

**Monika Załęska¹, Monika Szturmowicz², Jacek Zych¹, Barbara Roszkowska-Śliż¹,
Urszula Demkow³, Renata Langfort⁴, Kazimierz Roszkowski-Śliż¹**¹III Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. K. Roszkowski-Śliż

²Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Torbicki

³Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Wieku Rozwojowego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Wąsik

⁴Zakład Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: dr n. med. R. Langfort

**Podwyższone surowicze stężenie NSE w nieoperacyjnym
niedrobnokomórkowym raku płuca jest związane z lepszą
odpowiedzią na leczenie, ale z gorszym rokowaniem****Elevated serum NSE level in locally advanced and metastatic NSCLC predispose
to better response to chemotherapy but worse survival****Abstract**

The aim of the study was to evaluate the predictive and prognostic values of elevated serum levels of selected cancer markers (NSE, Cyfra 21-1, CEA, ferritin, free beta-hCG, LDH) in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC). We investigated a group of 79 patients (49 men and 30 women) with NSCLC. Multivariate regression analysis showed response in patients with NSE > 12.5 ng/ml ($p = 0.002$), good performance status ($p = 0.007$) and elderly patients ($p = 0.005$). However, elevated NSE adversely affected the prognosis. Median survival in patients with NSE < 12.5 ng/ml, 12.5–20.0 ng/ml and > 20.0 ng/ml was 13.3, 11.3 and 6.7 months, respectively ($p = 0.004$). The negative effect of elevated NSE was independent of the response category. Univariate regression analysis showed that the following factors had a significantly negative effect on the prognosis: performance status, stage IIIB or IV, weight loss of > 10%, NSE > 20 ng/ml, Cyfra 21-1 > 10 ng/ml, CEA > 3 ng/ml, ferritin ratio > 1 and LDH > 480 IU/l. Multivariate analysis showed an independent adverse prognostic effect of stage IIIB or IV and elevated ferritin.

Key words: neuron specific enolase, non-small-cell lung cancer, prognosis, response to treatment**Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 1: 14–20****Streszczenie**

Celem niniejszej pracy była ocena wartości predykcyjnej i rokowniczej podwyższonych surowiczych stężeń wybranych markerów nowotworowych (NSE, Cyfra 21-1, CEA, ferrytyny, wolnej podjednostki beta HCG — *free beta* HCG, LDH) u chorych na nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Materiał stanowiła grupa 79 chorych (30 kobiet, 49 mężczyzn) na NDRP. W analizie regresji wieloczynnikowej wykazano korzystną odpowiedź na leczenie u chorych z NSE > 12,5 ng/ml ($p = 0,002$), dobrym stanem sprawności ($p = 0,007$) oraz w starszym wieku ($p = 0,005$). Podwyższone stężenie NSE miało jednak negatywne znaczenie rokownicze. Mediany czasu przeżycia chorych ze stężeniami NSE < 12,5 ng/ml, 12,5–20 ng/ml i > 20 ng/ml wynosiły odpowiednio 13,3 miesiąca, 11,3 i 6,7 miesiąca ($p = 0,004$). Negatywny wpływ

Adres do korespondencji: dr n. med. Monika Załęska, III Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–137 Warszawa, tel.: (22) 431 22 79, faks: (22) 431 24 08, e-mail: m.zaleska@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 6.05.2009 r.

Copyright © 2010 Via Medica

ISSN 0867–7077

podwyższonych stężeń NSE nie zależały od rodzaju odpowiedzi na leczenie. Istotnie niekorzystny wpływ na rokowanie w analizie regresji jednoczynnikowej miały: stan sprawności, stopień zaawansowania IIIB i IV, ubytek masy ciała > 10%, NSE > 20 ng/ml, Cyfra 21-1 > 10 ng/ml, CEA > 3 ng/ml, współczynnik ferrytyny > 1 i LDH > 480 j./l. W analizie wieloczynnikowej wykazano niezależny negatywny wpływ na rokowanie stopnia zaawansowania IIIB i IV oraz podwyższonego stężenia ferrytyny.

