



REVISIÓN

Cromogranina A y tumores neuroendocrinos

José Ángel Díaz Pérez* y María Currás Freixes

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 12 de julio de 2012; aceptado el 23 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 25 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Cromogranina A;
Tumores
neuroendocrinos
gastroentero-
pancreáticos;
Gastrinoma

KEYWORDS

Chromogranin A;
Gastroenteropancreatic
neuroendocrine
tumors;
Gastrinoma

Resumen La cromogranina A (CgA) es la granina más abundante en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP). Como marcador tumoral es moderadamente sensible y poco específico. A pesar de las limitaciones de los métodos de medida que requieren una interpretación cuidadosa, especialmente en el caso de los gastrinomas, pacientes tratados con análogos de somatostatina y tumores pobremente diferenciados, es el mejor marcador tumoral en los TNE-GEP y puede ser útil en otros tumores con diferenciación neuroendocrina. La CgA puede ser usada como marcador en sangre o en muestra tisular mediante inmunohistoquímica. Las concentraciones se relacionan con la carga y la extensión tumoral y puede ser usada en el diagnóstico y seguimiento de los TNE-GEP, especialmente en los derivados del intestino delgado y neuroendocrinos del páncreas. Además es útil como marcador pronóstico en la detección de recidivas y en la monitorización de la respuesta a los distintos tratamientos.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Chromogranin A and neuroendocrine tumors

Abstract Chromogranin A (CgA) is the most abundant granin in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). As a tumor marker is moderately sensitive and nonspecific. Despite the limitations of testing methods, which require careful interpretation, especially in the case of gastrinomas, patients treated with somatostatin analogues, and poorly differentiated tumors, it is the best tumor marker in GEP-NETs and may be of value in other tumors with neuroendocrine differentiation. CgA may be used as a marker in blood or tissue samples through immunohistochemical techniques. CgA levels correlate with tumor burden and extension and may be used for diagnosis and monitoring of GEP-NETs, especially midgut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. It is also useful as a prognostic marker for detection of recurrence and monitoring of response to different treatments.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La familia de las graninas

La familia de las cromograninas/secretograninas está constituida por un grupo de proteínas derivadas de distintos genes pero que comparten un conjunto de características:

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseangeldiaz@mixmap.com (J.Á. Díaz Pérez).

1. **Filogenéticas.** Homología considerable de la secuencia génica interespecie.
2. **Funcionales.** Se almacenan con las moléculas contenidas en los gránulos de secreción densos y se cosecretan mediante exocitosis por la vía regulada. A diferencia de la vía de secreción constitutiva, que se encuentra en todos los tipos celulares y se caracteriza porque las proteínas que acaban de ser sintetizadas son transportadas por la célula mediante vesículas secretoras para su liberación inmediata sin necesidad de estímulo, la vía regulada se caracteriza por encontrarse en células más especializadas (neuronales, endocrinas, neuroendocrinas y neutrófilos polimorfonucleares¹) y por los gránulos secretores de núcleo denso, que es el nombre que reciben las vesículas secretoras en esta vía. Estos gránulos se caracterizan por presentar:
 - a) un proceso de maduración mediante la condensación y agregación del material proteico y la aplicación de una cubierta específica en presencia de un ambiente ácido y rico en calcio;
 - b) una carga condensada de aminos biógenas, péptidos hormonales, nucleótidos, neurotransmisores, factores de crecimiento y calcio (dependiendo del tipo celular);
 - c) tinción intensa con plata;
 - d) aspecto electrón denso en el microscopio electrónico, y
 - e) la capacidad de permanecer en la célula durante largos periodos de tiempo siendo liberados solo en respuesta a un estímulo específico para cada tipo celular, tanto en las células normales como en las tumorales.
3. **Estructurales.** Son glucoproteínas hidrosolubles, termoestables, ácidas (por la presencia de abundantes residuos de aminoácidos ácidos, ácido glutámico y aspártico), que presentan una secuencia de 8-10 pares de aminoácidos básicos bastante conservada interespecie que representan potenciales lugares de excisión mediante proteasas y que se unen al calcio con baja afinidad pero alta capacidad²⁻⁴. El procesamiento de la proteína inicial en péptidos más pequeños tiene lugar en el medio intragranular mediante las *proprotein convertasa PC1/3*, *PC2*, la catepsina^{5,6} y, en menor grado, en el medio extracelular por enzimas como la plasmina⁷. Este procesamiento es distinto según el tipo celular y se mantiene a pesar de la transformación tumoral de la célula^{8,9}.

El primer elemento aislado de esta familia fue la cromogranina A en 1965 en células cromafines de la médula adrenal bovina¹⁰. Posteriormente se describió la cromogranina B en feocromocitoma de rata¹¹ y la secretogranina II en la adenohipófisis bovina¹².

Los miembros principales de esta familia son la cromogranina A (CgA, algunas veces llamada *parathyroid secretory protein*), la cromogranina B (CgB, algunas veces llamada secretogranina I) y la secretogranina II (algunas veces llamada cromogranina C [CgC])¹²⁻¹⁸. Otros miembros de la familia son la secretogranina III (o 1B1075), IV (o HSL-19), V (o proteína neuroendocrina 7B2), VI (o NESP55) y VII (o VGF)¹⁹.

Distribución tisular

La familia de las graninas se expresa ampliamente en células:

- Neuronales del sistema nervioso periférico y central (cerebelo, córtex cerebral, *septum*, hipotálamo, hipocampo, amígdala y es posible que en las células astrogiales).
- Endocrinas (de médula adrenal, adenohipófisis, páncreas, sistema difuso del tracto gastrointestinal, paratiroides, las células C o parafoliculares de la glándula tiroides y las bronquiopulmonares).
- De diferenciación neuroendocrina (próstata, bazo, timo, corazón, mama, placenta).
- En los focos de inflamación en los neutrófilos.

Pero los distintos miembros de la familia de las graninas presentan diferente distribución. Por ejemplo, mientras la CgA se localiza de forma predominante en la médula adrenal, el tracto gastrointestinal y la adenohipófisis, la secretogranina II predomina en las células gonadotropas y alfa pancreáticas²⁰⁻²².

Clásicamente se describe la presencia de la CgA en las células neuroendocrinas como ubicua, pero según el tipo tisular su concentración varía. Las células cromafines simpaticoadrenales representan el lugar de mayor producción y almacenamiento seguidas en orden descendente por la adenohipófisis, el páncreas, el estómago, el intestino delgado (yeyuno e ileon), el córtex cerebral frontal, las paratiroides y el tiroides²².

