

Показатели хромогранина-А сыворотки крови при различных заболеваниях предстательной железы

Evaluation of serum Chromogranin A levels in different prostatic diseases

O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, G.D. Efremov, E.Z. Rabinovich, N.G. Keshishev, G.A. Kovchenko, C.A. Prokhorov, D.G. Sokov, L.M. Nikonova, M.P. Krivenko

The most informative immunological analysis to reveal neuroendocrine differentiation (NED) in prostate cancer diagnostics is evaluation of Chromogranin A (ChA) level. The value of ChA in the diagnostics of prostate cancer (PCa) is studied since years. The evidence is controversial with regard to some aspects. But nevertheless most authors consider this analysis as valuable in terms of NED identification in patients with diagnosis of PCa. NED presence in these cases could be the sign of more aggressive disease. This statement finds support in the performed studies.

In 2012 we have started an epidemiological study with the aim of the evaluation of ChA level value in different prostatic diseases. Our study included 304 male patients. In all patients fast levels of ChA were determined. Analysis revealed the general tendency to the increased levels of ChA in patients with higher stage of prostate cancer with maximal levels in patients with castration refractory prostate cancer. Strict correlation was identified ($r=0.32$; $p<0.001$) between ChA and PSA level in all patient groups. The association between the Gleason sum and ChA level was also evident in patients with localized, locally advanced and metastatic prostate cancer. Mentioned cancer local stages also showed correlation with the ChA level ($r=0.31$, $p<0.005$).

Drawing a conclusion, it could be stated, that it is advisable to include the ChA evaluation in the diagnostic and treatment algorithm in patients with PCa.

О.И. Аполихин¹, А.В. Сивков¹, Г.Д. Ефремов¹, Э.З. Рабинович¹, Н.Г. Кешисhev¹, Г.А. Ковченко¹, С.А. Прохоров², Д.Г. Соков², Л.М. Никонова¹, М.П. Кривенко²

¹ ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

² ФГБУ науки Институт проблем информатики Российской академии наук (ИПИ РАН)

Первое упоминание о нейроэндокринных клетках (НЭК) сделано Pretl K. в 1944 г. [1]. С тех пор данные клетки были описаны в легких, пищеварительном тракте, поджелудочной железе, предстательной железе и других органах.

В норме при рождении нейроэндокринные клетки присутствуют во всех отделах предстательной железы (ПЖ). Располагаясь рассеянно в ткани железы, число НЭК значительно увеличивается во время пубертатного периода, после чего остается относительно неизменным в возрастном интервале от 25 до 54 лет [2]. НЭК встречаются во всех отделах предстательной железы, однако прослеживается общая тенденция к их большому скоплению в области крупных протоков железы, и меньшему – в ацинарной ткани (рис. 1)[3]. Таким образом, отмечается некая неравномерность распределения НЭК, в том числе и в здоровой ткани ПЖ [4].

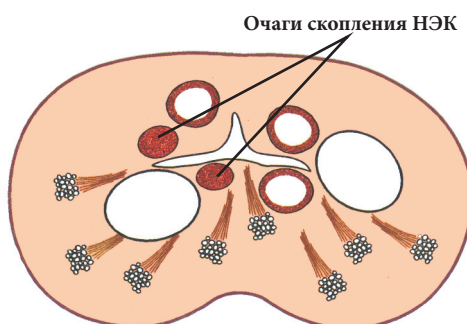


Рис. 1. Очаги скопления НЭК

Согласно морфологическому представлению существует два типа НЭК ПЖ: клетки «открытого» типа колбооб-

разной формы, достигающие просвета протока, а также клетки «закрытого» типа, не достигающие просвета (рис. 2)[4]. Клетки обоих типов имеют сложное строение и сообщаются с соседними эпителиальными клетками при помощи дендритоподобных отростков [5, 6].

В 1999 году Aumüller G. et al. было показано, что НЭК имеют нейрогенное происхождение, однако мнения исследователей расходятся и единой позиции по этому вопросу пока нет [7].

Основными маркерами НЭК являются: хромогранин-А (ХгА), серотонин, секретогранин, бомбезин, тиреоидстимулирующий гормон-подобный пептид, кальцитонин, катакальцин, паратиреоидный гормон-связанный пептид и др. Среди данных субстанций наиболее ценным и изученным маркером выявления нейроэндокринной дифференцировки (НЭД) рака предстательной железы (РПЖ) является ХгА [8, 9].

Хромогранины относятся к семейству гликопротеинов и являются представителями гранинов – кислых секреторных белков. Различают следующие типы хромогранинов: хромогранин А (ХгА); хромогранин В (ХгВ или секретогранин I), хромогранин С (ХгС или секретогранин II). Они обнаруживаются в везикулах и высвобождаются при экзоцитозе, способствуя структурированию пептидов, гормонов и нейропептидов [10].

Наибольший клинический интерес вызывают ХгА и ХгВ. Хромогранины встречаются во всех эндокринных клетках, особенно в нейронах центральной и периферической нервной системы. В равной степени ХгА и ХгВ экспрессируются в хромофинных клетках надпочечников. ■

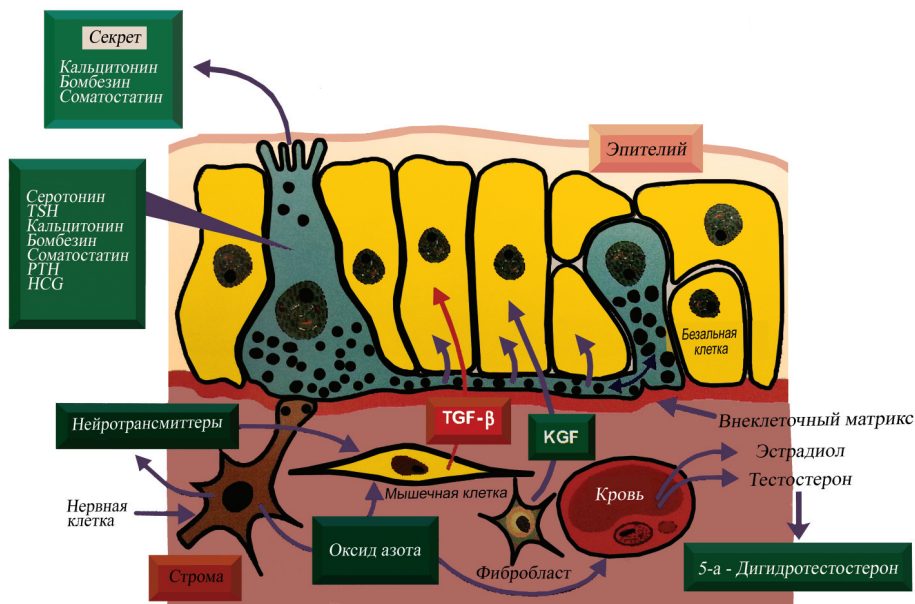


Рис. 2. Механизм возможной регуляции НЭК и секреции биоактивных пептидов (адаптировано по [4])

В клетках параситовидной железы и в нейросекреторных клетках желудка ХгА содержится в большем количестве, чем ХгВ.

ХгА – гликопротеин, состоящий из 439 аминокислотных остатков. По всей длине молекулы распределены основные аминокислотные остатки, особенно ими богат С-конец молекулы. По этим аминокислотным остаткам происходит расщепление молекулы, в результате чего образуются вазостатин и хромостатин. ХгВ сходен по химической структуре с ХгА, но распространен менее широко. При нейроэндокринных опухолях, как правило, отмечают увеличение в сыворотке крови ХгА, а иногда и ХгВ [11, 12].

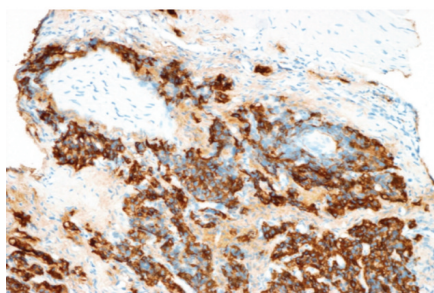


Рис. 3. Экспрессия ХгА при РПЖ

Наиболее информативным иммунологическим анализом при диагностике НЭД опухоли является измерение уровня ХгА, значение которого в сыворотке крови повышается вне зависимости от типа опухоли (секретирующей или несекретирующей) [13]. Иммуногистохимический метод позволяет визуализировать ХгА в клетках опухоли, в том числе при раке предстательной железы, что продемонстрировано на рисунке 3.

В 2011 году были опубликованы данные, согласно которым уровень ХгА в крови может изменяться под влиянием различных факторов или патологических состояний, не связанных с предстательной железой. ХгА может повышаться при гастро-энтеро-панкреатических опухолях, нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы, синдроме множественной эндокринной неоплазии 1 типа, опухолях мозгового слоя надпочечников, опухоли параситовидных желез, а также у больных со сниженной функцией почек [14].

Среди факторов, вызывающих существенное увеличение концентрации ХгА крови, можно выделить следующие: лечение ингибиторами протонной помпы или блокаторами H_2 -рецепторов, хронический атрофический гастрит (тип А), нарушение функции почек, ревматоидный артрит с высоким уровнем ревматоидного фактора и IgM. Умеренное или слабое влияние на повышение уровня ХгА оказывают воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), нарушение функции печени, нелеченная гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, гиперкортицизм и, по некоторым данным, процесс переваривания пищи в кишечнике [15]. Кроме того, характер биологического материала (сыворотка или плазма) также имеет большое значение.

Ценность ХгА в диагностике РПЖ изучают на протяжении многих лет. По этому вопросу накоплены определенные знания, хотя и неоднозначные по некоторым аспектам. Согласно недавно опубликованным данным ХгА не является пре-

диктором наличия, агрессивности или плохого прогноза РПЖ перед выполнением радикальной простатэктомии (РПЭ). Исследование включало 306 пациентов, которым была выполнена РПЭ по поводу локализованной формы РПЖ. Во всех случаях до операции выполняли забор крови на ХгА. Было обнаружено, что средний уровень ХгА достоверно коррелировал только с возрастом пациентов, но не отражал, как такового, наличия РПЖ ($p < 0.001$) [16].

