

**Jacek Zych, Monika Szturmowicz, Anna Sakowicz, Janina Słodkowska,
Monika Załęska, Elżbieta Radzikowska, Jolanta Załęska,
Zbigniew Jodkiewicz*, Ewa Rowińska-Zakrzewska**

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
*Klinika Radioterapii Instytutu Onkologii w Warszawie

WARTOŚĆ STĘŻENIA NEURONOSWOISTEJ ENOLAZY (NSE) W SUROWICY CHORYCH NA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA W PROGNOZOWANIU WYNIKÓW LECZENIE CYTOSTATYCZNEGO

**NEURON-SPECIFIC ENOLASE (NSE) SERUM LEVEL AS A PROGNOSTIC FACTOR
IN NON SMALL CELL LUNG CANCER**

Summary: The aim of the study was to assess the significance of elevated NSE serum level in NSCLC patients for tumor response to chemotherapy and for survival.

The NSE serum level above 12,5mg/l was regarded as elevated. We found elevated serum level of NSE in 71 of 146 patients (48,6%) at the time of diagnosis of inoperable non-small cell lung cancer, independently to age, sex, performance status and histological type of cancer.

All patients were treated using cisplatin based combination chemotherapy. 44 patients were treated with cisplatin/etoposide (group PE), 37 with cisplatin/vinblastine (group PV), 20 with cisplatin/vinorelbine (group PN) and 58 with cisplatin/etoposide/vinblastine (group PEV) combination. In 26,7% partial response and in another 21,2% minimal regression were found after chemotherapy.

Partial response was observed in 38% patients with elevated NSE serum level but only in 16% patients with normal NSE serum level and difference was significant ($p=0,0153$). Median survival time was 8,5 months for the whole group with no difference according to serum level of NSE. One-year survival rate was 29% and 9 patients survived 24 month or more.

We conclude that although the tumor in patients with elevated NSE serum levels regress more frequently than in others it does not influence their survival.

Key words: neuron-specific enolase, prognostic factor NSCLC, chemotherapy

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2002, 70, 5-6, 278-283

Wstęp Raki niedrobnokomórkowe (NDRP) obejmujące raka płaskonabłonkowego, gruczolakoraka i rak wielkokomórkowego) stanowią około 75% raków płuca. U większości chorych w chwili rozpoznania zawansowanie lokalne lub przerzuty odległe wykluczają możliwość leczenia operacyjnego. U takich chorych podstawową metodą leczenia pozostaje wielolekowa chemioterapia lub chemioradioterapia. Obiektywną regresję zmian stwierdza się po wielolekowej chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny jedynie u około 30-40% chorych, a mediana czasu przeżycia wynosi około 8-10 mies. Część guzów w obrębie NDRP wykazuje właściwości neuroendokrynne. W takich przypadkach badania immunohistochemiczne pozwalają na stwierdzenie w komórkach guza ekspresji markerów neuroendokrynnych takich jak chromograninaA, synaptofizyna, Leu-7, NSE (7, 12, 17).

Najważniejszymi znanymi dobrymi czynnikami rokowniczymi w NDRP są ograniczony zakres zmian i wstępny, dobry stan sprawności chorego (3). Ponadto

lepsze rokowanie dotyczy chorych nie wykazujących ubytku masy ciała, z prawidłowym stężeniem dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy, w starszym wieku i kobiet (3, 11). Gorsze rokowanie mają chorzy z przerzutami do wątroby i kości. Uważa się, że w przypadkach raków o zróżnicowaniu neuroendokrynnym częściej można uzyskać regresję zmian po chemioterapii co jednak może nie korelować z dłuższym czasem przeżycia (4, 17). Natomiast znaczenie obecności markerów neuroendokrynnych w surowicy nie jest do końca ustalone.(3, 4)

Celem pracy było ustalenie znaczenia podwyższonego stężenie NSE w surowicy u chorych na nieoperacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca w aspekcie stopnia regresji zmian po leczeniu i przeżycia chorych.

Material Materiał pracy stanowiło 146 chorych na nieoperacyjnego, NDRP, a wśród nich 26 chorych na raka płaskonabłonkowego, 25 na gruczolakoraka, 2 na raka wielkokomórkowego i 18 chorych z rozpoznaniem NDRP bez określenia podtypu leczonych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w latach 1991 –2000. W grupie było 47 kobiet i 99 mężczyzn w wieku od 29 do 71 lat (średnia wieku 55 lat). Stopień zaawansowania choroby określano według obowiązującej klasyfikacji TNM (13). U 3 chorych stwierdzono stopień zaawansowania IIIA, u 79 chorych – IIIB i stopień IV u 64 chorych. U wszystkich chorych przed leczeniem wykonano pełną morfologię krwi, badania biochemiczne, badanie radiologiczne klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodniej (PA) i boczne, bronchoskopię oraz USG jamy brzusznej. W przypadkach podejrzanych o przerzuty wykonywano tomografię komputerową (CT) lub badanie rezonansem magnetycznym (MRI) mózgu. Wstępny stan sprawności oceniano według skali Zubroda (3). Stężenie NSE w surowicy oceniano metodą radioimmunologiczną przy użyciu testów firmy Pharmacia (Pharmacia RIA test). Wartości powyżej 12,5 µg/l uznano za podwyższone. U wszystkich chorych stosowano co najmniej 2 cykle wielolekowej chemioterapii opartej na cysplatynie. U 32 chorych zastosowano cysplatynę w dawce 80 mg/m² dnia 1 i etopozyd w dawce 120 mg/m² dnia 1,2 i 3 (PE). U 59 chorych podano cysplatynę w dawce 80 mg/m² dnia 1 i etopozyd w dawce 120 mg/m² dnia 1,2 i 3 oraz vinblastynę w dawce 3 mg/m² dnia 1 i 5. U 45 chorych stosowano cysplatynę w dawce 100 mg/m² dnia 1 i winblastynę w dawce 3 mg/m² dnia 1 i 5. U 20 chorych podano cysplatynę w dawce 100 mg/m² dnia 1 i winorelbinę w dawce 30 mg/m² dnia 1 i 5. Wszystkie cykle leczenia podawano co 21 dni. Większość chorych w stadium zaawansowania IIIA i IIIB było poddanych radioterapii po 4 cyklach chemioterapii (tab. I) kobaltem 60 lub fotonami 18 MeV. Stosowano dwa sposoby tego leczenia: 1) 29 frakcji po 200 cGy jeden raz dziennie przez 29 dni do dawki całkowitej 54 Gy lub 2) 18 frakcji po 200 cGy dwa razy dziennie przez 9 dni do dawki całkowitej 36 Gy. Odpowiedź guza na leczenie oceniano po podaniu co najmniej 2 cykli cytostatyków według międzynarodowych kryteriów WHO w kategoriach: regresja całkowita (CR), regresja częściowa (PR) – zmniejszenie wszystkich zmian o co najmniej 50%, regresja minimalna (MR) czyli zmniejszenie wszystkich zmian o więcej niż 25% ale mniej niż 50% , stabilizacja zmian (SD) i progresja zmian

Tabela I Patients characteristics (n=146) according to NSE serum level.
 Table I. Charakterystyka badanych chorych (n=146) w zależności od stężenia NSE w surowicy.

Stężenie NSE/NSE serum level	NSE >12,5 mg/NSE ≤ 12,5 mg/l	
Liczba chorych/ no of patients	71	75
<u>Wiek/age</u>	37-71	29-71
Mediana/median	57	52
<u>Płeć/sex</u>		
Kobiety/women	22	25
Mężczyźni/men	49	50
<u>Stan sprawności/Performance status</u>		
0	4	3
1	21	17
2	29	35
3	17	15
4	–	4
<u>Typ histologiczny/histologic type</u>		
Gruźlakorak/adenocarcinoma	25	28
rak płaskonabłonkowy/squamous cell carcinoma	26	35
rak wielkokomórkowy/large cell carcinoma	2	1
rak niedrobnokomórkowy/non-small cell carcinoma	18	11
<u>Stopień zaawansowania/stage</u>		
IIIA	2 (2)*	1
IIIB	34 (24)*	45 (28)*
IV	35	29
<u>Chemioterapia/chemotherapy</u>		
PE	18	12
PV	16	22
PN	9	11
PEV	28	30

* chorzy poddani radioterapii

(PD). W badanej grupie uwzględniono chorych, którzy mieli szansę być obserwowani co najmniej 12 miesięcy. Czas obserwacji wynosił od 1 do 114 miesięcy. W obliczeniach statystycznych użyto testu chi-kwadrat.