Funciones de la cromogranina y de sus péptidos derivados (tabla 1)

Generalmente al hablar de CgA se habla de la proproteína CgA de 439 aminoácidos y 48 kDa de peso molecular, derivada de la pre-CgA (una preproteína de 457 aminoácidos) y cuyo gen se localiza en el locus 14q32.12. Como se ha comentado previamente, la CgA actúa como prohormona y tras ser sometida a modificaciones postraduccionales como la glucosilación, fosforilación o sulfatación y/o el procesamiento proteolítico tisular específico da lugar a péptidos biológicamente activos que controlan múltiples funciones fisiológicas. La mayoría de las funciones son de regulación inhibitoria directa o indirecta vía autocrina, paracrina o endocrina (tabla 1).

Aunque la función de la CgA no se conoce por completo, cada vez se sabe más sobre la función de sus péptidos derivados²³⁻³⁰ y parece que muchas de las funciones atribuidas inicialmente a la CgA, sobre todo las extracelulares, son en realidad mediadas por estos péptidos (tabla 2).

Funciones intracelulares

- a) Actividad granulogénica: participación en la síntesis y maduración de los gránulos secretores, en especial en la agregación de los productos secretores en la red trans-Golgi y evitando su ruptura controlando su presión osmótica^{31,32}. La CgA es el único miembro de la familia

Tabla 1 Acciones de la cromogranina A y sus péptidos derivados**Intracelulares***Actividad granulogénica**Almacenamiento**Unión y regulación del flujo del calcio**Prohormona***Extracelulares***Inhibición de la secreción de**Catecolaminas**Amilasa pancreática**Proopiomelanocortina**Parathormona**Secreción ácida por las células gástricas**Inhibición de la vasoconstricción arterial**Efecto inotrópico negativo**Regulación gastrointestinal: inhibición de la peristalsis colónica**Regulación del metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas**Actividad antimicrobiana**Actividad antiinflamatoria**Reparación tisular: regulación de la adhesión celular**Regulación de la nocicepción**Activación de la microglía en el sistema nervioso central**Degeneración apoptótica de las neuronas corticales*

de las graninas que interviene en esta función, por lo que se habla de ella como el interruptor *on/off* de la granulogénesis³³.

- b) Almacenamiento: la presencia ubicua de la CgA en el tejido neuroendocrino y su cosecreción con las moléculas contenidas en el gránulo parecen indicar un papel en su almacenamiento.
- c) Unión y regulación del flujo de calcio.
- d) Prohormona: actividad como precursora de péptidos mediante su procesamiento proteolítico intra y extracelular.

Funciones extracelulares

- a) Inhibición de la secreción de: catecolaminas por la médula adrenal (catestatina), amilasa pancreática mediada por la colecistoquinina (pancreastatina), proopiomelanocortina (molécula entera CgA), paratirina (molécula entera CgA, parastatina, pancreastatina, vasostatina), insulina por las células beta (parastatina, pancreastatina) y secreción ácida por las células parietales del estómago (pancreastatina)³⁴.
- b) Estimulación de la liberación de histamina por las células enterocromafines-like (parastatina).
- c) Regulación cardiovascular mediante la inhibición de la contracción muscular arterial y miocárdica (molécula entera CgA, catestatina, vasostatina).
- d) Regulación gastrointestinal mediante la inhibición de la peristalsis colónica (vasostatina)³⁵.
- e) Regulación del metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas (pancreastatina).

- f) Actividad antimicrobiana: Primera línea de defensa del huésped contra los microorganismos invasores (catestatina, procromacina, cromacina, cromofungina, vasostatina)³⁶⁻³⁸.
- g) Actividad antiinflamatoria (vasostatina).
- h) Regulación de la barrera endotelial y modulación de la adhesión de fibroblastos y células endoteliales en la reparación y remodelamiento tisular que interviene en procesos como la angiogénesis, la inflamación y los procesos neoplásicos (molécula entera CgA, vasostatina)^{39,40}.
- i) Regulación de la nocicepción (vasostatina).
- j) Activación de la microglía en el sistema nervioso central⁴¹.
- k) Degeneración apoptótica de las neuronas corticales (vasostatina).

Métodos de medida de la cromogranina A

Existen diferentes ensayos analíticos para medir la CgA. Los más conocidos son el CgA-RIA (CIS *bio international*), DAKO CgA ELISA y CgA por IRMA (método *sándwich* con doble anticuerpo contra las fracciones de 145-197 y 198-245 aminoácidos). Stridsberg et al., en un estudio en el que comparan 3 métodos comerciales (RIA, IRMA y ELISA) encuentran diferencias en cuanto a la especificidad, sensibilidad y valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. El RIA con anticuerpo monoclonal resultó ser el método más sensible, mientras que el IRMA compuesto por 2 anticuerpos monoclonales fue el más específico⁴².

Un estudio español compara los distintos métodos de medida de CgA en 52 pacientes sanos, 98 pacientes con procesos benignos, 94 pacientes con patología tumoral (no neuroendocrina), 20 pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña y 79 pacientes con tumores neuroendocrinos (TNE). Utilizando los distintos puntos de corte de normalidad (6 nmol/l, 60 ng/ml y 90 ng/ml para RIA, ELISA e IRMA) se encontraron valores anormales en una proporción elevada de pacientes con insuficiencia renal (76,7; 86,7 y 93,3% con ELISA, IRMA y RIA), otras enfermedades benignas (gastritis crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatopatía e insuficiencia cardíaca) y en otras enfermedades tumorales (59,8% ELISA; 55,4% IRMA y 37% RIA). Las curvas ROC que comparan el área bajo la curva entre sujetos sanos y con TNE, o entre sujetos sin TNE (excluyendo los que presentaban insuficiencia renal y cáncer de pulmón de célula pequeña) y con TNE mostraron mejores resultados con ELISA (0,96 y 0,77) y con IRMA (0,95 y 0,78) que con RIA (0,80 y 0,69)⁴³.

Existen varios factores que pueden ser responsables de las diferencias en los estudios:

- En cada *kit* el anticuerpo se obtiene a partir de moléculas de CgA de distinto origen y tamaño (CgA de *Escherichia coli*, CgA de orina de pacientes con tumores carcinoides).
- Las concentraciones de CgA se expresan en diferentes medidas (nmol/l, ng/ml, U/l) y la definición de la concentración que se considera límite alto de la normalidad también es diferente.

