

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРИ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ

**В. Шелепова**, кандидат биологических наук,  
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва  
E-mail: vshel@hotmail.ru

*Обсуждаются потенциальные возможности использования опухолевых маркеров в качестве дополнительного диагностического средства идентификации солидных неоплазм, скрытых под маской паранеопластических синдромов и симптомов.*

**Ключевые слова:** паранеопластические синдромы, опухолевые маркеры, аутоиммунная реакция, онконевральные антитела.

**П**аранеопластические синдромы (паранеоплазии) — ПС — эндокринные, неврологические, гематологические, дерматологические и др. — обусловлены воздействием злокачественной опухоли, но не связаны непосредственно с прорастанием ею соседних тканей или метастазированием. Вероятнее всего, паранеоплазии являются результатом влияния опухоли на иммунные и метаболические процессы, происходящие в организме. Характерная особенность ПС — то, что в отличие от идиопатически развивающихся доброкачественных заболеваний они не отвечают на специфическую терапию, но полностью исчезают после эффективного лечения опухоли. Этим определяется важность диагностирования скрытой опухоли, тем более что иногда ее удается выявить на ранней стадии. Опухоль может развиваться до или одновременно с проявлением ПС, но в некоторых случаях клинические признаки ПС предшествуют диагностированию злокачественного новообразования (иногда — на несколько месяцев и даже лет), и эти случаи наиболее сложны в диагностическом отношении: онкопоиск, несмотря на привлечение всего арсенала современных диагностических средств, часто оказывается неэффективным, а отсутствие ответа на терапию вынуждает прибегать все к новым повторным обследованиям пациента, которые могут оставаться безрезультатными в течение длительного времени.

Иногда использование опухолевых маркеров (ОМ) может оказать реальную помощь в идентификации злокачественной опухоли. ОМ представлены широким спектром высокомолекулярных веществ, продуцируемых опухолевыми клетками — фетальными белками, гормонами, ферментами, антигенными детерминантами, определяемыми с помощью моноклональных антител, молекулами иммуноглобулинов и их фрагментами и т.д. ОМ, за исключением простатспецифического антигена (ПСА), не используются для скрининга рака в общей популяции из-за их недостаточной чувствительности, с одной стороны, и низкой частоты рака —

с другой. Однако в группах повышенного риска, где частота опухолей в несколько раз выше, чем в бессимптомной популяции, ОМ являются эффективным средством диагностики. Пациенты с ПС как раз и представляют такую группу риска. Частота рака при ПС в несколько раз превышает общепопуляционную. Например, частота опухолей у больных дерматомиозитом — 20%, а при эндокринных ПС (ЭПС) она варьирует от 15 до 60%, достигая еще более высоких значений по мере прогрессирования опухолевого процесса.

В литературе встречаются отдельные сообщения об использовании ОМ при ПС. Показана эффективность определения некоторых ОМ в диагностике подлежащих опухолей: СА125 — в идентификации гинекологических опухолей, ПСА — рака простаты,  $\alpha$ -фетопротеина (АФП) — гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), proGRP — мелкоклеточного рака легкого (МРЛ). Однако эти данные малочисленны и не систематизированы в отношении ПС. А ведь на практике приходится сталкиваться именно с клиническим проявлением того или иного ПС. При этом важно убедиться в том, что заболевание является истинной паранеоплазией, т.е. вызвано опухолью, затем определиться с выбором исследований, необходимых для идентификации подлежащей опухоли.

Настоящая статья посвящена целесообразности использования ОМ при ПС.

### ОМ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ПС

В основе патогенеза ЭПС лежит способность клеток многих злокачественных опухолей к эктопической продукции гормонов. В большинстве случаев гиперпродукция гормонов связана с распространенным опухолевым процессом. Диагностическая чувствительность ОМ при распространенных опухолях — 80% и более, что стало предпосылкой для их эффективного использования в идентификации опухоли при ЭПС.