Słowa kluczowe: swoista enolaza neuronowa, niedrobnokomórkowy rak płuca, rokowanie, odpowiedź na leczenie

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 1: 14–20

Wstęp

Podwyższone stężenie swoistej enolazy neuronowej (NSE, *neuron specific enolase*) w surowicy chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) jest opisywane w piśmiennictwie w 12–57% przypadków [1–6], jednak nie ma zgodności co do znaczenia klinicznego tego zjawiska.

Celem niniejszej pracy była ocena ewentualnego wpływu podwyższonych stężeń NSE i innych markerów nowotworowych na rodzaj odpowiedzi na leczenie i rokowanie u chorych na nieoperacyjnego NDRP.

Materiał i metody

Materiał stanowiła grupa 79 chorych (30 kobiet, 49 mężczyzn) na NDRP. Mediana wieku wynosiła 60 lat (42–73 lat). Wszyscy chorzy byli leczeni w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie w latach 2000–2002. Rozpoznanie NDRP ustalono na podstawie badania histologicznego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [7]. U 38 chorych (48%) rozpoznano gruczolakoraka, u 26 (33%) — raka płaskonabłonkowego, u 15 (19%) — nie udało się określić podtypu histologicznego NDRP. Stan sprawności (PS, *performance status*) oceniano na podstawie międzynarodowej skali Zubroda ECOG-WHO (*Zubrod-Eastern Cooperative Oncology Group-World Health Organization*) [8]. W badanej grupie u 4 chorych stwierdzono PS 0 (5%), u 25 — PS 1 (31%), u 33 — PS 2 (42%), u 10 — PS 3 (13%) oraz u 7 — PS 4 (9%). Pacjentów w PS 3 i 4 warunkowo kwalifikowano do leczenia, jeżeli stan sprawności wynikał z takich czynników odwracalnych, jak: duszność związana z płynem w jamie opłucnej lub niedodmą, lub z obecnością przerzutów do kości.

Stopień zaawansowania oceniano według klasyfikacji TNM (*tumor node metastasis*) [9]. Stopień IIIA stwierdzono u 14 chorych (18%), IIIB — 32 (40%), IV — 33 (42%). Wszyscy chorzy byli leczeni za pomocą chemioterapii, której podstawowym lekiem była cisplatyna (2–6 kursów). U pacjentów

w stopniu III zaawansowania po 2–3 kursach chemioterapii zastosowano radioterapię na guz i śródpiersie. Odpowiedź na leczenie oceniano przed 3. kursem chemioterapii: u 1 chorego uzyskano całkowitą remisję (CR, *complete remission*), u 21 — odpowiedź częściową (PR, *partial response*), u 13 — odpowiedź minimalną (MR, *minimal response*), u 21 — stabilizację choroby (SD, *stable disease*), u 23 — progresję choroby (PD, *progressive disease*).

Krew pobierano przed rozpoczęciem leczenia „na skrzep” i po odwirowaniu otrzymaną surowicę przechowywano w temperaturze –20°C do czasu wykonania pomiarów. Stężenie NSE oznaczano metodą radioimmunologiczną (Pharmacia NSE RIA). Stężenie rozpuszczalnych fragmentów cytokeratyny 19 (Cyfra 21-1) oraz stężenie ferrytyny oznaczano metodą elektrochemiluminescencji (Elecsys System 1010/2010 Roche). Stężenie wolnej podjednostki beta HCG (fbHCG, *free beta HCG*) oznaczano metodą radioimmunologiczną (ELSA, *Schering CIS biointernational*). Stężenie antygenu rakowopłodowego (CEA, *carcino-embryonic antigen*) oznaczano metodą radioimmunologiczną (CEA-IRMA, Polatom, Świerk). Stężenie dehydrogenazy mleczkowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy oznaczano automatycznie za pomocą czytnika analizatora biochemicznego Hitachi 911. Za nieprawidłowe przyjęto wartości: NSE > 12,5 ng/ml, Cyfra 21-1 > 3,3 ng/ml, CEA > 3 ng/ml, fbHCG > 0,22 ng/ml, LDH > 480 j./l. Górna granica normy dla ferrytyny jest różna dla kobiet i mężczyzn (odpowiednio 150 i 400 ng/ml), dlatego przy opracowywaniu danych zastosowano współczynnik ferrytyny — Fer (stężenie ferrytyny badanej/górna granica normy odpowiedniej dla płci). Za nieprawidłowy uznano Fer > 1.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego SPSS. W celu porównania median stężeń markerów nowotworowych w różnych grupach pacjentów użyto testu Kruskala-Wallis. W celu oceny wpływu wybranych parametrów na odpowiedź na leczenie i przeżycie użyto analizy regresji jednoczynnikowej i wieloczynnikowej.

