Prognostické markery pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc – hodnotenie významu onkomarkerov pomocou data-miningovej metódy RPA

Prognostic Markers of Advanced Non-small Cell Lung Carcinoma – Assessing the Significance of Oncomarkers Using Data-mining Techniques RPA

Cingelová S.¹, Labudová V.², Berkešová D.³, Dienerová M.⁴, Dammak A.⁴, Grmanová E.⁴, Nádaská O.⁴, Vasilenková I.⁴, Najšelová E.⁴, Skarbová V.⁴, Migašová M.⁴, Viktorínová Z.⁴, Jurga Ľ.⁴

¹ II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava, Slovensko

² Fakulta hospodárskej informatiky, Ekonomická univerzita, Bratislava, Slovensko

³ AnalytX s.r.o., Trnava, Slovensko

⁴ Onkologická klinika FN Trnava, Slovensko

Súhrn

Úvod: Pri dizajnovaní klinických štúdií môže pomôcť identifikácia nových prognostických faktorov prežívania. V prípade diagnózy pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc môžu byť vhodnými kandidátmi onkomarkery CYFRA 21-1, CEA alebo NSE [1–8]. Súvislosť ich expzie s prognózou umožňuje hodnotiť aj dataminingová metóda rekurzívneho delenia a zlučovania skupín. **Metódy:** Analyzovali sme údaje 162 pacientov Onkologickej kliniky FN Trnava. Všetci títo pacienti boli prijatí v rokoch 2008–2012 na podávanie prvej línie chemoterapie podľa platných odporúčaní. Hodnotili sme vplyv známych predliečebných prognostických markerov – výkonnostného stavu, úbytku hmotnosti, fajčenia, veku, pohlavia, štádia, histologického subtypu, komorbidít a onkomarkerov CYFRA 21-1, CEA alebo NSE, ako aj kombinácií týchto faktorov, na prežívanie. **Výsledky:** Výsledkom našej analýzy sú tri podskupiny pacientov s dobrou, strednou a nepriaznivou prognózou. Onkomarkery mali významnú úlohu pri utvorení podskupiny 49 pacientov s dobrou prognózou – sem patrili pacienti bez úbytku hmotnosti pred začatím liečby a nízkymi hladinami onkomarkerov CEA ($\leq 4,1$ ng/ml) alebo NSE ($\leq 11,1$ ng/ml). V tejto podskupine bol medián prežívania najmenej 16 mesiacov (nebol dosiahnutý) a rozdiel prežívania v porovnaní so zvyškom súboru bol vysoko štatisticky signifikantný (pomer rizík 5,21, 95% CI 1,41–19,28; $p < 0,0001$). **Záver:** V našom súbore sme preukázali prognostický význam nízkych hladín NSE a CEA v skupine pacientov bez úbytku hmotnosti v predchorobí. Rekurzívne delenie a spájanie skupín predstavuje užitočnú dataminingovú metódu; takto vygenerovanú hypotézu je však potrebné potvrdiť ďalšou klinickou štúdiou dizajnovanou na tento účel.

Kľúčové slová

nemalobunkový karcinóm pľúc – onkomarkery – data mining – regresný strom – neurón-špeciálna enoláza (NSE) – karcinoembryonálny antigén (CEA)

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

MUDr. Silvia Cingelová, Ph.D.

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ
Klenová 1
833 10 Bratislava
Slovensko
e-mail: silvia.cingelova@nou.sk

Obdrženo/Submitted: 19. 3. 2014

Přijato/Accepted: 25. 9. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2014347>

Summary

Introduction: Identification of new prognostic factors can help in designing future clinical studies. In the case of advanced non-small cell lung cancer, there might be good candidates – tumor markers CYFRA 21-1, CEA or NSE [1–8]. It is possible to evaluate the relationship between their expression and prognosis by data mining technique recursive partitioning and amalgamation. **Patients and Methods:** We analyzed retrospective data of 162 patients of Oncology clinics in Trnava. All of these patients were admitted between 2008 and 2012 for the administration of first-line chemotherapy according to current recommendations. We evaluated the impact of known pretreatment prognostic markers – performance status, weight loss, smoking, age, sex, stage, histologic subtype, comorbidity and oncomarkers CYFRA 21-1, CEA or NSE, as well as combinations of these factors on survival. **Results:** Our analyses showed that there are three subgroups of patients with good, intermediate and unfavorable prognosis. Oncomarkers played an important role in formation of a subgroup of 49 patients with good prognosis – including patients with no pretreatment weight loss and low levels of CEA (≤ 4.1 ng/ml) or NSE (≤ 11.1 ng/ml). In this subgroup, the median survival time was at least 16 months (not achieved) and the difference in survival compared to the rest of the group was highly statistically significant (risk ratio 5.21, 95% CI 1.41–19.28; $p < 0.0001$). **Conclusion:** We showed the prognostic significance of low levels of NSE and CEA oncomarkers in the group of patients with no pretreatment weight loss. Recursive partitioning and amalgamation is a useful data mining method, but the generated hypothesis needs to be confirmed by further clinical study designed for this purpose.