Tabla 2 Funciones de los péptidos derivados de la cromogranina A

Péptido	Función
Molécula entera de cromogranina A	Inhibición de la secreción de paratirina Inhibición de la secreción de proopiomelanocortina Inhibición de la vasoconstricción Reparación tisular
Catestatina	Inhibición de la liberación de catecolaminas por las células cromafines simpaticoadrenales Antihipertensiva: inducción de vasodilatación por la histamina Antifúngica: formación de canales iónicos en las membranas
Procromacina, cromacina I y II	Antifúngica y antibacteriana
Cromofungina	Antifúngica: formación de canales iónicos en las membranas
Parastatina	Inhibición de la secreción de paratirina Inhibición de la secreción de insulina por las células beta Estimulación de la liberación de histamina por las células enterocromafines-like
Pancreastatina	Inhibición de la secreción de paratirina Inhibición de la secreción de amilasa pancreática Inhibición de la secreción ácida por las células gástricas parietales Inhibición de la secreción pancreática de insulina Inhibición de la captación de glucosa en adipocitos, hepatocitos y miocitos Estimulación de la glucogenólisis hepática Favorece la lipólisis
Vasostatina I y II	Inhibe la secreción de leptina Inhibición de la secreción de paratirina Inhibición de la vasoconstricción arterial mediada por endotelina-1 Inotrópico negativo miocárdico Inhibición de la motilidad colónica Protección de la integridad de la barrera endotelial de agentes proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral y el factor de crecimiento vascular endotelial Modulación de la adhesión de los fibroblastos Actividad antimicrobiana favoreciendo la migración de macrófagos Inducción de la apoptosis neuronal Regulación de la nocicepción
WE-14	Podría regular la secreción de gonadotropinas
Otros: GE-25, cromostatina, EA-92, SS-18, LF-19, GR-44, SS-18, AL-11, ER-37, ES-43, GV 19, WA-8...	Función aún no bien establecida

- Las diferencias entre los anticuerpos utilizados. Cuantos más epítopos de la molécula de CgA pueda detectar un anticuerpo más capacidad tendrá de detectar péptidos derivados del procesamiento proteolítico de la CgA y más sensible será el método.
- Las diferencias en la muestra de pacientes del estudio en cuanto a tipo de TNE pueden sesgar los resultados, ya que en cada tejido el procesamiento de la molécula entera de CgA es diferente.

Las concentraciones de CgA pueden ser medidas en plasma o en suero. Existe una asociación lineal positiva entre ambos métodos ($r=0,9858$; $p<0,001$)⁴⁴. Existen estudios de CgA en saliva para cuantificar el nivel de estrés, pero no se ha utilizado este método en el estudio de los TNE⁴⁵.

Existen múltiples causas de elevación de la CgA, que producen falsos positivos en la determinación de la misma: fármacos (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2), insuficiencia renal, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, hipertiroidismo e hiperparatiroidismo, gastritis crónica atrofica (GCA), pancreatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, colon irritable, hepatitis crónica y cirrosis hepática, artritis reumatoide, bronquitis crónica y el estrés inducido por el ejercicio (tabla 3). Además se han reportado elevaciones de CgA en la arteritis de células gigantes, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico⁴⁶. Una de las causas más frecuentes de falsos positivos es la toma de inhibidores de la bomba de protones. La hipergastrinemia que producen por la inhibición de la secreción ácida constituye un estímulo para las células enterocromafines gástricas. La

Tabla 3 Falsos positivos en la determinación de la cromogranina A

Fármacos	Inhibidores de la bomba de protones Antagonistas del receptor H2
Enfermedades gastrointestinales	Gastritis crónica atrófica Pancreatitis Enfermedad inflamatoria intestinal Síndrome de intestino corto Cirrosis hepática Hepatitis crónica
Enfermedades inflamatorias	Artritis reumatoide Arteritis de células gigantes Bronquitis crónica
Enfermedades endocrinas	Hiperparatiroidismo primario Hipertiroidismo
Enfermedades cardiovasculares	Hipertensión arterial Insuficiencia cardíaca Síndrome coronario agudo
Enfermedades renales	Insuficiencia renal

elevación es mayor en pacientes que llevan más de un año de tratamiento⁴⁷. Consideramos que, dado que no está demostrado el tiempo óptimo de retirada, dichos fármacos deben retirarse al menos entre 14 y 10 días antes de la determinación de CgA. Se podrán sustituir por ranitidina (que se suspenderá 3 días antes) u otros antiácidos.

A diferencia de la CgA, la CgB no se afecta por la presencia de insuficiencia renal o el uso de inhibidores de la bomba de protones. Este hecho podría hacer de ella un marcador tumoral complementario, pero hay que tener en cuenta que presenta un patrón de expresión tisular distinto y que en su determinación también hay limitaciones y diferencias en cuanto a la técnica utilizada y la definición del límite alto de la normalidad. En un estudio con 44 pacientes con tumores carcinoide, 17 con tumor endocrinopancreático (TEP) esporádico y 11 con TEP asociados a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1), la sensibilidad de la CgB fue del 87% frente al 99% que presentaba la CgA^{18,48-50}.

Cromogranina A en tumores neuroendocrinos en general

Se han encontrado concentraciones de CgA elevadas en una variedad de TNE como feocromocitomas, paragangliomas, neuroblastomas, carcinoma cutáneo de células de Merkel, TNE gastrointestinales, tumores de las células de los islotes pancreáticos, carcinoma medular de tiroides, adenomas de paratiroides y adenohipofisis, y también en una proporción de pacientes con TNE broncopulmonares (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas).

Como marcador tumoral, la CgA sérica se caracteriza por ser moderadamente sensible e inespecífica. Y entre los marcadores tumorales generales (e inespecíficos como la enolasa neuronal específica, el antígeno carcinoembrionario (CEA) o la gonadotropina coriónica humana, la CgA es el que tiene la mayor sensibilidad y especificidad para la detección de TNE⁵¹⁻⁵³.

Es de gran utilidad en los TNE en los que no está disponible ningún marcador o la sintomatología se presenta de forma tardía en el curso de la enfermedad, en los TNE no funcionantes, que por lo general conservan la capacidad de secretar CgA y en los TNE en los que la determinación del marcador presenta inconvenientes por tener limitaciones (como la fluctuación sérica de los niveles de catecolaminas en los feocromocitomas) o inconvenientes (como la recogida de orina de 24 h tras restricciones dietéticas) representando en estos casos un marcador más estable⁵⁴.

En una muestra de 211 pacientes con TNE, gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) y no gastroenteropancreáticos, en los que se midió la concentración sérica de CgA mediante RIA policlonal (utilizando CgA humana obtenida de feocromocitomas como trazador) y considerando como límite alto de la normalidad 175 mcg/l para hombres y mujeres premenopáusicas y 220 mcg/l para mujeres postmenopáusicas, la proporción de pacientes que presentaron concentraciones elevadas de CgA por cada tipo de TNE fue de mayor a menor: gastrinomas (100%, n=9), feocromocitomas (89%, n=9), tumores carcinoide (80%, n=62), TEP no funcionantes (69%, n=13), carcinomas medulares de tiroides (50%, n=26), carcinomas de pulmón de células pequeñas (39%, n=23), neuroblastomas (33%, n=3), tumores de células de Merkel (25%, n=4), adenomas hipofisarios no funcionantes (20%, n=10), insulinomas (10%, n=21) y paragangliomas (8%, n=25). En esta muestra las concentraciones de CgA, expresadas como mediana (límites) en mcg/l se encontraron más elevadas en tumores carcinoide 688 (33-52.340) mcg/l, seguido en orden descendente por gastrinomas 772 (289-1.933) mcg/l, TEP no funcionantes 306 (85-14.750) mcg/l, feocromocitomas 275 (110-4.674) mcg/l, carcinomas medulares de tiroides 184 (80-13.900) mcg/l, carcinomas pulmonares de células pequeñas 149 (45-2.948) mcg/l, neuroblastomas 133 (117-238) mcg/l, tumores de células de Merkel 109 (84-1.056) mcg/l, paragangliomas 106 (50-11.590) mcg/l, insulinomas 105 (63-236) mcg/l, adenomas hipofisarios no funcionantes 131 (85-240) mcg/l, y en último lugar adenomas hipofisarios secretores de GH 71 (53-115) mcg/l^{53,55}.

Las diferencias entre tumores se pueden explicar por el hecho de que la expresión de la CgA circulante depende de un conjunto de factores como el tipo de célula de origen, el grado de diferenciación, la densidad de los gránulos secretores, el tamaño y extensión tumoral y la capacidad de secreción tisular. Respecto al último factor, se debe señalar que parece que las concentraciones elevadas de CgA se asocian significativamente de forma independiente con la presencia de otras secreciones⁵⁶.

Cromogranina A en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

La CgA es la granina más abundante en los TNE-GEP y representa el mejor marcador general a nivel tisular (junto a la sinaptofisina para la confirmación inmunohistoquímica) y sanguíneo.

La variabilidad en los límites de sensibilidad (60-100%) y especificidad (70-100%) para la CgA circulante publicados para los diferentes tipos de TNE-GEP en la literatura viene determinada por varios factores:

- La presentación clínica del TNE, que a su vez depende del lugar de origen, las características histológicas del tumor, el tamaño del tumor primario, la vía de diseminación, la presencia o ausencia de metástasis, la funcionalidad o actividad secretora del tumor, el grado de diferenciación neuroendocrina y la asociación a un síndrome hereditario.
- La técnica utilizada para su determinación y si esta es capaz de detectar los péptidos resultantes del proceso de fragmentación.
- El umbral considerado como patológico, y cómo se maneja y estudia la variabilidad de CgA en el grupo control en los estudios.
- La ubicuidad en el tejido normal que determina que distintos eventos fisiológicos o patológicos no neoplásicos puedan también elevarla.

Cromogranina A en el diagnóstico

Junto al ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), la CgA es el mejor marcador tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes con tumores carcinoides derivados del intestino medio. Puede resultar especialmente útil también en aquellos subtipos, como los rectales o bronquiales, en los que es menos probable que las concentraciones de 5-HIAA se eleven o en los de intestino posterior, que habitualmente son no funcionantes y cada vez son diagnosticados en un estadio más precoz en el contexto del cribado por cáncer colorrectal, aunque en estos casos los valores de CgA presentan una concentración baja.

En pacientes con gastrinoma por síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) las concentraciones de CgA son significativamente más altas que en aquellos pacientes con GCA. A medida que la enfermedad progresa localmente o a distancia las concentraciones aumentan progresivamente. Sin embargo, el nivel de aumento refleja más la hiperplasia de las células enterocromafines-*like* gástricas producida por la gastrina que el propio tamaño del gastrinoma⁵⁷.

En los TNE pancreáticos, la CgA es el marcador sérico más útil para el diagnóstico, estadificación y seguimiento, independientemente de su funcionalidad, por su correlación con el tamaño y progresión tumoral, valor en el seguimiento evolutivo y para evaluar la respuesta al tratamiento. En los TNE pancreáticos funcionantes la CgA tiene una sensibilidad del 64-100%⁵⁸. En los TEP no funcionantes la sensibilidad está en un 64-84%⁵⁹.

En un estudio de Campana et al. en el que se estudiaba la determinación plasmática de CgA mediante el kit DAKO CgA ELISA en una muestra de 280 pacientes (238 con TNE, 42 con GCA con y sin hiperplasia de células enterocromafín-*like* y 48 sujetos sanos) encontraron que el mejor valor de corte para diferenciar sujetos con TNE de sujetos sanos era 18-19 U/l (sensibilidad 85,3% y especificidad de 95,8%), para diferenciar sujetos con TNE de sujetos sin TNE (sanos y los que presentaban GCA) 31-32 U/l (sensibilidad 75,3% y especificidad 84,2%). En el grupo de TNE el origen era gástrico en 5,9% (n = 14), bronquial en 8,4% (n = 20), intestinales en 35,7% (n = 85), pancreático en 39,5% (n = 94) y había un 10,5% (n = 25) de los 238 que presentaban SZE. Las concentraciones de CgA expresadas como media (desviación estándar) más elevadas se encontraron en los pacientes con

SZE 1490,5 (3819,3) U/l y las más bajas en los bronquiales 46,3 (94,6) U/l. Los derivados del estómago 78 (69,2) U/l, páncreas 322,2 (952,7) U/l e intestino 380,1 (1224,9) U/l tenían valores intermedios sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos⁶⁰.