Tabela 1. Stężenia markerów nowotworowych w zależności od typu histologicznego NDRP

Table 1. Tumour markers concentration according to histological subtype of NSCLC

Typ histologiczny <i>Histological type</i>	Liczba chorych <i>No of pts</i>	NSE [ng/ml] Mediana (zakres) <i>Median (range)</i>	Cyfra 21-1 [ng/ml] Mediana (zakres) <i>Median (range)</i>	CEA [ng/ml] Mediana (zakres) <i>Median (range)</i>	LDH [j./l] Mediana (zakres) <i>Median (range)</i>
Rak gruczołowy/ <i>Adenocarcinoma</i>	38	10,6 (6,7–142)	4,7 (0,1–254,4)	2,55 (0,6–163,2)	326,5 (204–1424)
Rak płaskonabłonkowy/ <i>Squamous</i>	26	11,4 (4,6–358)	8,99* (0,1–186,7)	1,5 (0,5–200)	359 (145–2293)
Nieznaczony NDRP <i>Subtype not defined</i>	15	33,1* (9,1–188)	3,12 (0,6–29,05)	2,1 (0,6–156,4)	413 (243–1768)
Razem/ <i>Total</i>	79	11,9 (4,6–358)	4,95 (0,1–254,4)	1,8 (0,5–200)	339 (145–2293)

*p < 0,05; NDRP — niedrobnokomórkowy rak płuca; NSE (*neuron specific enolase*) — swoista enolaza neuronowa; CEA (*carcino-embryonic antigen*) — antygen rakowopłodowy; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

Tabela 2. Wpływ wybranych parametrów na odpowiedź na leczenie cytostatykami (analiza regresji jednoczynnikowej) u 79 chorych na NDRP

Table 2. Influence of clinical parameters and serum tumour marker concentration on the response to chemotherapy (univariate regression analysis) in 79 NSCLC pts

Parametr/ <i>Parameter</i>	Liczba chorych <i>No of pts</i>	Współczynnik regresji <i>Regression coefficient</i>	(SE)	p
Stan sprawności/ <i>PS</i>	79	0,573	0,27	0,037
Stopień zaawansowania/ <i>Stage</i>	79	0,08432	0,114	0,463
Wiek/ <i>Age</i>	79	-0,01488	0,007	0,039
Płeć/ <i>Sex</i>	79	-0,06939	0,116	0,553
Ubytek masy ciała/ <i>Weight loss > 10%</i>	79	0,07298	0,124	0,559
NSE > 12,5 ng/ml	79	-0,489	0,263	0,06
fbHCG > 0,22 ng/ml	79	-0,127	0,178	0,477
Cyfra 21-1 > 3,3 ng/ml	79	-0,03898	0,116	0,737
CEA > 3 ng/ml	79	0,01565	0,117	0,894
Fer/ <i>fer coefficient > 1</i>	79	0,167	0,118	0,161
LDH > 480 j./l	76	0,262	0,302	0,389

SE (*standard error*) — błąd standardowy; PS (*performance status*) — stan sprawności; NSE (*neuron specific enolase*) — swoista enolaza neuronowa; fbHCG (*free beta HCG*) — wolna podjednostka beta HCG; CEA (*carcino-embryonic antigen*) — antygen rakowopłodowy; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

Wyniki

Surowicze stężenie NSE > 12,5 ng/ml stwierdzono u 38 chorych (48%), > 20 ng/ml u 20 (25%), Cyfra 21-1 > 3,3 ng/ml u 48 (61%), > 10 ng/ml u 23 (29%), CEA > 3 ng/ml u 30 (38%), fbHCG > 0,22 ng/ml u 9 (11%), LDH > 480 ng/ml u 18 (23%), Fer > 1 u 27 (34%).