**Синдром гиперсекреции антидиуретического гормона (АДГ)**, или аргининвазопрессина, встречается наиболее часто. Поскольку ни опухоли мозга, ни опухоли гипофиза не вырабатывают избыточного количества этого гормона, АДГ-продуцирующие опухоли всегда оценивают как эктопические. Гистологически при данном синдроме наиболее часто обнаруживали МРЛ; рак поджелудочной железы, рак предстательной железы (РПЖ) и некоторые другие опухоли. В литературе данных об использовании ОМ при этом синдроме мы не обнаружили. При упомянутых неоплазмах целесообразно определение ОМ, приведенных в табл. 1.

Таблица 1

ОМ для идентификации опухоли при синдроме гиперсекреции АДГ				
Опухоль	ОМ			
	определение панели ОМ			
	HCE	Pro-GRP	CA19.9*	ПСА
МРЛ	+	+		
Рак поджелудочной железы			+	
РПЖ				+

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: \* у Lewis(-) пациентов вместо CA19.9 следует определять CA242; HCE — нейронспецифическая энолаза.

Таблица 2

**Использование ОМ при синдроме Иценко-Кушинга**

Опухоль	ОМ									
	HCE	Pro-GRP	CYFRA 21/1	SCC	CA 19.9*	РЭА	CA 72.4	Пепсиноген	ChrgA	5-ГИУК в моче
МРЛ	+	+								
НМРЛ			+	+		+				
Рак поджелудочной железы					+					
Рак желудка					+	+	+	+		
Карциноид									+	+

*Примечание.* НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого.

Вначале следует одновременно определить весь комплекс перечисленных ОМ. Позитивные ОМ связаны с опухолью соответствующего гистотипа: при повышенных уровнях HCE и(или) Pro-GRP с высокой степенью вероятности выявляется МРЛ; чувствительность этих ОМ даже при местно-распространенном про-

цессе превышает 70%. CA19.9 – самый информативный маркер в отношении рака поджелудочной железы, однако у пациентов с группой крови Lewis(-) CA19.9 не экспрессируется и может быть заменен на CA242. ПСА – маркер выбора для диагностики РПЖ.

**ОМ при синдроме Кушинга.** Синдром связан с повышенной секрецией опухолью предшественников адренокортикотропного гормона. Для дифференциации синдрома эктопической продукции этого гормона при злокачественных новообразованиях от болезни Иценко–Кушинга используют декса-метазоновый тест. Наиболее часто встречающиеся злокачественные опухоли: МРЛ, НМРЛ, рак поджелудочной железы или другого органа брюшной полости, карциноиды. Сведений об использовании ОМ при этом синдроме в литературе не найдено. Целесообразность использования ОМ приведена в табл. 2.

Вначале одновременно определяют весь комплекс представленных в данной панели ОМ. Позитивность CYFRA 21/1 и(или) SCC ассоциирована с плоскоклеточной формой НМРЛ. Повышенная концентрация РЭА (часто – параллельно с CYFRA 21/1) связана с аденокарциномой легкого, но может быть отражением опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (рак желудка, колоректальный рак), и при этом часто наблюдается одновременное повышение уровня CA19.9. Иногда при раке желудка определяются высокие значения CA72.4 независимо от уровней CA19.9 и РЭА. У таких пациентов CA72.4 – более информативный ОМ. В последнее время появились данные об эффективности пепсиногена при использовании для диагностики рака желудка в группах повышенного риска (у больных с атрофическим гастритом). Связь CA19.9 с раком поджелудочной железы, а также HCE и Pro-GRP с МРЛ обсуждалась выше. Позитивные значения хромогранина А (ChrgA) наблюдаются при карциноидных опухолях. При подозрении на карциноид рекомендовано также определять 5-гидроксииндолилуксусную кислоту (5-ГИУК) в моче. Суточная экскреция 5-ГИУК >9 мг после исключения продуктов и препаратов, вызывающих ее увеличение, – патогномичный признак карциноида.

Таблица 3

**Использование ОМ при синдроме гиперкальциемии**

Опухоль	ОМ				
	РЭА	CYFRA 21/1	SCC	CA125	TuM2-РК
НМРЛ	+	+	+		
РЯ				+	
Рак почки					+
Рак головы/шеи	-	-	-	-	-

Таблица 4

**Использование ОМ при синдроме гипокальциемии**

Опухоль	ОМ							
	CA15.3	ПСА	Pro-GRP	HCE	РЭА	CYFRA 21/1	SCC	КТ
РМЖ	+							
РПЖ		+						
МРЛ			+	+				
НМРЛ					+	+	+	
МРЩЖ								+

*Примечание.* МРЩЖ – модулярный рак щитовидной железы.