Cromogranina A y carga tumoral y extensión tumoral

Las concentraciones de CgA en tumores carcinoides de intestino medio y en los TEP presentan correlación positiva con el tamaño y la extensión tumoral^{53,56,60-63}. Por esa razón las concentraciones circulantes de CgA solo están ligeramente elevadas en pacientes con insulinomas (al igual que sucede con los paragangliomas o adenomas hipofisarios), ya que estos tumores generalmente son detectados en una etapa temprana de su evolución por un síndrome clínico característico secundario a la secreción hormonal o por síntomas compresivos⁶⁴.

En estudios con TNE, las concentraciones de CgA son más elevadas en los pacientes con metástasis. Además, son significativamente más elevadas en aquellos pacientes con metástasis difusas (ganglios linfáticos a distancia, metástasis en pulmón, hueso y bazo) frente a los que solo tienen metástasis locales. En otros estudios centrados en pacientes con TNE-GEP con metástasis, las concentraciones de CgA también se han relacionado particularmente con el grado de extensión hepático^{62,65}. En la detección de metástasis de tumores carcinoides, la combinación de la gammagrafía de receptores de somatostatina con las concentraciones de CgA aumenta la sensibilidad del 80% hasta un 93%⁶⁶.

Cromogranina A como factor pronóstico y predictor de supervivencia

Las concentraciones altas de CgA se han demostrado como predictores independientes de mal pronóstico y menor supervivencia en TNE-GEP con metástasis en general y específicamente para:

- Tumores carcinoides del intestino medio^{62,65,67,68}. En un estudio con 310 pacientes con tumor carcinóide confirmado mediante histopatología (256 de intestino anterior, 39 de intestino medio y 6 de intestino posterior) en el que se consideraba como límite alto de la normalidad 350 mcg/l y en el que no se especifica la técnica de determinación, concentraciones de CgA en plasma superiores a 5.000 mcg/l en tumores de intestino medio actuaban como factor predictor independiente de mal pronóstico (supervivencia de 33 meses frente a 57 meses de supervivencia si presentaban concentraciones inferiores a 5.000 mcg/l)⁶⁷.
- TNE pancreáticos⁶⁹⁻⁷².

Es importante destacar que esta correlación con el tamaño, la extensión tumoral y como factor pronóstico no existe en 3 situaciones:

- a) Gastrinomas: presentan concentraciones altas de CgA, incluso en ausencia de metástasis, en correlación con la

hiperplasia de las células enterocromafines-like más que por el tamaño del tumor.

- b) Tumores pobremente diferenciados: presentan concentraciones de CgA bajas o ausentes por la pérdida de la capacidad síntesis y secreción de CgA⁷³.
- c) Tumores en tratamiento con análogos de somatostatina: las concentraciones son bajas por el efecto antisecretor más que por el efecto antitumoral⁷⁴.

Seguimiento del curso de la enfermedad

En los tumores carcinoides se recomienda utilizar la determinación del 5-HIAA en combinación con la CgA, ya que esta tiene mayor sensibilidad para detectar la progresión tumoral⁵². En los tumores de intestino medio, la CgA ha demostrado una correlación del 83% con la progresión tumoral y del 100% con la progresión hepática. Además, la CgA ha demostrado ser el primer marcador de recidiva, por delante de la determinación del 5-HIAA y las técnicas de imagen^{52,75,76}. En una muestra de 39 pacientes con tumores carcinoides de intestino medio con metástasis en tratamiento con análogos de somatostatina, la CgA presentaba una mayor correlación con la funcionalidad física, la calidad de vida y el valor pronóstico para la supervivencia en comparación con la determinación de 5-HIAA en orina de 24h, que no presentaba ninguna de estas asociaciones⁷⁷. En los pacientes con cardiopatía carcinóide, tanto la elevación de la CgA como la de NT-proBNP («N-terminal pro-brain peptide», marcador de fallo ventricular izquierdo) son marcadores diagnósticos y de supervivencia⁷⁸.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

La monitorización de la CgA también es útil para evaluar la respuesta a las diferentes opciones terapéuticas: cirugía, tratamiento médico, con radionúclidos y trasplante hepático^{79,80}. La CgA podría considerarse un biomarcador de respuesta en algunos estudios con pacientes tratados con everolimus en TNE pancreáticos^{80,81}.

Cromogranina A y síndrome de neoplasias múltiples tipo 1

La monitorización de las concentraciones de CgA es de utilidad en los pacientes con MEN 1 ya que permite un diagnóstico precoz de un TNE-GEP y por lo tanto su abordaje terapéutico precoz. La identificación de una elevación de la concentración CgA sugiere la presencia de un TEP (en general) y en menor proporción de un gastrinoma, ya que el hiperparatiroidismo primario y/o los adenomas hipofisarios raramente la elevan.

En el cribado de TNE de páncreas, aunque ha demostrado ser el marcador de TNE más sensible, no puede ser la única medida diagnóstica y la determinación de CgA debe combinarse con pruebas de imagen periódicas. En un estudio con 34 pacientes con MEN 1 en el que la determinación de CgA se realizaba mediante RIA y considerando el límite alto de la normalidad 130 mcg/l, concentraciones elevadas de CgA indicaban la presencia de un tumor de páncreas con una especificidad del 100%, pero la sensibilidad tan solo fue del 59%^{62,82}.