Stężenia markerów nowotworowych w zależności od typu histologicznego NDRP przedstawiono w tabeli 1. Mediana stężeń NSE była znacząco wyższa u chorych z nieokreślonym typem histologicznym niż u chorych z rakiem gruczołowym lub

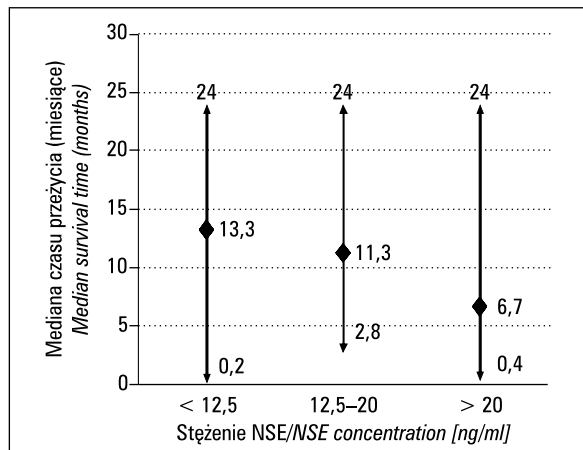
rakiem płaskonabłonkowym. Mediana stężeń Cyfra 21-1 była najwyższa u chorych na raka płaskonabłonkowego, natomiast mediana stężeń CEA była najwyższa u chorych na raka gruczołowego.

Odpowiedź na leczenie (CR + PR) częściej uzyskano u chorych ze stężeniem NSE > 12,5 ng/ml niż u chorych ze stężeniem NSE < 12,5 ng/ml (odpowiednio 38% i 19%). W analizie jednoczynnikowej (tab. 2) wykazano, że korzystnej odpowiedzi na leczenie (pozytywna wartość predykcyjna) można się spodziewać u chorych charakteryzujących się dobrym PS (0/1 v. 2 v. 3, p = 0,04) i w starszym wieku (ocenianym jako funkcja ciągła, p = 0,04) oraz u cho-

Tabela 3. Wpływ wybranych parametrów na odpowiedź na leczenie cytostatykami (analiza regresji wieloczynnikowej) u 76 chorych na NDRP**Table 3. Influence of selected parameters on the response to chemotherapy in 76 NSCLC pts (multivariate regression analysis)**

Parametr/Parameter	Liczba chorych No of pts	Współczynnik regresji Regression coefficient	(SE)	p
Stan sprawności/PS	76	0,347	0,125	0,007
Wiek/Age	76	-0,046	0,016	0,005
NSE > 12,5 ng/ml	76	-0,809	0,256	0,002

PS (performance status) — stan sprawności; SE (standard error) — błąd standardowy; NSE (neuron specific enolase) — swoista enolaza neuronowa

**Rycina 1.** Mediana czasu przeżycia w zależności od stężenia NSE w surowicy u 79 chorych na NDRP (♦ mediana, — zakres)**Figure 1.** Median survival time according to NSE concentration in 79 NSCLC pts (♦ median, — range)

rych ze stężeniem NSE > 12,5 ng/ml ($p = 0,06$). Pozostałe badane markery nowotworowe nie były pomocne w przewidywaniu rodzaju odpowiedzi na leczenie. W analizie wieloczynnikowej (tab. 3) potwierdzono niezależną pozytywną wartość predykcyjną: stężenia NSE > 12,5 ng/ml ($p = 0,002$), lepszego PS ($p = 0,007$) i starszego wieku chorych ($p = 0,005$).

Podwyższone stężenie NSE było negatywnym czynnikiem rokowniczym (ryc. 1). Mediany czasu przeżycia chorych z NSE < 12,5 ng/ml, 12,5–20 ng/ml i > 20 ng/ml wynosiły odpowiednio 13,3, 11,3 i 6,7 miesiąca ($p = 0,004$). Negatywne znaczenie rokownicze podwyższonych stężeń NSE obserwowano niezależnie od rodzaju odpowiedzi na leczenie (ryc. 2). U chorych, którzy korzystnie odpowiedzieli na leczenie cytostatyczne (CR + PR + MR), mediana czasu przeżycia w przypadku NSE > 12,5 ng/ml wynosiła 11 miesięcy, jeśli NSE \leq 12,5 ng/ml — 19,6 miesiąca ($p = 0,047$). W przypadku stabilizacji choroby (SD) mediany te wynosiły odpowiednio 10,5 i 13,3 miesiąca, w przypadku progresji (PD) — 2,6 i 7,7 miesiąca ($p = 0,039$).