Wyniki

Stężenie NSE powyżej 12,5 µg/l stwierdzono u 71 chorych (48,6%) a prawidłowe u 75 chorych. (tab. I) . Nie stwierdzano różnic w obu grupach w zależności od wieku, płci, typu histologicznego, stopnia zaawansowania raka i sposobu leczenia.

U żadnego chorego nie doszło do całkowitej regresji zmian po zastosowanym leczeniu. U 39 chorych spośród 146 (26,7%) stwierdzono częściową regresję zmian a u 31 (21,2%) obserwowano regresję minimalną. Regresję częściową obserwowano u 38% chorych z podwyższonym stężeniem NSE w surowicy i tylko u 16% chorych z prawidłowym stężeniem NSE. Różnica ta była znamienna (test $\chi^2 = 10,4$ $p=0,015$) (tab. II).

Mediana czasu przeżycia całej grupy chorych była 8,5 miesiąca, mediany czasu przeżycia grup chorych z podwyższonym i prawidłowym stężeniem NSE w surowicy były odpowiednio 9 i 8 miesięcy. Po upływie 12 miesięcy od początku leczenia żyło 42 (29%) chorych, dwa lata lub więcej przeżyło 9 chorych. (tab.III)

Tabela II. Odpowiedź na leczenie w zależności od stężenia NSE w surowicy.

Table 2. Response to treatment according to NSE serum level.

Odpowiedź na leczenie / Response to treatment	Razem / Total	NSE > 12,5 µg/l	NSE ≤ 12,5 µg/l
Regresja częściowa / Partial regression	39	27 (38%)	12 (16%)
Regresja minimalna / Minimal regression	31	10 (14%)	21 (28%)
Stabilizacja / Stable disease	43	19 (27%)	24 (32%)
Progresja / Progressive disease	33	15 (21%)	18 (24%)
Razem / Total	146	71 (100%)	75 (100%)

Tabela III. Czas przeżycia i liczby, którzy przeżyli 1 rok i 2 lata w zależności od stężenia NSE.

Table III. Survival time and 1-year and 2-years survival according to NSE level.

Przeżycie/Survival	Pacjenci/All patients		
	N=146	Liczba chorych/ N=71 NSE > 12,5 mg/l	Patients number N=75 NSE ≤ 12,5 mg/l
Mediana przeżycia/Median survival time (mies./months)	8,5	9	8
przeżycia 1 rok (liczba chorych) / 1 year survival (pts)	42	19	23
przeżycia 2-letnie (liczba chorych) / 2 years survival (pts)	9	2	7

Dyskusja

Podwyższone stężenie NSE w surowicy stwierdzano u 11-56% chorych na DRP. (4, 9, 10, 14, 18, 20). W naszej grupie chorych podwyższone stężenie NSE wykryto u 48,6% chorych niezależnie od wieku, płci, typu histologicznego i stopnia zaawansowania raka. Brak korelacji podwyższonego stężenia NSE oraz typu histologicznego i stanu sprawności stwierdzili także Pujol i wsp.(14) oraz Van Zandwijk i wsp. (18) W grupie chorych przedstawionych przez Van Zandwijk i wsp. jedynie 23,8% chorych miało podwyższone stężenie NSE i 85,7% chorych było w stanie sprawności 0-1. W naszej grupie chorych w stanie sprawności 0-1 znajdowało się jedynie 30,8% a podwyższone stężenie NSE wykryto dwukrotnie częściej. Maeda i wsp.(11) wykryli stężenie NSE < 10 µg/l jedynie u 30% chorych. W całej przedstawionej przez tych autorów grupie stan sprawności u 80% chorych oceniono jako 0 lub 1. Tak więc, obserwowane przez nas i przedstawione w piśmiennictwie znaczne różnice dotyczące częstości wykrywania podwyższonego stężenia NSE mogą częściowo wynikać z doboru chorych. W przedstawianej uprzednio przez nas grupie 60 chorych na NDRP podwyższone stężenie NSE obserwowano istotnie częściej u chorych w IV stopniu zaawansowania raka (20). W obecnie analizowanej grupie 146 chorych nie potwierdzono takiej zależności.

