



## VALEUR DIAGNOSTIQUE DU TAUX PLASMATIQUE DE CHROMOGRANINE DANS LES TUMEURS NEUROENDOCRINES

DJROLO F<sup>1,2</sup>, GERVAISE N<sup>2</sup>, GUILLOTEAU D<sup>3</sup>, LECOMTE P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unité d'endocrinologie et maladies métaboliques, Faculté des Sciences de la santé Cotonou.

<sup>2</sup>Service d'endocrinologie, Faculté de Médecine de Tours.

<sup>3</sup>Service de médecine nucléaire, Faculté de Médecine de Tours

**Correspondance:** Djrolo François, Unité d'Endocrinologie et Maladies métaboliques, Faculté des Sciences de la Santé, 01 BP 188 COTONOU – BENIN.

### RESUME

La chromogranine est connue comme un marqueur des tumeurs neuroendocrines couramment identifié par immunohistochimie mais la détermination de son taux plasmatique comme outil diagnostique n'est pas habituel. Certains travaux récents suggèrent la mesure du taux circulant de chromogranine comme un marqueur sensible dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines.

**Objectif :** Etudier la sensibilité de la mesure du taux plasmatique de chromogranine dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines.

**Méthode :** Le taux plasmatique de chromogranine a été déterminé par dosage radioimmunologique chez des patients présentant un carcinome neuroendocrine ou une tumeur carcinoïde (n=45), un cancer médullaire de la thyroïde (n=12) ou un phéochromocytome (n=5). La valeur seuil du taux plasmatique pour le diagnostic était de 100ng/ml.

**Résultats :** Dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines, la sensibilité du taux plasmatique de chromogranine était respectivement de 77,7% (35/45), 58,3% (7/12) et 100% (5/5) dans les trois groupes de patients. Dans les carcinomes neuroendocrines et les tumeurs carcinoïdes, le taux moyen de chromogranine était plus élevé dans les tumeurs avec métastase que dans les tumeurs sans métastase, ce qui conduit à une meilleure sensibilité chez les premiers (87% versus 68%). Avec une sensibilité de 58,3%, la détermination du taux plasmatique de chromogranine est moins rentable dans le dépistage du cancer médullaire de la thyroïde.

**Conclusion :** Cette étude confirme la mesure du taux plasmatique de chromogranine comme un marqueur sensible dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines, particulièrement dans les tumeurs carcinoïdes, les carcinomes neuroendocrines et les phéochromocytomes. Un taux très élevé de chromogranine peut être suggestif d'une tumeur métastatique.

**Mots clé :** Chromogranine – Tumeur neuroendocrine - Diagnostique.

### SUMMARY

#### DIAGNOSTIC VALUE OF CIRCULATING LEVEL OF CHROMOGRANIN IN NEUROENDOCRINE TUMORS

**Background:** Chromogranin is known as a neuroendocrine tumours marker currently used in immunochemistry but measurement of plasma level of chromogranin as diagnostic tool is not common. Some recent studies suggested circulating level of chromogranin as a sensitive marker in the diagnosis of neuroendocrine tumors.

**Objective:** To assess the diagnostic value of plasma level of chromogranin in neuroendocrine tumors.

**Method:** Plasma level of chromogranin was measured by radioimmunoassay in patients with neuroendocrine carcinoma or carcinoid tumor (n=45), medullar carcinoma of the thyroid (n=12) and pheochromocytoma (n=5). The cutoff level for the diagnosis was 100ng/ml.

**Results:** Sensitivity of plasma level of chromogranin was respectively 77,7% (35 /45), 58,3% (7/12) and 100% (5/5) in the three groups of patients. In neuroendocrine carcinomas and carcinoid tumors, mean plasma level of chromogranin was higher in metastatic tumors than in non metastatic one resulting in better sensitivity in the former, (87% versus 68%). With a sensitivity of 58,3%, the use of plasma level of chromogranin is less effective in the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid.

**Conclusion:** This study confirms plasma level of chromogranin as a sensitive marker in the diagnosis of neuroendocrine tumors, particularly for carcinoid tumors, neuroendocrine carcinomas and pheochromocytoma. A very high level can be suggestive of metastatic tumor.