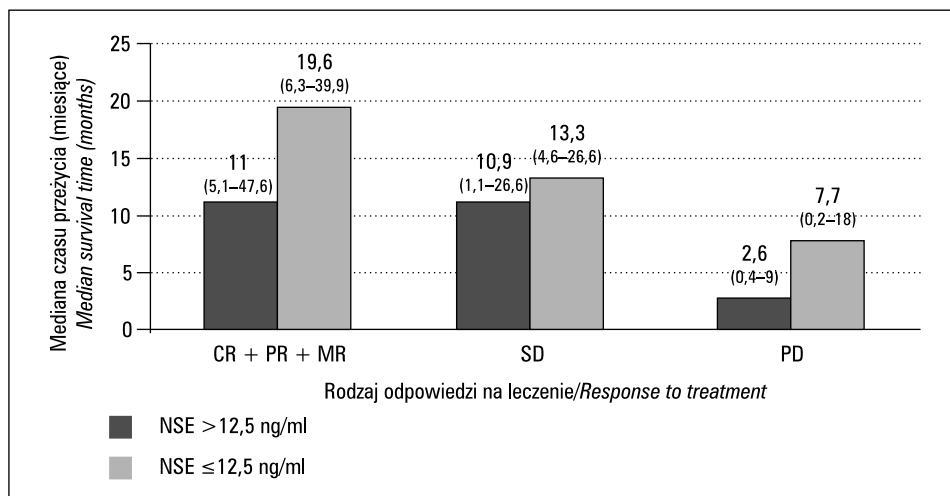
W analizie jednoczynnikowej zły stan sprawności, wyższy stopień zaawansowania, ubytek masy ciała > 10%, NSE > 20 ng/ml, Cyfra 21-1 > 10 ng/ml, CEA > 3 ng/ml, Fer > 1 i LDH > 480 j./l były negatywnymi czynnikami rokowniczymi (tab. 4).

W analizie wieloczynnikowej wykazano niezależne negatywne znaczenie rokownicze współczynnika ferrytyny i wyższego stopnia zaawansowania NDRP (tab. 5).

Omówienie

Od kilku lat podejmuje się próby wyróżnienia guzów neuroendokrynych płuca (rakowiak, rak drobnokomórkowy, neuroendokryny rak wielkokomórkowy) jako odrębnej grupy histologicznej [10]. Charakteryzują się one typowymi cechami morfologicznymi stwierdzanymi w mikroskopie świetlnym, obecnością ziarnistości neuroendokrynych stwierdzanych w mikroskopie elektronowym oraz dodatnimi reakcjami immunohistochemicznymi z markerami neuroendokrynymi.

Również niektóre z raków niedrobnokomórkowych (zwłaszcza gruczołowe) wykazują pozytywną reakcję immunohistochemiczną z markerami neuroendokrynymi (chromogranina A, synaptofizyna, Leu 7) przy braku cech morfologicznych neuroendokryności [11–17]. Spośród 237 przypadków analizowanych przez Linnoila i wsp. [13] markery neuroendokryne stwierdzono w 22% przypadków. Tkankowa ekspresja NSE ma teoretycznie nieco mniejsze znaczenie dla rozpoznania neuroendokryności z powodu niższej swoistości tego markera. Jednak wielu autorów stwierdzało obecność NSE w tkance NDRP w skojarzeniu z innymi markerami neuroendokrynymi [11–15]. Ruibal i wsp. [18] stwierdzili, że podwyższone stężenie NSE w cytozolu w raku płaskonabłonkowym korelowało z niskim stopniem zróżnicowania, aneuploidią i zwiększoną liczbą komórek w fazie S cyklu komórkowego.



