



Клиническое значение хромогранина А при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта

Любимова Н.В. • Томс М.Г. • Чурикова Т.К. • Харитиди Т.Ю.

Актуальность. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, характеризующихся гиперсекрецией биологически активных веществ, проявляющейся в виде своеобразных синдромов и определяющей клиническое течение болезни. Наиболее часто встречаются НЭО желудочно-кишечного тракта. Обязательным маркером биохимического обследования больных НЭО является хромогранин А (ХгА).

Цель – изучение значимости ХгА в диагностике и мониторинге НЭО желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы. Сравнительное исследование ХгА выполнено в плазме крови 146 больных НЭО желудочно-кишечного тракта и 66 практически здоровых мужчин и женщин с использованием стандартизованного иммуноферментного

метода в плашечном формате на основе тест-системы Chromogranin A ELISA kit (Dako A/S, Дания).

Результаты. Уровни ХгА при всех локализациях НЭО (поджелудочная железа, желудок, тонкая и толстая кишка) высоко достоверно ($p < 0,000001$) превышали соответствующий показатель контроля. Для больных НЭО характерна выраженная вариабельность ХгА, при этом максимальная концентрация маркера зафиксирована в группе больных НЭО желудка (102 000 Ед/л). Наиболее высокие медианы ХгА выявлены при НЭО тонкой кишки (183,9 Ед/л), толстой кишки (148,4 Ед/л) и поджелудочной железы (135,9 Ед/л). Установлена зависимость секреции ХгА от распространенности и активности НЭО, которая была максимальной у больных с наличием метастазов в печени (медиана 395 Ед/л) и при карциноидном синдроме (медиана 352 Ед/л). Оценку клинической

значимости ХгА как маркера НЭО проводили с учетом порогового уровня, рассчитанного по результатам его определения в контрольной группе (33 Ед/л). Продемонстрирована высокая диагностическая чувствительность ХгА, которая в целом по группе больных НЭО составила 85,8% при специфичности 98,5%.

Заключение. Полученные данные подтверждают высокую эффективность ХгА как маркера НЭО, определение которого способствует повышению точности диагностики и оценки распространенности опухолей нейроэндокринной природы.

Ключевые слова: хромогранин А, биохимический маркер, нейроэндокринная опухоль, диагностика.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-35-39

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, характеризующихся способностью вырабатывать биологически активные вещества, гиперсекреция которых проявляется в виде своеобразных синдромов и обуславливает клиническое течение болезни. Среди широкого спектра этого типа опухолей наиболее часто встречаются НЭО желудочно-кишечного тракта, включая поджелудочную железу, тонкую и толстую кишку, желудок [1]. Современная лабораторная диагностика НЭО основывается на исследовании продуцируемых опухолевыми клетками соединений (пептиды, амины, гормоны) в различных видах биологического материала [2, 3, 4]. Существенную помощь в постановке диагноза

и последующем мониторинге эффективности лечения НЭО оказывает определение циркулирующих маркеров при биохимическом исследовании крови и мочи.

Необходимо отметить в группе общих маркеров особое место хромогранина А (ХгА), обладающего в отличие от других маркеров наилучшим сочетанием диагностической чувствительности и специфичности. ХгА относится к большому семейству растворимых высокомолекулярных кислых белков, экспрессирующихся нейроэндокринными клетками, а также нейронами центральной и периферической нервной системы и ассоциированных с процессом клеточной секреции [5, 6, 7, 8]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества по нейроэндокринным



опухолям (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS) ХгА считают обязательным маркером биохимического обследования больных в целях диагностики, мониторинга и прогноза НЭО [3, 4]. Однако данные литературы по диагностической эффективности ХгА неоднозначны. Это может быть связано с использованием различных тест-систем, разработанных на основе моно- или поликлональных антител с разной аналитической чувствительностью и специфичностью. Как отмечалось нами ранее, проблема стандартизации метода определения ХгА до сих пор не решена, что приводит к вариабельности получаемых результатов, а также расхождению данных по диагностической чувствительности и специфичности маркера [9]. Кроме того, многие работы выполнены на небольших разнородных по составу группах пациентов, что делает невозможным проведение сравнительного анализа с учетом типа и клинических характеристик НЭО.