Key words

non-small cell lung cancer – oncomarkers – data mining – regression tree – neuron-specific enolase (NSE) – carcinoembryonal antigen (CEA)

Úvod

V liečbe pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (non-small cell lung cancer – NSCLC) dochádza k zásadným zmenám z pohľadu vývoja nových liekov, ale aj vo výbere pacientov, ktorým je táto liečba určená. Pacienti s pokročilým NSCLC netvoria homogénnu skupinu – existujú niektoré kritériá, podľa ktorých ich možno rozdeliť na podskupiny vzhľadom na prognózu. Štandardnými prognostickými faktormi sú štádium ochorenia, histologický typ, výkonnostný stav, mužské pohlavie, fajčenie, úbytok hmotnosti a pridružené ochorenia (prezentované napr. ako index komorbidít, atď.). K prognostickým faktorom možno zaradiť aj anémiu, hladinu enzýmu laktát dehydrogenázy (LDH) v krvi, leukocytózu a iné. Vek (okrem extrémnych hodnôt) nie je považovaný za nezávislý prognostický faktor [1].

Význam niektorých nádorových markerov – onkomarkerov (neurón-spezifická enoláza – NSE, carcinoembryonálny antigén – CEA a cytokeratínový fragment 21-1 – CYFRA 21-1) – pri stanovení prognózy pacientov s NSCLC sa overoval vo viacerých štúdiách [1–8] pomocou Coxovho regresného modelu, pričom autori Barlési et al [7] poukázali na vplyv kombinácie týchto troch markerov na prežívanie. Autori Maeda et al [8] okrem spomínaného Coxovho modelu využili aj metódu rekurzívneho delenia a spájania skupín (recursive partitioning and amalgamation – RPA; t.j. vytvorenie stromov

prežívania rekurzívnym delením a následného spájania skupín s podobnou prognózou), pri ktorej sa marker NSE ukázal ako najvýznamnejší prognostický faktor, pacienti s NSE viac ako 10 ng/ml mali významne horšiu prognózu ako pacienti s NSE $\leq 10,0$ ng/ml. Štandardne sa elevácia NSE v sére popisuje pri malobunkových karcinómoch pľúc, elevácia CYFRA 21-1 pri málo a stredne diferencovaných epidermoidných karcinómoch pľúc, v menšej miere pri adenokarcinómoch pľúc a zvýšená hladina CEA najmä pri adenokarcinómoch pľúc. Autori štúdií [2,4,7] však poukázali na zvýšenie hladín uvedených markerov pri všetkých histologických subtypoch, pričom tieto výsledky pripisovali nižšej diferenciácii nádoru, ktorá nemusí byť vždy zachytená pri histologickom vyšetrení.

Informácie o prognostických faktoroch a prognóze jednotlivých skupín pacientov možno využiť napr. pri testovaní nových terapeutických postupov – pri randomizovaných klinických štúdiách. Obvykle sa pri pokročilých NSCLC randomizuje s ohľadom na štádium ochorenia, výkonnostný stav a pohlavie, prípadne niektoré ďalšie parametre (prítomnosť mozgových metastáz, investigatívne centrum, atď.). Vzhľadom na povahu randomizácie je možné pri tomto procese použiť len najvýznamnejšie prognostické faktory a onkomarkery zatiaľ medzi ne nepatria.

Intenzívne sa pátra po ďalších prognostických faktoroch, ktoré môžu byť

detegované v samotnom nádore, v teľových tekutinách alebo periférnej krvi chorých. V odbornej literatúre narastá počet publikácií, v ktorých autori hľadajú nové prognostické alebo prediktívne faktory aj pomocou metód exploratívnej analýzy.

