

Значение хромогранина А в диагностике и прогнозе нейроэндокринных опухолей

Н. В. Любимова, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической биохимии

Ю. С. Тимофеев, к.м.н., врач лаборатории клинической биохимии

Т. К. Чурикова, врач лаборатории клинической биохимии

А. Е. Кузьминов, к.м.н., с.н.с. отделения клинических биотехнологий

Н. Е. Кушлинский, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. лабораторией клинической биохимии

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

Significance of Chromogranin A in Diagnosis and Prognosis of Neuroendocrine Tumors

N. V. Lyubimova, Yu. S. Timofeev T. K. Churikova, A. E. Kuzminov, N. E. Kushlinsky

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

Резюме

Представлены результаты сравнительного исследования хромогранина А (ХгА) в плазме крови 232 больных нейроэндокринными опухолями (НЭО) и 66 практически здоровых мужчин и женщин при использовании стандартизованного иммуноферментного метода в плащечном формате на основе тест-системы Chromogranin A ELISA kit (Dako). Уровни ХгА при всех локализациях НЭО достоверно превышали соответствующий показатель контроля. Для больных НЭО была характерна выраженная вариабельность ХгА. Продемонстрирована высокая диагностическая чувствительность ХгА, которая в целом по группе больных НЭО составила 80,6% при специфичности 98,5%. Подтверждено прогностическое значение ХгА, при этом высокие базальные уровни ХгА (более 100 Ед/л) достоверно связаны с менее благоприятным прогнозом выживаемости без прогрессирования при различных схемах лечения. Полученные данные подтверждают высокую эффективность ХгА как маркера, определение которого способствует повышению точности диагностики и прогноза НЭО.

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

Summary

We present the comparative study of plasma chromogranin A (CgA) levels measured in 232 patients with different types of neuroendocrine tumors (NETs) and 66 healthy individuals using enzyme immunoassay Chromogranin A ELISA kit (Dako). CgA levels were significantly higher in patients with all types of NETs than in healthy subjects. CgA secretion were highly variable. The study demonstrate high diagnostic sensitivity of CgA, which was 80.6% in overall group of NETs with specificity 98.5%. We confirmed the prognostic significance of CgA, in this case the high basal levels of CgA (above 100 U/l) were significantly associated with less favorable prognosis of progression free survival after different types of treatment. The data confirms high efficiency of CgA as biomarker, which measurement enhances the accuracy of diagnosis and prognosis of NETs.

Key words: chromogranin A, biochemical marker, neuroendocrine tumors, diagnostic, prognosis.

Введение

Отличительной особенностью нейроэндокринных опухолей (НЭО) является способность продуцировать биологически активные вещества (гормоны, вазоактивные пептиды, амины), что объединяет разнородную группу неоплазий и определяет клиническое течение болезни [1, 2, 3, 4]. Верификация диагноза НЭО более чем у половины больных отстает в среднем на 7–8 лет от начала процесса, в течение которых пациент наблюдается с неясной клинической картиной, получая неспецифическое лечение. Только после развития метастазов с реализацией карциноидной симптоматики становится очевидным диагноз НЭО. При этом биохимические маркеры вносят свой позитивный вклад в диагностику НЭО при

ограниченной популяции опухолевых клеток (около 1 млн и наличии микрометастазов [5].

По мере изучения маркеров НЭО была подтверждена особая роль хромогранина А в группе универсальных маркеров, который в большинстве случаев идентифицирует опухоли нейроэндокринной природы и характеризуется наилучшим сочетанием диагностической чувствительности и специфичности, что делает его основным биохимическим маркером НЭО [3, 6, 7, 8, 9, 10]

Значение ХгА, как фактора прогноза при НЭО, подтверждено в ряде работ зарубежных авторов на крупных выборках пациентов. Продемонстрирована связь повышенных базальных уровней ХгА

с неблагоприятным прогнозом выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [11, 12, 13]. Кроме того, худшие показатели выживаемости без прогрессирования были характерны для больных с усилением секреции ХгА в процессе лечения [14]. Также показано, что высокие уровни ХгА более 200 Ед/л были достоверно связаны с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости [15].

Цель данного исследования: сравнительное изучение уровней ХгА в плазме крови пациентов с нейроэндокринными опухолями различных локализаций до начала лечения и практически здоровых людей с анализом его диагностического и прогностического значения.

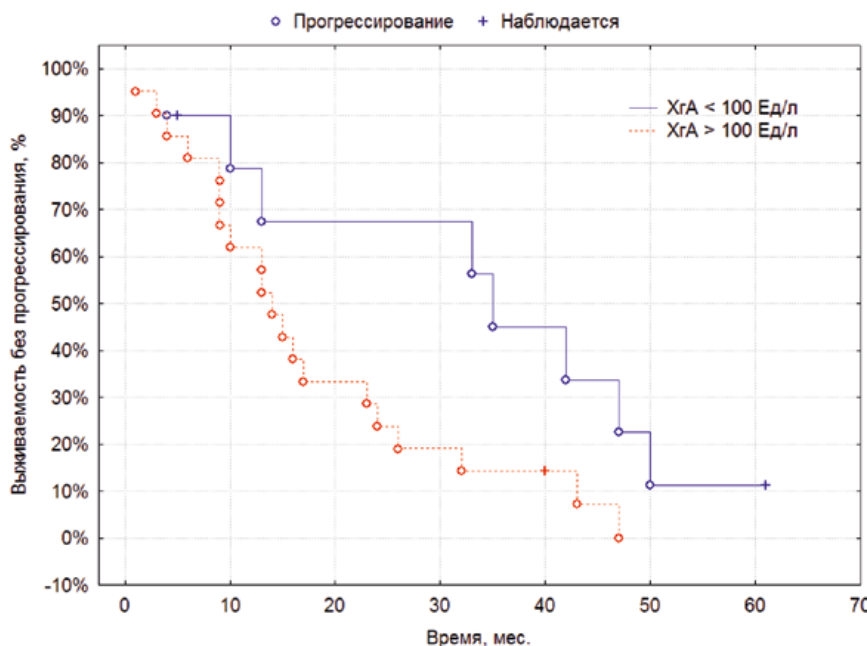


Рисунок 1. Связь уровней ХгА (Ед/л) с выживаемостью без прогрессирования больных НЭО на фоне биотерапии в сочетании с химиотерапией.

Материал и методы

Базальные уровни ХгА до начала лечения были измерены у 232 больных НЭО от 18 до 83 лет (медиана 57 лет), из них 166 женщин и 66 мужчин. По локализациям НЭО наблюдали следующее распределение: 31 — желудок, 64 — поджелудочная железа, 27 — тонкая кишка, 23 — толстая кишка, 41 — легкие. Была также включена группа пациентов с метастазами НЭО из невыявленного первичного очага (НПО), которая состояла из 46 человек. При первичном обследовании больных НЭО у 150 были выявлены метастазы в печени, 119 пациентов имели клинические признаки карциноидного синдрома. В группу контроля вошли 66 практически здоровых мужчин (20) и женщин (46) от 18 до 84 лет (медиана 54 года).

Взятие крови проводилось из локтевой вены утром натощак. Определение ХгА в плазме крови проводили стандартизованным иммуноферментным методом в плащечном формате при использовании тест-системы Chromogranin A ELISA kit (Dako, Дания).

Статистический анализ проводился в программе Statistica 8 (Statsoft, США). Для сравнения количественных характеристик в группах

применяли дисперсионный анализ, достоверности различий выявляли с использованием непараметрического критерия Mann-Whitney. Анализ кривых выживаемости проводили методом Kaplan-Meier с использованием критерия log-rank. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для больных НЭО была характерна выраженная вариабельность ХгА, при этом максимальные концентрации были зафиксированы у больных НЭО желудка (102 000 Ед/л) и легкого (29 603 Ед/л). Наиболее высокие медианы ХгА выявлены при НЭО толстой кишки (123 Ед/л) и поджелудочной железы (121 Ед/л). При всех локализациях медианы ХгА с высокой степенью достоверности ($p < 0,000001$) отличались от контроля. В группе больных НЭО с метастазами из НПО медиана маркера была максимальной (452 Ед/л) при наиболее высоких значениях квартилей (55,3–1 082,0 Ед/л), что подтверждало зависимость секреции ХгА от распространенности опухолевого процесса. В этой группе пациентов медиана ХгА достоверно ($p < 0,01$) повышена по отношению к медианам, полученным в группах

больных с верифицированной локализацией НЭО. Зависимость секреции ХгА от распространенности и активности НЭО дополнительно подтверждена при сравнительном анализе результатов определения ХгА в крови больных с наличием и отсутствием карциноидного синдрома, метастазов в печени. В группе больных с метастатическим поражением печени медиана ХгА более чем в девять раз превышала показатель у пациентов без метастазов ($p < 0,000001$). Для карциноидного синдрома, который реализуется, как правило, на фоне поражения печени, также характерна гиперсекреция ХгА относительно больных без карциноидного синдрома (более 4,5 раза; $p < 0,000001$).

Оценку диагностической значимости ХгА проводили с учетом порогового уровня маркера, составившего 33 Ед/л (специфичность по контрольной группе 98,5%). В общей группе больных НЭО диагностическая чувствительность ХгА составила 80,6%, при этом она достигала максимума при НЭО тонкой кишки (88,95%). Высокая частота значений ХгА, превышавших пороговый уровень, была характерна для группы больных НЭО без выявленного первичного очага (82,6%), что может быть обусловлено распространенностью процесса.

Для анализа прогностического значения ХгА на фоне химиотерапии нами прослежена связь выживаемости без прогрессирования с учетом порогового уровня (более 100 Ед/л) у 99 больных, получавших различные схемы лечения.

Нами также подтверждено значение ХгА, как фактора выживаемости, без прогрессирования у 31 больных с клиникой карциноидного синдрома, получавших биотерапию на основе аналогов соматостатина пролонгированного действия в сочетании со стандартными схемами химиотерапии. Согласно полученным данным высокие базальные уровни ХгА были достоверно ассоциированы с менее благоприятным прогнозом ($p \text{ log-rank} = 0,028$). Однолетняя выживаемость в группе с высокими уровнями ХгА (61,9%)

была ниже, чем при уровнях ХгА менее 100 Ед/л (78,9%). Наиболее выраженные различия наблюдали на более поздних сроках, при этом трехлетняя выживаемость без прогрессирования в группе больных с выраженной гиперсекрецией ХгА была значительно ниже 14%, тогда как при значениях маркера до 100 Ед/л она достигала 45%. У всех пациентов с высокими базальными уровнями маркера в течение пяти лет наступило прогрессирование, в то время как в группе с умеренным повышением ХгА ремиссия сохранялась в 11% наблюдений (рис. 1).

Прогностическое значение ХгА продемонстрировано также в группе из 38 пациентов, получавших комплексное лечение, включавшее хирургическое лечение (радикальные и циторедуктивные операции), лучевую терапию, биотерапию в сочетании таргетной терапией и различными режимами химиотерапии. Получена достоверная связь ($p \log\text{-rank} = 0,029$) базальных уровней маркера с выживаемостью без прогрессирования (рис. 2). Высокие базальные уровни ХгА были достоверно ассоциированы с менее благоприятным прогнозом, при этом трех- и пятилетняя выживаемость без прогрессирования в группе больных с ХгА более 100 Ед/л была значительно ниже (39,8 и 33,2%), тогда как при значениях маркера до 100 Ед/л она достигала 68,7 и 59,7% соответственно.

Также проанализировали показатели выживаемости без прогрессирования в группе больных НЭО ($n = 30$), получавших в качестве антипролиферативной терапии II–III линии после прогрессирования на фоне предшествовавшего лечения препарат Афинитор (в дозе 10 мг). Согласно полученным нами данным уровни ХгА более 100 Ед/л были достоверно ассоциированы с менее благоприятным прогнозом ($p \log\text{-rank} = 0,002$). В соответствии с кривыми выживаемости, отображенными на рис. 3, однолетняя выживаемость без прогрессирования у пациентов с высокими значениями маркера составила 13,7%, тогда как

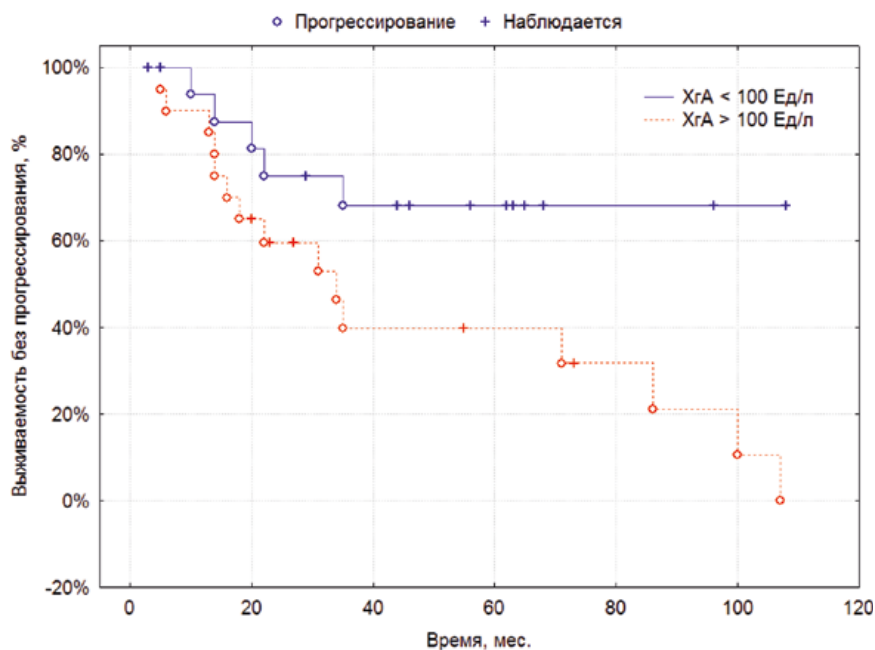


Рисунок 2. Связь уровней ХгА (Ед/л) с выживаемостью без прогрессирования больных НЭО на фоне комплексного лечения.

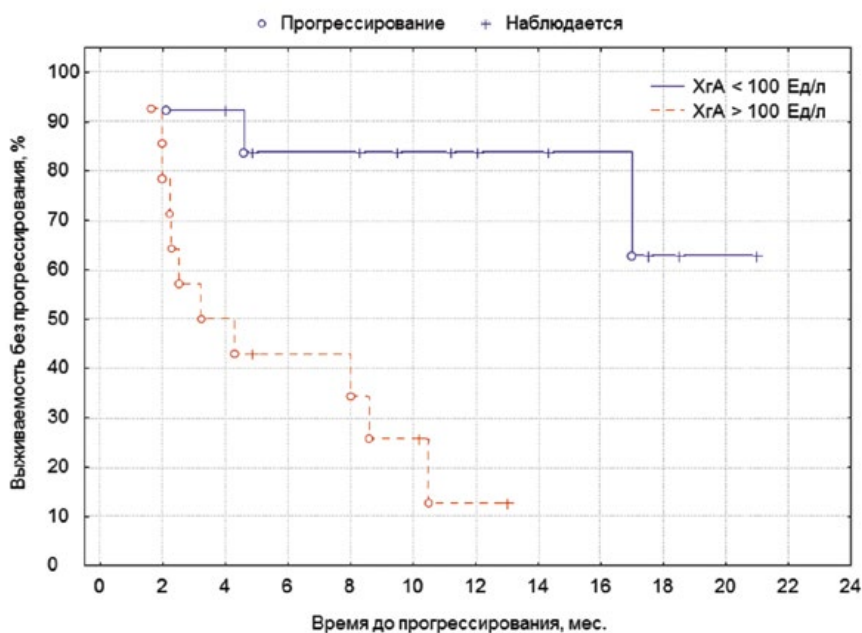


Рисунок 3. Связь уровней ХгА (Ед/л) с выживаемостью без прогрессирования больных НЭО на фоне терапии препаратом Афинитор.

при значениях до 100 Ед/л она была достоверно выше ($p = 0,002$) и достигала 65,9%.

Таким образом, выполненный нами анализ показал возможность использования базальных уровней ХгА для прогнозирования отдаленных результатов терапии, при этом высокие уровни маркера до начала лечения (более 100 Ед/л) являются неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциированным с меньшим периодом ремиссии.

Результаты проведенного исследования подтверждают данные других авторов [8, 11, 12, 13, 14, 15], свидетельствующие о высокой чувствительности и специфичности ХгА как маркера НЭО, регулярное исследование которого способствует повышению точности диагностики и прогноза опухолей нейроэндокринной природы. Независимо от схемы лечения показана связь базальных уровней

ХгА с прогнозом выживаемости без прогрессирования, что подтверждает возможность использования биомаркера как одного из факторов определения терапевтической тактики.

Список литературы

1. Ardill J.E. Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann. Clin. Biochem.* 2008. 45 (6). 539–559.
2. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr. Relat. Cancer.* 2011. 18 (1). 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. 17 (9). 2427–2443.
4. Aluri V., Dillon J. S. Biochemical testing in neuroendocrine tumors. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2017. 46 (3). 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. 38 (8). 876–889.
6. Louthan O. Chromogranin A in physiology and oncology. *Folia Biol.* 2011. 57 (5). 173–181.
7. Nikou G. C., Marinou K., Thomakos P., Papa-georgiou 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). 510–519.
8. Jun E., Kim S. C., Song K. B., Hwang D. W., Lee J. H., Shin S. H., Hong S. M., Park K. M., Lee Y. J. Diagnostic value of chromogranin A in pancreatic neuroendocrine tumors depends on tumor size: A prospective observational study from a single institute. *Surgery.* 2017. 162 (1). 120–130.
9. Любимова Н. В., Чурикова Т. К., Кушлинский Н. Е. Хромогранин А — биохимический маркер нейроэндокринных опухолей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015. 160 (1). 657–660.
10. Любимова Н. В., Кушлинский Н. Е., Томс М. Г., Чурикова Т. К., Харитиди Т. Ю. Диагностическое значение биохимических маркеров нейроэндокринных опухолей. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016. 61 (7). 397–400.
11. Yao J. C., Pavel M., Phan A. T., Kulke M. H., Hoosen S., St Peter J., Cherfi A., Oberk K. E. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96 (12). 3741–3749.
12. 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. 27 (5). 527–535.
13. Welin S., Stridsberg M., Cunningham J., Granberg D., Skogseid B., Oberg K., Eriksson B., Janson E. T. Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology.* 2009. 89 (3). 302–307.
14. 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. 100 (2–3). 240–249.
15. Arnold R., Wilke A., Rinke A., Mayer C., Kann P. H., Klose K. J., Scherag A., Hahmann M., Müller H. H., Barth P. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. 6 (7). 820–827.

Для цитирования. Любимова Н. В., Тимофеев Ю., Чурикова Т. К., Кузьминов А. Е., Кушлинский Н. Е. Значение хромогранина А в диагностике и прогнозе нейроэндокринных опухолей // *Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия».* — 2019. — Т. 2. — 17 (392). — С. 19–22.



**НМИЦ
ОНКОЛОГИИ**
им. Н. Н. Блохина



ПРОП
RUSSIAN CANCER SOCIETY

17-18 ИЮНЯ 2019

ЗДАНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА
Г. МОСКВЫ
УЛ. НОВЫЙ АРБАТ, Д. 36

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина (Москва)
- Противораковое общество России (Москва)



Мероприятие проводится при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Первичная профилактика ассоциированных с вирусом ВПЧ злокачественных опухолей. Вакцинация против ВПЧ
- Вторичная профилактика, скрининг рака шейки матки с использованием тест-систем для выявления инфицированности ВПЧ
- Презентация и обсуждение зарубежного и отечественного опыта вакцинации против ВПЧ

Регистрация и участие в мероприятии бесплатные!

www.conference.propr.ru

ГОСРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВПЧ. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И СКРИНИНГ