Cromogranina A en tumores neuroendocrinos no gastroenteropancreáticos

- *Feocromocitomas*. La CgA es útil en el diagnóstico y seguimiento del feocromocitoma, para monitorizar tanto el tratamiento como la recidiva y la progresión tumoral. La determinación de CgA circulante aislada presenta una sensibilidad y especificidad similar a la de la determinación de catecolaminas/metanefrinas en plasma u orina, y parece que la combinación aumentaría la rentabilidad. Además su determinación no presenta la limitación de la fluctuación sérica de las concentraciones que tienen las catecolaminas, tras la cirugía el descenso de sus concentraciones es rápido frente a las catecolaminas/metanefrinas urinarias que pueden tardar 2-3 semanas y su determinación no se ve alterada por los fármacos utilizados para su manejo. Su concentración sérica muestra correlación con el tamaño tumoral y la extensión, de manera que su utilidad en el cribado de pacientes con enfermedad hereditaria o tumores pequeños es limitada. Los resultados acerca de un papel en la discriminación entre feocromocitoma benigno y maligno está siendo controvertido. En tumores de la corteza suprarrenal podría ser útil en el diagnóstico diferencial con feocromocitomas pobremente diferenciados que no presentan elevación de catecolaminas/metanefrinas^{3,83-86}.
- *Otras neoplasias derivadas de las células cromafines*. Como se ha mostrado previamente, en paragangliomas y neuroblastomas la sensibilidad es inferior (10 y 30%, respectivamente) frente a sensibilidades superiores al 85% en feocromocitomas en varios estudios⁵³. Aunque en un estudio con 34 niños a los que se había diagnosticado de neuroblastoma (en diferentes estadios), la determinación de CgA mediante RIA, y considerando como límite alto de la normalidad una concentración superior a 52 ng/ml, presentó valor diagnóstico con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 100% con correlación con el tamaño tumoral y como un útil predictor de supervivencia⁸⁷.
- *Carcinoma medular de tiroides*. La determinación de la CgA circulante en su diagnóstico no es superior a la calcitonina (CT) ni al CEA, excepto en el caso de tumores desdiferenciados que no expresan CT ni CEA⁸⁸.
- *Adenomas hipofisarios*. La CgA presenta resultados controvertidos en el diagnóstico de gonadotropinomas, adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes y tumores hipofisarios no endocrinos^{53,89,90}. Se ha apuntado su utilidad en el diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing, sugiriendo que concentraciones elevadas pueden indicar origen ectópico⁹¹. Como sucede en el caso de los feocromocitomas, parece que la determinación de CgB y secretogranina II podría tener un valor diagnóstico en el caso de prolactinomas³.
- *Neoplasia paratiroidea*. No parece ser de utilidad.

Cromogranina A en otros tumores no neuroendocrinos

La elevación de las concentraciones de CgA en otros tumores refleja la diferenciación neuroendocrina de los mismos en los casos de cáncer de páncreas, colorrectal, gástrico y de

próstata. En el carcinoma de mama y hepatocarcinoma la causa de dicha elevación no está clara.

En pacientes con adenocarcinoma de páncreas, las concentraciones están más elevadas que en sujetos con pancreatitis crónica y sujetos sanos⁹².

Hasta en el 34% de los pacientes con carcinoma colorrectal puede estar elevada y se relaciona con peor pronóstico después de la cirugía⁹³.

En el cáncer de próstata existe correlación entre la inmunohistoquímica y las concentraciones plasmáticas, y también se ha relacionado con el estadio de Gleason y pronóstico desfavorable^{94,95}. Además su determinación puede ayudar a identificar a aquellos pacientes con cáncer de próstata avanzado que no presentan valores elevados de antígeno específico prostático, aquellos que podrían ser elegibles para terapia adyuvante o aquellos que presentan resistencia a la terapia de supresión hormonal⁹⁶. Estos son algunos de los factores que han hecho que su determinación sea una práctica clínica habitual en el manejo de adenocarcinomas y tumores mixtos de próstata.

En los pacientes con hepatocarcinoma se objetivan concentraciones altas en más del 80% de los pacientes, con elevaciones mayores que en la hepatitis crónica y en la cirrosis hepática.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Helle KB. Regulatory peptides from chromogranin A and secretogranin II: putative modulators of cells and tissues involved in inflammatory conditions. *Regul Pept.* 2010;165:45–51.
- Helle KB. The granin family of uniquely acidic proteins of the diffuse neuroendocrine system: comparative and functional aspects. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2004;79:769–94.
- Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med.* 2003;348:1134–49.
- Helle KB. Chromogranins A and B and secretogranin II as prohormones for regulatory peptides from the diffuse neuroendocrine system. *Results Probl Cell Differ.* 2010;50:21–44.
- Biswas N, Rodriguez-Flores JL, Courel M, Gayen JR, Vaingankar SM, Mahata M, et al. Cathepsin L colocalizes with chromogranin A in chromaffin vesicles to generate active peptides. *Endocrinology.* 2009;150:3547–57.
- Yasothornsrikul S, Greenbaum D, Medzihradszky KF, Toneff T, Bunday R, Miller R, et al. Cathepsin L in secretory vesicles functions as a prohormone-processing enzyme for production of the enkephalin peptide neurotransmitter. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:9590–5.
- Koshimizu H, Kim T, Cawley NX, Loh YP. Chromogranin A: a new proposal for trafficking, processing and induction of granule biogenesis. *Regul Pept.* 2010;160:153–9.
- Helle KB, Corti A, Metz-Boutigue MH, Tota B. The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64:2863–86.
- Mahata SK, O'Connor DT, Mahata M, Yoo SH, Taupenot L, Wu H, et al. Novel autocrine feedback control of catecholamine release. A discrete chromogranin A fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist. *J Clin Invest.* 1997;100:1623–33.
- Banks P, Helle KB. The release of protein from stimulated adrenal medulla. *Biochem J.* 1965;97:40C–1C.
- Lee RW, Huttner WB. Tyrosine-O-sulfated proteins of PC12 pheochromocytoma cells and their sulfation by a tyrosylprotein sulfotransferase. *J Biol Chem.* 1983;258:11326–34.
- Zanini A, Rosa P. Characterization of adenohipophysial polypeptides by two-dimensional gel electrophoresis. *Mol Cell Endocrinol.* 1981;24:165–93.
- Eriksson B, Arnberg H, Oberg K, Hellman U, Lundqvist G, Wernstedt C, et al. Chromogranins—new sensitive markers for neuroendocrine tumors. *Acta Oncol.* 1989;28:325–9.
- Winkler H, Fischer-Colbrie R. The chromogranins A and B: the first 25 years and future perspectives. *Neuroscience.* 1992;49:497–528.
- Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. A panel of 11 region-specific radioimmunoassays for measurements of human chromogranin A. *Regul Pept.* 2004;117:219–27.
- Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. A panel of 13 region-specific radioimmunoassays for measurements of human chromogranin B. *Regul Pept.* 2005;125:193–9.
- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9:61–72.
- Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2009;38:876–89.
- Feldman SA, Eiden LE. The chromogranins: their roles in secretion from neuroendocrine cells and as markers for neuroendocrine neoplasia. *Endocr Pathol.* 2003;14:3–23.
- Fischer-Colbrie R, Laslop A, Kirchmair R. Secretogranin II: molecular properties, regulation of biosynthesis and processing to the neuropeptide secretoneurin. *Prog Neurobiol.* 1995;46:49–70.
- Woulfe J, Deng D, Muñoz D. Chromogranin A in the central nervous system of the rat: pan-neuronal expression of its mRNA and selective expression of the protein. *Neuropeptides.* 1999;33:285–300.
- Wiedermann CJ. Secretoneurin: a functional neuropeptide in health and disease. *Peptides.* 2000;21:1289–98.
- Mahata SK, Mahata M, Livsey Taylor CV, Taupenot L, Parmer RJ, O'Connor DT. The novel catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (chromogranin A344-364). Properties and function. *Adv Exp Med Biol.* 2000;482:263–77.
- Lugardon K, Chasserot-Golaz S, Kieffer AE, Maget-Dana R, Nullans G, Kieffer B, et al. Structural and biological characterization of chromofungin, the antifungal chromogranin A-(47-66)-derived peptide. *J Biol Chem.* 2001;276:35875–82.
- Fasciotto BH, Trauss CA, Greeley GH, Cohn DV. Parastatin (porcine chromogranin A347-419), a novel chromogranin A-derived peptide, inhibits parathyroid cell secretion. *Endocrinology.* 1993;133:461–6.
- Tatemoto K, Efendic S, Mutt V, Makk G, Feistner GJ, Barchas JD. Pancreastatin, a novel pancreatic peptide that inhibits insulin secretion. *Nature.* 1986;324:476–8.
- González-Yanes C, Sánchez-Margalet V. Pancreastatin, a chromogranin A-derived peptide, inhibits leptin and enhances UCP-2 expression in isolated rat adipocytes. *Cell Mol Life Sci.* 2003;60:2749–56.
- Aardal S, Helle KB. The vasoinhibitory activity of bovine chromogranin A fragments (vasostatin) and its independence of extracellular calcium in isolated segments of human blood vessels. *Regul Pept.* 1992;41:9–18.
- Ferrero E, Scabini S, Magni E, Foglieni C, Belloni D, Colombo B, et al. Chromogranin A protects vessels against tumor necrosis factor alpha-induced vascular leakage. *FASEB J.* 2004;18:554–6.
- Belloni D, Scabini S, Foglieni C, Vescini L, Giazzone A, Colombo B, et al. The vasostatin-I fragment of chromogranin A inhi-

- bits VEGF-induced endothelial cell proliferation and migration. *FASEB J.* 2007;21:3052–62.
31. Chana E, Huttner WB. Milieu-induced, selective aggregation of regulated secretory proteins in the trans-Golgi network. *J Cell Biol.* 1991;115:1505–19.
32. Kim T, Tao-Cheng JH, Eiden LE, Peng Loh Y. The role of chromogranin A and the control of secretory granule genesis and maturation. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14:56–7.
33. Kim T, Tao-Cheng JH, Eiden LE, Loh YP. Chromogranin A, an «on/off» switch controlling dense-core secretory granule biogenesis. *Cell.* 2001;106:499–509.
34. Mahata SK, Mahata M, Yoo SH, Taupenot L, Wu H, Aroda VR, et al. A novel, catecholamine release-inhibitory peptide from chromogranin A: autocrine control of nicotinic cholinergic-stimulated exocytosis. *Adv Pharmacol.* 1998;42:260–4.
35. Ghia JE, Crenner F, Rohr S, Meyer C, Metz-Boutigue MH, Aunis D, et al. A role for chromogranin A (4-16), a vasostatin-derived peptide, on human colonic motility. An in vitro study. *Regul Pept.* 2004;121:31–9.
36. Metz-Boutigue MH, Goumon Y, Strub JM, Lugardon K, Aunis D. Antimicrobial chromogranins and proenkephalin-A-derived peptides: Antibacterial and antifungal activities of chromogranins and proenkephalin-A-derived peptides. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;992:168–78.
37. Shooshtarizadeh P, Zhang D, Chich JF, Gasnier C, Schneider F, Haïkel Y, et al. The antimicrobial peptides derived from chromogranin/secretogranin family, new actors of innate immunity. *Regul Pept.* 2010;165:102–10.
38. Briolat J, Wu SD, Mahata SK, Gonthier B, Bagnard D, Chasserot-Golaz S, et al. New antimicrobial activity for the catecholamine release-inhibitory peptide from chromogranin A. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:377–85.
39. Gasparri A, Sidoli A, Sanchez LP, Longhi R, Siccardi AG, Marchisio PC, et al. Chromogranin A fragments modulate cell adhesion. Identification and characterization of a pro-adhesive domain. *J Biol Chem.* 1997;272:20835–43.
40. Louthan O. Chromogranin A in physiology and oncology. *Folia Biol (Praha).* 2011;57:173–81.
41. Ciesielski-Treska J, Aunis D. Chromogranin A induces a neurotoxic phenotype in brain microglial cells. *Adv Exp Med Biol.* 2000;482:291–8.
42. Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol.* 2003;177:337–41.
43. Molina R, Álvarez E, Aniel-Quiroga A, Borque M, Candás B, Leon A, et al. Evaluation of chromogranin A determined by three different procedures in patients with benign diseases, neuroendocrine tumors and other malignancies. *Tumour Biol.* 2011;32:13–22.
44. Woltering EA, Hilton RS, Zolfoghy CM, Thomson J, Zietz S, Go VL, et al. Validation of serum versus plasma measurements of chromogranin A levels in patients with carcinoid tumors: lack of correlation between absolute chromogranin A levels and symptom frequency. *Pancreas.* 2006;33:250–4.
45. Miyikawa M, Matsui T, Kishikawa H, Muruyaka R, Uchiyama I, Toshihiro I, et al. Salivary chromogranin A as a measure of stress response to noise. *Noise Health.* 2006;8:108–13.
46. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40:111–34.
47. Giusti M, Sidote M, Augeri C, Rabitti C, Minuot F. Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Euro J Endocrinol.* 2004;150:299–303.
48. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.* 2008;135:1469–92.
49. Stridsberg M, Eriksson B, Fellström B, Kristiansson G, Tien-suu Janson E. Measurements of chromogranin B can serve as a complement to chromogranin A. *Regul Pept.* 2007 1;139:80–3.
50. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, Engström U, Lundqvist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol.* 1995;144:49–59.
51. Lindemans J, de Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2622–8.
52. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer.* 1999;86:858–65, 1.
53. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, de Herder WW. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2622–8.
54. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18:S17–25.
55. O'Connor DT, Deftos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. *N Engl J Med.* 1986;314:1145–51.
56. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer.* 1998;78:1102–7.
57. Stabile BE, Howard TJ, Passaro Jr E, O'Connor DT. Source of plasma chromogranin A elevation in gastrinoma patients. *Arch Surg.* 1990;125:451–3.
58. Plockinger U, Wiedenmann B. Diagnosis of non-functioning neuro-endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl. 1:35–8.
59. Lamberts SW, Hofland LJ, Nobels FR. Neuroendocrine tumor markers. *Front Neuroendocrinol.* 2001;22:309–39.
60. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol.* 2007;25:1967–73.
61. Kölby L, Bernhardt P, Swärd C, Johanson V, Ahlman H, Forssell-Aronsson E, et al. Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume. *Regul Pept.* 2004;120:269–73.
62. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, Claustrat B, Chayvialle JA, Penes MC, et al. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:644–52.
63. Seregini E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol.* 2001;12:S69–72.
64. Lloyd RV, Iacangelo A, Eiden LE, Cano M, Jin L, Grimes M. Chromogranin A, and B messenger ribonucleic acids in pituitary and other normal and neoplastic human endocrine tissues. *Lab Invest.* 1989;60:548–56.
65. Arnold R, Wilke A, Rinke A, Mayer C, Kann PH, Klose KJ, et al. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:820–7.
66. Namwongprom S, Wong FC, Tateishi U, Kim EE, Boonyaprapa S. Correlation of chromogranin A levels and somatostatin receptor scintigraphy findings in the evaluation of metastases in carcinoid tumors. *Ann Nucl Med.* 2008;22:237–43.
67. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic

- factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol.* 1997;8:685-90.
68. Turner GB, Johnston BT, McCance DR, McGinty A, Watson RG, Patterson CC. Circulating markers of prognosis and response to treatment in patients with midgut carcinoid tumours. *Gut.* 2006;55:1586-91.
 69. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Oberg K, Eriksson B. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res.* 2008;14:7798-803.
 70. Eriksson B, Arnberg H, Lindgren PG, Lorelius LE, Magnusson A, Lundqvist G, et al. Neuroendocrine pancreatic tumours: clinical presentations, biochemical and histopathological findings in 84 patients. *J Intern Med.* 1990;228:103-13.
 71. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13 715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97:934-9.
 72. Nikou GC, Marinou K, Thomakos P, Papageorgiou D, Sanzanidis V, Nikolaou P, et al. Chromogranin A levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatol.* 2008;8:510-9.
 73. Rindi G, Kloppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. *Neuroendocrinology.* 2004;80:12-5.
 74. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al., PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27:4656-63.
 75. Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, Granberg D, Skogseid B, Oberg K, et al. Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology.* 2009;89:302-7.
 76. Sondenaa K, Sen J, Heinle F, Fjetland L, Gudlaugsson E, Syversen U. Chromogranin A, a marker of the therapeutic success of resection of neuroendocrine liver metastases: preliminary report. *World J Surg.* 2004;28:890-5.
 77. Korse CM, Bonfrer JM, Aaronson NK, Hart AA, Taal BG. Chromogranin A as an alternative to 5-hydroxyindoleacetic acid in the evaluation of symptoms during treatment of patients with neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2009;89:296-301.
 78. Korse CM, Taal BG, de Groot CA, Bakker RH, Bonfrer JM. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol.* 2009;27:4293-9.
 79. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23:2754-62.
 80. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008;26:4311-8.
 81. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruzniewski P, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:69-76.
 82. Granberg D, Stridsberg M, Seensalu R, Eriksson B, Lundqvist G, Oberg K, et al. Plasma chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2712-7.
 83. Rao F, Keiser HR, O'Connor DT. Malignant and benign pheochromocytoma: chromaffin granule transmitters and the response to medical and surgical treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;971:530-2.
 84. Luque-Ramírez M. Cromogranina A en el diagnóstico y el seguimiento de otros tumores endocrinos (feocromocitoma y paraganglioma, carcinoma medular de tiroides, adenomas hipofisarios, tumores paratiroides, adenocarcinoma suprarrenal). *Endocrinol Nutr.* 2008;55:1-8.
 85. Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F, Gambacorta M, Pugliese R, Boniardi M, et al. The role of chromogranin A in the management of patients with pheochromocytoma. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2006;65:287-93.
 86. Bilek R, Safarik L, Ciprová V, Vlcek P, Lisá L. Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res.* 2008;57 Suppl. 1:5171-9.
 87. Hsiao RJ, Seeger RC, Yu AL, O'Connor DT. Chromogranin A in children with neuroblastoma. Serum concentration parallels disease stage and predicts survival. *J Clin Invest.* 1990;85:1555-9.
 88. De Groot JW, Kema IP, Breukelman H, Van der Veer E, Wiggers T, Plukker JT, et al. Biochemical markers in the follow-up of medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16:1163-70.
 89. Pawlikowski M, Gruszka A, Radek M, Kunert-Radek J. Chromogranin A in pituitary adenomas: immunohistochemical detection and plasma concentrations. *Folia Histochem Cytobiol.* 2004;42:245-7.
 90. Gussi IL, Young J, Baudin E, Bidart JM, Chanson P. Chromogranin A as serum marker of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59:644-8.
 91. Nobels FR, de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Mulder A, Bouillon R, et al. Serum chromogranin A in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 1994;131:589-93.
 92. Malaguarnera M, Cristaldi E, Cammalleri L, Colonna V, Lipari H, Capici A, et al. Elevated chromogranin A (CgA) serum levels in the patients with advanced pancreatic cancer. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;48:213-7.
 93. Gulubova M, Vlaskova T. Chromogranin A-, serotonin-, synaptophysin- and vascular endothelial growth factor-positive endocrine cells and the prognosis of colorectal cancer: an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:1574-85.
 94. Alessandro S, Vincenzo G, Maria AG, Stefano S, Alessandro G, Salvatore M, et al. Chromogranin A and biochemical progression-free survival in prostate adenocarcinomas submitted to radical prostatectomy. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:625-32.
 95. Grimaldi F, Valotto C, Barbina G, Visentini D, Trianni A, Cerruto MA, et al. The possible role of chromogranin A as a prognostic factor in organ-confined prostate cancer. *Int J Biol Markers.* 2006;21:229-34.
 96. 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;155:1340-3.