Strom prežívania generovaný metódou RPA (autori Ciampi et al [9] a LeBlanc a Crowley [10]) je typ multivariačnej exploratívnej analýzy. Rozdelí súbor údajov na prognostické skupiny definované kombináciou prognostických faktorov. Ide o komplementárny nástroj ku klasickým metódami analýzy prežívania (Kaplan-Meierova krivka, log-rank test rozdielu v celkovom prežívaní a Coxov regresný model).

Špecializovaným data-miningovým postupom sa generuje grafová štruktúra vo forme rozhodovacieho stromu, obsahujúca vetvy, nelistové a listové uzly. Koncový uzol, ktorý sa už ďalej nedelí, sa nazýva listový. Ak je výstupná premenná spojitá, každý uzol reprezentuje odhadnutú hodnotu výstupnej premennej. Je veľa metód výberu najlepšieho rozdelenia v uzle (split) [11]. V našej práci sme použili log-rank test. Pri delení uzla sa najprv vypočíta log-rank štatistika pre všetky potenciálne deliace premenné a parameter s najvyššou hodnotou log-rank štatistiky sa vyberie ako deliaci.

Výhodou je, že na rozdiel od Kaplan-Meierovej analýzy a Coxovho regresného modelu počíta regresný strom aj s chýbajúcimi hodnotami.

Pri metóde **rekurzívneho delenia a spájania skupín** (RPA) najskôr vznikne rekurzívnym delením štruktúra stromu a potom sa spoja listové uzly, medzi ktorými nie je štatisticky významný rozdiel v prežívaní, do skupín [12]. Cieľom predkladanej práce je stanoviť v našom súbore vzťah dostupných prognostických faktorov a prežívania pomocou univariačnej analýzy, určiť nezávislé prediktory prežívania pomocou Coxovho regresného modelu a definovať prognostické skupiny pacientov s podobným prežívaním metódou RPA.

Metódy

Charakteristika súboru

V retrospektívnej analýze sme hodnotili lekárske záznamy 162 pacientov s inoperabilným NSCLC, ktorí boli liečení 1. líniou indukčnej chemoterapie na Onkologickej klinike a onkologických ambulanciách FN Trnava v období od októbra 2008 do septembra 2012 a sledovaní do mája 2013. Z uvedených 162 pacientov malo v 1. línii indukčnej chemoterapie 83 pacientov gemcitabín, 59 pacientov vinorelbín, 11 pacientov paklitaxel a 9 pacientov pemetrexed. Okrem toho malo 146 (90,12 %) pacientov aj derivát platiny a 18 pacientov bevacizumab. Šesťdesiatosem pacientov dostávalo aj 2. líniu chemoterapie – 26 pacientov erlotinib, 23 pacientov docetaxel, šesť pacientov pemetrexed, päť pacientov vinorelbín, päť pacientov paklitaxel a traja pacienti gemcitabín. Dvadsaťtri pacientov absolvovalo 3. líniu – 11 pacientov erlotinib, päť pacientov docetaxel, štyria pacienti vinorelbín, dvaja pacienti gemcitabín a jeden pacient paklitaxel. Štyridsaťdeväť z celkového počtu pacientov absolvovalo aj rádioterapiu na oblasť primárneho tumoru a len dvaja z nášho súboru boli operovaní (obaja štádium IIIA).

Do analýzy sme zaradili prognostické faktory dostupné z lekárskeho záznamu: vek, pohlavie, fajčenie, úbytok hmotnosti, cukrovka, prítomnosť pridruženého ochorenia ako Charlson comorbidity score, histologický typ, štádium ochorenia a výkonnostný stav. Vzhľadom na povahu metódy stromu prežívania a jej softvérovej podpory sme prognostické faktory dichotomizovali. Premennú pohlavie sme kódovali ako

0 = ženy, 1 = muži. Klinické štádium ochorenia sme najskôr kódovali na základe TNM klasifikácie podľa Goldstrawa [13]. Klinické štádiá sme vzhľadom na početnosť kategórií zoskupili ako 0 = štádiá I–IIIB, 1 = štádium IV). Pacienti pôvodne štádiovani podľa TNM klasifikácie platnej pred rokom 2009 (spolu 52) mali spätne stanovené štádium podľa novej TNM klasifikácie, pričom len u dvoch z nich sa týmto zmenila skupina „0“ na skupinu „1“. Výkonnostný stav (performance status – PS) pacienta sme kódovali podľa kritérií Eastern Cooperative Oncology Group [14] a zoskupili sme ho klasickým prístupom podľa [15], (0 = výkonnostný stav 0 alebo 1, 1 = výkonnostný stav 2 a iné). Histologický typ nádoru sme vzhľadom na početnosť kategórií kódovali: epidermoidný typ ako 0 a ostatné ako 1. U 36 pacientov bol subtyp stanovený cytologicky a u štyroch pacientov spôsob stanovenia nebol v záznamoch. U 16 pacientov nebol subtyp nádoru jednoznačný (najčastejšie z dôvodu malého množstva materiálu alebo aj nižšej diferenciácie), podľa záveru nášho patológa boli títo zaradení ako pravdepodobný adenokarcinóm do skupiny 1, alebo pravdepodobný epidermoidný karcinóm do skupiny 0. Prítomnosť fajčenia alebo úbytku hmotnosti sme kódovali ako 1, neprítomnosť ako 0; Charlson comorbidity score ≤ 8 ako 0, ostatné 1. Sledovanými onkomarkermi boli neurón-špecifická enoláza NSE, karcinoembryonálny antigén CEA a cytokeratínový fragment 21-1 CYFRA 21-1. Keďže sa v literatúre hraničné hodnoty týchto onkomarkerov ako prognostických faktorov NSCLC značne líšia (napr. pre NSE je to rozpätie 10,0–21,4), rozhodli sme sa ich nekategorizovať. Nami zistené hraničné hodnoty vzhľadom na prognózu sa totiž môžu líšiť od laboratóriom stanovených fyziologických hodnôt, pretože tieto neboli stanovované za účelom určovania prognózy NSCLC.

Štatistické metódy

V univariačnej analýze sme hodnotili vplyv jednotlivých prognostických faktorov na prežívanie pomocou chí-kvadrát testu alebo Fisherovho exaktného testu. Na vyhodnotenie vplyvu jednotlivých onkomarkerov sme použili univariačný Coxov regresný model. Vplyv

všetkých faktorov na prežívanie bol hodnotený pomocou multivariačnej analýzy Coxovým regresným modelom. Chýbajúce hodnoty onkomarkerov boli vynechané z analýzy. Prežívanie sme definovali ako čas od dátumu začiatku liečby pacienta po dátum úmrtia z akejkoľvek príčiny, alebo dátum cenzovania. Distribúciu hodnôt onkomarkerov vzhľadom na histológiu sme hodnotili pomocou Mann-Whitney U-testu. Všetky p-hodnoty sme považovali za štatisticky významné, ak boli menšie ako 0,05.

Na definovanie prognostických podskupín s podobným prežívaním sme použili metódu stromov prežívania, popísanú v publikácii autorov Zhang et al [16]. Uzly boli rozdeľované na základe maximalizácie log-rank štatistiky. Strom bol orezaný softvérom podľa kritéria zložitosti a následne bol orezaný empiricky. Pri zohľadnení mnohonásobného porovnávania a interpretovateľnosti výsledkov bola ponechaná najväčšia p-hodnota rozdelenia 0,005. Následne sme spojili skupiny (listové uzly) s podobným prežívaním, pričom prežívanie v rámci spájaných skupín sa štatisticky významne nelíšilo na základe hodnôt log-rank testu a vznikli tak tri prognostické skupiny s vysokým, stredným a nízkym rizikom. Na spracovanie údajov sme použili softvér MS Excel 2007, Statgraphics CENTURION XV (chí-kvadrát test, Fisherov exaktný test, Kaplan-Meierov odhad funkcie prežívania, log-rank test a Coxov regresný model) a softvér STREE pre Windows (konštrukcia stromu prežívania).

Výsledky

Charakteristika nášho súboru je popísaná v tab. 1. Ide o súbor pacientov s pokročilým NSCLC, iniciálne v priemere s veľmi zlou prognózou, kde viac ako 80 % pacientov malo štádium IV, približne polovica pacientov s významnou komorbiditou, a asi 50 % výkonnostný stav 2 a viac a 50 % pacientov zaznamenalo úbytok hmotnosti v predchorbí. Hodnoty onkomarkerov v našom súbore sa nachádzajú tab. 2, chýbajúce hodnoty onkomarkerov boli z analýzy vynechané.

Celkový medián prežívania v našom súbore bol 8 mesiacov, čo je približne očakávaná hodnota pri tomto type ná-

Tab. 1. Charakteristika súboru – klasické prognostické markery.

Prognostický faktor	Kód	Popis	Počet
cenzovanie	0	udalosť	119 (73,46 %)
	1	cenz.	43 (26,54 %)
vek	0	≤ 65	60 (37,04 %)
	1	> 65	102 (62,96 %)
pohlavie	0	žena	33 (20,37 %)
	1	muž	129 (79,63 %)
fajčiar	0	nie	44 (27,15 %)
	1	áno	118 (72,84 %)
úbytok hmot.	0	nie	85 (52,47 %)
	1	áno	77 (47,53 %)
CCS	0	≤ 8	82 (50,62 %)
	1	> 8	80 (49,38 %)
histol. typ	0	epider.	101 (62,35 %)
	1	adeno	58 (35,80 %)
		veľkobun.	3 (1,85 %)
štádium	0	III	31 (19,14 %)
	1	IV	133 (80,86 %)
výkonn. stav	0	0–1	73 (45,06 %)
	1	≥ 2, chýba	89 (54,94 %)

Tab. 4. Distribúcia jednotlivých onkomarkerov v našom súbore vzhľadom na histologický subtyp, chýbajúce hodnoty boli z analýzy vynechané, *štatisticky významné hodnoty $p \leq 0,05$.

Onko-marker	Epidermoidný typ		Adenokarcinóm	
	priemer, min.–max.	počet	priemer, min.–max.	počet
CYFRA 21-1	16,12 (0,5–161)	64	17,17 (1,8–344)	32
NSE	14,46 (1,7–31)	56	25,13 (2,9–160,4)	26
CEA*	5,98 (0,5–98)	67	20,38 (0,5–100)	33

dorového ochorenia. V univariačnej analýze (tab. 3) sme hodnotili vplyv klasických prognostických faktorov na prežívanie. Štatisticky významný vplyv mali najmä úbytok hmotnosti pred liečbou, výkonnostný stav a štádium ochorenia.

V multivariačnej analýze sa vplyv na prognózu potvrdil len pri úbytku hmotnosti ($p = 0,0002$) a výkonnostnom stave ($p = 0,0485$). Distribúcia onkomarkerov vzhľadom na subtyp nádoru je popísaná v tab. 4. Vidíme, že pacienti s adenokarcinómom mali hodnoty CEA podstatne vyššie ako pacienti s epidermoidným karcinómom ($p = 0,01$). CYFRA 21-1 a NSE mali pacienti zvýšené bez ohľadu na histologický subtyp.

Tab. 2. Charakteristika súboru – onkomarkery.

Onkomarker	Priemer, 95% CI	Počet
CYFRA 21-1	16,46 (8,10–24,81)	144
NSE	17,84 (13,03–22,66)	125
CEA	10,73 (6,45–15,02)	134

Tab. 3. Vplyv jednotlivých prognostických faktorov na prežívanie.

Prognostický faktor	Pomer rizík (HR, 95% CI)	Univariačná analýza, p-hodnota
pohlavie	1,41 (0,89–2,23)	$p = 0,13$
vek	1,02 (1,00–1,04)	$p = 0,16$
fajčiar	1,41 (0,93–2,15)	$p = 0,11$
úbytok hmot.	2,40 (1,62–3,55)	$p = 0,000003^*$
CCS (≤ 8 vs > 8)	1,03 (0,71–1,49)	$p = 0,88$
histol. typ	0,93 (0,64–1,35)	$p = 0,72$
štádium	2,01 (1,18–3,41)	$p = 0,005^*$
výkonn. stav	2,20 (1,51–3,21)	$p = 0,00001^*$
CEA	1,00 (–0,01–1,01)	$p = 0,63$
NSE	1,00 (0,99–1,01)	$p = 0,94$
CYFRA 21-1	1,00 (1,00–1,01)	$p = 0,72$

univariačná analýza, log-rank test

*štatisticky významné hodnoty $p \leq 0,05$

CCS – Charlson comorbidity score

hraničná hodnota 8 je mediánom súboru

renia. V multivariačnej analýze sa vplyv na prognózu potvrdil len pri úbytku hmotnosti ($p = 0,0002$) a výkonnostnom stave ($p = 0,0485$). Distribúcia onkomarkerov vzhľadom na subtyp nádoru je popísaná v tab. 4. Vidíme, že pacienti s adenokarcinómom mali hodnoty CEA podstatne vyššie ako pacienti s epidermoidným karcinómom ($p = 0,01$). CYFRA 21-1 a NSE mali pacienti zvýšené bez ohľadu na histologický subtyp.

