

Perioperační hladina malondialdehydu jako prognostický onkomarker časných relapsů u karcinomů orofaryngu.

Salzman R.¹, Pácal L.², Kaňková K.², Tomandl J.³, Tóthová E.¹, Kostřica R.¹

1) *Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN u sv. Anny v Brně a LF Masarykovy univerzity, Brno*

2) *Ústav patologické fyziologie a ³Biochemický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno*

Úvod

V posledních letech je pořád více pozornosti věnováno roli oxidativního stresu v kancerogenezi. Předpokládá se, že právě mezi parametry oxidativního stresu bude možné identifikovat onkomarkery i pro nádory hlavy a krku. Stanovovali jsme plazmatickou hladinu malondialdehydu (MDA) u pacientů se spinocelulárními karcinomy dutiny ústní a orofaryngu. MDA je pokládán za nejspolehlivější marker expozice organismu oxidativnímu stresu. Jedná se o produkt lipidové peroxidace, tedy procesu poškozování bifosfolipidových buněčných membrán volnými kyslíkovými radikály.

NÁDORY HLAVY A KRKU**Cíl studie**

Cílem studie bylo určit vztah mezi plazmatickou hladinou MDA na straně jedné a (1) onkologickou charakteristikou pacientů zahrnutých do studie a (2) parametry přežití na straně druhé.

Materiál a metody*Charakteristika souboru*

Do prospektivní studie jsme zahrnuli celkem 67 pacientů (57 mužů a 10 žen, průměrného věku 56,58,4roku, rozsah 31-78 let), kteří prodělali operaci jako primární léčbu pro spinocelulární karcinom hlavy a krku na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN u sv. Anny v Brně od června 2004 do listopadu 2006. Medián délky sledování byl 18,0 měsíců (rozsah 1-36 měsíců). Primární tumor byl lokalizován ve 42 případech v tonzile nebo v kořeni jazyka, u 11 pacientů na předních 2/3 jazyka a u 14 pacientů na spodině dutiny ústní. Žádná jiná primární lokalizace nádoru nebyla zahrnuta do studie. Studijní skupina dle TNM byla klasifikována dle rozsahu primárního tumoru následovně: T1 6, T2 24, T3 7 a T4 30 pacientů, dle postižení lokoregionálních uzlin: N0 16, N1 14, N2 35 a N3 2 pacienti, dle míry diferenciaci: dobře diferencovaný 12, středně diferencovaný 33, níže diferencovaný 17, dediferencovaný 0 (u 5 vzorků nebylo možno určit stupeň diferenciaci).

Biochemická stanovení

Hladina MDA byla stanovována po deprivatizaci tiobarbiturovou kyselinou chromatograficky metodou dle Khoschorura v periferní krvi odebrané 7. pooperační den po chirurgické resekci tumoru.

Statistické zpracování

K porovnání sledovaných proměnných byly použity běžné neparametrické testy (Mann-Whitneyův test, Kruskal-Wallis ANOVA test a Spearmanovy korelační koeficienty). Ke srovnání délky bezpříznakového intervalu (DFI) a celkové přežití (OAS) jsme použili Kaplan-Meierovu analýzu přežívání. Pacienti, kteří ve sledovaném období zrecidivovali byli označeni „kompletní odpovědi“ a pacienti, kteří zůstali po celou dobu v kompletní remisi (CR), „cenzurované odpovědi“. Ke srovnání rozdílů mezi různými křivkami přežití jsme použili log-rank test. Hladinu $P < 0,05$ jsme považovali za statisticky signifikantní. Veškeré statistické analýzy jsme provedli pomocí statistického programu STATISTICA for Windows v 7.1 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA).

	rec.	CR	exitus	přežívající	celkem
MDA \leq 0,25	1 (4,2%)	23 (95,8%)	4 (16,7%)	20 (83,3%)	24
MDA $>$ 0,25	12 (38,7%)	19 (61,3%)	12 (38,7%)	19 (61,3%)	31
	P=0,002		P=0,05		55

Tabulka 1

Vztah mezi plazmatickou hladinou MDA a prognózou ukazuje 9,3 krát vyšší riziko recidivy ve 3-letém sledovaném období po operaci u pacientů s MDA $>$ median, respektivně 2,4 krát vyšší riziko úmrtí. Pozn. 12 pacientů nebylo zahrnuto do prospektivního hodnocení vzhledem k nízké compliance během onkologické dispenzarizace. Median=0,25, rec.-recidiva, CR-kompletní remise.

	celkem		rec.	CR	total	
T1	6	MDA \leq 0,25	0	2	2	P $>$ 0,05
		MDA $>$ 0,25	0	2	2	
T2	24	MDA \leq 0,25	0	13	13	P=0,01
		MDA $>$ 0,25	3	5	8	
T3	7	MDA \leq 0,25	1	3	4	P $>$ 0,05
		MDA $>$ 0,25	0	2	2	
T4	30	MDA \leq 0,25	0	3	5	P=0,08
		MDA $>$ 0,25	9	8	19	

Tabulka 2

Rozdíl ve výskytu recidiv u podskupin pacientů rozdělených dle rozsahu primárního tumoru a hladiny MDA. Předpokládáme, že podskupiny T1 a T3 jsou bez statistické významnosti pro nízký počet pacientů do nich zahrnutých. Pozn. 12 pacientů

nebylo zahrnuto do prospektivního hodnocení vzhledem nízké compliance během onkologické dispenzarizace. Median=0,25, rec.-recidiva, CR-kompletní remise.

Výsledky

MDA a TNM klasifikace

Hladina MDA byla srovnána v podskupinách pacientů s rozdílným TNM. Zjistili významnou korelaci mezi MDA s T-stadiem ($P=0,00001$, Spearman). Dále pacienti s T1-2 měli významně nižší hladinu MDA než pacienti s pokročilými nádory T3-4 ($P=0,0009$, Mann-Whitney). Ještě jsme v našem souboru indentifikovali korelaci mezi MDA a stupněm diferenciací ($P=0.03$, $R=-0.29$, Spearman).

MDA a relaps nádorové nemoci

Z celkového počtu 67 pacientů zařazených do studie jich 6 nedosáhlo CR a byli vyřazeni z dalšího zpracování. Podskupina 14 pacientů zrecidivovala ve sledovaném období 36 měsíců po primární operaci. Zbývajících 47 setrvalo v CR. Plazmatická hladina MDA byla významně vyšší ve skupině s relapsem rakoviny ($p=0,008$, Mann Whitney).

Prognostický význam hladiny MDA pro výskyt recidivy

Pro Kaplan-Meierovu analýzu jsme pacienty s recidivou ve sledovaném období 36 měsíců po resekci tumoru označili jako „kompletní odpovědi“ a pacienty, kteří po celou dobu sledování zůstali v CR jako „cenzurované odpovědi“. Srovnávali jsme pacienty s plazmatickou hladinou MDA nižší než medián s pacienty s hladinou vyšší než medián. Medián DFI, resp. medián OAS, ve skupině s $MDA > \text{medián}$ byl 10,2 měsíců, resp. 15,6, ve srovnání s 18,0 měsíci, resp. 18,8, v druhé skupině pacientů s $MDA < \text{medián}$. Tento vztah prokázal statisticky významný rozdíl pro DFI ($p=0,01$, log rank test) i pro OAS ($p=0,06$, log rank test).

U pacientů s $MDA > \text{median}$ se objevila recidiva v 38,7% (95% interval spolehlivosti (CI) 27.1-55.1%), tedy u 12 z 31 pacientů. Naopak skupina s $MDA < \text{median}$ zrecidivovala jen v 4,2% případů (95% CI 0.9-12.5%), tedy jen 1 z 24 nemocných. Rozdíly můžeme uzavřít, že pacienti s vyšší hladinou MDA měli ve sledovaném období 9,3 krát více recidiv než nemocní s nízkým MDA (38,7% vs. 4,2%, Fisher exact test, $p=0,002$).

Závěr

Naše výsledky poukazují na velmi významný prognostický potenciál plazmatické hladiny MDA získané v časném pooperačním období pro délku bezpříznakového intervalu. Podobné výsledky zatím nebyly popsány v dostupné literatuře. Podaří-li se potvrdit tato závislost parametrickými statistickými metodami na větším vzorku pacientů, pak by se MDA mohl stát prvním klinicky významným prognostickým markerem v onkologii hlavy a krku.

Poděkování

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR/9200-3.