В этом аспекте представляется актуальным исследование ХгА на репрезентативной группе больных НЭО желудочно-кишечного тракта при его определении с использованием набора DAKO Chromogranin A ELISA kit, который зарекомендовал себя в качестве чувствительной, хорошо стандартизированной и стабильной тест-системы.

Цель настоящего исследования – изучение значимости ХгА в диагностике и мониторинге НЭО желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы

В исследование включены 146 больных НЭО желудочно-кишечного тракта (48 мужчин, 98 женщин) в возрасте от 18 до 84 лет (медиана 56 лет), которые получали лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 2006 по 2014 г. Наиболее многочисленную группу составили 60 (41,1%) больных НЭО поджелудочной железы. Тридцать три (22,6%) и 32 (21,9%) пациента были включены с диагнозом НЭО желудка и тонкой кишки соответственно. Наименьшую группу составили пациенты с НЭО толстой кишки – 21 (14,4%). Частота обнаружения метастазов в печени в общей группе больных НЭО составила 69,2%. Карциноидный синдром диагностирован у 53,4% больных. В группу контроля вошли 66 практически здоровых человек (16 мужчин и 50 женщин) в возрасте от 17 до 84 лет (медиана 53 года).

Взятие крови проводили из локтевой вены утром натощак. В связи с возможным усилением секреции ХгА на фоне приема препаратов, снижающих кислотность желудочного сока, пациентам рекомендовали отменить прием ингибиторов

Любимова Нина Васильевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр., лаборатория клинической биохимии¹, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования²
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация. Тел.: +7 (499) 324 11 69. E-mail: biochimia@mtu-net.ru

Томс Марина Геннадиевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., лаборатория клинической биохимии¹

Чурикова Татьяна Константиновна – клинический ординатор, лаборатория клинической биохимии¹

Харитиди Татьяна Юрьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., лаборатория клинической биохимии¹

протонной помпы за 7–10 дней и антагонистов H₂-рецепторов гистамина за 2–3 дня до анализа [7, 8]. Определение ХгА в плазме крови проводили стандартизованным иммуноферментным методом в плащечном формате при использовании тест-системы Chromogranin A ELISA kit (Dako A/S, Дания) на основе двух поликлональных антител к С-концевому фрагменту человеческого ХгА с молекулярной массой 23 кДа.

Статистический анализ проводили в программе Statistica 8 (Statsoft, США). Для сравнения количественных характеристик в группах применялся дисперсионный анализ, достоверность различий определялась с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В соответствии с результатами сравнительного анализа, представленными в табл. 1, уровни ХгА в плазме крови больных НЭО желудочно-кишечного тракта высоко достоверно ($p < 0,000001$) превышали соответствующий показатель у практически здоровых мужчин и женщин. В контрольной группе медиана ХгА составила 15,3 Ед/л при вариабельности от 2,8 до 47 Ед/л. Для больных НЭО была характерна выраженная вариабельность ХгА, при этом максимальный уровень (102 000 Ед/л) был зафиксирован в группе больных НЭО желудка. Наиболее высокие медианы ХгА выявлены при НЭО тонкой кишки (183,9 Ед/л), толстой кишки (148,4 Ед/л) и поджелудочной железы (135,9 Ед/л).

Оценку диагностической значимости ХгА проводили с учетом порогового уровня 33 Ед/л, который был рассчитан по результатам определения гликопротеина в контрольной группе и соответствовал среднему значению и двум стандартным отклонениям, что обеспечивало специфичность 98,5%. Как следует из данных, представленных в табл. 2, в общей группе больных НЭО диагностическая чувствительность составила 85,8%, при этом она достигала максимума при НЭО поджелудочной железы (92,8%) и тонкой кишки (87,5%).

