

Роль хромогранина А в диагностике рака предстательной железы

The role of chromogranin A in the diagnostics of prostate cancer

A.V. Sivkov, N.G. Keshishev, G.D. Efremov, E.Z. Rabinovich, G.A. Kovchenko

Ultrastructural studies have shown a wide morphological diversity of neuroendocrine cells (NEC), which is correlated with a large number of known secreted into the blood substances, including neuron-specific enolase, chromogranin A (CgA), chromogranin B, bombesin, serotonin, somatostatin, thyroid-stimulating hormone like peptide, parathyroid hormone-related peptide, calcitonin. It is believed that the NEC in varying amounts are always present in prostate cancer (PC). This is due to the large number of endocrine and paracrine cells of the prostate gland compared to any other organ of the genitourinary system. In some cases, prostate cancer completely controlled by neuroendocrine cells, such as small cell PC. The prognostic significance of neuroendocrine differentiation in prostatic malignancy is controversial, but the results of recent studies with markers such as CgA suggest that neuroendocrine differentiation (NED), as reflected by increased tissue expression or blood concentrations of these neuroendocrine secretory products, is associated with a poor prognosis, tumour progression, and androgen independence. One of the most commonly used marker of NED PC is CgA. It is considered that this marker has a high sensitivity and specificity in determining the NED PC. From publications review it is clear that CgA is of high interest for the early detection PC. Also this marker is very promising in detection of aggressive forms of prostate cancer. Along with such standard tests like the PSA level, Gleason score, number of positive cores, NED definition of the tumor may be necessary for the analysis of a comprehensive approach to PC treatment selection.

А.В. Сивков, Н.Г. Кешишев, Г.Д. Ефремов, Э.З. Рабинович, Г.А. Ковченко
ФГБУ "НИИ урологии" Минздрава России

Ультраструктурные исследования показали широкое морфологическое разнообразие нейроэндокринных клеток (НЭК), которое коррелирует с большим количеством известных секретируемых в кровяное русло веществ, в том числе нейрон-специфической энлазы, хромогранина А (ХгА), хромогранина В, бомбезина, серотонина, соматостатина, тиреоид-стимулирующего гормон-подобного пептида, паратиреоидного гормон-связанного пептида, кальцитонина и др. [1]. Некоторые из этих продуктов НЭК были обнаружены и в семенной жидкости. Было высказано предположение, что они регулируют функцию спермы и оказывают влияние на женский половой тракт [2, 3].

Считается, что НЭК в различном количестве всегда присутствует при раке предстательной железы (РПЖ) [4]. Это обусловлено большим числом эндокринно-паракринных клеток в предстательной железе (ПЖ) по сравнению с любым другим органом мочеполовой системы [5]. В некоторых случаях РПЖ полностью представлен нейроэндокринными клетками, например при мелкоклеточной форме, которая встречается редко. Вообще в большинстве случаев под термином нейроэндокринная дифференцировка (НЭД) РПЖ подразумевается присутствие рассеянных клеток по всей железе НЭК, ко-

торые располагаются одиночно или небольшими скоплениями. Около 5 – 10 % опухолей ПЖ имеют довольно обширное мультифокальное распространение НЭК.

ХгА – один из наиболее часто используемых маркеров НЭД РПЖ, который, как принято считать, обладает высокой чувствительностью и специфичностью при ее определении. Он является представителем гликопротеинов – кислых секреторных белков. Продуцирование и накопление ХгА происходит в секреторных гранулах НЭК [6]. Тем не менее его функция окончательно не установлена [7]. Считается, что ХгА может иметь внеклеточную биологическую активность и действовать как аутокринно-паракринный регулятор в секреторных процессах, а кроме того, может модулировать процессинг гормональных пептидов, потому что в нем имеется несколько двухосновных участков, которые, возможно, служат конкурентоспособными основаниями для протеолитических ферментов [7].

Kadmon D. et al. представили работу, в которой указали на то, что ХгА – это основной нейроэндокринный белок, в 48 % продуцируемый метастатическими опухолями [8]. Позже были опубликованы работы, где определение данного маркера в крови больного РПЖ указывает на НЭД не только метастатической опухоли, но и первичного РПЖ [9]. Не-

которые авторы утверждают, что ХгА – это независимый прогностический маркер в клиническом стадировании РПЖ [10], в то время как другие не согласны с данным утверждением [11]. Повышение в сыворотке крови ХгА чаще встречается у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы (КРРПЖ). Кроме того, существует достоверная корреляция между экспрессией нейроэндокринных маркеров и отдаленными метастазами [12]. Пациенты с РПЖ с высоким уровнем ХгА имеют достоверно худший прогноз, по сравнению с теми больными, у которых НЭД опухоли не выявляется [12].

Angelsen A. et al. выявили корреляцию между количеством данного маркера в НЭК и сывороточным ХгА у мужчин с РПЖ, где повышение тканевого ХгА, соответственно, сопровождалось повышением сывороточного [13].

В работе Arpetecchia M. et al., в которую авторы включили данные 486 пациентов, было проведено исследование, демонстрирующее корреляцию хромогранина А, ПСА и сумму баллов по шкале Глисона в сыворотке крови у пациентов с нематастатическим РПЖ. Авторы отметили, что уровень сывороточного ХгА достоверно не коррелировал с ПСА ($p = 0,44$) и рТ-стадией ($p = 0,89$), однако его увеличение наблюдалось при росте суммы баллов по шкале Глисона: при $Gl < 7$ увеличение уровня ХгА отмечено 25,5% больных, при $Gl > 7$ – у 31,4%. Таким образом, уровень этого маркера коррелировал с ростом суммы баллов и, возможно, с агрессивностью РПЖ. Определение ХгА перед выбором лечения может существенно дополнять диагностические данные в прогнозировании более агрессивного течения заболевания [14]. Tarján M. провел исследование, в которое вошло 40 пациентов в равных пропорциях с метастатическим и нематастатическим РПЖ. Во всех 40 случаях проводился иммуногистохимический анализ ХгА при пе-

рсмотре гистологического материала. Его повышение было выявлено в 14 из 20 случаев РПЖ с метастазами (78 %). Интересен факт, что при нематастатическом РПЖ экспрессии хромогранина А ни в одном случае выявлено не было. По итогам работы было сделано заключение, что НЭД опухоли ПЖ, очевидно, является признаком агрессивного и неблагоприятного течения заболевания [15]. В исследовании Wu J. et al. осуществлялся мониторинг динамики роста уровня маркера в крови 14 пациентов с КРРПЖ. Повышение уровня ХгА на ранних этапах гормонального лечения наблюдалось у 10 пациентов (71 %), в то время как уровень общего ПСА оставался ниже 10 нг/мл. Таким образом, данный хромогранин можно отнести к раннему маркеру КРРПЖ [16].

В другом исследовании, проводимом Chuang C. et al. с октября 1998 года по январь 2003 года, участие принимали 90 пациентов с локализованным ($n = 20$) и метастатическим ($n = 70$) РПЖ. Все пациенты получали андроген-депривационную терапию. Уровень ПСА и ХгА определялся перед лечением и каждые три месяца во время проводимого гормонального лечения. Средний период наблюдения составил 35 месяцев. У 36 пациентов (46,2 %) во время лечения уровень ПСА не поднимался выше 4 нг/мл, а уровень ХгА составил менее 84,6 нг/мл при норме до 100 нг/мл в данной лаборатории. У 17 пациентов (21,8 %) уровень ПСА также не поднимался, однако уровень ХгА прогрессивно увеличивался. У остальных 25 человек (32 %) развилась резистентность к проводимой гормональной терапии, у 17 мужчин наблюдался прогрессивный подъем уровня ХгА (более 100 нг/мл), предшествовавший подъему ПСА в среднем на десять месяцев. Следовательно, ХгА может на ранних этапах указывать на неэффективность гормональной терапии, в то время как уровень ПСА сохраняется на низком уровне [17].

Cabrespine A. et al. для определения НЭД опухоли у 39 пациентов оценивали уровень данного маркера в динамике до и во время проводимого гормонального лечения. Повышение уровня ХгА было выявлено в 45 % случаев, хотя достоверной корреляции между его уровнем и уровнем ПСА не обнаружено. При этом корреляция между повышенным хромогранинном А и снижением эффективности в ответ на гормональную терапию наблюдалась в 25 % случаев. По итогам работы авторы пришли к заключению, что этот маркер позволяет на ранних этапах заподозрить КРРПЖ [18]. Восан E. et al. в своем труде указывают на то, что с ростом суммы баллов по шкале Глисона повышается и уровень ХгА. [19].

При десятилетнем наблюдении за 140 пациентами, которым была выполнена радикальная простатэктомия с лимфодиссекцией и в последующем иммуногистохимический анализ ХгА, Quek M.L. et al. пришли к выводу, что предоперационный ПСА и патогистологическое стадирование достоверно не коррелировали с десятилетней выживаемостью пациентов, в то время как НЭД опухоли наряду с наличием метастазов в лимфатических узлах достоверно сопровождалась более низкой выживаемостью [20].

Также крупное исследование было проведено Alessandro S., где автор указал на то, что определение предоперационного сывороточного ХгА может выступать в качестве независимого прогностического маркера раннего биохимического рецидивирования РПЖ после радикальной простатэктомии. В этом исследовании принимали участие 264 пациента с нематастатическим РПЖ, которым выполнялась радикальная простатэктомия. До операции всем больным определялся уровень ПСА и ХгА. В послеоперационном периоде биохимическая прогрессия отмечалась у 19,4% пациентов с уровнем ХгА ≤ 90 нг/мл, а у пациентов с уровнем >90 нг/мл прогрессия наблюдалась в 64,7 % случаев [21].

В другом исследовании проводилось сравнение уровня сывороточного ХгА у 57 пациентов с верифицированным РПЖ в различных стадиях опухолевого процесса и у 22 пациентов без РПЖ. Его медиана была достоверно выше у пациентов с РПЖ ($p = 0,0271$), а уровень ХгА коррелировал со стадией РПЖ [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, из представленного обзора становится ясно, что повышение хромогранина А имеет высокую ценность для определения НЭД РПЖ. Однако оно встречается не только при РПЖ. Данные литературы говорят о том, что на

уровень сывороточного ХгА влияют также другие заболевания или принимаемые медикаменты, поэтому он должен интерпретироваться с осторожностью у пациентов со сниженной функцией почек, с язвенным поражением пищеварительного тракта и при лечении омепразолом, при параганглиоме, карциноидных опухолях, опухолях из островковых клеток поджелудочной железы, аденомах паращитовидной железы и гипофиза, при мелкоклеточном раке легкого. Данные процессы могут вызывать повышение уровня маркера в крови, давая ложноположительный результат [23]. Некоторые авторы указывают и на другие факторы, влияющие на уровень сывороточного ХгА, среди которых - лечение

H2-гистаминоблокаторами, хронический атрофический гастрит, ревматоидный артрит, язвенный колит, болезнь Крона, артериальная гипертензия [24].

В результате изучения существующей литературы становится ясно, что данный маркер представляет высокий интерес для раннего выявления КРРПЖ. Также при помощи ХгА достаточно перспективно обнаружение наиболее агрессивных форм РПЖ. Наряду с такими стандартными тестами, как уровень ПСА, сумма баллов по шкале Глисона, количество позитивных столбиков, определение НЭД опухоли может стать необходимым анализом для комплексного подхода к выбору тактики лечения РПЖ. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, скрининг, метастазирование, нейроэндокринные клетки, нейроэндокринная дифференцировка, хромогранин А.

Keywords: prostate cancer, screening metastasis, neuroendocrine cells, neuroendocrine differentiation, chromogranin A.

ЛИТЕРАТУРА

- Hansson J., Abrahamsson P.A. Neuroendocrine pathogenesis in adenocarcinoma of the prostate. // *Ann Oncol.*, 2001. Vol. 12. № 2. P. 145 - 152.
- Abdul M., Anezinis P.E., Logothetis C.J., Hoosein N.M. Growth inhibition of human prostatic carcinoma cell lines by serotonin antagonists. // *Anticancer Res.*, 1994 Vol. 14. P. 1215 - 1220.
- Dizeyi N., Bjartell A., Nilsson E., Hansson J., Gadaleanu V., Cross N., Abrahamsson P.A. Expression of serotonin receptors and role of serotonin in human prostate cancer tissue and cell lines. // *Prostate*, 2004. Vol. 59. P. 328 - 336.
- Abrahamsson P.A., Wadstrom L.B., Alumets J., Falkmer S., Grimelius L. Peptide-hormone- and serotonin-immunoreactive tumour cells in carcinoma of the prostate. // *Pathol Res Pract.*, 1987. Vol. 182. P. 298 - 307.
- Di Sant A.A. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma // *Hum. Pathol.*, 1992. Vol. 23. P. 287 - 296.
- Sciarra A., Cardi A., Dattilo C. New perspective in the management of neuroendocrine differentiation in prostate adenocarcinoma. // *Int J Clin Pract.*, 2006. Vol. 60. № 4. P. 462 - 470.
- Huttner W.B., Gerdes H.H., Rosa P. The granin (chromogranin/secretogranin) family // *TIBS*, 1991. Vol. 16. P. 27 - 30.
- Kadmon D., Thompson T.C., Lynch G.R., Scardino P.T. Elevated plasma chromogranin A concentrations in prostatic carcinoma. // *J Urol.*, 1991. Vol. 146. № 2. P. 358 - 361.
- Ischia R., Hobisch A., Bauer R., Weiss U., Gasser R.W., Horninger W., Bartsch G., JrFuchs D., Bartsch G., Winkler H., Klocker H., Fischer-Colbrie R., Culig Z. Elevated levels of serum secretoneurin in patients with therapy resistant carcinoma of prostate. // *Urol.*, 2000. Vol. 163, № 4. P. 1161 - 1165.
- Ferrero-Pois M., Hersant A.M., Pecking A., Brésard-Leroy M., Pichon M.F. Serum chromogranin A in advanced prostate cancer. // *BJU Int.*, 2001. Vol. 88, № 7. P. 790 - 796.
- Sciarra A., Voria G., Monti S. Clinical understaging in patients with prostate adenocarcinoma submitted to radical prostatectomy: predictive value of serum Chromogranin A // *Prostate*, 2004. Vol. 58, № 4. P. 421 - 428.
- Fracalanza S., Prayer-Galetti T., Pinto F., Navaglia F., Sacco E., Ciaccia M., Plebani M., Pagano F., Basso D. Plasma neuroendocrine markers in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma // *J Urol.*, 1996. Vol. 155, № 4. P. 1340 - 1343.
- Angelsen A., Syversen U., Stridsberg M. Use of neuroendocrine serum markers in the follow-up of patients with cancer of the prostate. // *Prostate*, 1997. Vol. 31, № 2. P. 110 - 117.
- Appetecchia M., Meçule A., Pasimeni G., Iannucci C.V., De Carli P., Baldelli R., Barnabei A., Cigliana G., Sperduti I., Gallucci M. Incidence of high chromogranin A serum levels in patients with non metastatic prostate adenocarcinoma // *J Exp Clin Cancer Res.*, 2010. Vol. 29. P. 166.
- Tarján M. Prognostic significance of focal neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Cases with autopsy-verified cause of death // *Indian J Urol.*, 2010. Vol. 26, № 1. P. 41 - 45.
- Wu J.T., Astill M.E., Liu G.H. Serum chromogranin A: early detection of hormonal resistance in prostate cancer patients. // *J Clin Lab Anal.*, 1998. Vol. 12, № 1. P. 20 - 25.
- Chuang C.K., Wu T.L., Tsao K.C. Elevated serum chromogranin A precedes prostate-specific antigen elevation and predicts failure of androgen deprivation therapy in patients with advanced prostate cancer. // *J Formos Med Assoc.*, 2003. Vol. 102, № 7. P. 480 - 485.
- Cabrespine A., Guy L., Gachon F., Curé H., Chollet P., Bay J.O. Circulating chromogranin a and hormone refractory prostate cancer chemotherapy. // *J Urol.*, 2006. Vol. 175, № 4. P. 1347 - 1352.
- Bocan E.V., Mederle O., Sarb S., Mincliu R., Agapie D., Raica M. Correlation between histopathological form and the degree of neuroendocrine differentiations in prostate cancer. // *Rom J Morphol Embryol*, 2012. Vol. 52, № 4. P. 1215 - 1218.
- Quek M.L., Daneshmand S., Rodrigo S., Cai J., Dorff T.B., Groshen S., Skinner D.G., Lieskovsky G., Pinski J. Prognostic significance of neuroendocrine expression in lymph node-positive prostate cancer. // *Urology*, 2006. Jun. Vol. 67, № 6. P. 1247 - 1252.
- Alessandro S., Vincenzo G., Maria A.G., Stefano S., Alessandro G., Salvatore M., Vincenzo T., Franco D.S. Chromogranin A and biochemical progression-free survival in prostate adenocarcinomas submitted to radical prostatectomy. // *Endocr Relat Cancer*, 2007. Sep. Vol. 14, № 3. P. 625 - 632.
- Sugimoto S., Yamaguchi K., Yoshikawa T., Hachiya T., Kawata N., Yoshida T., Takahashi S. Implications of circulating chromogranin A in prostate cancer. Hirano D, Minei S, // *Scand J Urol Nephrol*, 2007. Vol. 41, № 4. P. 297 - 301.
- Cussenot O., Villette J.M., Cochand-Priollet B. Evaluation and clinical value of neuroendocrine differentiation in human prostatic tumors. // *Prostate Suppl.*, 1998. Vol. 8. P. 43 - 51.
- Glinicki P., Jeske W. Chromogranin A (CgA) - the influence of various factors in vivo and in vitro, and existing disorders on it's concentration in blood. // *Endokrynol Pol.*, 2012. Vol. 62 P. 25 - 28.