Strom prežívania (schéma 1) má deväť uzlov. Zlúčením piatich listových uzlov na základe podobného mediánu prežívania, použiteľnosti a interpretovateľnosti výsledkov, vznikli prognostické skupiny č. I, II a III (s dobrou, intermediárnou a nepriaznivou prognózou). Rozdiel v prežívaní medzi nimi bol vysoko štatisticky významný (risk ratio 5,2058, 95% CI 1,4055–19,2820, $\chi^2 = 55,9$, $p = 7,4 \times 10^{-13}$). Priebeh ich kriviek prežívania je na grafe 1. V prognostickej skupine I je 49 pacientov bez úbytku hmotnosti a zároveň s nízkou hodnotou onkomarkerov NSE ≤ 11,1 alebo CEA ≤ 4,1, medián prežívania v tejto skupine nebol dosiahnutý, medián sledovania bol 16 mesiacov. V skupine pätnástich pacientov s nízkou hodnotou onkomarkeru NSE bol

Schéma 1. Výsledný strom prežívania.

Dopočítané hodnoty log-rank štatistiky a návrh spájania skupín (prognostická skupina I (uzly 4 + 8), II (uzly 9 + 6) a III (uzol 7)).

n – počet subjektov v uzle/počet udalostí, MST – medián prežívania, *median survival time*. Pri údajoch označených * nebol medián prežívania dosiahnutý, preto bol nahradený mediánom sledovania. NSE, CEA, PS, UBYTOK HM. – názov deliacej premennej. χ^2 hodnota log-rank štatistiky pri rozdelení uzla, p – zodpovedajúca p-hodnota

medián prežívania minimálne 27 mesiacov ($\chi^2 = 59,7$, $p = 6,7 \times 10^{-13}$). Naopak v prognostickej skupine III sa nachádza 44 pacientov s mediánom prežívania len 3,5 mesiacov; išlo o pacientov s nepriaznivým výkonnostným stavom a zároveň úbytkom hmotnosti. Ostatných 69 pacientov tvorilo početnú prognostickú skupinu so stredným rizikom – s úbytkom hmotnosti, pri dobrom výkonnostnom stave alebo bez úbytku hmotnosti a súčasne tiež s vyššou hodnotou NSE >11,1 alebo CEA > 4,1.

Diskusia

Význam onkomarkerov neurón-špecifická enoláza NSE, karcinoembryonálny antigén CEA a cytokeratínový fragment 21-1 CYFRA 21-1 pri stanovení prognózy pacientov s NSCLC bol dokázaný vo viacerých štúdiách [1–8]. CEA je marke-

rom voľby pri sledovaní efektivity liečby a v prognóze adenokarcinómu pľúc, ale jeho zvýšenie je však možné pozorovať aj pri ostatných subtypoch NSCLC [6]. Naopak, typický onkomarker spinocelulárneho karcinómu pľúc CYFRA 21-1 môže byť zvýšený aj pri adenokarcinómoch. NSE je známym diferenciálnym onkomarkerom malobunkového karcinómu pľúc, no časť pacientov s NSCLC (11,7–28 %) má NSE tiež zvýšené [4]. Expresia NSE je nepriaznivým prognostickým znakom, pretože NSCLC s neuroendokrinnou diferenciáciou (i keď nie vždy zachytenou histologickým vyšetrením) sú agresívnejšie. Využitie onkomarkerov u pacientov s NSCLC je predmetom mnohých diskusií. V dostupnej literatúre prevláda názor, že hladiny onkomarkerov pred liečbou môžu popri klasických prognostických markeroch

tiež významne prispieť k stanoveniu prognózy.

Náš model stromu prežívania vybral z uvedenej trojice onkomarkerov dva – NSE a CEA, ktoré pomohli vyčleniť skupinu pacientov s prognózou výrazne lepšou, ako býva zvyčajne pri tomto type nádorov. Pričom ani u jedného z nich nebola preukázaná štatisticky významná súvislosť s prežívaním ani v univariačnej analýze ani v klasickej Coxovej regresnej analýze. Zrejme príčinou môže byť ošetrovanie chýbajúcich hodnôt regresným stromom, ako aj výraznejší súvis onkomarkerov s prežívaním u prognosticky dobrých pacientov (bez úbytku hmotnosti). Ak majú onkomarkery významný vplyv na prežívanie nezávisle od ostatných prognostických faktorov, bolo by vhodné tento fakt zakomponovať do dizajnu budúcich klinických štú-

Graf 1. Porovnanie prežívania výsledných troch prognostických skupín.

MST – median survival time, medián prežívania

*MST nebol dosiahnutý, bol nahradený mediánom sledovania

dií. Naše výsledky by mali byť potvrdené v rozsiahlejšej štúdií s vyšším počtom pacientov, vedenej prospektívne, s dlhším sledovaním. Tiež zatiaľ nie je jasné, aké deliace (cut-off) hodnoty by sa mali použiť v prípade kategorizácie hodnôt onkomarkerov, keďže údaje v literatúre sa rôznia a odlišujú sa aj od u nás platných fyziologických hodnôt ($\text{NSE} \leq 16,3$, $\text{CEA} \leq 2,5$ a $\text{CYFRA 21-1} \leq 3,3$). Deliaci hodnota je kľúčová pre praktickú použiteľnosť onkomarkerov.

Záver

Výsledkom našej analýzy sú tri podskupiny pacientov s dobrou, strednou a ne-

priaznivou prognózou. Onkomarkery hrali významnú úlohu vo formovaní skupiny pacientov s dobrou prognózou – bez úbytku hmotnosti a nízkymi hladinami CEA a NSE. Medián prežívania bol v tejto skupine najmenej 16 mesiacov (nebol dosiahnutý) a výsledok bol vysoko štatisticky významný ($\chi^2 = 55,9$, $p = 7,4 \times 10^{-13}$). Prognostické skupiny sú definované kombináciou prognostických faktorov (na rozdiel od bežne používanej Coxovej regresnej analýzy). V dizajne budúcich klinických štúdií by sa prípadne mohlo uvažovať s takouto alternatívou randomizácie alebo analýzy podskupín. Napriek nesporným vý-

hodám metódy RPA, jej výsledky by mali byť ešte potvrdené prospektívnou rozsiahlejšou štúdiou.

PodĎakovanie

Ďakujeme doc. MUDr. Michalovi Megovi, PhD., a kolektívu Onkologickej kliniky FN Trnava.

Literatúra

- Molina R, Filella X, Augé JM et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumour Biol* 2003; 24(4): 209–218.
- Pujol JL, Boher JM, Grenier J et al. Cyfra 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: prospective study in 621 patients. *Lung Cancer* 2001; 31(2–3): 221–231.
- van Zandwijk N, Mooi WJ, Rodenhuis S. Prognostic factors in NSCLC. Recent experiences. *Lung Cancer* 1995; 12 (Suppl 1): S27–S33.
- Kulpa J, Wójcik E, Reinfuss M et al. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clin Chem* 2002; 48(11): 1931–1937.
- 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(3): 311–320.
- Pujol JL, Molinier O, Ebert W et al. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer* 2004; 90(11): 2097–2105.
- Barlési F, Gimenez C, Torre JP et al. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Respir Med* 2004; 98(4): 357–362.
- Maeda T, Ueoka H, Tabata M et al. 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(12): 534–541.
- Ciampi A, Hogg SA, McKinney S et al. A computer program for recursive partition and amalgamation for censored survival data. *Comput Methods Programs Biomed* 1988; 26(3): 239–256.
- LeBlanc M, Crowley J. Relative risk trees for censored survival data. *Biometrics* 1992; 48(2): 411–425.
- Terek M, Horníková A, Labudová V. Hĺbková analýza údajov. Bratislava: Iura Edition 2010: 265.
- Ciampi A, Lawless JF, McKinney SM et al. Regression and recursive partition strategies in the analysis of medical survival data. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(8): 737–748.
- Goldstraw P. IASLC Staging Manual in Thoracic oncology. USA: IASLC publication, Editorial ExPress 2009: 157.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649–655.
- Jacot W, Colinet B, Bertrand D et al. Quality of life and comorbidity score as prognostic determinants in NSCLC patients. *Ann Oncol* 2008; 19(8): 1458–1464.
- Zhang HP, Singer B. Recursive partitioning in the health sciences. New York: Springer 1999: 223.