

# Значај неуроендокриних маркера у одговору на лечење и преживљавање болесника с одмаклим неситноћелијским карциномом плућа

Марина Петровић<sup>1</sup>, Невенка Илић<sup>2</sup>, Дејан Баскић<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Центар за плућне болести, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија;

<sup>2</sup>Институт за јавно здравље, Крагујевац, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Неситноћелијски карцином плућа (енгл. *non-small cell lung carcinoma* – NSCLC) чини 70-80% свих малигних болести плућа. У односу на ситноћелијски карцином плућа, има релативно слаб терапијски одговор. Откриће неуроендокриних маркера у групи NSCLC (10-30%) отворило је питање и њиховог значаја у лечењу болесника и прогнози.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се утврди утицај експресије неуроендокриних маркера на терапијски одговор и дужину преживљавања болесника с одмаклим NSCLC.

**Методе рада** Испитано је 236 болесника (73,7% мушкараца) са хистопатолошки потврђеним NSCLC. Током лечења примењена је комбинација хемиотерапије и зрачне терапије у III стадијуму (без излива) или само хемиотерапија у III (с изливом) и IV стадијуму. Када је у III стадијуму (без излива) утврђено напредовање болести, лечење је настављено зрачном терапијом. Експресија неурон-специфичне енолазе (NSE), хромогранина А (ChrA) и синаптофизина (SYN) одређивана је у узорцима ткива имунохистохемијском анализом помоћу мишијих моноклонских антитела фирме DAKO. Примењено је 4-6 циклуса хемиотерапије. Ефекат терапије је процењиван по завршеном лечењу, а време преживљавања је мерено од тренутка рандомизације.

**Резултати** Експресија NSE је забележена код 56 испитаника (23,7%), ChrA код 33 (13,9%), а SYN код 39 болесника са NSCLC (16,5%). Повољан терапијски одговор је био значајно већи код болесника с експресијом NSE, ChrA и SYN ( $p < 0,05$ ). Утврђена је статистички значајна корелација између одговора на лечење и процента позитивних туморских ћелија ( $p < 0,05$ ). Код болесника с позитивном неуроендокриноом диференцијацијом једногодишње преживљавање је било 64%, без експресије 28% ( $p < 0,001$ ), а двогодишње 30% ( $p = 0,000$ ).

**Кључне речи:** неситноћелијски карцином плућа; неуроендокрини маркери; хемиотерапија; терапијски одговор; преживљавање

## УВОД

Карцином плућа је водећи узрок смрти међу малигним болестима. Од 1985. до 2002. године забележено је 1,35 милиона нових случајева, што представља 12,4% укупног броја свих нових малигнома. Током 2002. године карцином плућа био је узрок 1,18 милиона смртних исхода међу свим малигним болестима [1]. Неситноћелијски карцином плућа (енгл. *non-small cell lung carcinoma* – NSCLC) чини 70-80% свих малигних болести плућа. У поређењу са ситноћелијским карциномом плућа (SCLC), има релативно слаб терапијски одговор [2]. Дефинише се као група хетерогених клиничких ентитета молекуларног и ћелијског порекла, различитог клиничког понашања и различите прогнозе [3]. Висок степен резистенције на хемиотерапију и зрачну терапију даје и ниску стопу петогодишњег преживљавања (14%) [4]. Различито преживљавање унутар истог стадијума болести указује на постојање и других фактора који утичу на лечење болесника и прогнозу [5, 6, 7].

Откриће неуроендокриних маркера у групи NSCLC (10-30%) отворило је питање њиховог значаја у лечењу и прогнози, али су до-

садашњи резултати опречни. Наиме, поједини аутори сматрају да NSCLC с неуроендокриноом диференцијацијом има бољи одговор на хемиотерапију и да особе с овим обољењем дуже преживљавају него болесници да NSCLC без неуроендокрине диференцијације [8-11], док други то негирају [2, 12].

## ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврди утицај експресије неуроендокриних маркера на терапијски одговор и преживљавање болесника с одмаклим NSCLC.

## МЕТОДЕ РАДА

Испитано је 236 болесника с узнапредовалим NSCLC (III и IV стадијум болести) лечених у Војномедицинској академији у Београду и Клиничком центру у Крагујевцу у периоду 2001-2006. године.

Хистопатолошка потврда болести урађена је на узорцима ткива стандардном применом хематоксилин-еозина. На истим узорцима је имунохистохемијском анализом одре-

## Correspondence to:

Marina PETROVIĆ  
Centar za plućne bolesti, Klinički centar Kragujevac, Beogradska bb, 34000 Kragujevac, Srbija  
drmarinapetrovic@yahoo.com

ђивана и неуроендокрина диференцијација, експресија неурон-специфичне енолазе (NSE), хромогранина А (ChrA) и синаптофизина (SYN). Коришћена су комерцијална мишја моноклонска антитета фирме DAKO. Као систем за визуелизацију коришћен је DAKO En-Vision™ кит (кат. бр. K5007) и хромоген DAKO DAB liquid (кат. бр. K3466).

Имунохистохемијском анализом утврђени су интензитет (+ = 1, ++ = 2, +++ = 3) и проценат позитивних туморских ћелија (1-10% – 1; 10-50% – 2; <50% – 3). За сваки маркер бодови интензитета и процента позитивних ћелија су сабирани. Скор 2 и већи користи се као критеријум за позитивну неуроендокрину диференцијацију.