Зависимость секреции ХгА от распространенности и активности НЭО была подтверждена при сравнительном анализе результатов определения ХгА в плазме крови больных с наличием и отсутствием метастазов в печени и карциноидного синдрома (рис. 1). Медиана ХгА при метастатическом поражении печени более чем в 9 раз превышала показатель у пациентов без поражения печени ($p < 0,0046$). При этом медианы в обеих подгруппах

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация



Таблица 1. Уровень ХгА в плазме крови больных НЭО желудочно-кишечного тракта и практически здоровых людей, Ед/л

Группа больных	Число наблюдений	Медиана, квартили	Среднее ± стандартное отклонение, интервалы
Общая группа НЭО*	146	168,4 (55,6–668,2)	1215,5 ± 7040,7 (7,3–102 000)
НЭО желудка*	33	59,1 (39,4–434,4)	3677,5 ± 17710 (7,3–102 000)
НЭО поджелудочной железы*	60	135,9 (53,9–616,6)	568,9 ± 974,9 (16,9–5828,1)
НЭО тонкой кишки*	32	183,9 (83,6–534,6)	395,7 ± 751,5 (10,8–1848,0)
НЭО толстой кишки*	21	148,4 (101,7–426,6)	529,4 ± 751,5 (14,6–2743,4)
Контрольная группа	66	15,3 (9,8–19,4)	15,6 ± 8,4 (2,8–47,2)

НЭО – нейроэндокринные опухоли

*Различия статистически значимы при сравнении с контрольной группой, $p = 0,000001$

пациентов были статистически значимо выше по отношению к показателю группы практически здоровых мужчин и женщин ($p < 0,000001$). Кроме того, медиана ХгА была также существенно (более чем вчетверо) повышена у больных с карциноидным синдромом по сравнению с подгруппой больных без клинических признаков карциноидного синдрома ($p < 0,000008$). В обеих подгруппах медианы были достоверно выше по отношению к показателю группы контроля ($p < 0,000001$).

Эта зависимость прослеживалась также при анализе диагностической чувствительности

Таблица 2. Диагностическая чувствительность ХгА в группах больных НЭО

Группа больных	Число наблюдений	Чувствительность, %
Общая группа	146	85,8
НЭО желудка	33	84,9
НЭО поджелудочной железы	60	92,9
НЭО тонкой кишки	32	87,5
НЭО толстой кишки	21	66,7
Больные с метастазами в печени	101	93,6
Больные без метастазов в печени	45	63,2
Больные с карциноидным синдромом	78	92,9
Больные без карциноидного синдрома	68	77,6

НЭО – нейроэндокринные опухоли

в подгруппах больных НЭО с метастатическим поражением печени и клиническими проявлениями карциноидного синдрома, при которых она была максимально высокой (93,6 и 92,9%). У пациентов без соответствующих клинических признаков частота показателей ХгА, превышавших пороговый уровень, была ниже (см. табл. 2). В то же время достаточно высокая частота гиперсекреции ХгА у пациентов без метастазов в печени (63,2%) и клинических признаков карциноидного синдрома (77,6%) свидетельствует о возможности его использования в диагностических целях независимо от распространенности и активности опухолевого процесса.

Значение ХгА в мониторинге опухолевого процесса было оценено по результатам его определения в плазме крови 51 больного НЭО желудочно-кишечного тракта. Сравнялись концентрации ХгА до лечения и в динамике на фоне лечения аналогами соматостатина пролонгированного действия (Октреотид-депо, Октреотид-лонг) в дозировках 20–40 мг 1 раз в месяц (на протяжении от 3 до 64 месяцев). Продолжительность биотерапии в среднем составила 15,9 ± 16 месяцев. Предшествующая терапия включала хирургическое вмешательство (15 больных), химиотерапию по схемам EP, XELOX (5 пациентов), а также комбинированное лечение – хирургическое вмешательство в комплексе с химиотерапией по указанным выше схемам (7 пациентов); 24 пациента не получили предшествующего лечения. Общая прослеженность пациентов составила в среднем 19,2 ± 21 месяц. В группе пациентов с прогрессированием заболевания уровни ХгА до и после лечения не показали достоверных различий ($p > 0,05$). В то же время у пациентов со стабилизацией на фоне лечения аналогами соматостатина было выявлено статистически значимое снижение уровней ХгА по сравнению с базальными уровнями маркера ($p = 0,015$) и его уровнями до начала биотерапии ($p = 0,048$). При этом между базальными уровнями ХгА и уровнями маркера до начала терапии аналогами соматостатина достоверных различий не было (рис. 2). Полученные данные свидетельствуют о возможности использования ХгА для оценки эффективности биотерапии НЭО желудочно-кишечного тракта.

Выявленные нами закономерности в целом соответствуют данным литературы. По сведениям разных авторов, ХгА характеризуется высокой диагностической чувствительностью при НЭО желудка (95%), подвздошной кишки (80%), бронхолегочной системы (70%), при этом

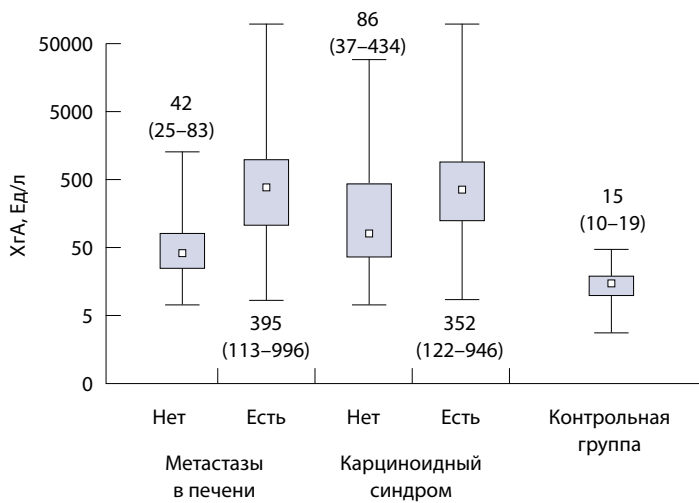


Рис. 1. Зависимость уровней хромогранина А (ХгА) от клинических характеристик НЭО; данные представлены в виде медианы (квартили)

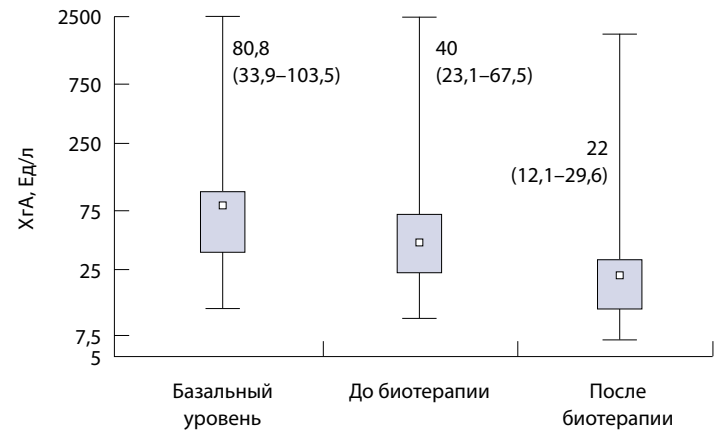


Рис. 2. Уровни хромогранина А (ХгА) у пациентов со стабилизацией заболевания на фоне биотерапии; данные представлены в виде медианы (квартили)

в различных исследованиях выявлена зависимость показателей ХгА от распространенности процесса [3, 4, 10, 11]. Вместе с тем важное клиническое значение определения ХгА доказано в группе больных с нефункционирующими опухолями поджелудочной железы. При этом у 72% больных в отсутствие клинической симптоматики наблюдали умеренное или выраженное повышение секреции ХгА, что свидетельствовало о возможности использования этого гликопротеина в качестве независимого маркера НЭО [12]. В соответствии с полученными нами данными, усиление секреции ХгА у большинства (77,6%) пациентов без клинических

признаков карциноидного синдрома подтверждает возможность использования этого маркера в диагностических целях при нефункционирующих НЭО.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности в качестве маркера НЭО желудочно-кишечного тракта ХгА, регулярное исследование которого способствует повышению точности диагностики, а также оценки распространенности и эффективности терапии опухолей нейроэндокринной природы. ©

Литература

- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):61–72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
- Ardill JE. Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(Pt 6):539–59. doi: 10.1258/acb.2008.008039.
- Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 Suppl 1:S17–25. doi: 10.1530/ERC-10-0280.
- O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):194–202. doi: 10.1159/000225948.
- Aunis D, Metz-Boutigue MH. Chromogranins: current concepts. Structural and functional aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2000;482:21–38.
- Feldman SA, Eiden LE. The chromogranins: their roles in secretion from neuroendocrine cells and as markers for neuroendocrine neoplasia. *Endocr Pathol.* 2003;14(1):3–23.
- Louthan O. Chromogranin a in physiology and oncology. *Folia Biol (Praha).* 2011;57(5):173–81.
- 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):2427–43. doi: 10.1245/s10434-010-1006-3.
- Любимова НВ, Кушлинский НЕ. Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2014;12(1):48–58.
- Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, Tomassetti P. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1967–73.
- Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2009;38(8):876–89. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bc0e77.
- Nikou GC, Marinou K, Thomakos P, Papageorgiou D, Sanzanidis V, Nikolaou P, Kosmidis C, Moulakakis A, Mallas E. Chromogranin a levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatol.* 2008;8(4–5):510–9. doi: 10.1159/000152000.



References

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):61–72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
2. Ardliff JE. Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(Pt 6):539–59. doi: 10.1258/acb.2008.008039.
3. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 Suppl 1:S17–25. doi: 10.1530/ERC-10-0280.
4. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):194–202. doi: 10.1159/000225948.
5. Aunis D, Metz-Boutigue MH. Chromogranins: current concepts. Structural and functional aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2000;482:21–38.
6. Feldman SA, Eiden LE. The chromogranins: their roles in secretion from neuroendocrine cells and as markers for neuroendocrine neoplasia. *Endocr Pathol.* 2003;14(1):3–23.
7. Louthan O. Chromogranin a in physiology and oncology. *Folia Biol (Praha).* 2011;57(5):173–81.
8. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2427–43. doi: 10.1245/s10434-010-1006-3.
9. Lyubimova NV, Kushlinskii NE. Biokhimicheskie markery neuroendokrinnykh opukholye [Biochemical markers of neuroendocrine tumors]. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii.* 2014;12(1):48–58 (in Russian).
10. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, Tomassetti P. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1967–73.
11. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2009;38(8):876–89. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bc0e77.
12. Nikou GC, Marinou K, Thomakos P, Papageorgiou D, Sanzanidis V, Nikolaou P, Kosmidis C, Moulakakis A, Mallas E. Chromogranin a levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatol.* 2008;8(4–5):510–9. doi: 10.1159/000152000.

Clinical value of chromogranin A in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

Lyubimova N.V. • Toms M.G. • Churikova T.K. • Kharitidi T.Yu.

Background: Neuroendocrine tumors (NET) is a heterogeneous group of neoplasms characterized by hypersecretion of biologically active substances that manifests by specific syndromes and determines the clinical course of the disease. The most common NET types are those of gastrointestinal tract. The obligatory biochemical marker used in the examination of NET patients is chromogranin A (CgA).

Aim: Evaluation of the CgA value for diagnostics and monitoring of gastrointestinal NETs.

Materials and methods: A comparative study of plasma CgA levels was performed in 146 patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and 66 healthy individuals using the enzyme immunoassay "Chromogranin A ELISA kit" (Dako A/S, Denmark).

Results: CgA levels were significantly higher in patients with NETs of all localizations, such as pancreas, stomach, gut, small and large bowel, than in the healthy subjects ($p < 0.000001$). In NET patients, CgA secretion was highly variable, with the highest

value in the group of patients with gastric NETs (102000 U/l). The highest CgA medians were detected in patients with small intestinal (183.9 U/l), colon (148.4 U/l) and pancreatic (135.9 U/l) NETs. There was an association between CgA secretion and extension or activity of NETs, with the highest median values in patients with hepatic metastases (395 U/l) and those with carcinoid syndrome (352 U/l). The clinical significance of CgA as a NET marker was assessed using the cut-off value of 33 U/l, calculated according to the results in the control group. Overall diagnostic sensitivity of CgA in NET patients was high (85.8%) with a specificity of 98.5%.

Conclusion: The results obtained confirm a high sensitivity of CgA as a NET marker whose determination helps to improve accuracy of diagnostics and to assess NET prevalence.

Key words: chromogranin A, biochemical marker, neuroendocrine tumors, diagnostics.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-35-39

Lyubimova Nina Vasil'evna – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry¹, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Post-graduate Education²
 ✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 69.
 E-mail: biochimia@mtu-net.ru

Toms Marina Gennadievna – PhD (Biol.), Senior Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry¹

Churikova Tat'yana Konstantinovna – Postgraduate Resident, Laboratory of Clinical Biochemistry¹

Kharitidi Tat'yana Yur'evna – PhD (Biol.), Senior Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

²A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation