Медико-диагностична лаборатория ЦибаЛаб ЕООД
София 1330, бул."Акад. И. Е. Гешов" 2Е (Бизнес Център Сердика), тел. 0700 112 42,
www.cibalab.com, e-mail: office@cibalab.com

ЛАБОРАТОРИЯ CibaLab

Туморен маркер Прогастрин освобождаващ пептид (Pro-GRP)

д-р Н.Козарова МДЛ "ЦИБАЛАБ" ЕООД

1. Същност

Производството и освобождаването на гастрин и гастрин-освобождаващ пептид(GRP) в циркулацията е свързано с APUD системата. Тя се състои от клетки разпръснати поединично или на малки групи в лигавицата на стомаха, червата и панкреаса. Тези клетки могат да продуцират хормони, които действат върху различни таргетни клетки – жлезни, съдови, гладкомускулни, неврони и други, локализирани предимно в храносмилателната система.

GRP се експресира в гастроинтестиналния тракт, клетките на нервната система, нервоендокринните белодробни клетки на фетуса, белодробните фибробласти и невроендокринните клетки на възрастните. GRP се доказва и в туморни клетки с различен органен произход: в 74% от случаите с дребноклетъчен карцином на белия дроб (SCLC), 62% от случаите с рак на дебелото черво, 60% с простатен рак, 59% с панкреасен аденокарцином, 42% с белодробен карциноид и 39% с рак на гърдата. Като повечето пептидни хормони GRP се синтезира като биологично неактивен прохормон pre-Pro-GRP, който с участието на няколко ензима се превръща в два крайни продукта: биологичноактивния GRP(1-27) и фрагмента ProGRP(31-98), в еквимоларни количества. Поради краткия плазмен полуживот на GRP (2 минути) за диагностични цели се използва определянето на фрагмента Pro-GRP.

2. Аналитичен принцип: електрохемилуминисцентен (ECLIA).

3. Информативна стойност и клинично значение

Белодробният карцином е един от най-често срещаните малигнени тумори в света и показва тендиция за увеличаване броя на новооткритите и смъртни случаи. Причините за появата му са: тютюнопушене и генетичните фактори, свързани с полиморфизма на гените, отговарящи за метаболизма на карциногените в цигарения дим. Два са типовете белодробен карцином:

недребноклетъчен карцином (NSCLC) с хистологични подтипове: аденокарцином (40%), плоскоклетъчен карцином (30%) и едроклетъчен карцином (10%);	**дребноклетъчен карцином (SCLC;** 13–20%), с голяма агресивност и тенденция за метастазиране.

Произходът на клетките при SCLC е невроендокринен (APUD система). Характерно за тях е захващането на биогенни амини и декарбоксилирането им, което усилва синтеза на ADH (антидиуретичен хормон) и ACTH (адренокортикотропен хормон). Увеличава се експресията на невропептиди като калцитонин, хромогранин A (CgA), синаптофизин, неврон-специфична енолаза (NSE), гастрин-освобождаващ пептид (GRP) и инсулинов растежен фактор 1 (IGF1). ProGRP е специфичен маркер на избор при SCLC.

Според Takada et al. диагностичната чувствителност на Pro GRP при пациенти с SCLC, сравнена с тази на NSE е по-голяма: 62.4% срещу 33.3%, а според Niho et al. 86% срещу 53%. Важно предимство на ProGRP е, че за разлика от NSE не се влияе от хемолиза.
Комбинацията от биомаркери подпомага правилното класифициране на белодробния карцином:

Хистологичен тип	**Критерии**	**Правилна класификация**
NSCLC	**SCC≥2 ng/mL** и ProGRP<100 pg/mL	97.9 %
	SCC<2 ng/mL, ProGRP<100 pg/mL и **CYFRA 21-1>3.3 ng/mL**	92.8 %
	SCC<2 ng/mL, ProGRP<100 pg/mL и **CEA>5 ng/mL**	95.3 %
SCLC	SCC<2 ng/mL, **ProGRP≥100 pg/mL** и **NSE≥35 ng/mL**	91.4 %
	SCC<2 ng/mL и **ProGRP>150 pg/mL**	90.5 %
AD	SCC<2 ng/mL, ProGRP<100 pg/mL и **CEA>5 ng/mL**	85.8 %
SQC	**SCC≥2 ng/mL**, ProGRP<100 pg/mL, CA 125<100 U/mL и **CYFRA 21-1≥3.3 ng/mL**	79.5 %
NSCLC, non-small-cell lung cancer; **SCLC**, small-cell lung cancer; **AD**, adenocarcinoma; **SQC**, squamous carcinoma;		

- Нивата на ProGRP показват корелация със стадия на дребноклетъчния карцином.

- ProGRP е надежден маркер за мониториране на терапията при SCLC и ранно откриване на рецидив.
- Рискът от метастазиране при пациенти с нива на ProGRP >46 pg/mL е 12.5 пъти по-висок от този при пациенти с нормални стойности.
- Пациенти в ремисия, но с увеличени нива на Pro-GRP след 4 цикъла на химиотерапия , трябва да се подложат на още 2 цикъла за нормализиране на стойностите и елиминиране на остатъчните туморни клетки.
- 50% намаление в нивата ProGRP след лечение е прогностичен фактор за 2-год. преживяемост.
- Увеличени нива на ProGRP преди профилактично краниално лъчелечение (PCI), след химиотерапия са съмнителни за наличие на остатъчен тумор.
- Nisman et al. смятат, че оптималната **cut off** стойност за ProGRP, която диференцира SCLC и NSCLC, както и преживяемостта след лечение, е **140 pg/mL**. **Cut off** за ProGRP, която разграничава доброкачествените заболявания от злокачествените е **80 pg/ml.**

Повишени нива на Pro-GRP могат да се наблюдават при:

- Деца до 2 години, поради стимулирането на клетъчния растеж от GRP;
- Тютюнопушене;
- Затлъстяване;
- Напреднала възраст (предимно при жени);
- Нарушение в бъбречната функция - може да доведе до значимо увеличение на маркера и затова се препоръчва изследване на креатинин заедно с Pro-GRP;
- Други белодробни заболявания: пневмонии, туберкулоза, ХОББ, астма, автоимунни белодробни болести;
- Пациенти с гастроинтестинални заболявания, остър хепатит;
- Пациенти с други небелодробни тумори: рак на гърда, гинекологични тумори, левкемии, невроендокринни тумори, карциноиди, медуларен тиреоиден карцином, бъбречни, чернодробни, панкреасни, гастроинтестинални, мезотелиоми, рак на простата;

3. Референтни граници: < 66.3 pg/ml

4. Материал за изследване: серум (желателно е на гладно).

Литература:

1. Wojci E et al. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) as a biomarker in small-cell lung cancer diagnosis, monitoring and evaluation of treatment response. Lung Cancer (Auckl) 2017; 8: 231–240.
2. Oremek GM,Sapoutzis N et al. Pro-gastrin-releasing peptide (Pro-GRP), a tumor marker for small cell lung cancer. Anticancer Res. 2003 Mar-Apr;23(2A):895-8.
3. Nisman B. et al. The Diagnostic and Prognostic Value of ProGRP in Lung Cancer. Anticancer Res.2009 9(11):4827-32.
4.Cavalieri S et al. Clinical implications for pro-GRP in small cell lung cancer. PubMed 2017.

07.04.2020г. С пожелания за ползотворна съвместна дейност: (Д-р Д. Петкова – медицински управител)