Częstość odpowiedzi na leczenie w naszej grupie chorych nie różniła się od wyników leczenia skojarzonego opartego na cysplatinie przedstawianych przez innych autorów (3). Regresja zmian była stwierdzana istotnie częściej u chorych z podwyższonym stężeniem NSE. Regresję częściową stwierdzono u 38% naszych chorych z podwyższonym ponad 12,5 µg/l stężeniem NSE i u 16% chorych z prawidłowym stężeniem tego markera. Podobne wyniki

uzyskali Van Zandwijk i wsp.(18) oraz Vinolas i wsp.(19). W grupie chorych przedstawionych przez Maeda i wsp. (11) regresję zmian obserwowano u 49,4% chorych ze stężeniem NSE powyżej 10 $\mu\text{g/l}$ i u 43,6% ze stężeniem NSE nie wyższym niż 10 $\mu\text{g/ml}$. Nie stwierdzono różnic pomiędzy obiema grupami. W pracy Graziano i wsp. (7) przedstawiono wyniki chemioterapii przedoperacyjnej u chorych w stopniu zaawansowania IIIA. Nie stwierdzono zależności pomiędzy stopniem regresji guza i obecnością markerów neuroendokrynych w guzie. Autorzy poddają w wątpliwość przydatność oceny neurokrynności guza w prognozowaniu wyników leczenia. Mediany czasu przeżycia naszych chorych z podwyższonym i prawidłowym stężeniem NSE nie różniły się istotnie i były odpowiednio 9 i 8 miesięcy. Tak więc u naszych chorych stężenie NSE w surowicy nie miało wpływu na wyniki leczenia oceniane czasem przeżycia. W pracy Pujola i wsp. (14) podwyższone stężenie NSE było negatywnym czynnikiem rokowniczym w całej grupie chorych leczonych cytostatykami, jak również w podgrupie chorych z rozsiałym rakiem. W pracy Maeda i wsp. (11) podwyższone stężenie NSE było najważniejszym negatywnym czynnikiem rokowniczym ocenianym metodą analizy wieloczynnikowej. Krócej żyli chorzy z podwyższonym stężeniem NSE przedstawiani przez Maeda i wsp.(11), Van Zandwijk i wsp. (18), Vinolas i wsp. (19) i Jacot i wsp. (9). Natomiast Ray i wsp. (15) nie obserwowali wpływu stężenia NSE na przeżycie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca co stwierdzono także w naszej grupie chorych.

Wnioski

1. Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z podwyższonym stężeniem NSE w surowicy istotnie częściej uzyskują regresję zmian po zastosowaniu chemioterapii.
2. Stężenie NSE w surowicy chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca nie wpływa na czas przeżycia tych chorych

Piśmiennictwo

1. Andoh M. I wsp.: Serum neuron specific enolase level as a prognostic factor in non-small lung cancer. *Intern. Med.* 1994, 33, 271-276
2. Carles J. i wsp.: Neuroendocrine differentiation as a prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993, 10, 209-219.
3. Feld R., Ginsberg R. J., Payne D. G., Shepherd F. A.: *Lung. w: Clinical Oncology.* Abeloff M.D. Churchill Livingstone. New York, 2000.
4. Ferrigno D., Buccheri G.: Clinical applications of serum markers for lung cancer. *Respir. Med.* 1995, 89, 587-597
5. Foa P. Preoperative CEA, NSE, SCC, TPA and CYFRA 21.1 serum levels as prognostic indicators in resected non-small cell lung cancer. *Int. J. Biol. Markers* 1999, 14, 92-98
6. Graziano S.L. I wsp.: The use of neuroendocrine immunoperoxidase markers to predict chemotherapy response in patients with non-small-cell-lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1988, 7, 1398-1406.
7. Graziano S. L. i wsp.: Analysis of neuroendocrine markers, HER2 and CEA before and chemotherapy in patients with stage IIIA non-small cell lung cancer: A Cancer and Leukemia Group B study. *Lung Cancer* 1998, 21, 203-211.
8. Hirsch F.R., Senderovitz T.: The clinical implication of neuroendocrine markers in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994, 10, 356-357.
9. Jacot W. I wsp.: Brain metastases at the time of presentation of non-small cell lung cancer: a multi-centric AERIO analysis of prognostic factors. *Br. J. Cancer* 2001, 84, 903-909.
10. O'Shea P. i wsp.: Serum neuron-specific enolase and immunohistochemical markers of