Таблица 5

**ОМ, диагностически значимые при гипогликемии**

Опухоль	ОМ	
	АФП	CA19.9
Рак поджелудочной железы		+
ГЦР	+	
Мезенхимальные опухоли	-	-

**ОМ при гиперкальциемии.** Гиперкальциемия при истинном ПС связана с секрецией опухолью паратгормоноподобного белка. Этот синдром называют гуморальной паранеопластической гиперкальциемией. Как правило, синдром наблюдается при распространенном опухолевом процессе. Наиболее частые опухоли: НМРЛ, рак области головы и шеи, рак почки, рак яичников (РЯ). ОМ, которые целесообразно использовать при синдроме гиперкальциемии, приведены в табл. 3.

Вначале одновременно определяют весь комплекс указанных ОМ. Позитивность РЭА, CYFRA 21/1 и (или) SCC в отношении НМРЛ обсуждалась выше. Повышенный уровень СА125 связан с гинекологическими опухолями, что соответствует данным литературы [19]. Опухольассоциированная димерная форма пируваткиназы (TuM2-РК) – относительно новый маркер, который, по предварительным данным, может использоваться в диагностике рака почки. Опухоли области головы/шеи остаются безмаркерными.

**ОМ при гипокальциемии.** Синдром возникает при опухолях с остеобластными метастазами в кости (рак молочной железы, РПЖ, рак легкого), а также при кальцитонинсекретирующем МРЩЖ. ОМ, наиболее информативные при данном синдроме, приведены в табл. 4.

После одновременного определения всех перечисленных ОМ позитивные ОМ должны отражать подлежащую опухоль у конкретного пациента. Поскольку синдром связан с метастатическим поражением костей, все ОМ чаще всего имеют высокие значения и, следовательно, являются высокоинформативными. Кальцитонин отличается высокой специфичностью

и высокой диагностической чувствительностью в отношении МРЩЖ.

**ОМ при гипогликемии.** Наиболее вероятной причиной этого синдрома является гиперпродукция опухолью инсулиноподобного фактора роста II. Проявления синдрома наиболее часто сочетаются с мезенхимальными опухолями средостения и забрюшинного пространства, раком поджелудочной железы, ГЦР. К сожалению, большинство опухолей определяются в распространенной стадии, что связано с неблагоприятным прогнозом. При данном синдроме целесообразно определять АФП и СА199 (табл. 5). Оба ОМ обладают высоким диагностическим потенциалом, что согласуется с данными литературы [3].

Маркеротрицательные мезенхимальные опухоли не могут быть идентифицированы с помощью ОМ.

Таким образом, несмотря на то, что при любом конкретном ЭПС самые разные опухоли продуцируют и секретируют одни и те же эктопические гормоны, свойственные данному ПС, использование ОМ позволяет эффективно идентифицировать подлежащую опухоль.

### ОМ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПС

В основе патогенеза неврологических ПС (НПС) лежит аутоиммунная реакция, запускаемая опухолью. Антитела к антигенным детерминантам опухоли перекрестно реагируют с аналогичными антигенными детерминантами собственной нервной и (или) нервно-мышечной ткани, вызывая ее повреждение. Эффекторами в этой агрессии являются цитотоксические Т-лимфоциты. У пациентов без опухоли при идиопатически развивающихся неврологических расстрой-

*Арлет*<sup>®</sup>

Производство ОАО «Синтез» г. Курган

*Арлет*<sup>®</sup> – первый отечественный таблетированный амоксициллин/клавуланат

### Формы выпуска:

Таблетки П/О № 14

250 мг амоксициллина+125 мг клавуланата

500 мг амоксициллина+125мг клавуланата

875 мг амоксициллина+125 мг клавуланата



*Это бед – один Арлет!*

ствах также вырабатываются антитела, специфичные к собственным тканям. В этом случае за развитие аутоиммунной реакции ответственно В-клеточное гуморальное звено иммунитета. При НПС вырабатывается бесчисленное число антител, но лишь несколько из них проявляют опухолевую специфичность (так называемые онконевральные антитела) и являются полезными маркерами в отношении паранеопластической этиологии заболевания. Существенно увеличивает потенциал серологической диагностики НПС возможность определения целой панели онконевральных антител в сыворотке и спинно-мозговой жидкости:

- анти-Yo (или анти-Cdr2) – к клеткам Пуркинью;
- анти-Hu (или анти-ANNA1, Type1 Anti-Neuronal Nuclear Autoantibodies);
- к ядерным антигенам нейронов;
- анти-Ма2;
- анти-CV2/CRMP-5 к коллапсину;
- анти-P/Q VGCC к антигенам на Ca<sup>2+</sup>-проводящих каналах;
- анти-AchR к рецепторам ацетилхолина и др.

Перечень этих онконевральных антител постоянно пополняется, и позитивность любого из них с высокой долей вероятности означает наличие опухоли.

**Паранеопластическая мозжечковая дегенерация** проявляется, как правило, до диагностирования новообразования. Опухоли, наиболее часто ассоциированные с ним, – РЯ, РМЖ, МРЛ, лимфофангулематоз.

Для диагностики опухолей следует проводить тестирование сыворотки на антитела анти-Yo и анти-Hu, целесообразно определять и СА125. Показано, что анти-Hu-антитела – высокоспецифичный маркер МРЛ. Исследования, проведенные в общей популяции, показали, что анти-Hu могут служить в качестве раннего маркера МРЛ как при наличии ПС, так и в его отсутствие [20]. Обнаружение у больных МРЛ без проявлений ПС анти-Hu связано с полным ответом на терапию и увеличением общей выживаемости [8]. Анти-Yo-антитела при синдроме мозжечковой дегенерации ассоциированы с гинекологическими опухолями, РМЖ, почечно-клеточным раком [2, 17]. Определение СА125 способствует идентификации гинекологических опухолей. При РЯ патологически повышенный уровень этого ОМ регистрировали за 1–12 мес до выявления опухоли [14–16]. В отдельных случаях повышенный уровень СА125 являлся показанием к оофорэктомии, несмотря на отсутствие клинических и радиологических доказательств опухоли [10].

**Паранеопластическая ретинопатия** проявляется до диагностирования неоплазии. Наиболее часто выявляемые злокачественные опухоли – МРЛ, РМЖ, значительно реже обнаруживаются гинекологические опухоли и рак органов ЖКТ. В сыворотке определяются антитела к α-энолазе либо к рековерину. Считается, что в обоих случаях развивается противоопухолевый иммунитет, который сдерживает рост опухоли и обеспечивает более благоприятный прогноз. Такие сведения получены в отношении рака желудка [13] и МРЛ [6]. Из ОМ показана целесообразность использования лишь СА125 [4]. Возможно, определение пепсиногена окажется эффективным в идентификации раннего рака желудка у больных с атрофическим гастритом.

**Миастенический синдром Ламберга–Итона.** Приблизительно у 60% больных причиной синдрома является

злокачественная опухоль, чаще всего (в 60–70% случаев) – МРЛ. Кроме того, встречаются РМЖ, рак вилочковой железы, органов ЖКТ. Поскольку большинство случаев представлено МРЛ, целесообразно тестировать сыворотку на наличие анти-Hu. Из ОМ диагностически значимы Pro-GRP и НСЕ [12]. Не исключено, что пепсиноген окажется эффективным в идентификации рака желудка, особенно у больных с атрофическим гастритом. Целесообразность использования других ОМ сомнительна.

**Паранеопластическая энцефаломиелопатия, лимбическая и стволовая.** Наиболее частые неоплазии – МРЛ, злокачественные опухоли яичка, РМЖ. Клиническое проявление энцефалитов было сопряжено с выявлением в сыворотке крови онконевральных антител: анти-Hu, ассоциированных с МРЛ [9], и Ма2, связанных с опухолями яичка у мужчин [5] и РМЖ у женщин [18]. Сами же неоплазмы диагностировали спустя 0,1–47 мес [9]. По этой причине использование помимо онконевральных антител других ОМ нецелесообразно.

