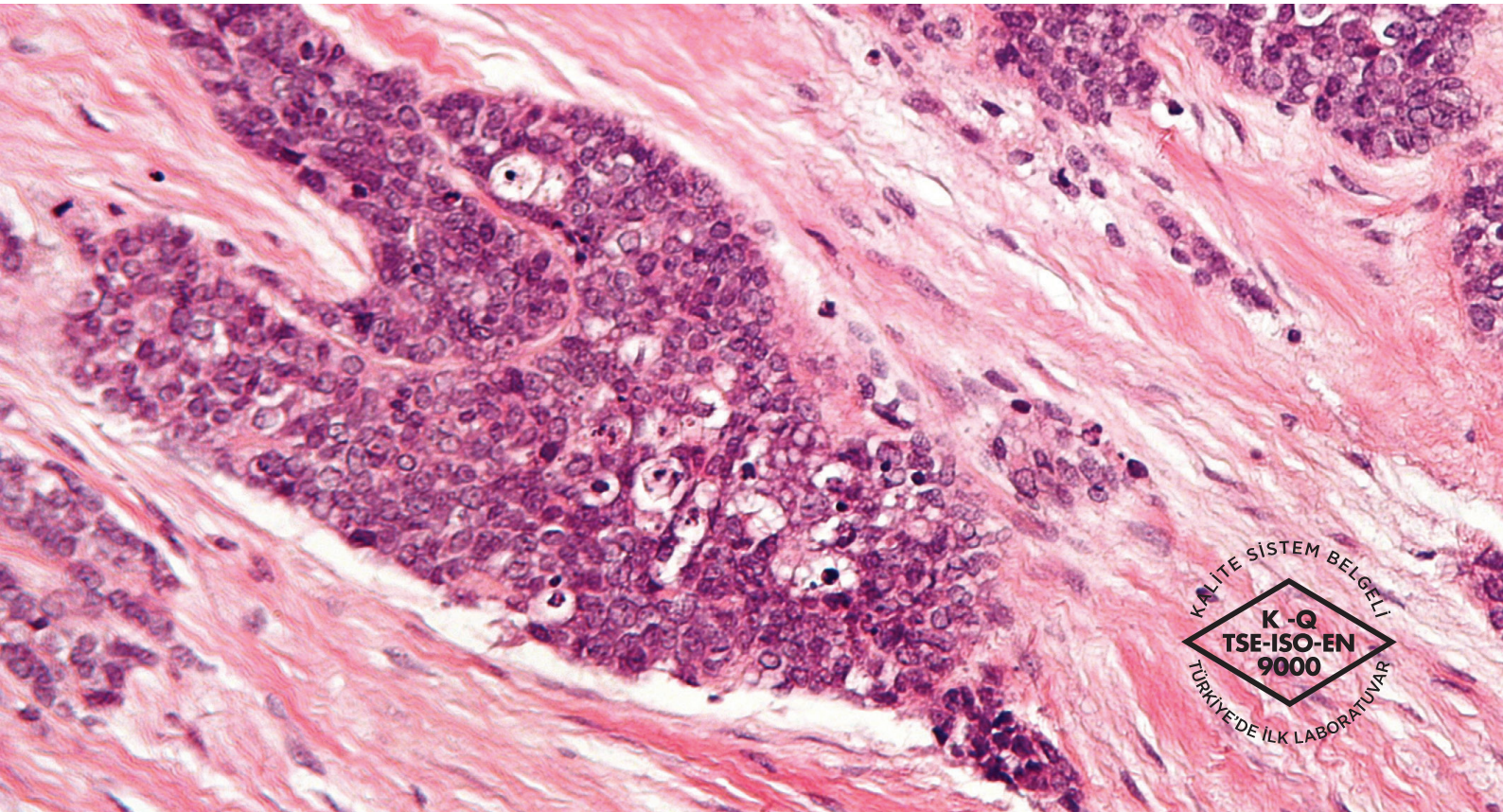


KROMOGRANİN A

Kromogranin A (CgA), Nöroendokrin tümörler için en spesifik ve güvenilir tümör belirteçidir. Plazma Kromogranin A (CgA) düzeyi feokromositoma , karsinoid tümörler, pankreatik adacık hücreli tümör, medüller tiroid kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri ve daha bir çok Nöroendokrin Tümör'de yükselmektedir.



KROMOGRANİN A

Nöroendokrin tümörler; vücudun çoğu organ ve dokusundan oluşan, heterojen kanserlerdir ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi agresif tümörleri, karsinoid tümörler gibi düşük büyüme hızlı tümörleri ya da orta agresiflikteki çeşitli kanserleri kapsarlar. Bir Nöroendokrin tümör (NET)'den şüphelenildiğinde, klasik klinik semptomlar oluşabilir. Fakat NET'lerin büyük çoğunluğu hiç spesifik semptom göstermez. Bu nedenle biyokimyasal tanı büyük önem taşır. Geçtiğimiz on yılda, dolaşan çeşitli peptidlerin radioimmünoenzimatik ölçümlerinin validasyonu ile NET'lerin klinik farkındalığı ve tanısı artmıştır. Bununla beraber NET'in nispeten düşük insidansı ve ölçülebilir çok sayıda hormonun varlığında, klinisyenler ölçülebilir değişkenlerin klinik değerini ve maliyet etkinliğini bilmeye gereksinim duymaktadır.

Bir glikoprotein olan Kromogranin A (CgA) insanda üzerinde en çok çalışılan granindir. CgA'nın nöroendokrin dokuda her yerde bulunması ve peptid hormonlarla birlikte salgılanması, onu nöroendokrin fenotipli tümörler için en spesifik belirteç yapar (1). Plazma CgA düzeyi feokromositoma, karsinoid tümörler, pankreatik adacık hücreli tümör, medüller tiroid kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri ve daha birçok NET'de yükselir ve CgA'nın serum düzeyinin ölçülmesi NET'li hastaların takibinde ileriye dönük çok büyük bir adımdır.

CgA; ilk kez 1965 yılında Banks ve Helle tarafından tanımlanmıştır, (2) 48 kDa moleküler ağırlığında, 439 amino asitden oluşmuş bir asidik proteindir ve çeşitli endokrin ve nöroendokrin sistemlerin normal veya neoplastik hücreleri tarafından ekspres edilir. CgA, adrenal medulladaki depo granüllerinden katekolaminlerle birlikte ya da hipokalsemiye yanıt olarak paratiroid bezinden parathormon ile birlikte salgılanır. CgA'nın moleküler KROMOGRANİN

A Kromogranin A (CgA), Nöroendokrin tümörler için en spesifik ve güvenilir tümör belirteçidir. Plazma Kromogranin A (CgA) düzeyi feokromositoma, karsinoid tümörler, pankreatik adacık hücreli tümör, medüller tiroid kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri ve daha birçok Nöroendokrin Tümör'de yükselmektedir. Yapısı incelendiğinde 2 kısımdan oluştuğu görülür. C terminal alan dimer-tetramer dengenin sağlanmasında önemlidir, N-terminal alan ise dimer formundadır ve hızlı ayrılımdan sorumludur. Pro-hormon olarak sentezlenen CgA, depolandığı granüllerde çeşitli proteazlar tarafından N-terminalinde bulunan peptidten başlayan bir sinyal ile spesifik ayrılmaya uğrar. Yapısındaki, özellikle C-terminal bölgesinde bulunan çift bazik amino asit alanları, spesifik proteazların potansiyel proteolitik alanlarını oluşturur. N-terminalinde bulunan 17 ve 38. iki sistein amino asit rezidüsü arasındaki disülfid köprüsü, CgA ile ilişkili çeşitli biyolojik aktivitelerde yol göstericidir. CgA'nın posttranslasyonel modifikasyonunda O-glikolizasyon, fosforilasyon ve sülfasyon önemli biyolojik olaylardır (3).