- neuroendocrine differentiation in lung cancer. *Ir. J. Med. Sci.* 1995, 164, 31-36.
11. Maeda T. I wsp.: Prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer: elevated serum levels of neuron specific enolase indicate poor prognosis. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2000, 30, 534-541.
 12. Maksymowicz M. I wsp.: Electron microscopic and immunohistochemical analysis of neuroendocrine features in lung tumors. *Nowotwory* 2000, 50, 481-487.
 13. Mountain C. F.: International Staging System for Lung Cancer. W: *Lung Cancer. Principles and Practice*. H. I. Pass ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2000, 591 – 601.
 14. Pujol J. L. I wsp.: Cyfra 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: prospective study in 621 patients. *Lung Cancer* 2001, 31, 221-231.
 15. Ray P. I wsp.: Predictive factors of tumor response and prognostic factors of survival during lung cancer chemotherapy. *Cancer Detect Prev.* 1998, 22, 293-304.
 16. Rivera F. C., Detterbeck F. C., Loomis D. P.: *Epidemiology and Classification of Lung Cancer*. W: *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer*. F. C. Detterbeck ed. WB Saunders Company Philadelphia 2001, 25-44.
 17. Schleusener J. T. i wsp.: Neuroendocrine Differentiation Is an Independent Prognostic Factor in Chemotherapy-Treated Nonsmall Cell Lung Carcinoma. *Cancer* 1996, 77, 1284-1291.
 18. Van Zandwijk N. i wsp.: Serum neuron-specific enolase and lactate dehydrogenase as predictors of response to chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.* 1992, 19, suppl. 2, 37-43.
 19. Vinolas N. i wsp.: Tumor markers in response monitoring and prognosis of non-small cell lung cancer: preliminary report. *Anticancer Res.* 1998, 18, 631-634.
 20. Zych J. i wsp.: Neuron-specific enolase (NSE) serum level on non-small cell lung cancer – can it be an indicator of tumour chemosensitivity? *Rocz. Akad. Med. Białymst.* 1997, 42, supl 1, 173-178

Wpłynęła: 22.10.2001

Adres: III Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc IGIChP, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa

KOMUNIKAT KOMUNIKAT KOMUNIKAT KOMUNIKAT KOMUNIKAT KOMUNIKAT

Koleżanki/Koledzy

Na ostatnim Plenum Zarządu Głównego zmieniono wcześniej przyjęte zasady opłaty za przynależność do Towarzystwa. Pragnę przypomnieć, że w opłacie tej była suma pieniędzy przewidziana na prenumeratę „Pneumonologii i Alergologii Polskiej”. Obecna zmiana powoduje to, że płacimy nadal składkę członkowską w Zarządzie oddziału. Liczymy na to, że każdy z Członków Towarzystwa zaprenumeruje osobiście czasopismo „Pneumologia i Alergologia Polska”. Pragnę przypomnieć, że prenumerata naszego czasopisma jest obowiązkiem statutowym. Wynosi ona rocznie 60 zł. Liczymy również na aktywny udział w wydawaniu czasopisma.

*Prezes Polskiego Towarzystwa Ftizjopneumonologicznego
– Dr hab. n.med. Jerzy Kozielski*

KOMUNIKAT KOMUNIKAT KOMUNIKAT KOMUNIKAT KOMUNIKAT KOMUNIKAT