**Дерматомиозиты и полимиозиты** относят к миопатиям воспалительной природы, часто проявляющимся до диагностирования опухоли. Онконевральные антитела при этих видах патологии не вырабатываются. Наиболее часто встречающиеся злокачественные опухоли – НМРЛ, МРЛ, РМЖ, РЯ, органов ЖКТ.

Диагностическую значимость ОМ (РЭА, СА15.3, СА125, СА19.9) изучали в большом исследовании, длившемся 59 мес. За время исследования у 9,8% были выявлены солидные опухоли. Повышение уровней СА125 и СА19.9 наблюдалось в среднем за год до диагностирования опухоли. Эти 2 ОМ признаны диагностически значимыми. Их целесообразно использовать в скрининге солидных опухолей у больных дермато- и полимиозитами, особенно в отсутствие воспалительных заболеваний легкого [1].

Анализ данных литературы позволяет выявить характерные особенности НПС:

- начальные проявления НПС часто связаны с воздействием микроскопической опухоли;
- разрешающие возможности современных диагностических средств недостаточны для выявления опухолей таких размеров;
- под давлением противоопухолевого иммунитета происходит латентное развитие неоплазии;
- спустя месяцы и даже годы часто удается диагностировать опухоль на ранних стадиях; в силу этих особенностей при НПС использование ОМ, за исключением онконевральных антител, носит ограниченный характер.

## ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПС

Дерматологические ПС (ДПС) весьма разнообразны. Именно кожа является наиболее частой локализацией различных ПС. Большинство ДПС связано с лимфопролиферативными заболеваниями, реже встречаются аденокарциномы. Наиболее подробно изученным ДПС является аcanthosis nigricans. Не менее чем у 2/3 взрослых пациентов обнаруживают аденокарциномы в области живота, молочных желез или бронхов. У большинства больных сформировавшаяся картина аcanthosis nigricans предшествует каким-либо клиническим проявлениям опухолевого процесса. Использование ОМ при этом синдроме нецелесообразно.

Тем не менее имеются отдельные сообщения о диагностической эффективности ОМ при некоторых ДПС. Так, при эритематозных дерматозах СА15.3 был информативен в отношении РМЖ, ПСА – в отношении РПЖ [7, 11]. У больного с пузырьчаткой высокий уровень АФП ассоциировался с ГЦР [21]. Эти единичные наблюдения позволяют надеяться на информативность ОМ в идентификации опухоли и при многих других дерматологических паранеоплазиях.

### ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПС

Гематологические ПС (ГПС) часто связаны с гемобластомами и лимфопролиферативными заболеваниями, а также с карциномами в далеко зашедших стадиях. Относительно редко встречаются опухоли, к которым можно применить радикальное лечение.

Из ГПС наиболее распространены анемия и, напротив, эритроцитоз. Любые стойкие отклонения от нормы в клинической картине крови могут быть отнесены к ГПС. Нарушения свертываемости крови, особенно множественные и мигрирующие тромбозы вен, а также тромбозы вен необычной локализации (затылочная область, верхние конечности) представляют собой ПС. Подлежащие опухоли – рак органов ЖКТ, почечно-клеточный рак, рак мочевыводящих путей, ГЦР, РМЖ. Данных литературы об использовании ОМ при ГПС мы не обнаружили. Поскольку большинство опухолей выявляют, когда процесс уже носит распространенный характер, диагностическая эффективность ОМ должна быть высокой. Принципы идентификации опухоли с использованием ОМ изложены выше. Для диагностики рака мочевыводящих путей используют определение CYFRA21/1 или UBC (Urinary Bladder Cancer) в моче.

В заключение следует отметить, что при ПС ОМ используются, к сожалению, редко. В то же время достаточно высокая диагностическая чувствительность ОМ при распространенных опухолевых процессах и относительно высокая частота злокачественных новообразований у больных с ПС свидетельствуют о том, что определение ОМ может принести реальную пользу в идентификации опухоли при паранеоплазиях.