CgA ve türevlerinin önemli fizyolojik görevleri vardır. CgA'nın dokuya spesifik proteazlar ile ayrılması ile oluşan başlıca biyolojik aktif peptidler; Katestatin, Pankreastatin, Vasostatin 1 ve Vasostatin 2 dir.

Kromogranin A ve türevi Peptidlerin görevleri:

- 1- İnflamasyonda bakterisidal ve antifungal aktivite
- 2- Kardiyovasküler reaksiyonlarda inhibitör düzenleyici etki (vazodilatasyon, negatif inotropik etki)

3- Immünite ve enerji metabolizmasının düzenlenmesi

4- Kalsiyum düzeyinin dengelenmesi

5- Apoptozisin indüklenmesi

6- Hücre adezyonu CgA; tüm nöroendokrin hücrelerde yaygın bulunuşu nedeniyle, bu hücreler için genel bir belirteçtir ve CgA düzeyinin çeşitli hormon sekrete eden ya da etmeyen NET'lerde yükseldiği yapılan çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir ve NET'lerin tanısı ve evrelemesi tümör belirteci olarak serum CgA'nın ölçülebilmesi sayesinde önemli derecede gelişmiştir. Bu nedenle CgA'nın NET'lerin tanısı ve takibinde kullanımı bir çok dernek tarafından; European Neuroendocrine Tumor

Society (ENETS), UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society (UKINETS), North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) önerilmektedir (4,5,6,7,8).

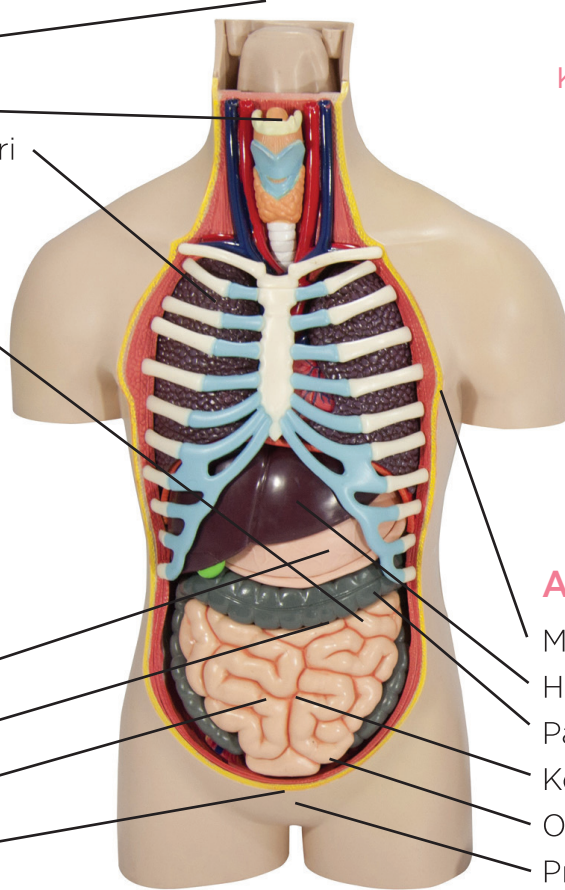
CgA'nın düzeyi hücre tipine ve hücrede bulunan sekretuar granüllerin sayısına bağlıdır ve ekzositozis ile fizyolojik olarak salınır ve gastro-entero-pancreatic nöroendokrin tümörlerde (GEP-NET), feokromositomada, karsinoid tümörlerde, tiroid medüller kanserde, paratiroid adenomda, nöroblastomda, küçük hücreli akciğer kanserinde, bronkopulmoner NET'lerde, MEN 1 sendromunda ve daha bir çok NET'de kanda tümör belirteci olarak saptanır. CgA'nın NET'lerde spesifitesi %68-100 arasındadır ve sensitivitesi gastrinomada (%100), feokromositomada (%80), karsinoid tümörde

NET

Hipofiz tümörleri
Modüler Tiroid Kanseri
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
Nöroblastoma

GEP-NET

Gastrik NET
Pankreatik NET
İnce Barsak NET
Kolo-Rektal NET



ŞEKİL 1
KROMOGRANİN A DÜZEYİNİ
YÜKSELTEN NEOPLASTİK
HASTALIKLARI (8)

ADENOKANSERLER

Meme Kanseri
Hepatosellüler karsinoma
Pankreatik Adenokarsinoma
Kolon Kanseri
Over Kanseri
Prostat Kanseri

KROMOGRANİN A

(%69) seviyelerindedir. CgA'nın düzeyi tümörün büyüklüğü ve metastazın varlığı ile de ilişkilidir. Metastazlı hastalarda CgA sensitivitesi %60-100 arasındadır ve 100-1000 kat yüksek CgA düzeyleri saptanır (9). ENETS 2012 yılında yayınladığı konsensüs kılavuzunda; her tür orijinli NET'le ilişkili serum belirteci olarak CgA'nın son derece önemli ve duyarlı bir tümör belirteci olduğunu belirtmekte ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve karaciğer metastazlı hastaların takibinde de kullanılmasını önermektedir (10).

Benzer şekilde NANETS; NET'lerin tanısı için yayınladığı Konsensüs Klavuzunda; gastrik karsinoid tümörlerin tanısında ve somatostatın analoglarıyla tedavinin takibinde CgA'nın ölçülmesini önermiş ve tedaviyle CgA düzeyinin azaldığını ve bunun tümör kitlesinin küçül-

düğünün ve tümör hücrelerinden salınımının ve hormonal sentezdeki değişikliğin göstergesi olduğunu vurgulamıştır. Yine aynı kılavuzda feokrositomada CgA'nın sensitivitesinin %95, spesifitesinin %96 olduğu belirtilmiştir (7).

Günümüzde CgA'nın ölçümünde bir çok ticari kit mevcuttur. Son zamanlarda tam otomasyon sistemde, TRACE (Time-Resolved Amplified Crtpate Emission) teknolojisini kullanan İmmunofl oresan ölçüm kiti de geliştirilmiştir. Bu metod kullanılarak yapılan 229 NET'li hastada; feokromositomada sensitivite %100, GEPNET'li grupta sensitivite %94 olarak bulunmuştur (11). Burada önemli nokta; değişik metodlar ve kitler arasında önemli farklılıklar olduğu için, takip ölçümlerinin aynı laboratuvarıda, ya da en azından aynı metod ve reaktif ölçülmesi gerektiğidir (10).

KROMOGRANİN A	Stridsberg et al. (n=45)	Ferrari et al. (n=93)	Zatelli et al. (n=202)
Sensitivite	67%	79%	78%
Spesifite	96%	64%	71%
CgA Cutoff (ng/mL)	<99	<70	<53

TABLO 1
NÖROENDOKRİN TÜMÖRLÜ HASTALARDA YAPILAN 3 FARKLI
ÇALIŞMADA KROMOGRNİN A'NIN SENSİTİVİTESİ VE SPESİFİTESİ (4)

CgA'nın açlık ve tokluk düzeylerinde istatistiksel olarak önemli fark yoktur. Aynı zamanda, sağlıklı bireylerde, CgA'nın serum konsantrasyonlarında gün içinde ya da günler arasında önemli fark bulunmamıştır. Bu durum, CgA'nın güvenilir bir tümör belirteci olarak kullanılabilmesi için önemlidir (12). CgA ölçümleri serumda yapılmalıdır. Kan alımından sonra hemen ölçüm yapılamayacaksa serum analize kadar -20 C° de saklanmalıdır.

CgA ölçümünde dikkat edilmesi gerekli diğer iki durum; ilaç kullanımı ve NET dışı CgA artışlarıdır. Başlıca iki grup ilaç kullanımı CgA düzeyinde belirgin yükselmeye neden olmaktadır. Bunlar proton pompa inhibitörleri ve histamin H_2 -reseptör blokürleridir. Bu nedenle bu grup ilaçların CgA ölçümünden yaklaşık iki haft a

önce kesilmesi önerilmektedir. Böbrek ve karaciğer gibi bazı organ disfonksiyonları da CgA düzeyinde önemli ölçüde yükselmeye neden olur. Böbrek yetmezliğinde, CgA sistematik olarak artar ve son dönem böbrek hastalarında en yüksek düzeylere ulaşır. CgA'da orta ya da hafif derecede artışa neden olan diğer patolojik durumlar; akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, sistemik romatoid artrit ve hipertroidizmdir (9).

Sonuç olarak Kromogranin A, tüm nöroendokrin tümörlerin tanısında ve tedavinin, hastalığın progresyonu ve regresyonunun izlenmesinde ve de rekürrenslerin saptanmasında güvenilir, en iyi serum tümör belirtecidir ve tüm nöroendokrin tümör derneklerince kullanımı önerilmektedir.



KAYNAKLAR

1. M. Stivanello, A. Berruti, M.Torta A.Termine, M.Tampellini, G. Gorzegno, A. Angeli &I. Dogliotti. Circulating Chromogranin A in the assessment of patient with neuroendocrine tumours. A single institution experience. Annals of Oncology 12(Supp.2) : S73-S77,2001
2. Ines Totzauer . Werner Amselgruber . Fred Sinowatz, Manfr ed Gratzl. Early expression of chromogranin A and tyrosine hydroxylase during prenatal development of the bovine adrenal gland. Anat Embryo1 (1995) 191 : 139-143
3. Tota B, Quintieri AM, Di Felice V, Cerra MC. New biological aspects of Chromogranin A derived peptides: Focus on vasostatin. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2007;147:11-8.
4. Svenja Nölting, Axel Kuttner, Michael Lauseker , Michael Vogaser et al. Chromogranin A as Serum Marker for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors :A single Center Experience and Literatüre Review Cancers 2012, 4(1), 141-155
5. Ahmed, A; Turner, G; King, B; Jones, L; et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver Metastases: Results of the UKINETS study. Endocr. Relat. Cancer 2009 ,16, 885-894
6. O'Toole, D.; Grossman, A.; Gross, D.; Delle Fave, G.; Barkmanova, J.; O'Connor,J.; Pape, U.F.; Plockinger, U. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Biochemical markers. Neuroendocrinology 2009, 90, 194-202.
7. Vinik, A.I.; Woltering, E.A.; Warner, R.R.; Caplin, M.; O'Doriso, T.M.; Wiseman, G.A.; Coppola, D.; Go, V.L. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. Pancreas 2010, 39, 713-734.
8. Lawrence, B.; Gustafsson, B.I.; Kidd,M.; Pavel.M.; Svejda,B.; Modlin, I.M. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2011,40,111-134
9. Glinicki P1, 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. 2010 Jul-Aug;61(4):384-387.
10. ENETS Consensus Guidelines. Neuroendocrinology 2012;95:74-176
11. Theodora Popovici, Baptiste Moreira, Marie-Helene-Schlageter, Phuong-Nhi Bories. Automated two-site immunofluorescent assay for the measurement of serum chromogranin A. Clinical Biochemistry 47(2014) 87-91
12. Lise Pedersen, Mads Nybo Preanalytical factors of importance for Chromogranin A. Clinica Chimica Acta. 436(2014) 41-44

Gürsel Mahallesi Kağıthane Caddesi 14/3 34400 Kağıthane - İstanbul
T. 0212 320 64 00 D. 0212 320 64 17