De Nunzio C. et al. изучили данные 1018 пациентов, которым была выполнена биопсия ПЖ. Всем мужчинам предварительно проводили забор крови для измерения уровня ХгА. Согласно полученным результатам, уровень сывороточного ХгА не имел достоверной корреляции с наличием РПЖ ($p=0,74$). Также у пациентов с уровнем ПСА менее 10 нг/мл авторы изучили ценность ХгА как возможного независимого маркера наличия РПЖ и возможного определения его агрессивности на ранних этапах развития. Однако такой зависимости не было получено ($p=0,66$) [17].

Mearini L. et al. на 217 пациентах с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и РПЖ достоверно показали, что ХгА не был повышен у пациентов с впервые выявленным РПЖ [18]. Таким образом, часть исследователей не рекомендуют рутинно выполнять анализ на ХгА перед биопсией ПЖ для диагностики РПЖ и прогноза течения данного заболевания на ранних стадиях. В тоже время Khan M. и Ather M. заявили о необходимости определения НЭД РПЖ, так как НЭК не чувствительны к гормональному лечению, что может говорить о плохом прогнозе течения заболевания уже на ранних этапах. Авторы подчеркивают особую ценность ХгА при выявлении НЭД у больных с низким уровнем ПСА [19].

Несмотря на противоречия, большинство исследователей по-прежнему склоняются к выводу о том, что ХгА является ценным маркером для выявления НЭД у больных с уже диагностированным РПЖ. Выявление НЭД РПЖ у этой категории больных может свидетельствовать о более агрессивном течении заболевания. Данное утверждение подтверждено множеством исследований.

Так в 2012 году Matei D. et al. изучили 47 пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы (КРРПЖ). Этим больным определяли уровень ХгА крови и проводили иммуногистохимический (ИГХ) анализ с опре-

делением тканевого ХгА, рецепторов к соматостатину, Ki-67 и рецепторов к андрогенам. При ИГХ исследовании НЭД была обнаружена у 85,1%. При этом повышение ХгА крови, повышенная экспрессия тканевого ХгА (тХгА) и рецепторов к соматостатину были выявлены в 54%, 67% и 58% случаев, соответственно. Таким образом, определение ХгА крови позволяет с наименьшей инвазией определить признаки НЭД РПЖ [20].

В исследование Vosan E. et al. было включено 82 пациента с РПЖ, у 39 из которых ПСА превышал 10 нг/мл. Всем больным провели биопсию ПЖ с ИГХ определением тХгА. Оценивали корреляцию между суммой баллов по шкале Глисона, наличием и степенью НЭД ткани ПЖ, измеряемой в процентах по условному количеству НЭК в поле зрения. Согласно полученным результатам НЭК были выявлены у всех пациентов, однако, в различном процентном соотношении. Так у 17 (20,73%) пациентов, у которых сумма по Глисона равнялась 3-5* баллам, присутствовала слабая степень НЭД (2-10%). У 59 (71,95%) пациентов сумма по Глисона равнялась 5-8* баллам, при этом НЭД составила 10-20%. В свою очередь, у 6 (7,31%) больных сумма по Глисона равнялась 8-10 баллам, а степень НЭД составила более 50%.

В упомянутой работе также изучали выживаемость пациентов, которую оценивали в зависимости от показателя Глисона: в группе, где сумма баллов была 3-5*, из 17 пациентов на момент публикации четверо умерли по причинам, не связанным с РПЖ; в группе, где сумма баллов по Глисона была 5-8* за период наблюдения, умерло 15 пациентов, а в группе, где сумма Глисона равнялась 8-10, на момент публикации работы из 6 пациентов жив был только один. В двух последних группах смерть наступила по причине осложнений РПЖ. Авторы пришли к выводу, что наличие НЭД РПЖ коррелирует с суммой баллов по Глисона, а также является важным индикатором агрессивности опухоли и выживаемости больных [21].

Arpettechia M. et al. изучили корреляцию уровня ХгА, ПСА сыворотки крови и суммы баллов по шкале Глисона с участием 486 больных нематастатическим РПЖ. Авторы отметили, что уровень сывороточного ХгА достоверно не коррелировал с ПСА ($p = 0.44$) и pT стадией опухоли ($p = 0.89$). Однако увеличение ХгА наблюдалось при увеличении

суммыбаллов по Глисона: менее 7 баллов – 25.5%; более 7 баллов – 31.4%. Таким образом, определение ХгА на этапе выбора методов лечения может существенно дополнить диагностические данные и оценить прогноз более агрессивного течения заболевания [22].

Известно, что НЭК не имеют рецепторов к андрогенам и, соответственно, не чувствительны к андроген-депривационной терапии (АДТ) на всех стадиях заболевания [19]. Только 0,16% НЭК проявляют апоптотическую активность в ответ на АДТ [24]. Отсюда следует закономерный вывод, что диагностическое значение ПСА крови в оценке эффективности лечения КРРПЖ, без учета НЭД опухоли, не отражает адекватно клиническую картину течения заболевания, равно как и его исход [13].

В предыдущих публикациях по данной теме мы провели обзор литературы по НЭД РПЖ, где указывали на ценность определения ХгА сыворотки крови у больных РПЖ, а также возможность и первые результаты применения аналогов соматостатина при КРРПЖ [25, 26]. Итогом нашей работы было заключение о необходимости дальнейшего изучения роли НЭД в прогрессировании и развитии кастрационной резистентности РПЖ, оценки роли маркеров НЭД, таких как ХгА и разработке на этой основе новых методов лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2012 году мы начали эпидемиологическое исследование, целью которого было определение средних значений показателя ХгА сыворотки крови при различных заболеваниях предстательной железы. В доступной научной литературе такой информации найдено не было.