### Литература

1. Amoura Z., Duhaut P., Huong D. et al. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005; 14(5): 1279–1282.
2. Balamurugan K., Kaufmann M. et al. Onconeural cerebellar degeneration-related antigen, Cdr2, is strongly expressed in papillary renal cell carcinoma and leads to attenuated hypoxic response // *Oncogene.* – 2009; 28 (37).
3. Cedron Cheng H., Piscocoya Rivera A., Bussalleu Rivera A. et al. Severe hypoglycemia as first manifestation hepatocarcinoma in pregnancy: case report // *Rev. Gastroenterol. Peru.* – 25 (2): 206–209.
4. Chen Y., Li C., Kuo Y. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in a woman with uterine leiomyoma: case report // *Chang Gung. Med. J.* – 2001; 24 (4): 274–279.

5. Debourdeau P., Gligorov J., Zammit C. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1999; 341 (19): 1475–1476.
6. Dot C., Guigay J., Adamus G. Anti-alpha-enolase antibodies in cancer-associated retinopathy with small cell carcinoma of the lung // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005; 139 (4): 746–747.
7. Emmert S., Bertsch P., Zutt M. et al. Bizarrely patterned erythema and papules in a 39-year-old man. Lymphangiosis carcinomatosa as the chief symptom of disseminated metastatic breast carcinoma in a man // *Hautarzt.* – 2002; 53 (7): 495–498.
8. Graus F., Dalmou J., Rene R. et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival // *J. Clin. Oncol.* – 1997; 15 (8): 2866–2872.
9. Graus F., Keime-Guibert F., Rene R. et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients // *Brain.* – 2001; 124 (Pt 6): 1138–1148.
10. Mason P., Dalmou J., Curtin J. et al. Normalization of the tumor marker CA-125 after oophorectomy in a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration without detectable cancer // *Gynecol. Oncol.* – 1997; 65 (1): 173–176.
11. Momm F., Pflieger D., Lutterbach J. Paraneoplastic erythroderma in a prostate cancer patient // *Strahlenther. Onkol.* – 2002; 178 (7): 393–395.
12. Nagayama S., Koike F., Sakai T. et al. Case of anti P/Q type VGCC antibody positive small lung cell carcinoma that occurred with subacute cerebellar degeneration, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, and brainstem encephalitis // *Brain Nerve.* – 2008; 60 (12): 1470–1474.
13. Ohguro H., Odagiri H., Miyagawa Y. et al. Clinicopathological features of gastric cancer cases and aberrantly expressed recoverin // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2004; 202 (3): 213–219.
14. Phuphanich S., Brock C. Neurologic improvement after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration associated with anti-Purkinje cell antibody // *J. Neurooncol.* – 2007; 81 (1): 67–69.
15. Santillan A., Bristow R. Paraneoplastic cerebellar degeneration in a woman with ovarian cancer // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2006; 3 (2): 108–112.
16. Seki N., Mitsui J., Hoshino M. et al. A case of small cell carcinoma of the lung associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Lambert-Eaton myasthenic syndrome // *No To Shinkei.* – 2006; 58 (1): 68–73.
17. Storstein A., Vedeler C., Krossnes B. et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. A case report // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 1997; 117 (20): 2947–2948.
18. Sutton I., Winer J., Rowlands D. et al. Limbic encephalitis and antibodies to Ma2: a paraneoplastic // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2000; 69 (2): 266–268.
19. Suwaki N., Masuyama H., Mizutani Y. et al. Parathyroid hormone-related protein as a potential tumor marker: a case report of ovarian clear cell carcinoma // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2006; 32 (1): 94–98.
20. Tsou J., Kazarian M., Patel A. et al. Low level anti-Hu reactivity: A risk marker for small cell lung cancer? // *Cancer Detect. Prev.* – 2009; 32 (4): 292–299.
21. Yokokura H., Demitsu T., Kakurai M. et al. Paraneoplastic pemphigus mimicking erosive mucosal lichen planus associated with primary hepatocellular carcinoma // *J. Dermatol.* – 2006; 33 (12): 842–845.

### USE OF TUMOR MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF NEOPLASMS IN PARANEOPLASTIC SYNDROMES

**V. Shelepova**, Candidate of Biological Sciences

*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*The paper discusses the potential possibilities of using tumor markers as an additional diagnostic tool to identify solid neoplasms that mask paraneoplastic syndromes and symptoms.*

**Key words:** paraneoplastic syndromes, tumor markers, autoimmune reaction, onconeural antibodies.