**Key words:** Chromogranin – Neuroendocrine tumors - Diagnosis.

### INTRODUCTION

La chromogranine est une glycoprotéine acide hydrosoluble identifiée dans les cellules neuroendocrine (17,10). Connue depuis fort longtemps comme un marqueur spécifique des tumeurs neuroendocrines, son utilisation comme test diagnostique était pendant longtemps limitée à la détection par immunohisto-

chimie de la protéine dans les tissus néoplasiques (16). Depuis qu'il est démontré que la chromogranine est co-stoquée et co-sécrétée avec les amines et les hormones peptidiques (17, 1, 8), la détermination du taux plasmatique de cette protéine est suggérée comme un bon marqueur pour le diagnostic des tumeurs neuroendocrines bien que certaines d'entre elles

avaient depuis bien longtemps des marqueurs spécifiques (2). Ainsi fut développée la détermination par radioimmunoassay du taux plasmatique de chromogranine (13) et plus récemment son identification par PCR (9). L'objectif de la présente étude est d'évaluer la sensibilité du dosage radioimmunologique du taux plasmatique de chromogranine dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines.

#### **MATERIEL ET METHODE**

Le matériel d'étude est constitué de prélèvements sanguins provenant de patients présentant un carcinome neuroendocrine ou une tumeur carcinoïde, un cancer médullaire de la thyroïde ou un phéochromocytome. Le diagnostic de ces différentes tumeurs a été retenu sur la base de manifestations cliniques évocatrices et confirmé par des explorations endocriniennes spécifiques. Seuls les patients dont le diagnostic a été histologiquement confirmé ont été inclus dans l'étude.

La détermination du taux plasmatique de chromogranine a été réalisée par dosage radioimmunologique. Pour le diagnostic des tumeurs neuroendocrines, la sensibilité a été calculée en prenant comme valeur seuil, le taux de 100ng/ml.

#### **RESULTATS**

Sur 45 cas de carcinome neuroendocrine et de tumeur carcinoïde inclus dans l'étude, le taux plasmatique de chromogranine était élevé dans 35 cas, donnant au regard de la valeur limite retenue une sensibilité de 77,7%. Sur ces 45 cas, 23 présentaient une métastase et 22 n'avaient pas de métastase.

Sur les 23 patients avec métastase, 20 présentaient un taux plasmatique élevé de chromogranine et sur les 22 patients sans métastase, 15 présentaient un taux élevé de chromogranine donnant respectivement une sensibilité de 87% et 68%. On note également que le taux plasmatique moyen de chromogranine est nettement plus élevé dans les tumeurs avec métastase que dans les tumeurs sans métastase (2639ng/ml versus 323ng/ml).

Chez tous les 5 patients présentant un phéochromocytome, le taux plasmatique de chromogranine était élevé avec un taux moyen de 227ng/ml.

Des 12 cas de cancer médullaire de la thyroïde, 7 présentaient un taux élevé de chromogranine donnant une sensibilité de 58,3% et le taux plasmatique moyen était de 274ng/ml.

#### **COMMENTAIRES**

L'origine neuroendocrine de la chromogranine a été démontrée et la mesure de son taux plasmatique a été évoquée comme un bon marqueur dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines (10, 11). Dans la présente étude, le taux plasmatique de chromogranine a été mesuré dans la tumeur carcinoïde et le carcinome neuroendocrine, le phéochromocytome et le cancer médullaire de la thyroïde. Nos résultats confirment les données antérieures.

En effet, comme outil diagnostique dans les carcinomes neuroendocrines et les tumeurs carcinoïdes nous retrouvons une sensibilité comparable aux 77% rapportée par Gouze et al (5). Une sensibilité plus élevée (100%) a cependant été rapportée par Stridsberg et al (13). Notre étude montre en outre qu'un taux plasmatique très élevé de chromogranine peut être le reflet de l'existence de métastases, ce qui suggère qu'il existe une bonne corrélation entre la masse tumorale et le taux plasmatique de chromogranine comme cela a été rapporté dans d'autres tumeurs neuroendocrines (8, 5).

Les 5 cas de phéochromocytome investigués dans notre étude présentent un taux plasmatique élevé de chromogranine. Cette courte série n'autorise pas une conclusion formelle. Ce résultat est cependant concordant avec les données d'autres auteurs qui ont rapporté que le taux circulant de chromogranine représente un test sensible pour le diagnostic du phéochromocytome (5, 14, 8). Selon certains d'entre eux (8,5), la performance de la détermination du taux plasmatique de chromogranine dans le diagnostic du phéochromocytome est comparable à celle des tests classiques de diagnostic tels que la mesure des catécholamines et des méthanéphrines urinaires. Ce résultat n'est guère surprenant puisque la médullosurrénale a été reconnue comme la source majeure de chromogranine au niveau des tissus neuroendocrines normaux (15) et une bonne corrélation a été établie entre le taux plasmatique de chromogranine et les marqueurs classiques (4, 5).

Selon les travaux de certains auteurs (5), le taux plasmatique de chromogranine apparaît également comme un marqueur du caractère radical de l'ablation dans les suites opératoires du phéochromocytome. La valeur pronostique du taux circulant de chromogranine a d'ailleurs été soulignée dans d'autres tumeurs (6).