В исследование включено 304 мужчины с различными заболеваниями ПЖ: ДГПЖ – 20; хронический простатит (ХП) – 22; ДГПЖ и простатическая интраэпителиальная неоплазия низкой степени (ДГПЖ+ПИННС) – 50; ДГПЖ и ПИН высокой степени (ДГПЖ+ПИННС) – 32; локализованный РПЖ (ЛРПЖ) – 80; местнораспространенный РПЖ (МРРПЖ) – 21; КРРПЖ – 51. Последняя группа включала в себе больных ЛРПЖ, МРРПЖ и метастатическим РПЖ. Пациентам всех вышеуказанных групп диагноз был установлен клинически и подтвержден при патоморфологическом

исследовании. Отдельную контрольную группу составили 28 здоровых мужчин – добровольцев.

Всем пациентам указанных групп осуществляли забор крови натощак с дальнейшим определением уровня ХгА в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Human Chromogranin-A ELISA Kit» (Eurodiagnostica, Швеция) на анализаторе «Gemini» (Stratec Biomedical Systems, Швейцария). Референсные значения ХгА для данного метода составляют от 0 до 3 нмоль/л.

Также всем больным были выполнены клинический и биохимический анализы крови для выявления сопутствующих патологических процессов, а также определен уровень простат-специфического антигена (ПСА) сыворотки крови. С учетом анамнеза у пациентов исключали заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, онкологические процессы, неконтролируемую артериальную гипертензию, предшествующие хирургические манипуляции на органах мочевой системы. При обнаружении указанных патологий пациенты не включались в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе результатов исследования выявлена общая тенденция увеличения средних значений ХгА сыворотки крови по мере нарастания стадии РПЖ, при максимальном значении у пациентов с КРРПЖ (рис. 4).

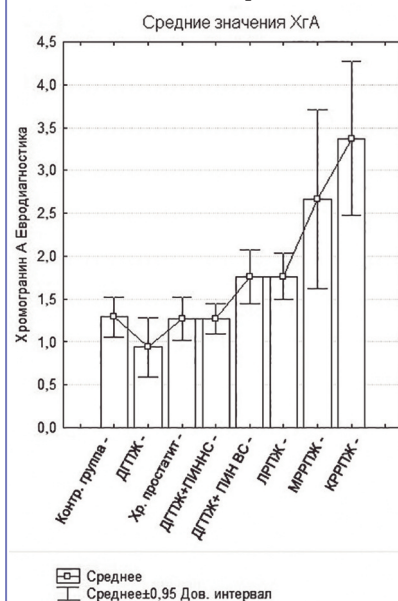


Рис. 4. Показатели ХгА крови (нмоль/л) в зависимости от характера заболеваний ПЖ

*Исследование проведено до публикации единой концепции, принятой на согласительной конференции Международного общества урологов по оценке РПЖ в биопсийном материале [23].

Не получено достоверных различий в уровнях ХгА крови между мужчинами контрольной группы, пациентами с ХП и ДГПЖ, а также с ДГПЖ+ПИННС и ДГПЖ+ПИНВС: $1,3 \pm 0,6$ и $0,9 \pm 0,7$ нмоль/л; $1,3 \pm 0,6$ и $1,8 \pm 0,9$ нмоль/л соответственно ($p > 0,05$, t-критерий). Однако среди пациентов с ДГПЖ+ПИНВС, число имевших уровень ХгА более 3 нмоль/л оказалось выше, чем среди страдающих ДГПЖ+ПИННС: 9,3 и 4%, соответственно ($p = 0,05^*$).

Сравнительный анализ среднего уровня ХгА у пациентов с ЛРПЖ и МРРПЖ показал наличие достоверной разницы: 1,78 и 2,71 нмоль/л соответственно ($p < 0,05$, t-критерий). При КРРПЖ средний уровень ХгА сыворотки крови был выше, чем при МРРПЖ и ЛРПЖ: 3,4 нмоль/л, 2,7 нмоль/л и 1,8 нмоль/л соответственно ($p < 0,05$ и $p < 0,05$, t-критерий). Таблица 1 наглядно демонстрирует значения и достоверность различий средних уровней ХгА сыворотки крови в сравнении с уровнем ПСА при различных заболеваниях ПЖ.

Число пациентов, демонстрирующих уровень ХгА более 3 нмоль/л, при КРРПЖ также оказалось выше, чем среди пациентов с МРРПЖ и ЛРПЖ, составило 34, 29 и 11,5% соответственно и было статистически достоверно ($p < 0,05$; $p < 0,01$) по ТМФ-критерию (рис. 5).

