівництва з медичної практики рекомендують виконувати дослідження з використанням тестової системи одного виробника. При переході на іншу тест-систему пацієнтам мають бути встановлені нові базальні рівні [5, 7].

**На відміну від інших лабораторій, у МЛ «ДІЛА» методика імуноаналізу (ELISA, DEMEDITECDEE900 Germany) є біотин-незалежною, немає хук-ефекту до рівня 200 000 мкг/л, аналітична чутливість 5 нг/мл, діапазон вимірювань 8–700 нг/мл, досліджується плазма ЕДТА, що забезпечує стабільність досліджуваного матеріалу, точність лабораторного етапу діагностики і, відповідно, вірогідність отриманого результату. Підвищення ефективності біохімічної діагностики НЕП може бути досягнуто розширенням спектра досліджуваних маркерів, як загальних, так і специфічних, залежно від пухлинної локалізації і клінічної картини. Важливими маркерами для оцінки біологічної активності НЕП і карциноїдного синдрому залишаються серотонін і його метаболіт — 5-гідроксиіндолацтова кислота (5-ГІОК). У клінічній практиці як маркер карциноїдних пухлин найбільш інформативним є дослідження рівня 5-ГІОК, добова екскреція якої більш**

стабільна й менше піддається впливу варіабельності, ніж концентрація серотоніну в периферичній крові, оскільки на рівень 5-ГІОК суттєво меншою мірою впливають індивідуальні особливості хворих, їх добові біоритми й психологічний стан при взятті крові [2–4, 15].

Комплексне дослідження 5-гідроксиіндолацтової кислоти в сечі за добу (за клінічної необхідності — бажано двічі в різні дні), серотоніну в плазмі крові та хромограніну А запобігає хибному трактуванню результатів.

На відміну від інших лабораторій, у МЛ «ДІЛА» виконують дослідження як серотоніну (кров), так і його метаболіту 5-ГІОК за добу (добова сеча).

Даний огляд є умовно універсальним, оскільки не охоплює всі клінічні ситуації, пов'язані з наявністю НЕП і карциноїдного синдрому. До огляду не увійшли випадки множинного метастатичного ураження з невідомого первинного вогнища, первинно-множинні пухлини, карциноїдний синдром без наявності пухлини. Морфологічний спектр НЕП дуже складно поєднати в уніфіковану концепцію, що відображає особливості біологічної поведінки різних типів НЕП. У процесі морфологічної і лабораторної діагностики поряд з гістологічним аналізом НЕП велике значення має імуногістохімічне дослідження, що дає можливість оцінити експресію базових для встановлення діагнозу маркерів (хромограніну А і синаптофізину) і визначити рівень проліферативної активності клітин у первинній і метастатичній пухлинах.

## Висновки

1. Незважаючи на діагностичні можливості сучасної медицини, НЕП часто діагностується вже на поширеній стадії. Специфічним клінічним проявом НЕП є карциноїдний синдром. Карциноїдний криз — невідкладний стан, що загрожує життю хворого. У частини хворих виявляється лише підвищення біохімічних маркерів без проявів клінічної симптоматики хвороби з подальшим розвитком ускладнень.

2. Перелік маркерів, які секретують НЕП, включає:

- біоактивні аміни й пептиди, включаючи серотонін, хромограніни А і С, нейронспецифічну енолазу, 5-гідрокситриптофан, синаптофізин, інсулін, панкреатичний поліпептид, гормон росту, нейротензин, АКТГ, меланоцитстимулюючий гормон, кальцитонін, різні тахікініни, рилізінг-гормон, фактор росту тромбоцитарного походження, бомбезин, трансформуючий фактор росту Р;
- при ГЕП — гастрин, глюкагон, інсулін, проінсулін, С-пептид, панкреатичний поліпептид (ПП), вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП), соматостатин, гістамин та деякі інші гормони;
- при НЕП легень і середостіння досліджуються рівні кальцитоніну, гістаміну, паратиреоїдного гормону та АКТГ;
- при феохромоцитомі досліджуються рівні основних катехоламінів (адреналіну і норадреналіну в крові чи сечі) і їх метаболітів (нор- і метанефринів);

— при пухлинах гіпофіза необхідним є визначення пролактину, ЛГ, ФСГ, тестостерону (у чоловіків), естрадіолу (у жінок);

— при НЕП щитоподібної залози — визначення кальцитоніну, ТТГ, Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub>;

— при АКТГ-ектопованому синдромі — визначення АКТГ і кортизолу.

3. Секреція гормону не є стабільним параметром пухлини (вона може секретувати декілька біологічно активних речовин, спектр речовин може змінюватися при прогресуванні пухлини).

4. Не всі пухлинні клітини активно секретують гормони та подібні їм речовини, однак незалежно від цього підвищується рівень хромограніну А, отже, хромогранін А є обов'язковим маркером біохімічного обстеження з метою діагностики, моніторингу та прогнозу НЕП (висока діагностична чутливість при НЕП шлунка (95 %), здухвинної кишки (80 %), синдрому МЕН (78 %), НЕП бронхолегеневої системи (70 %)).

5. При виявленні підвищеного рівня хромограніну А діагностичний пошук повинен бути подовжений з метою виявлення пухлини (визначення її локалізації за допомогою візуалізуючих методів діагностики) і проведення біопсії з наступним імуногістохімічним аналізом для морфологічної верифікації типу пухлини. При інтерпретації результатів дослідження слід враховувати, що підвищення рівня хромограніну А може спостерігатися і при інших пухлинах, які не входять в групу НЕП: рак молочної, підшлункової і передміхурової залоз, рак яєчників.

6. Регламентованим є використання тестової системи одного виробника при дослідженні рівня хромограніну А в динаміці.

**Переваги дослідження хромограніну А в МЛ «ДІЛА»:** методика імуноаналізу є біотин-незалежною, що виключає хибний результат при прийомі пацієнтом препаратів із біотином, має високу аналітичну чутливість, що забезпечує точність результатів дослідження й надає можливість визначити найменші коливання маркера в процесі моніторингу за пацієнтом. **МЛ «ДІЛА» — вірогідний результат дослідження рівня хромограніну А.**

У МЛ «ДІЛА» проводять дослідження як серотоніну (кров), так і його метаболіту 5-ГІОК за добу (добова сеча). Комплексне дослідження 5-ГІОК у сечі за добу (за клінічної необхідності — бажано двічі в різні дні), серотоніну в плазмі крові й хромограніну А запобігає хибному трактуванню результатів при діагностиці карциноідів.

## References

1. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol.* 1907; 425–429p.
2. Padberg B, Schröder S, Capella C, Frilling A, Klöppel G, Heitz PU. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) revisited. *Virchows Arch.* 1995;426(6):541–548. doi:10.1007/bf00192107.
3. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer.* 2015;121(4):589–597. doi:10.1002/cncr.29099.

4. Singh S, Granberg D, Wolin E, et al. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *J Glob Oncol.* 2016;3(1):43–53. doi:10.1200/JGO.2015.002980.

5. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3063–3072. doi:10.1200/JCO.2007.15.4377.

6. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, Engström U, Lundqvist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol.* 1995;144(1):49–59. doi:10.1677/joe.0.1440049.

7. Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(2):187–196. doi:10.1530/ERC-12-0340.

8. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11(1):1–18. doi:10.1677/erc.0.0110001.

9. Kulke MH. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease. *Cancer Treat Rev.* 2003;29(5):363–370. doi:10.1016/s0305-7372(03)00072-0.

10. Rindi G, Bordi C. Highlights of the biology of endocrine tumours of the gut and pancreas. *Endocr Relat Cancer.* 2003;10(4):427–436. doi:10.1677/erc.0.0100427.

11. Yang X, Yang Y, Li Z, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124884. doi:10.1371/journal.pone.0124884.

12. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(3):417–422. doi:10.1007/s00259-002-1050-8.

13. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med.* 2005;46 Suppl 1:62S–6S.

14. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):e435–e446. doi:10.1016/S1470-2045(15)00186-2.

15. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas.* 2010;39(6):707–712. doi:10.1097/MPA.0b013e3181ec124e.

16. O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):194–202. doi:10.1159/000225948.

17. Kunz PL. Carcinoid and neuroendocrine tumors: building on success. *J Clin Oncol.* 2015;33(16):1855–1863. doi:10.1200/JCO.2014.60.2532.

18. McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.* 23rd ed. Louis, Missouri: Elsevier; 2016. 1584p.

19. Syversen U, Ramstad H, Gamme K, Qvigstad G, Falkmer S, Waldum HL. Clinical significance of elevated serum chromogranin A levels. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(10):969–973. doi:10.1080/00365520410003362.

20. 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):2427–2443. doi:10.1245/s10434-010-1006-3.

Отримано/Received 06.02.2020

Рецензовано/Revised 14.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 17.02.2020 ■

**Information about authors**

Andrey Kvachenyuk, MD, PhD, Professor, Deputy Director of Clinical Research, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Кваченюк А.Н., Кваченюк Д.А.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Нейроэндокринные опухоли: аспекты диагностики  
(обзор литературы)**

**Резюме.** В работе проведен анализ литературных источников по проблеме ведения больных с нейроэндокринными опухолями как в историческом ракурсе, так и в современном аспекте. Особое внимание уделено классификациям, клинико-диагностическим и лабораторно-диагностическим этапам

ведения пациента с нейроэндокринными опухолями, особенно исследованию биологических маркеров.

**Ключевые слова:** нейроэндокринная опухоль; карциноид; APUD-система; хромогранин А; карциноидный синдром; обзор

A.M. Kvachenyuk, D.A. Kvachenyuk

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

**Neuroendocrine tumors: aspects of diagnosis  
(literature review)**

**Abstract.** The paper analyzes the literature on the problem of the management of patients with neuroendocrine tumors both from a historical perspective and from a modern aspect. Particular attention is paid to classifications, clinical diagnostic and laboratory

diagnostic stages of the management of a patient with neuroendocrine tumors, especially the study of biological markers.

**Keywords:** neuroendocrine tumor; carcinoid; APUD-system; chromogranin A; carcinoid syndrome; review