Rycina 2. Mediana czasu przeżycia w zależności od rodzaju odpowiedzi na leczenie cytostatykami i surowiczego stężenia NSE u 79 chorych na NDRP
Figure 2. Median survival time according to NSE concentration and type of response to chemotherapy in 79 NSCLC pts

Tabela 4. Wpływ wybranych parametrów na rokowanie (analiza regresji jednoczynnikowej) u 79 chorych na NDRP
Table 4. Prognostic significance of clinical parameters and tumour marker levels (univariate regression analysis) in 79 NSCLC pts

Parametr/Parameter	Liczba chorych No of pts	Współczynnik regresji Regression coefficient	(SE)	p
Stan sprawności/PS	79	-4,024	1,122	0,001
Stopień zaawansowania/Stage	79	-5,737	1,507	0,001
Wiek/Age	79	0,085	0,155	0,584
Płeć/Sex	79	1,563	2,474	0,529
Ubytek masy ciała/Weight loss > 10%	79	-6,767	2,535	0,009
NSE > 12,5 ng/ml	79	-4,237	2,36	0,077
NSE > 20 ng/ml	79	-5,427	2,699	0,048
fbHCG > 0,22 ng/ml	79	-4,177	3,445	0,229
fbHCG > 1 ng/ml	79	-9,952	5,372	0,068
Cyfra 21-1 > 3,3 ng/ml	79	-3,328	2,488	0,185
Cyfra 21-1 > 10 ng/ml	79	-7,124	2,272	0,002
CEA > 3 ng/ml	79	-5,508	2,4	0,024
Fer/fer coefficient > 1	79	-8,953	2,324	0,001
LDH > 480 j/l	76	-9,303	2,3	0,001

SE (standard error) — błąd standardowy; PS (performance status) — stan sprawności; NSE (neuron specific enolase) — swoista enolaza neuronowa; fbHCG (free beta HCG) — wolna podjednostka beta HCG; CEA (carcino-embryonic antigen) — antygen rakowopłodowy; LDH (lactate dehydrogenase) — dehydrogenaza mleczanowa

Wielu autorów badało związek podwyższonego stężenia NSE w surowicy z przebiegiem klinicznym NDRP, jednak wyniki tych badań nie są jednoznaczne.

W niniejszej pracy surowicze stężenia NSE, przekraczające 12,5 ng/ml, zaobserwowano u 48% chorych. Inni autorzy stwierdzali podwyższone stężenia NSE w 12–57% przypadków [1–6]. Taka

rozbieżność wiązała się prawdopodobnie z różnymi metodami badania stężeń NSE, różnymi wartościami krzywych odcięcia (12,5–21,3 ng/ml) oraz histologiczną różnorodnością badanych grup NDRP [1, 4, 5, 19, 20].

W materiale własnym w grupie chorych z podwyższonym surowiczym stężeniem NSE istotnie częściej niż wśród pozostałych chorych stwierdzano

Tabela 5. Wpływ wybranych parametrów na rokowanie (analiza regresji wieloczynnikowej) u 76 chorych na NDRP**Table 5. Prognostic significance of selected clinical parameters and tumour marker levels (multivariate regression analysis) in 76 NSCLC pts**

Parametr/Parameter	Liczba chorych No of pts	Współczynnik regresji Regression coefficient	(SE)	p
Stan sprawności/PS	76	-1,208	1,273	0,346
Stopień zaawansowania/Stage	76	-3,714	1,57	0,021
Ubytek masy ciała/Weight loss > 10%	76	-4,08	2,464	0,102
NSE > 20 ng/ml	76	-0,911	2,601	0,727
Cyfra 21-1 > 10 ng/ml	76	-2,379	2,625	0,368
CEA > 3 ng/ml	76	-0,783	2,375	0,742
Fer/fer coefficient > 1	76	-6,513	2,378	0,008
LDH > 480 j./l	76	0,464	2,91	0,874

SE (standard error) — błąd standardowy; PS (performance status) — stan sprawności; NSE (neuron specific enolase) — swoista enolaza neuronowa; CEA (carcinoembryonic antigen) — antygen rakowopłodowy; LDH (lactate dehydrogenase) — dehydrogenaza mleczanowa

guzy o morfologii NDRP, jednak bez możliwości określenia podtypu histologicznego. Sugeruje to, że podwyższone stężenie NSE w surowicy może być markerem NDRP o niższym stopniu zróżnicowania.