Полученные статистические результаты требуют дальнейшего уточнения, так как в их основе лежит предположение о нормальном распределении данных. В связи с этим, при помощи тестов, основанных на характеристиках распределения, была проведена проверка гипотезы о нормальном распределении



Рис. 5. Число больных (в %) с повышенным уровнем ХгА при различных заболеваниях ПЖ

анализируемых показателей (H_N). Использовали критерии асимметрии и эксцесса распределения. [27]. Нулевая гипотеза с уровнем значимости в 5% была отвергнута во всех случаях, кроме группы ДГПЖ+ПИНВС. Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

- нет предпосылок принять гипотезу о нормальном распределении данных;
- для подтверждения преимущественно монотонного роста средних значений исследуемого маркера желательнее привлечение непараметрических статистических процедур, не опирающихся на предположение о том, что данные имеют нормальное распределение.

С целью выявления статистической связи между возрастом, уровнями ПСА, ХгА сыворотки крови при всех исследуемых заболеваниях ПЖ, а также показатели Глисона при РПЖ, был проведен визуальный анализ соответствующих регрессионных зависимостей. Для формального обоснования наличия взаимосвязей использовался непараметрический критерий значимости, основанный на статистике Спирмена.

Для удобства обработки данных и отображения графических результатов мы шифровали имеющиеся группы пациентов в виде целых цифровых пере-

менных от 0 до 7, где 0 – контрольная группа, 1 – ДГПЖ, 2 – Хронический простатит, 3 – ДГПЖ+ПИННС, 4 – ДГПЖ+ПИНВС, 5 – ЛРПЖ, 6 – МРРПЖ, 7 – КРРПЖ.

По результатам анализа не выявлено достоверной корреляции между возрастом и ХгА ($r = 0,05$) среди всех исследуемых групп. Однако отмечается стойкая корреляция ($r = 0,32$; $p < 0,001$) между уровнями ХгА и уровнем ПСА среди всех изучаемых групп пациентов (рис. 6).

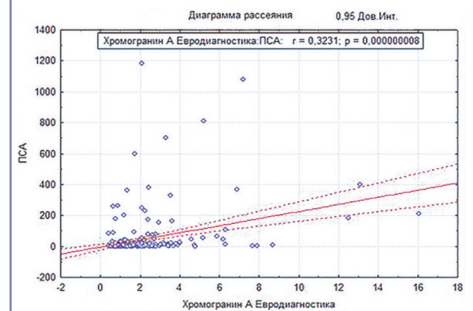


Рис. 6. Корреляция между ПСА и уровнем ХгА сыворотки крови при различных заболеваниях ПЖ

Прослеживается некоторая зависимость между суммой баллов по шкале Глисона и ХгА ($r = 0,19$; $p < 0,05$) при ЛРПЖ, МРРПЖ и КРРПЖ (рис. 7).

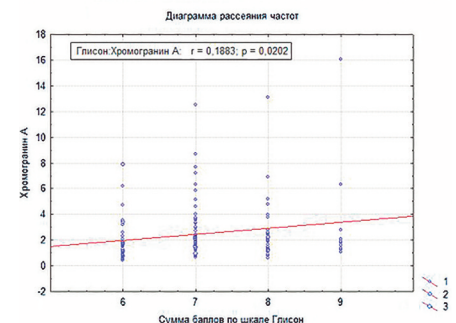


Рис. 7. Корреляция между суммой баллов по шкале Глисона (6, 7, 8, 9) и ХгА сыворотки крови

Определяя зависимость между ХгА и стадией РПЖ (ЛРПЖ, МРРПЖ, КРРПЖ), мы также выявили корреляцию ($r = 0,31$, $p < 0,005$) среди этих групп пациентов (рис. 8).

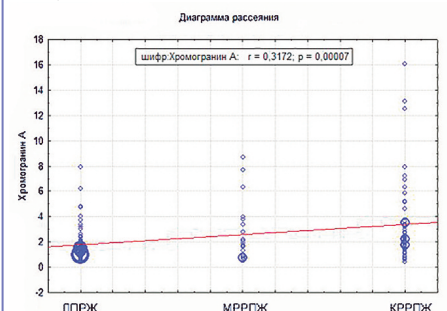


Рис. 8. Корреляция между ХгА сыворотки крови и стадией РПЖ

Таблица 1. Средние показатели ПСА и ХгА сыворотки крови в зависимости от состояния ПЖ

Диагноз	Число пациентов	ПСА (нг/мл)	ХгА (нмоль/л) (референсное значение – до 3 нмоль/л)	Достоверность различий
Контрольная группа	28	0,7	$1,3 \pm 0,6$	
ДГПЖ	20	5,1	$0,9 \pm 0,7$	$p > 0,05^*$
Хронический простатит	22	5,7	$1,3 \pm 0,6$	
ДГПЖ + ПИННС	50	6,8	$1,3 \pm 0,6$	$p > 0,05^*$
ДГПЖ + ПИНВС	32	11,8	$1,8 \pm 0,9$	
Локализованный РПЖ	80	9,8	$1,8 \pm 1,2$	$p < 0,05^*$
Местнораспространенный РПЖ	21	12,0	$2,7 \pm 2,2$	
КРРПЖ	51	192,9	$3,4 \pm 3,2$	
Общее число пациентов	304			

*достоверность различий по U критерию Вилкоксона-Манна-Уитни

ОБСУЖДЕНИЕ

Существует множество публикаций, посвященных изучению НЭК РПЖ, а также поиску оптимального нетканевого маркера НЭД. Как было показано в работе Masieri L. et al., ХгА не отражал наличие РПЖ и коррелировал только с возрастом пациентов [16]. De Nunzio С. et al. представили данные об отсутствии корреляции ХгА и РПЖ [17]. Mearini L. et al., продемонстрировали отсутствие повышения ХгА у больных с впервые выявленным РПЖ [18]. В то же время, существует большое число исследований, которые утверждают, что ХгА коррелирует и со стадией и со степенью агрессивности РПЖ.

Нам впервые удалось получить убедительные данные средних значений уровней ХгА сыворотки крови при различных заболеваниях ПЖ и выявить достоверную связь увеличения показателей ХгА с развитием злокачественного процесса в органе. Мы показали, что достоверное увеличение среднего уровня ХгА крови происходит по мере прогрессии РПЖ: от локализованных форм – до КРРПЖ. При этом не было выявлено статистически значимых отличий показателей ХгА при ДГПЖ, ХП, ДГПЖ+ПИННС, ДГПЖ+ПИНВС и контрольной группой. В ходе статистической обработки полученных данных установлена корреляция

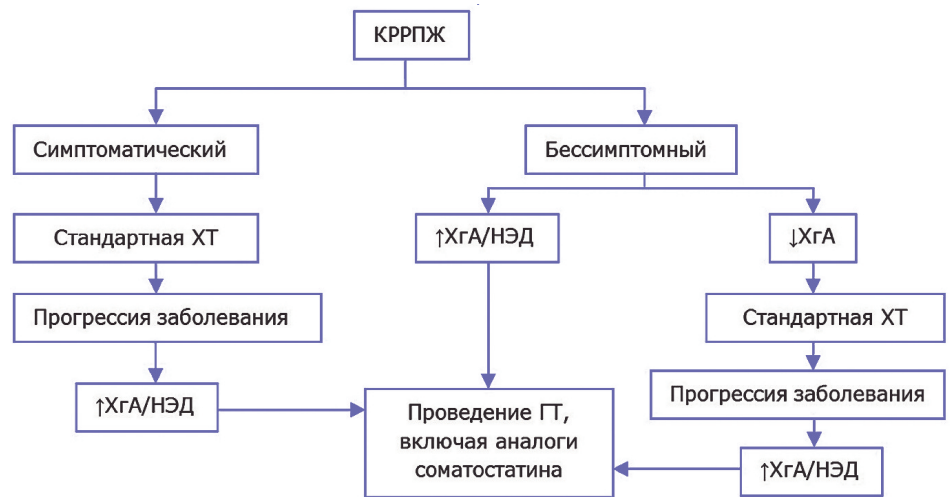


Рис. 10. Алгоритм тактики ведения больных ГРРПЖ с учетом НЭД опухоли

ХгА с уровнем ПСА, суммой баллов по шкале Глисона и стадией РПЖ.

Настоящее исследование демонстрирует, что ХгА является важным маркером в диагностике РПЖ и достоверно соотносится с распространенностью опухолевого процесса. Наибольшее повышение ХгА крови наблюдали при наступлении резистентности к гормональной терапии, что, очевидно, обусловлено ростом пула НЭК в опухолевой ткани. Основываясь на данных проведенного исследования считаем оправданным определение уровня ХгА сыворотки крови на начальном этапе диагностики РПЖ. Предлагаем обсу-

дить возможность включения в алгоритм тактики ведения больных РПЖ мероприятия по раннему выявлению НЭД опухоли и возможные методы ее коррекции (рис. 9).

Предлагаемый алгоритм позволяет выявить больных с НЭД опухоли на разных стадиях РПЖ и рекомендовать адекватную патогенетическую терапию. Этот подход наиболее актуален при КРРПЖ, лечение которого на сегодняшний день представляет большие трудности. Выявление НЭД у больных с бессимптомным течением онкологического процесса может отсрочить проведение стандартной химиотерапии (доцетаксел) за счет назначения менее токсичных, хорошо переносимых препаратов, к которым относятся аналоги соматостатина, такие как октреотид-депо. Предварительные результаты пилотных исследований октреотида-депо при КРРПЖ свидетельствуют в пользу допустимости подобной тактики [26]. Кроме того, повышение уровня ХгА у больных с ЛРПЖ, МРРПЖ и метастатическим РПЖ может дать основание для назначения аналогов соматостатина в качестве адъювантной терапии совместно с аналогами (или антагонистами) гонадотропин-рилизинг-гормона при рецидиве заболевания после РПЭ и лучевой терапии (рис. 10).

ВЫВОДЫ

Уровень ХгА сыворотки крови коррелирует со стадией РПЖ, уровнем ПСА, суммой баллов по шкале Глисона. Считаем оправданным включение ХгА в диагностический алгоритм обследования и лечения больных РПЖ. ■