La mesure du taux plasmatique de chromogranine a été reconnue comme un marqueur diagnostique du cancer médullaire de

la thyroïde (2). Mais comme il a été rapporté dans la littérature (5), nous avons retrouvé que la détermination du taux circulant de chromogranine n'est pas très rentable dans le diagnostic du cancer médullaire de la thyroïde. En effet, la sensibilité n'était que de 58,3%, mais supérieure aux 33% rapporté par Gouze et al. Il a été également rapporté que la chromogranine est un marqueur biochimique sensible des tumeurs endocrines du pancréas dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (11, 6).

La présence de cellules neuroendocrines a été mise en évidence dans la prostate. Au cours du traitement du cancer de la prostate, la progression tumorale s'accompagne d'un taux plasmatique élevé de chromogranine. Le do-

sage du taux circulant de chromogranine a ainsi été suggéré comme un marqueur pronostique dans la progression tardive du cancer de la prostate (3).

**En conclusion**, le dosage du taux circulant de chromogranine est confirmé comme un outil rentable dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines, particulièrement dans le phéochromocytome, les tumeurs carcinoïdes et les carcinomes neuroendocrines. Les concentrations les plus élevées ayant été observées dans les tumeurs métastatiques, un taux circulant très élevé de chromogranine peut être considéré comme prédictif de tumeurs métastatiques et par conséquent avoir une valeur pronostique comme l'ont rapporté d'autres auteurs.

#### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Canale MP, Bavo EL. Diagnostic specificity of serum chromogranin-A for pheochromocytoma in patients with renal dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1139-1144.
2. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio S, Vinik AI, Lloyd RV and Pacak K. The north American neuroendocrine tumor society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2010; 39: 775-783.
3. Cussenot O, Villette JM, Valeri A, Cariou G, Desgrandchamps F, Cortesse A et al. Plasma neuroendocrine markers in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *J Urol* 1996; 155: 1340-1343.
4. Dimsdale JE, O'Connor DT, Ziegler M, Mills P. Chromogranin A correlates with norepinephrine rate. *Life Sciences* 1992; 51: 519-525.
5. Gouze V, d'Herbomez M, Hoglo D, Marchandise X, Proye Ch, Decoulx M et al. Chromogranine A : Marqueur sérique des tumeurs neuroendocrines. *Mises au point cliniques d'endocrinologie, nutrition et métabolisme*, Paris 2000 : 5-20.
6. Granberg D, Stridsberg M, Seensalu R, Eriksson B, Lundqvist G, Oberg K et al. Plasma chromogranin in patients with Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2712-2717.
7. Gregorc V, Spreafico A, Floriani I, Colombo B, Ludovini V, Pistoloia L et al. Prognostic value of circulating chromogranin A and soluble tumor necrosis factor receptors in advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2007; 110: 845-853.
8. Hsiao RJ, Neumann HPH, Parmer RJ, Baraosa JA, O'Connor DT. Chromogranin in familial pheochromocytoma: Diagnostic screening value, prediction of tumor mass and post-resection kinetics indicating two-compartment distribution. *Am J Med* 1990; 88: 607-613.
9. Kidd M, Modlin IM, Mane SM, Camp RL and Shapiro MD. Q RT-PCR detection of chromogranin A: A new standard in the identification of neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg* 2006; 243: 273-280.
10. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV and Kidd M. Chromogranin A – Biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2427-2443.
11. Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CHH, Lindemans J De Herder WW et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: Comparison with neuron-specific enolase and the a-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2622-2628.
12. Öberg K, Skogseid B. The ultimate biochemical diagnosis of endocrine pancreatic tumors in MEN-1. *J Int Med* 1998; 243: 471-476
13. Stridsberg M, Öberg K, Li Q, Engström U, Lundqvist G. Measurement of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumors and endocrine pancreatic tumors. *J Endocrinol* 1995; 144: 49-59.
14. Stridsberg M, Husebye ES. Chromogranin A and chromogranin B are sensitive circulating markers for pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 87-73.
15. Takiyuddin MA, Cervenka JH, Pandian MR, Stuenkel CA, Neumann HPH, O'Connor DT. Neuroendocrine sources of chromogranin-A in normal man: Clues from selective stimulation of endocrine glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 360-369.
16. Weinstein MH, Partin AW, Veltri RW, Epstein JI. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Enhanced prediction of progression after radical prostatectomy. *Hum Pathol* 1996; 27: 683-687.
17. Wu HJ, Rozansky DJ, Parmer RJ, Gill BM, O'Connor DT. Structure and function of the chromogranin-A genes: Clues to evolution and tissue-specific expression. *J Biol Chem* 1991; 266: 13130-13134.