DOI: 10.33667/2078-5631-2020-8-26–28

Хромогранин А и хромогранин В при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы

Н.В. Любимова

Ю.С. Тимофеев

А.В. Лебедева

Н.Е. Кушлинский

Н.В. Любимова, д.б.н., в.н.с. лаборатории
Ю.С. Тимофеев, к.м.н., врач лаборатории
А.В. Лебедева, м.н.с. лаборатории
Н.Е. Кушлинский, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. лабораторией

Лаборатория клинической биохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Chromogranin A and chromogranin B in pancreatic neuroendocrine tumors

N.V. Lyubimova, Yu.S. Timofeev, A.V. Lebedeva, N.E. Kushlinsky

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Впервые в нашей стране проведено сравнительное исследование хромогранина А (ХгА) и хромогранина В (ХгВ) при нейроэндокринных опухолях (НЭО) поджелудочной железы. Обследовано 50 первичных пациентов с НЭО поджелудочной железы и 42 практически здоровых донора. Определение маркеров проводили в образцах сыворотке крови с использованием стандартизованных иммуноферментных тест-систем (Chromogranin A NEOLISA, Eurodiagnostica; Human Chromogranin B, USCN). Уровни ХгА и ХгВ при НЭО поджелудочной железы достоверно отличались от контрольной группы. При этом для ХгА выявлена связь с распространенностью процесса, тогда как ХгВ продемонстрировал свойства маркера, независимого от распространенности опухоли. При изолированном использовании диагностическая чувствительность ХгА составила 76%, ХгВ – 68%. При комплексном определении ХгА и ХгВ диагностическая чувствительности достигала 84%. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной возможности применения комплекса ХгА и ХгВ в диагностике НЭО поджелудочной железы.

Ключевые слова: ***хромогранин А, хромогранин В, биохимический маркер, нейроэндокринная опухоль, поджелудочная железа, диагностика.***

Summary

For the first time in Russia a comparative study of chromogranin A (CgA) and chromogranin B (CgB) in neuroendocrine tumors (NETs) of the pancreas was performed. We examined 50 primary patients with pancreatic NETs and 42 healthy people. The determination of CgA and CgB was performed in blood serum using standard enzyme-linked immunoassay test-systems (Chromogranin A NEOLISA, Eurodiagnostica; Human Chromogranin B, USCN). The levels of CgA and CgB in pancreatic NETs significantly differed from the control group. There was found the association between CgA levels and the dissemination of the process, while CgB demonstrated the properties of a marker independent from the tumor dissemination. The diagnostic sensitivity of CgA was 76%, CgB – 68%. Complex determination of CgA and CgB enhanced the diagnostic sensitivity to 84%. Our data indicate the potential usefulness of complex CgA and CgB in the diagnosis of pancreatic NETs.

Key words: ***chromogranin A, chromogranin B, biochemical marker, neuroendocrine tumors, diagnosis.***

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – редкая группа новообразований, развивающихся из клеток диффузной нейроэндокринной системы. НЭО поджелудочной железы составляют 7% от всех нейроэндокринных новообразований и 1–2% от всех опухолей поджелудочной железы [1].

Для НЭО характерны продукция и секреция биологически активных веществ, которые влияют на клиническую картину заболевания и приводят к развитию различных гиперфункциональных синдромов [2, 3, 4]. На ранних стадиях НЭО клиническая картина заболевания неспецифична, вследствие чего более чем у 50% больных правильный диагноз устанавливают только через 7–8 лет от начала развития опухоли. Все это время пациенты находятся под наблюдением у специалистов широкого профиля (терапевты, гастроэнтерологи), что приводит к диагностике опухолевого процесса на поздних стадиях [5]. В связи с этим биохимические маркеры рассматривают в качестве одного из важнейших неинвазивных диагностических подходов при обследовании больных НЭО.

Для большинства локализаций НЭО наиболее эффективным маркером является хромогранин А (ХгА), диагностическая и прогностическая эффективность которого показана в отечественных и зарубежных исследованиях [6, 7, 8, 9, 10].

Недостаточная диагностическая эффективность ХгА при НЭО поджелудочной железы послужила основанием для расширения спектра исследуемых маркеров [4, 6]. Особую сложность представляет диагностика нефункционирующих НЭО поджелудочной железы, при которых отсутствуют гиперфункциональные синдромы, обусловленные повышенной секрецией специфических маркеров (гормонов, пептидов, биогенных аминов) [2, 5, 4, 11, 12, 13]. В этом аспекте поиск дополнительных универсальных маркеров, не ассоциированных с гиперфункциональными состояниями, является актуальной задачей биохимической диагностики НЭО.

В качестве одного из перспективных биохимических маркеров НЭО рассматривают хромогранин В (ХгВ), который предполагают использовать как комплементарный маркер к хро-

могранину А [14]. Оба растворимых гликопротеида относятся к крупному семейству гранинов, включающему секреторные белки и их производные, которые выполняют многочисленные биологические функции [2, 3, 5, 15, 16].

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение ХгА и ХгВ в сыворотке крови пациентов с НЭО поджелудочной железы и у практически здоровых доноров.

Материал и методы

Определение ХгА выполнено в сыворотке крови 50 больных НЭО поджелудочной железы в возрасте от 18 до 78 лет (медиана 56 лет), из которых – 36 женщин и 14 мужчин. При первичном обследовании у 28 больных выявлено метастатическое поражение печени. На момент обследования все пациенты не получали какого-либо противоопухолевого лечения. Диагноз НЭО был верифицирован по данным морфологического исследования биопсийного или операционного материала.

Контрольная группа была представлена 42 практически здоровыми людьми без онкологической патологии в возрасте от 18 до 85 лет (медиана 55 лет), среди которых было 28 женщин и 14 мужчин.

Исследование ХгА и ХгВ выполняли в сыворотке крови, взятой в утренние часы натощак, с использованием стандартных тест-систем на основе иммуноферментного анализа (Chromogranin A NEOLIS, Eurodiagnostica; Human Chromogranin B, USCN). Выполнение методики и детекцию результатов проводили на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens). Статистический анализ проводили в программе Statistica 10 с использованием непараметрических методов (критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ по Спирмену). Расчет диагностической эффективности маркеров проводили с использованием ROC анализа в программе SPSS. Результаты определения концентраций маркеров представлены в таблице в виде медиан и интервалов минимум-максимум.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами проведен сравнительный анализ уровней ХгА и ХгВ при НЭО поджелудочной железы и в контрольной группе. Как следует из данных таблицы, медиана ХгА превышала медиану контрольной группы более чем в пять раз ($p = 0{,}000001$). При этом для ХгА была характерна выраженная вариабельность с максимальными значениями более 30 000 нг/мл. Медиана ХгВ также достоверно ($p = 0{,}00001$) превышала показатель контрольной группы, однако степень усиления секреции и вариабельность были менее выраженными.

Таблица
Сравнительный анализ уровней ХгА и ХгВ у больных НЭО поджелудочной железы и в контрольной группе

Обследованные группы	n	Концентрация (нг/мл)	
		ХгА	ХгВ
НЭО поджелудочной железы	50	324 (31,4–39226,0)	22,0 (8,9–70,8)
НЭО поджелудочной железы с метастазами в печени	28	483 (31,4–39226,0)	23,8 (10,1–34,9)
НЭО поджелудочной железы без метастазов в печени	22	208 (84,6–930,0)	21,7 (8,9–70,8)
Контрольная группа	42	62,1 (45,5–87,1)	7,6 (3,2–16,3)

Для ХгА была характерна зависимость от распространенности процесса. У пациентов с метастатическим поражением печени медиана ХгА была достоверно выше как по сравнению с показателем контроля, так и относительно группы больных без метастазов в печени ($p < 0{,}00001$). При этом уровни выше 1 000 нг/мл были выявлены только у пациентов с метастазами в печени. Стоит отметить, что медиана ХгА у больных с локализованным процессом также достоверно отличалась от контроля ($p = 0{,}0002$), что подтверждает его клиническую значимость как универсального маркера. В работах зарубежных авторов описана аналогичная закономерность, согласно которой ХгА проявляет наибольшую эффективность при распространенных процессах как при НЭО поджелудочной железы, так и других локализациях [3, 7, 13].

В то же время уровни ХгВ не продемонстрировали достоверные различия в зависимости от распространенности процесса, что подтверждалось практически равноценными медианами ($p = 0{,}57$). Отсутствие связи ХгВ с распространенностью процесса следует рассматривать как универсальный и независимый маркер, что позволяет использовать ХгВ в диагностике НЭО как при распространенных (наличие метастазов в печени), так и при локализованных формах заболевания.

Проведенный корреляционный анализ уровней ХгА и ХгВ в сыворотке крови больных НЭО поджелудочной железы выявил наличие достоверной корреляции ($p = 0{,}03$), однако сила связи была слабой ($R = 0{,}31$). Это свидетельствует об относительной независимости секреции исследуемых пептидов, что предполагает возможность использования ХгА и ХгВ как комплементарных маркеров в целях повышения диагностической эффективности. Возможность комплементарного использования ХгА и ХгВ отмечена в нескольких зарубежных работах [14, 16] и требует дальнейшего исследования.

Для оценки диагностической эффективности нами выполнен ROC-анализ, который позволил получить пороговые уровни маркеров. Для ХгА был рассчитан пороговой уровень 108 нг/мл, который обеспечил практически 100%-ную специфичность маркера относительно его концентрации в контрольной группе. Оптимальный пороговый уровень для ХгВ составил 15 нг/мл, при этом специфичность ХгВ была ниже (90,5%).

При сравнительной оценке диагностической чувствительности анализировали как изолированное определение маркеров, так и их комплексное использование. Частота повышения ХгА при НЭО поджелудочной железы составила 76%. Для ХгВ этот показатель был несколько ниже (68%). Полученный результат продемонстрировал недостаточную чувствительность маркеров при их раздельном исследовании. Анализ результатов комплексного определения ХгА и ХгВ в общей группе больных НЭО поджелудочной железы показал увеличение диагностической чувствительности, которая в целом по группе достигала 84%, что свидетельствует о достаточной эффективности данного подхода.

Таким образом, впервые в нашей стране проведено сравнительное исследование двух пептидов семейства гранинов при опухолях поджелудочной железы нейроэндокринной природы и у практически здоровых людей. Рассчитанные пороговые уровни позволили оценить диагностическую эффективность маркеров при их комплексном и индивидуальном определении. Полученные нами результаты в целом согласуются с данными работ зарубежных авторов. В настоящее время имеются всего несколько работ по сравнительным исследованиям ХгА и ХгВ [14, 15, 16], в которых авторы представляют результаты анализа маркеров при НЭО поджелудочной железы и других опухолях нейроэндокринной природы.

На основании проведенного нами исследования можно сделать вывод о потенциальной возможности применения нового комплекса биомаркеров, включающего ХгА и ХгВ для повышения точности диагностики НЭО поджелудочной железы. В перспективе предполагается продолжение аналогичного исследования для подтверждения полученных данных на больших выборках пациентов, а также расширения спектра локализаций и типов НЭО.

Список литературы

1. *Orditura M., Petrillo A., Ventriglia J., Laterza M.M., Fabozzi A. Pancreatic neuroendocrine tumors: nosography, management and treatment // Int. J. Surg.– 2016.– Vol. 28.– N1.– P. 56–62.*
2. *Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // Endocr. Relat. Cancer. 2011.– Vol. 18. N1.– P. 17–25.*
3. *Modlin I.M., Gustafsson B.I., Moss S.F., Pavel M., Tsolakis A.V., Kidd M. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease // Ann. Surg. Oncol.– 2010.– Vol. 17.– N9.– P. 2427–2443.*
4. *Aluri V., Dilon J.S. Biochemical testing in neuroendocrine tumors // Endocrinol. Metab. Clin. North Am.– 2017.– Vol. 46.– N3.– P. 669–677.*
5. *Vinik A.I., Silva M.P., Woltering E.A., Go V.L., Warner R., Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors // Pancreas.– 2009.– Vol. 38.– N8.– P. 876–889.*
6. *Любимова Н.В., Чурикова Т.К., Кушлинский Н.Е. Хромогранин А – биохимический маркер нейроэндокринных опухолей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.– 2015.– Том 160.– № 1.– С. 657–660.*
7. *Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С.., Чурикова Т.К., Кузьминов А.Е., Кушлинский Н.Е. Значение хромогранина А в диагностике и прогнозе нейроэндокринных опухолей // Медицинский Алфавит.– 2019.– Том 2.– № 17.– С. 19–22.*
8. *Yao J.C., Pavel M., Phan A.T, Kulke M.H., Hoosen S., St Peter J., Cherfi A., Oberg K.E. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus // J. Clin. Endocrinol. Metab.– 2011.– Vol. 96.– N12.– P. 3741–3749.*
9. *Han X., Zhang C., Tang M., Xu X., Liu L., Ji Y., Pan B., Lou W. The value of serum chromogranin A as a predictor of tumor burden, therapeutic response, and nomogram-based survival in well-moderate nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastases // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.– 2015.– Vol. 27.– N5.– P. 527–535.*
10. *Massironi S., Rossi R.E., Casazza G., Conte D, Ciafardini C., Galeazzi M., Peracchi M. Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution // Neuroendocrinology.– 2014.– Vol. 100.– N2–3.– P. 240–249.*
11. *Chen C., Zheng Z., Li B., Zhou L., Pang J., Wu W., Zheng C., Zhap Y. Pancreatic VIPomas from China: Case reports and literature review // Pancreatology.– 2019.– Vol. 19.– N1.– P. 44–49.*
12. *Guettier J.M., Gorde P. Insulin secretion and insulin-producing tumors // Expert. Rev. Endocrinol. Metab.– 2010.– Vol. 5.– N2.– P. 217–227.*
13. *Cheng Y., Sun Z., Bai C., Yan X., Qin R., Meng C., Ying H. Serum chromogranin A levels for the diagnosis and follow-up of well-differentiated non-functioning neuroendocrine tumors // Tumour Biol.– 2016.– Vol. 37.– N3.– P. 2863–2869.*
14. *Stridsberg M., Eriksson B., Fellstrom B., Kristiansson G., Janson E.V. Measurment of chromogranin B can serve as a complement to chromogranin A // Regul. Pept.– 2007.– Vol. 139.– N1–3.– P. 80–83.*
15. *Stridsberg M., Oberg K., Li Q., Engstrom U., Lundqvist G. Measurment 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.– Vol. 144.– N1.– P. 49–59.*
16. *Miki M., Tetuhide I., Hijoka M., Lee L., Yasunaga K., Ueda K., Fujiyama T., Tachibana Y., Kawabe K., Jensen T.R., Ogawa Y. Utility of chromogranin B as a biomarker in Japanese patients with pancreatic neuroendocrine tumors // Jpn. J. Clin. Oncol.– 2017.– Vol. 47.– N6.– P. 520–528.*

Для цитирования: Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Лебедева А.В, Кушлинский Н.Е. Хромогранин А и хромогранин В при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. Медицинский алфавит. 2020;(8):26–28. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-26–28

For citation: Lyubimova N.V., Timofeev Yu. S., Lebedeva A.V., Kushlinsky N.E. Chromogranin A and chromogranin B in pancreatic neuroendocrine tumors. Medical alphabet.2020;(8):26–28 https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-26–28

Пембролизумаб значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с брентуксимабом ведотином у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина

Компания MSD сообщила, что в исследовании KEYNOTE-204 пембролизумаб значительно увеличил выживаемость без прогрессирования по сравнению с брентуксимабом ведотином у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). Исследование будет продолжено для оценки общей выживаемости. Профиль безопасности пембролизумаба в этом исследовании соответствовал данным предшествующих клинических исследований, при этом новых сигналов в отношении безопасности получено не было. Результаты исследования будут представлены на ближайшем конгрессе, а также поданы в регуляторные органы.

«Пациенты с классической лимфомой Ходжкина в основном молоды и в случае отсутствия ремиссии после стандартной терапии сложно поддаются лечению»,– отметил д-р Джонатан Ченг (Jonathan Cheng), вице-президент научно-исследовательского подразделения MSD по клиническим исследованиям в онкологии. «Данные исследования KEYNOTE-204 продемонстрировали статистически достоверное и клинически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования при лечении пембролизумабом при прямом сравнении с брентуксимабом ведотином. Эти результаты служат подтверждением данных, полученных в исследовании второй фазы KEYNOTE-087, и мы планируем в самое ближайшее время передать их в регуляторные органы»,– сообщил он.

В марте 2017 года на основании результатов исследования KEYNOTE-087 пембролизумаб был одобрен Управлением по санитарному контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения взрослых пациентов и детей с рефрактерной кЛХ или рецидивом после трех или более линий предшествующей терапии. Исследование третьей фазы KEYNOTE-204 является подтверждающим клиническим исследованием эффективности пембролизумаба у пациентов с рефрактерной или рецидивирующей кЛХ.

Компания MSD продолжает исследование пембролизумаба при онкогематологических заболеваниях в рамках клинической программы, включающей три регистрационных исследования при кЛХ и первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме и более 60 клинических исследований, инициированных исследователями. Кроме того, MSD исследует тирозинкиназу Брутона – ингибитор ARQ 531 (препарат МК-1026), который она получила в результате приобретения компании ArQule. В настоящее время МК-1026 изучается при лечении В-клеточных лейкозов.

Об исследовании KEYNOTE-204

KEYNOTE-204 (clinicaltrials.gov, NCT02684292) – это рандомизированное открытое клиническое исследование третьей фазы по оценке эффективности пембролизумаба в качестве монотерапии по сравнению с брентуксимабом ведотином при лечении пациентов с рецидивирующей или рефрактерной кЛХ. Первичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость, а вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов, частоту полных ответов и безопасность. В исследование было включено 304 пациента старше 18 лет, которых рандомизировали для получения одного из вариантов терапии:

- *пембролизумаб (200 мг внутривенно в день 1 каждого трехнедельного цикла до 35 циклов) или*
- *брентуксимаб ведотин (1,8 мг/кг [максимальная доза – 180 мг] внутривенно в день 1 каждого трехнедельного цикла до 35 циклов).*