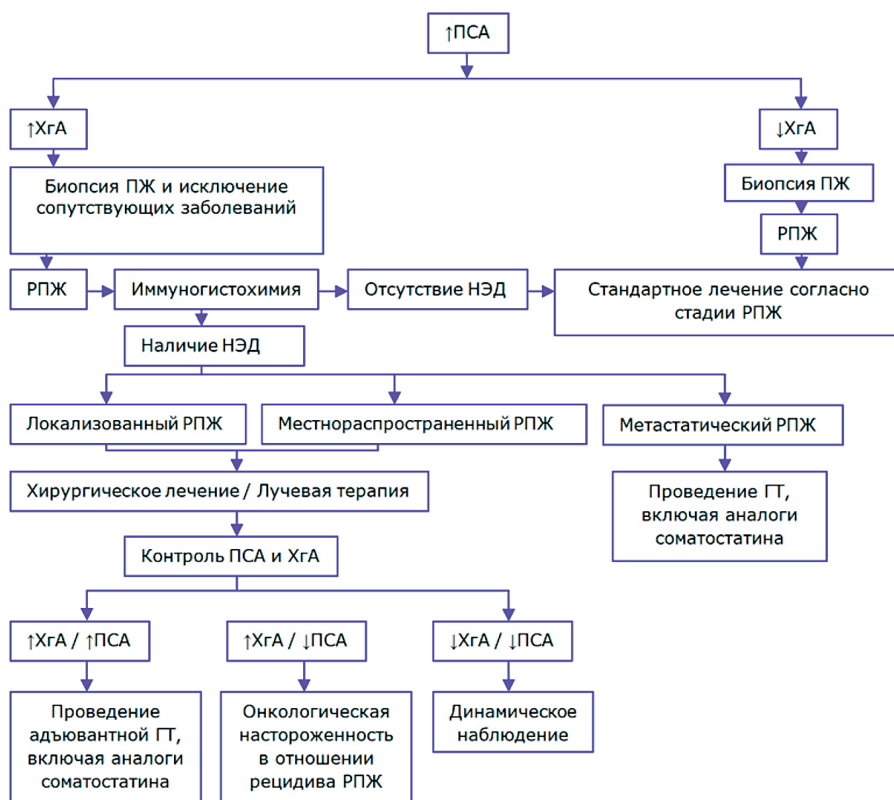


Рис. 9. Алгоритм тактики ведения больных РПЖ с учетом НЭД опухоли

Резюме:

Наиболее информативным иммунологическим анализом при диагностике нейроэндокринной дифференцировки (НЭД) опухоли является измерение уровня хромогранина А (ХгА). Ценность ХгА в диагностике рака предстательной железы (РПЖ) изучается на протяжении многих лет. По этому вопросу накоплены определенные знания, хотя и неоднозначные по некоторым аспектам. Несмотря на противоречия, большинство исследователей по-прежнему склоняются к выводу о том, что ХгА является ценным маркером для выявления НЭД у больных с уже диагностированным РПЖ. Выявление НЭД РПЖ у этой категории больных может свидетельствовать о более агрессивном течении заболевания. Данное утверждение подтверждено исследованиями.

В 2012 году мы начали эпидемиологическое исследование, целью которого стало определение средних значений показателя ХгА сыворотки крови при различных заболеваниях предстательной железы (ПЖ). В проведенном нами исследовании было включено 304 мужчин. Всем пациентам осуществляли забор крови натощак с дальнейшим определением уровня ХгА. При анализе результатов исследования выявлена общая тенденция увеличения средних значений ХгА сыворотки крови по мере нарастания стадии РПЖ, при максимальном значении у пациентов с кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ). Выявлена стойкая корреляция ($r = 0,32$; $p < 0,001$) между ХгА и уровнем ПСА среди всех изучаемых групп пациентов. Отмечена зависимость и между суммой баллов по шкале Глисона и уровнем ХгА при локализованном РПЖ (ЛРПЖ), местнораспространенном РПЖ (МРРПЖ) и КРРПЖ. Определяя соотношение между ХгА и стадией РПЖ (ЛРПЖ, МРРПЖ, КРРПЖ), мы также выявили корреляцию ($r = 0,31$, $p < 0,005$) среди этих групп пациентов. В результате исследования мы пришли к выводу, о целесообразности включения ХгА в диагностический алгоритм обследования и лечения больных РПЖ.

Ключевые слова: Хромогранин А, нейроэндокринная дифференцировка, рак предстательной железы.

Key words: Chromogranin A, neuroendocrine differentiation, prostate cancer.

ЛИТЕРАТУРА

- Pretl K. Zur frage der endocrine menschlichen versterherdruse. // Virchows Arch. 1944. Vol. 312. P. 392-404.
- Sciarra A, Innocenzi M, Ravaziol M, Minisola F, Alfaroni A, Cattarino S, Panebianco V, Buonocore V, Gentile V, Di Silverio F. Role of neuroendocrine cells in prostate cancer progression. // Urologia. 2011. Vol. 78, N 2. P. 126-131.
- Denis L, Griffiths K, Khoury S, Cockett ATK, McConnell J, Chatelain C, Murphy G, Yoshida O. Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Paris. 1997. P. 95-96.
- Battaglia S, Casali AM, Botticelli AR. Age-related distribution of endocrine cells in the human prostate: a quantitative study. // Virchows Arch. 1994. Vol. 424, N 2. P. 165-168.
- Abrahamsson PA. Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate. // Endocrin Relat Cancer 1999. Vol. 6. P. 503-519.
- Bonkhoff H, Stein U, Remberger K. Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate: simultaneous demonstration of cell-specific epithelial markers // Hum Pathol. 1994 Jan. Vol. 25, N 1. P. 42-46.
- Aumuller G, Leonhardt M, Janssen M, Konrad L, Bjartell A, Abrahamsson PA. Neurogenic origin of human prostate endocrine cells. // Urology 1999. Vol. 53, N 5. P. 1041-1048.
- Sciarra A, Innocenzi M, Ravaziol M, Minisola F, Alfaroni A, Cattarino S, Panebianco V, Buonocore V, Gentile V, Di Silverio F. Role of neuroendocrine cells in prostate cancer progression. // Urologia. 2011. Vol. 78 №2. P.126-131.
- Hansson J, Abrahamsson PA. Neuroendocrine pathogenesis in adenocarcinoma of the prostate. // Ann Oncol. 2001. Vol. 12, N 2. P. 145-152.
- Eriksson B, Arnberg H, Oberg K, Hellman U, Lundqvist G, Wernstedt C, Wilander E. Chromogranins-new sensitive markers for neuroendocrine tumors. // Acta Oncol. 1989. Vol. 28, N 3. P. 325-329.
- Abrahamsson P. A. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. // Prostate. 1999. Vol. 39. P. 135-148.
- Angelsen A, Syversen U, Haugen OA, Stridsberg M, Mjølnerød OK, Waldum HL. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the prostate: do neuroendocrine serum markers reflect immunohistochemical findings? // Prostate. 1997. Vol. 30, N 1. P. 1-6.
- Di Sant'Agnes P. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. Recent findings and new concepts. // Cancer 1995. Vol. 75. P. 1850-1959.
- Peracchi M, Conte D, Gebbia C, Penati C, Pizzinelli S, Arosio M, Corbetta S, Spada A. Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type 1. // Eur J Endocrinol. 2003. Vol. 148, N 1. P. 39-43.
- 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. 2011. Vol. 62, Suppl. 1. P. 25-28.
- Masieri L, Lanciotti M, Gontero P, Marchioro G, Mantella A, Zaramella S, Minervini A, Lapini A, Carini M, Serni S. The prognostic role of preoperative chromogranin A expression in prostate cancer after radical prostatectomy. // Arch Ital Urol Androl. 2012. Vol. 84, N 1. P. 17-21.
- De Nunzio C, Albinini S, Presicce F, Lombardo R, Cancrini F, Tubaro A. Serum levels of chromogranin A are not predictive of high-grade, poorly differentiated prostate cancer: Results from an Italian biopsy cohort. // Urologic Oncology. 2014. Vol. 32, N 2. P. 80-84.
- Mearini L, Zucchi A, Scarponi E, Nunzi E, Aglietti MC, Bini V, Porena M. Correlation between age and Chromogranin A determination in prostate diseases. // Cancer Biomark. 2011-2012. Vol. 10, N 3-4. P. 117-123.
- Khan MO, Ather MH. Chromogranin A-serum marker for prostate cancer. // J Pak Med Assoc. 2011. Vol. 61, N 1. P. 108-111.
- Matei DV, Renne G, Pimentel M, Sandri MT, Zorzino L, Botteri E, De Cicco C, Musi G, Brescia A, Mazzoleni F, Tringali V, Detti S, de Cobelli O. Neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer: a systematic diagnostic attempt. // Clin Genitourin Cancer. 2012. Vol. 10, N 3. P. 164-173.
- Bocan EV, Mederle O, Sârb S, Minciu R, Agapie D, Raica M. Correlation between histopathological form and the degree of neuroendocrine differentiations in prostate cancer. // Rom J Morphol Embryol. 2011. Vol. 52, N 4. P. 1215-1218.
- Appetecchia M, Meçule A, Pasimeni G, Iannucci CV, 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.
- Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, van der Kwast T, Wheeler TM, Srigley JR, Delahunt B, Egevad L. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. // Mod Pathol. 2011. Vol. 1. P. 6-15.
- Fixemer T, Remberger K, Bonkhoff H. Apoptosis resistance of neuroendocrine phenotypes in prostatic adenocarcinoma. Institute of Pathology, University of the Saarland, Homburg-Saar, Germany. // Prostate. 2002. Vol. 53, N 2. P. 118-123.
- Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., Ковченко Г.А. Роль хромогранина А в диагностике рака предстательной железы. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. N 3. P. 68-70.
- Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., Кешишев Н.Г., Ковченко Г.А., Прохоров С.А. Опыт применения аналогов соматостатина при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. N 3. P. 28-34.
- Kotz S, Campbell B. Read, N. Encyclopedia of statistical sciences. 16-volume set. 2nd Edition 2006. Vol.3. P. 1630-1631.

№1*

*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы¹

Будь уверен!

Эффективность и безопасность Октреотид-депо доказана клиническими исследованиями, подтверждена практикой

- 60%*** снижение уровня ПСА²
- 88%*** отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.²
- 80%*** уменьшение или отсутствие болевого синдрома²
- 85%*** объективный положительный ответ на лечение¹

Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

* – % количества пациентов.

1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов, С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: "Октреотид-депо в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы". Москва. 2009

2. И.Г. Русаков, А. А. Грицкевич «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т. 13 №3, 2012/ Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения». Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.

РУ №ЛС-001945-03811



ОКРЕОТИД-ДЕПО
ФОРМА
в/м 1 раз
в 28 дней

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ
115419 Москва, 2-ой Рошинский проезд, 8
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru

