

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА, ВЫЯВЛЕННОГО ПРИ СЦИНТИГРАФИИ СОМАТОСТАТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЧЕРЕЗ 17 ЛЕТ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Леонтьев А. В., Халимон А.И., Антоневская Т.Л.,
Кулиев М.Т., Крянева Е.В., Каприн А.Д.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. г. Москва, Россия.

Цель исследования. Наглядно продемонстрировать неспецифический характер накопления радиомеченых аналогов соматостатина.

Материалы и методы. Представлено клиническое наблюдение прогрессирования почечно-клеточного рака у пациента 61 года спустя 17 лет после радикальной односторонней нефрэктомии. Пациенту в рамках динамического наблюдения по поводу основного заболевания выполнена мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография (МСКТ) органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, по данным которой было обнаружено объемное образование головки поджелудочной железы (ПЖ), активно накапливающее рентгеноконтрастный препарат. С целью дообследования проведена сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов в режиме «все тело» с ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, дополненная однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) от уровня свода черепа до дистальной трети голени с внутривенным введением рентгеноконтрастного препарата.

Результаты. При планарной сцинтиграфии в режиме «все тело» и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), была обнаружена патологическая гиперфиксация радиомеченного аналога соматостатина ^{99m}Tc -HYNIC-TOC в образованиях поджелудочной железы и мягких тканей голени. С учетом анамнеза, характер данных образований был расценен как метастазы почечно-клеточного рака, что было подтверждено при последующем морфологическом исследовании биопсийного материала.

Заключение. Данный случай из практики служит примером необходимости учитывать анамнез пациента при дифференциальной диагностике нейроэндокринных опухолей.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, ПКР, нейроэндокринная опухоль, НЭО, сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов, ОФЭКТ/КТ.

Контактный автор: Леонтьев А.В., e-mail: aleksleont@yandex.ru

Для цитирования: Леонтьев А. В., Халимон А.И., Антоневская Т.Л., Кулиев М.Т., Крянева Е.В., Каприн А.Д. Клинический случай прогрессирования почечно-клеточного рака, выявленного при сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов через 17 лет после радикального лечения. REJR 2021; 11(3):178-184. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-178-184.

Статья получена: 08.12.20

Статья принята: 25.03.21

PROGRESSION OF RENAL CELL CARCINOMA DETECTED BY SOMATOSTATIN RECEPTOR SCINTIGRAPHY 17 YEARS AFTER RADICAL TREATMENT

Leontyev A.V., Khalimon A.I., Antonevskaya T.L.,
Kuliev M.T., Kryaneva E.V., Kaprin A.D.

P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of “National Medical Research Center of Radiology”. Moscow, Russia.

Purpose. To demonstrate visually the non-specific character of accumulation of radiolabeled somatostatin analogs.

Materials and methods. We present a case report of renal cell carcinoma progression 17 years after unilateral radical nephrectomy in a 61-year-old patient. Follow-up multi-detector row computed tomography (MDCT) of the chest and abdomen with intravenous contrast enhancement showed lesion of the pancreatic head with high contrast enhancement. Whole-body planar scintigraphy and single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography (SPECT/CT), performed to clarify the nature of the lesion in the pancreas previously detected by MDCT.

Results. Pathological uptake of the radiolabeled analogue of somatostatin ^{99m}Tc-HYNIC-TOC was revealed in the pancreas and soft tissues of the shin. Considering patient’s clinical history, these lesions was interpreted as metastatic, which was confirmed during the subsequent morphological examination.

Conclusion. This case report demonstrates the importance of patient's history in differential diagnosis of NET.

Keywords: Renal cell carcinoma, RCC, Neuroendocrine tumor, NET, Somatostatin Receptor Scintigraphy, SRS, SPECT/CT.

Corresponding author: Leontyev A.V., e-mail: aleksleont@yandex.ru

For citation: Leontyev A.V., Khalimon A.I., Antonevskaya T.L., Kuliev M.T., Kryaneva E.V., Kaprin A.D. Progression of renal cell carcinoma detected by somatostatin receptor scintigraphy 17 years after radical treatment. *REJR* 2021; 11(3):178-184. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-178-184.

Received: 08.12.20

Accepted: 25.03.21

По темпам прироста в течение последних лет светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака (ПКР) занимает одну из лидирующих позиций среди онкологических заболеваний в мире и составляет 3% заболеваемости злокачественными новообразованиями среди взрослого населения с возрастной медианой пациентов в 50–70 лет. Светлоклеточный ПКР характеризуется высоким метастатическим потенциалом и многообразием локализаций вторичного поражения. Наиболее часто ПКР метастазирует в легкие (75%), регионарные лимфатические узлы (65%), кости (40%), печень (40%), надпочечники и головной мозг, а также контралатеральную почку (11%). Локализация метастатических очагов ПКР в поджелудочной железе (5%) и в скелетной мускулатуре (1%) встречается относительно редко. Они могут быть выявлены как на этапе первич-

ного стадирования, так и в период динамического наблюдения за пациентом после радикального лечения [1 – 3].

Дифференциальная диагностика метастатического ПКР может быть затруднена в силу отсутствия патогномичных признаков метастатических очагов при компьютерной и магнитно-резонансной томографии, по результатам которых возможно лишь констатировать факт опухолевого поражения, но не его морфологическую принадлежность. Кроме того, схожесть такой клеточной характеристики ПКР, как гиперэкспрессия ССТР, с другими злокачественными процессами, в том числе с НЭО, также вызывает определенные сложности при дифференциальной диагностике с помощью методик радионуклидной визуализации. Стоит так же отметить, что большинство радиомеченых аналогов соматостатина обладают наибольшей аффинностью к ССТР 2 типа, которые пре-

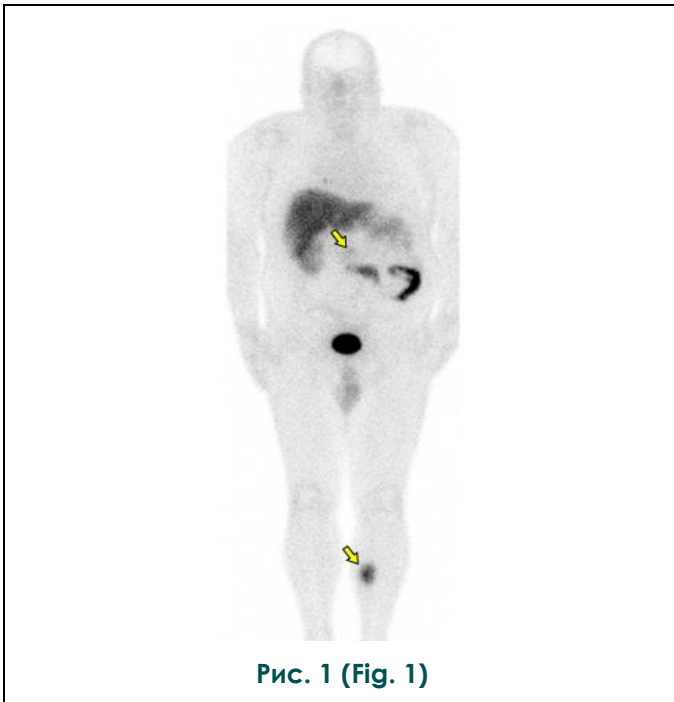


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Планарная сцинтиграфия с ^{99m}Tc-HYNIC-TOC в режиме «все тело» в передней прямой проекции.

Визуализируются очаги патологической гиперфиксации ^{99m}Tc-HYNIC-TOC (желтые стрелки) в проекции головки поджелудочной железы и мягких тканей левой голени.

Fig. 1. ^{99m}Tc-HYNIC-TOC whole-body planar scintigraphy.

Pathological ^{99m}Tc-HYNIC-TOC focal uptake (yellow arrows) in projection of the pancreatic head and left shin soft tissues.

обладают как при ПКР, так и при НЭО [4].

В литературе встречаются упоминания о применении гибридных радионуклидных методик визуализации (ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ) для оценки экспрессии ССТР в злокачественных новообразованиях помимо НЭО, таких как диффузная В-клеточная лимфома, высокодифференцированная глиома, рак молочной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, а также метастатический ПКР [5 – 13].

Цель исследования.

Наглядно продемонстрировать неспецифический характер накопления радиомеченых аналогов соматостатина.

Материалы и методы.

У мужчины 61 года, перенесшего 17 лет назад радикальную левостороннюю нефрэктомию по поводу светлоклеточного ПКР II стадии (T2aN0M0 G2), при проведении плановой компьютерной томографии органов брюшной полости в рамках динамического наблюдения после радикального лечения, было выявлено объемное образование головки поджелудочной железы (ПЖ), активно накапливающее рентгеноконтрастный препарат. С учетом локализации образования было проведено исследование общих маркеров НЭО – хромогранина А (ХгА) и парапанкреатического полипептида (ПП), показатели которых составили 83 мкг/л (N<100 мкг/л) и 480 пг/мл (N<800 пг/мл) соответственно. Также, с целью дообследования, лечащим врачом была назначена сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов в режиме «все тело» с ^{99m}Tc-HYNIC-TOC (рис. 1), дополненная ОФЭКТ/КТ от уровня свода черепа до ди-

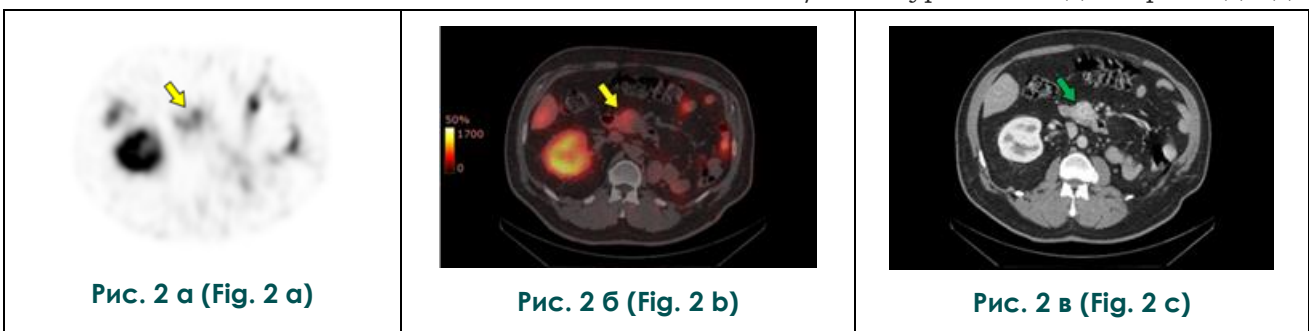


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

Рис. 2 б (Fig. 2 б)

Рис. 2 в (Fig. 2 с)

Рис. 2. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-HYNIC-TOC с внутривенным введением рентгеноконтрастного препарата на уровне головки поджелудочной железы.

а – ОФЭКТ, б – ОФЭКТ/КТ, в – КТ. Визуализируется очаг патологической гиперфиксации ^{99m}Tc-HYNIC-TOC (желтые стрелки) в проекции узлового образования в головке поджелудочной железы, активно накапливающий рентгеноконтрастный препарат (зеленая стрелка).

Fig. 2. ^{99m}Tc-HYNIC-TOC SPECT/CT tomograms with intravenous contrast enhancement at the level of the pancreatic head.

а – SPECT, б – SPECT/CT, в – CT. Pathological ^{99m}Tc-HYNIC-TOC uptake (yellow arrows) in lesion of the pancreatic head with high contrast enhancement (green arrow).



Рис. 3. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-HYNIC-ТОС с внутривенным введением рентгеноконтрастного препарата на уровне голени.

а – ОФЭКТ, б – ОФЭКТ/КТ, в – КТ. Визуализируется очаг патологической гиперфиксации ^{99m}Tc-HYNIC-ТОС (желтые стрелки) в проекции узлового образования в мягких тканях левой голени, активно накапливающий рентгеноконтрастный препарат (зеленая стрелка).

Fig. 3. ^{99m}Tc-HYNIC-TOC SPECT/CT tomograms with intravenous contrast enhancement at the level of shins.

а – SPECT, б – SPECT/CT, в – CT. Pathological ^{99m}Tc-HYNIC-TOC uptake (yellow arrows) in lesion of left shin soft tissues with high contrast enhancement (green arrow).



Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. КТ с внутривенным введением рентгеноконтрастного препарата, поздняя артериальная фаза, мягкотканое электронное окно.

Пациент с метастатическим очагом ПКР в ПЖ. Желтой стрелкой указано узловое образование в хвосте поджелудочной железы, активно накапливающее рентгеноконтрастный препарат. Однозначно определить природу выявленного образования на основании только результатов визуализации, без учета анамнеза пациента, затруднительно.

Fig. 4. CT. Contrast-enhanced computed tomograms of patient with metastatic foci of RCC in the pancreas, soft tissue window.

Yellow arrows indicate nodular lesion in the tail of the pancreas with high contrast enhancement. It is difficult to unambiguously determine the nature of the identified lesion based just on imaging results, without taking patient's medical history into account.



Рис. 5 (Fig. 5)

Рис. 5. КТ с внутривенным введением рентгеноконтрастного препарата, поздняя артериальная фаза, мягкотканое электронное окно.

Пациент с метастатическим очагом ПКР в ПЖ. Желтой стрелкой указано узловое образование в теле поджелудочной железы, активно накапливающее рентгеноконтрастный препарат. Однозначно определить природу выявленного образования на основании только результатов визуализации, без учета анамнеза пациента, затруднительно.

Fig. 5. CT. Contrast-enhanced computed tomograms of patient with metastatic foci of RCC in the pancreas, soft tissue window.

Yellow arrows indicate nodular lesion in the body of the pancreas with high contrast enhancement. It is difficult to unambiguously determine the nature of the identified lesion based just on imaging results, without taking patient's medical history into account.

стальной трети голени с внутривенным введением рентгеноконтрастного препарата. По результатам проведенного исследования был выявлен очаг патологической гиперфиксации ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС в образовании головки ПЖ (рис. 2). Кроме того, с помощью визуализации в режиме «все тело» и расширения зоны сканирования при ОФЭКТ/КТ, дополнительно удалось обнаружить опухолевое образование в мягких тканях левой голени, так же активно накапливающее рентгеноконтрастный препарат и ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС (рис. 3). По результатам визуализации была проведена биопсия выявленных образований, материал направлен на патологоанатомическое исследование, по данным которого, при сопоставлении с результатами исследования препаратов удаленной почки, морфологическая картина оказалась идентична [14, 15].

Обсуждение.

Ранее в нашей клинической практике уже имели место случаи, когда при обнаружении солитарных гиперваскулярных узлов в ПЖ у пациентов с длительной ремиссией после радикального лечения ПКР дифференциальная диагностика была затруднена в силу схожести семиотических признаков метастатических очагов ПКР и НЭО (рис. 4, 5).

В представленном клиническом случае длительная ремиссия после радикального лечения ПКР и солитарный характер образования в поджелудочной железе послужили основанием предположить его нейроэндокринную природу и провести дообследование в объеме анализа биохимических маркеров НЭО, а также сцинтиграфии соматостатино-

вых рецепторов. Стоит отметить, что чувствительность ХгА и ПП при диагностике нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы варьирует в широких пределах и по результатам разных авторов составила 53%-85% для ХгА и 45%-83% для ПП [16 – 21].

На примере данного случая из практики, установить природу вышеописанного образования, основываясь лишь на лабораторных показателях общих маркеров и КТ-семиотики, не удалось. Благодаря визуализации в режиме «все тело», при планарной сцинтиграфии стало возможным обнаружение дополнительного, не вошедшего в зону сканирования при традиционном плановом обследовании патологического очага, наличие и характеристики которого, наряду с анамнестическими данными, позволили предположить метастатическую природу выявленных изменений.

Заключение.

При радионуклидной диагностике НЭО стоит помнить о неспецифическом характере радиомеченых аналогов соматостатина и всегда комплексно оценивать вероятность связи выявленных изменений с имеющимися синхронными или метакронными ЗНО, а также доброкачественными процессами.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 1. 2021; 15: 20.
2. Крянева Е.В., Рубцова Н.А., Левшакова А.В., Халимон А.И. Редкая локализация метастазов рака почки в придаточных пазухах носа и молочной железе: клинический случай. Медицинская визуализация. 2018; 6.
3. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D. Yu. Urology. Russian clinical guidelines M., Medforum, 2017; 293-357.
4. Леонтьев А. В., Рубцова Н. А., Халимон А. И., Хамадеева Г. Ф. и соавт. Биохимические основы визуализации при позитронной эмиссионной томографии в онкологии. Часть 1. Медицинская визуализация. 2019; 4.
5. Chan K., T. Vinh Luong, S. Navalkisoor. ^{111}In -DTPA-Octreotide SPECT (OctreoScan) Uptake in Metastatic Renal Cell Carcinoma to the Pancreas. Clin Nucl Med. 2018; 43 (1): e29-e30. DOI: 10.1097/RLU.00000000000018987.
6. Höög A., M. Kjellman, P. Mattsson. Somatostatin Receptor Expression in Renal Cell Carcinoma - A New Front in the Diagnostics and Treatment of Renal Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2018; 16 (3): e517-e520. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.03.011.
7. Ruuska T., YR Escalante, S. Vaitinen. Somatostatin receptor expression in lymphomas: a source of false diagnosis of neuroendocrine tumor at ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT imaging. Acta Oncol. 2018; 57 (2): 283-289 doi: 10.1080/0284186X.2017.1342864.
8. Peter L., J. Sanger, M. Hommann. Molecular Imaging of Late Somatostatin Receptor Positive Metastases of Renal Cell Carcinoma in the Pancreas by ^{68}Ga DOTATOC PET/CT. Clin Nucl Med 2014; 39 (8): 713-6. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000351
9. Kiviniemi A., M. Gardberg, J. Frantzén. Somatostatin receptor subtype 2 in high-grade gliomas: PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-peptides, correlation to prognostic markers, and implications for targeted radiotherapy. EJNMMI Res. 2015; 22; 5: 25. doi: 10.1186/s13550-015-0106-2. doi: 10.1016/j.radcr.2020.05.054.
10. Ambinder E., R. Werner, S. Rowe. Incidental primary

breast cancer detected on surveillance 68Ga-DOTATATE PET/CT in a patient with metastatic neuroendocrine carcinoma. *Radiol Case Rep.* 2020; 15 (8): 1344-1347. doi: 10.1016/j.radcr.2020.05.054.

11. Zhang, Na; Zhou, Bing; Huang, Qian et al. Multiple metastases of clear-cell renal cell carcinoma to different region of the nasal cavity and paranasal sinus 3 times successively: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (14): e0286. doi: 10.1097/MD.00000000000010286.
12. Katsourakis A., G. Noussios, I. Hadjis. Late Solitary Pancreatic Metastasis from Renal Cell Carcinoma: A Case Report. *Case Reports in Medicine*. 2012; (5): 464808. <https://doi.org/10.1155/2012/464808>.
13. Savelli G., A. Muni, R. Falchi. Somatostatin receptors over-expression in castration resistant prostate cancer detected by PET/CT: preliminary report of in six patients. *Ann Transl Med.* 2015; 3 (10): 145. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.10.
14. O'Toole D., A.B. Grossman, D. Gross. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*. 90 (2): 194-202. DOI: 10.1159/000225948.
15. Stridsberg M., B. Eriksson, K. Oberg. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol.* 2003; 177 (2): 337-41. DOI: 10.1677/joe.0.1770337.

References:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Kidney Cancer*. Version 1. 2021; 15: 20.
2. Kryaneva E.V., Rubtsova N.A., Levshakova A.V., Khalimon A.I. Rare localization of renal cell carcinoma metastases in the paranasal sinuses and breast: a case report. *Medical Visualization*. 2018; 6 (in Russian).
3. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D. Yu. *Urology. Russian clinical guidelines M., Medforum*, 2017; 293-357.
4. Leontyev A.V., N.A. Rubtsova, A.I. Khalimon, G.F. Khamedeva, M.T. Kuliev, I.V. Pylova, T.N. Lazutina, A.A Kostin, A.D. Kaprin. Biochemical basics of imaging in positron emission tomography in oncology. Part 1. (literature review) *Medical Visualization*. 2019; 4 (in Russian).
5. Chan K., T. Vinh Luong, S. Navalkisoor. 111In-DTPA-Octreotide SPECT (OctreoScan) Uptake in Metastatic Renal Cell Carcinoma to the Pancreas. *Clin Nucl Med.* 2018; 43 (1): e29-e30. DOI: 10.1097/RLU.00000000000018987.
6. Höög A., M. Kjellman, P. Mattsson. Somatostatin Receptor Expression in Renal Cell Carcinoma - A New Front in the Diagnostics and Treatment of Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2018; 16 (3): e517-e520. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.03.011.
7. Ruuska T., YR Escalante, S. Vaittinen. Somatostatin receptor expression in lymphomas: a source of false diagnosis of neuroendocrine tumor at 68Ga-DOTANOC PET/CT imaging. *Acta Oncol.* 2018; 57 (2): 283-289 doi: 10.1080/0284186X.2017.1342864.
8. Peter L., J. Sanger, M. Hommann. Molecular Imaging of Late Somatostatin Receptor Positive Metastases of Renal Cell Carcinoma in the Pancreas by 68Ga DOTATOC PET/CT. *Clin Nucl Med* 2014; 39 (8): 713-6.

16. Paik WH, JK Ryu, BJ Song. Clinical Usefulness of Plasma Chromogranin A in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm. *J Korean Med Sci.* 2013; 28: 750-754. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2013.28.5.750>.

17. Nobels F.R., Kwekkeboom D.J., Coopmans W. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997; 82 (8): 2622-2628. DOI: 10.1210/jcem.82.8.4145.
18. Tomassetti P., M. Migliori, P. Simoni. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2001; 13: 55-58.
19. Walter T., L. Chardon, X. Chopinlaly. Is the combination of chromogranin A and pancreatic polypeptide serum determinations of interest in the diagnosis and follow-up of gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours? *Eur J Cancer*. 2012; 48 (12): 1766-73. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.005.
20. Adrian T. E., L. O. Utenthal, S. J. Williams. Secretion of pancreatic polypeptide in patients with pancreatic endocrine tumors. *J Med.* 1986; 315 (5): 287-91. doi: 10.1056/NEJM198607313150504.
21. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е. Биохимические маркеры в диагностике нейроэндокринных опухолей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 7.

DOI:10.1097/RLU.0000000000000351

9. Kiviniemi A., M. Gardberg, J. Frantzén. Somatostatin receptor subtype 2 in high-grade gliomas: PET/CT with 68Ga-DOTA-peptides, correlation to prognostic markers, and implications for targeted radiotherapy. *EJNMMI Res.* 2015; 22; 5: 25. doi: 10.1186/s13550-015-0106-2. doi: 10.1016/j.radcr.2020.05.054.
10. Ambinder E., R. Werner, S. Rowe. Incidental primary breast cancer detected on surveillance 68Ga-DOTATATE PET/CT in a patient with metastatic neuroendocrine carcinoma. *Radiol Case Rep.* 2020; 15 (8): 1344-1347. doi: 10.1016/j.radcr.2020.05.054.
11. Zhang, Na; Zhou, Bing; Huang, Qian et al. Multiple metastases of clear-cell renal cell carcinoma to different region of the nasal cavity and paranasal sinus 3 times successively: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (14): e0286. doi: 10.1097/MD.00000000000010286.
12. Katsourakis A., G. Noussios, I. Hadjis. Late Solitary Pancreatic Metastasis from Renal Cell Carcinoma: A Case Report. *Case Reports in Medicine*. 2012 (5): 464808. <https://doi.org/10.1155/2012/464808>.
13. Savelli G., A. Muni, R. Falchi. Somatostatin receptors over-expression in castration resistant prostate cancer detected by PET/CT: preliminary report of in six patients. *Ann Transl Med.* 2015; 3 (10): 145. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.10.
14. O'Toole D., A.B. Grossman, D. Gross. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*. 90 (2): 194-202. DOI: 10.1159/000225948.
15. Stridsberg M., B. Eriksson, K. Oberg. A comparison be-

- tween three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol.* 2003; 177 (2): 337-41. DOI: 10.1677/joe.0.1770337.
16. Paik WH, JK Ryu, BJ Song. Clinical Usefulness of Plasma Chromogranin A in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm. *J Korean Med Sci.* 2013; 28: 750-754. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2013.28.5.750>.
17. Nobels F.R., Kwekkeboom D.J., Coopmans W. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1997; 82 (8): 2622-2628. DOI: 10.1210/jcem.82.8.4145.
18. Tomassetti P., M. Migliori, P. Simoni. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2001; 13: 55-58.
19. Walter T., L. Chardon, X. Chopinlaly. Is the combination of chromogranin A and pancreatic polypeptide serum determinations of interest in the diagnosis and follow-up of gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours? *Eur J Cancer.* 2012; 48 (12): 1766-73. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.005.
20. T. E. Adrian, L. O. Utenthal, S. J. Williams. Secretion of pancreatic polypeptide in patients with pancreatic endocrine tumors. *J Med.* 1986; 315 (5): 287-91. doi: 10.1056/NEJM198607313150504.
21. Lyubimova N.V., Kushlinskii N.E. Biochemical markers of neuroendocrine tumors. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2014; 7 (in Russian).