Ze względu na hipotezę, że biologia NDRP wydzielających NSE jest podobna do raka drobno-komórkowego płuca, można oczekiwać większej wrażliwości takich guzów na chemioterapię [5]. W niniejszej pracy stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie (CR + PR) u 38% chorych z podwyższonym surowiczym stężeniem NSE i zaledwie u 19% chorych z prawidłowymi stężeniami NSE. Swoista enolaza neuronowa > 12,5 ng/ml, starszy wiek chorego i dobry stan sprawności były niezależnymi korzystnymi czynnikami predykcyjnymi odpowiedzi na leczenie. Chemiczność raków niedrobno-komórkowych wydzielających NSE została opisana przez van Zandvijk i wsp. [5] oraz przez Zycha i wsp. [6], natomiast Maeda i wsp. [21] i Nisman i wsp. [19] nie wykazali żadnej korelacji między stężeniami NSE a rodzajem odpowiedzi na leczenie.

Czas przeżycia chorych na NDRP leczonych chemioterapią jest dłuższy, jeśli odpowiadają oni na leczenie [22–24]. Uwzględniając ten fakt, grupa chorych z podwyższonymi stężeniami NSE, dobrze odpowiadająca na leczenie, powinna osiągnąć dłuższe przeżycie. Jednak w badanej grupie chorych stwierdzenie NSE > 12,5 ng/ml, a szczególnie > 20 ng/ml, wiązało się z istotnym pogorszeniem rokowania w stosunku do przypadków ze stężeniem NSE ≤ 12,5 ng/ml. Jeżeli przyjmie się, że guzy wydzielające NSE charakteryzują się niższym stopniem zróżnicowania niż inne NDRP, a więc zapewne większą dynamiką wzrostu i bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym, to nie

dziwi fakt, że pomimo większej wrażliwości na leczenie cytostatykami wiązały się one z gorszym rokowaniem. Wyniki te są zgodne z pracami innych autorów dotyczących rokowniczego znaczenia surowiczych stężeń NSE w nieoperacyjnym NDRP [4, 5, 19, 25, 26]. Natomiast Foa i wsp. [27] i Reinmuth i wsp. [28], którzy badali populację chorych operowanych z powodu NDRP, nie wykazali korelacji między stężeniem NSE a długością przeżycia.

W niniejszej pracy negatywny wpływ na przeżycie podwyższonych stężeń NSE był niezależny od rodzaju odpowiedzi na leczenie. Wykazano znacząco krótszy czas przeżycia chorych odpowiadających na leczenie z podwyższonymi stężeniami NSE w porównaniu z chorymi odpowiadającymi na leczenie z prawidłowym stężeniem NSE w surowicy (odpowiednio 11 i 19,6 miesiąca). Taką samą zależność zaobserwowano u pacjentów z progresją choroby; mediany czasu przeżycia wynosiły odpowiednio 2,2 i 7,7 miesiąca.

Wnioski

1. W badanej grupie chorych podwyższone surowicze stężenie NSE było markerem NDRP o niskim stopniu zróżnicowania, charakteryzującego się większą wrażliwością na leczenie cytostatykami, ale gorszym rokowaniem.
2. Pozostałe badane markery nowotworowe (Cyfra 21-1, CEA, LDH) nie miały znaczenia predykcyjnego, jednak wykazano negatywne znaczenie rokownicze ich podwyższonych stężeń, najprawdopodobniej zależne od masy guza.
3. Podwyższone stężenie ferrytyny posiadało niezależne od innych czynników negatywne znaczenie rokownicze.

Piśmiennictwo

- Barlesi F., Gimenez C., Torre J.P., Doddoli C. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Respir. Med.* 2004; 98: 357–362.
- Ebert W., Dienemann H., Fateh-Moghadam A., Scheulen M. Cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1 compare with carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen and neuron-specific enolase in lung cancer. *Eur. J. Clin. Biochem.* 1994; 32: 189–199.
- Ferrigno D., Buccheri G., Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer: history, biology and clinical applications. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 186–197.
- Ferrigno D., Buccheri G., Giordano C. Neuron-specific enolase is an effective tumour marker in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2003; 41: 311–320.
- Van Zandwijk N., Jassem E., Bonfrer J.M., Mooi W.J. 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: 37–43.
- Zych J., Szturmowicz M., Sakowicz A. i wsp. Neuron-specific enolase (NSE) serum level as a prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2002; 70: 278–283.
- World Health Organization. Histological typing of lung cancer tumors. W: *International classification of tumors*. 2nd ed. Geneva: WHO, 1981.
- Reif P.T., Rivera M.P. Evidence-base outcomes for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 21: 1–16.
- Mountain C.F. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1711s–1717s.
- Moran C.A., Suster S., Coppola D., Wich M.R. Neuroendocrine carcinomas of the lung. A critical analysis. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009; 131: 206–221.
- Carles J., Rosell R., Ariza A. i wsp. Neuroendocrine differentiation as a prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 10: 209–219.
- Sundaresan V., Reeve J.G., Stenning S., Stewart S., Bleehen N.M. Neuroendocrine differentiation and clinical behaviour in non-small cell lung tumours. *Br. J. Cancer* 1991; 64: 333–338.
- Linnoila R.I., Piantadosi S., Ruckdeschel J.C. Impact of neuroendocrine differentiation in non-small cell lung cancer. *Chest* 1994; 106: 367s–371s.
- Graziano S.L., Tatum A.H., Newman N.B. i wsp. The prognostic significance of neuroendocrine markers and carcinoembryonic antigen in patients with resected stage I and II non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 1994; 54: 2906–2913.
- Slodkowska J., Zych J., Szturmowicz M., Demkow U., Rowinska-Zakrzewska E., Roszkowski-Sliz K. Neuroendocrine phenotype of non-small cell lung carcinoma: immunohistological evaluation and biochemical study. *Int. J. Biol. Markers* 2005; 20: 217–226.
- Pelosi G., Pasini F., Sonzogni A. i wsp. Prognostic implications of neuroendocrine differentiation and hormone production in patients with stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2487–2497.
- Hiroshima K., Iyoda A., Shibuya K. i wsp. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the lung. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73: 1732–1735.
- Ruibal A., Nunez M.I., Rodriguez J., Jimenez L., del Rio M.C., Zapatero J. Cytosolic levels of neuron-specific enolase in squamous cell carcinomas of the lung. *Int. J. Biol. Markers* 2003; 18: 188–194.
- Nisman B., Heching N., Biran H., Barak V., Peretz T. The prognostic significance of circulating neuroendocrine markers chromogranin A, pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase in a patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Tumor Biol.* 2006; 27: 8–16.
- Pujol J.-L., Boher J.-M., Grenier J., Quantin X. 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.
- Maeda T., Ueoka H., Tabata M., Kiura K. Prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer: elevated serum level of neuron specific enolase indicate poor prognosis. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2000; 30: 534–541.
- Akerley W., Crowley J., Giroux D., Gandara D. Response to chemotherapy as a predictor of survival in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Review of the Southwest Oncology Group (SWOG) database. *Lung Cancer* 2000; 29 (supl. 1): 33.
- Betticher D.C., Hsu Schmitz S.F., Tötsch M. i wsp. Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *Br. J. Cancer* 2006; 94: 1099–1106.
- Johnson K.R., Ringland C., Stokes B.J. i wsp. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 703–704.
- Diez M., Torres A., Ortega L. i wsp. Value of serum neuron-specific enolase in nonsmall cell lung cancer. *Oncology* 1993; 50: 127–131.
- Hatzakis K.D., Froudarakis M.E., Bouros D., Tzanakis N., Karkavitsas N., Siafakas N.M. Prognostic value of serum tumor markers in patients with lung cancer. *Respiration* 2002; 69: 25–29.
- Foa P., Fornier M., Micelli R., Seregini E. 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.
- Reinmuth N., Brandt B., Semik M. i wsp. Prognostic impact of Cyfra 21-1 and other serum markers in completely resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 265–270.