Применом TNM класификације болесници су разврстани у стадијуме болести, који су и одређивали поступак примене терапије. Комбинацијом хемиотерапије и зрачне терапије лечени су болесници IIIa и IIIb стадијума (без излива), а само хемиотерапијом болесници IIIb (с изливом) и IV стадијума болести. Терапијски протокол подразумевао је примену комбинације паклитаксела (у дози од 175 mg/m<sup>2</sup> дневно) и цисплатина (у дози од 80 mg/m<sup>2</sup> дневно) која се понављала на 21 дан. Примењено је 4-6 циклуса терапије. Шест циклуса терапије примили су болесници код којих није установљено напредовање болести. Када је код болесника IIIa и IIIb стадијума (без излива) утврђено напредовање болести, лечење је настављено зрачном терапијом (Split course) у терапијској дози 55-60 Gy.

Ефекат терапије је одређен као:

- потпуни одговор – потпуно ишчезавање клинички мерљиве болести за период од најмање четири недеље;
- делимичан одговор – смањење мерљивих лезија за најмање 30% у најдужем пречнику и без појаве нових за четири недеље;

**Табела 1.** Одлике испитаника  
**Table 1.** Patients' characteristics

Параметар Parameter	Број болесника (осим *) Number of patients (except *)	
Укупно Total	236	
Пол Gender	Мушки Male	174 (73.72%)
	Женски Female	62 (26.28%)
Старост (године) Age (years)	Просечна Median	64*
	Распон Range	37-74*
	<60	95 (40.25%)
Перформанс- статус ECOG ECOG performance status	>60	141 (59.75%)
	0	81 (34.32%)
	1	77 (32.63%)
Лечење Treatment	2	78 (33.05%)
	Хемиотерапија и зрачна терапија Chemotherapy and radiotherapy	126 (53.38%)
	Хемиотерапија Chemotherapy	110 (46.62%)

- напредовање болести – развој постојећих промена за 20% у мерљивој величини, појава нових или поновна појава раније ишчезлих промена;
- стабилна болест – одређена када не постоје јасни критеријуми да се болест означи као претходна три. Делимични и потпуни одговор су се сматрали повољним терапијским одговором.

Време преживљавања је мерено од тренутка рандомизације. Преживљавање болесника у односу на неуроендокрину експресију испитиваних маркера посматрано је у једногодишњем и двогодишњем периоду.

За статистичку обраду података коришћен је Пирсонов (Pearson)  $\chi^2$ -тест. Квалитет маркера утврђиван је помоћу ROC (Receiver Operating Characteristic) кривих, при чему је одређивана тачка пресека (cut-off), као и сензитивност и специфичност теста. Преживљавање болесника приказано је помоћу Каплан-Мајерове (Kaplan-Meier) криве, док је за поређење група коришћен logrank тест.

## РЕЗУЛТАТИ

Испитанике су чинила 174 мушкарца и 62 жене (236 болесника) старих између 37 година и 74 године (просечно 64,27±11,22 године). Демографске одлике болесника приказане су у табели 1.

Расподела према стадијуму болести и хистолошком облику NSCLC приказана је у табели 2. Од укупног броја испитаника, највећи број је био у IIIb стадијуму болести. Такође, код скоро половине болесника дијагностикован је сквамозелуларни карцином.

Експресија неуроендокриних маркера и повољан одговор на лечење у односу на експресију испитиваних маркера приказани су у табели 3. Експресија NSE је утврђена код 56 испитаника (17,3%), ChrA код 33 (13,9%), а SYN код 39 (16,5%). Истовремена експресија два или више маркера неуроендокрине диференцијације забележена је код 41 болесника (17,3%). Анализом терапијског одговора у односу на експресију неур-

**Табела 2.** Расподела болесника према стадијуму болести и хистолошком облику NSCLC

**Table 2.** Classification of patients as to the stage of disease and NSCLC histology

Параметар Parameter	Број болесника Number of patients	
Стадијум Stage	IIIa	48 (20.4%)
	IIIb без излива IIIb without effusion	78 (33.0%)
	IIIb с изливом IIIb with effusion	43 (18.2%)
	IV	67 (28.4%)
	Тип карцинома Carcinoma type	Сквамозелуларни Squamous
Аденокарцином Adenocarcinoma		77 (32.6%)
Аденосквамозни Adenosquamous		29 (12.3%)
Карцином крупних ћелија Large cell carcinoma		15 (6.4%)

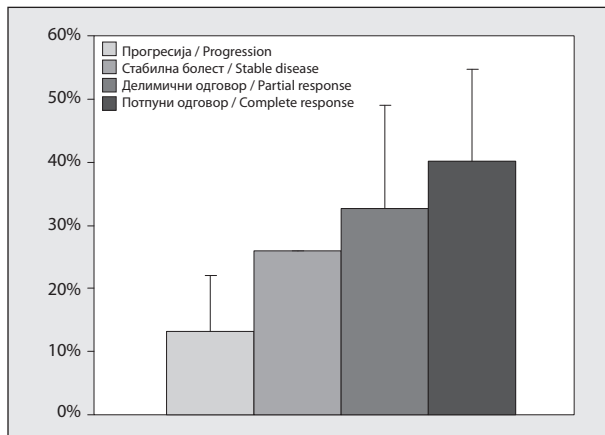
**Табела 3.** Терапијски одговор болесника са NSCLC у односу на експресију неуроендокриних маркера  
**Table 3.** Therapy response of the NSCLC patients in relation to neuroendocrine marker expressions

Неуроендокрини маркери Neuroendocrine markers	Експресија маркера Marker expression		Позитиван одговор на хемиотерапију Positive response to chemotherapy		p
	Позитивна Positive	Негативна Negative	Позитивна експресија Positive expression	Негативна експресија Negative expression	
NSE	56 (23.7%)	180 (76.3%)	39 (69.6%)	58 (32.2%)	<0.05
SYN	39 (16.5%)	197 (83.5%)	24 (61.5%)	73 (37.0%)	
ChrA	33(13.9%)	203 (86.1%)	21 (63.6%)	76 (37.4%)	
≥2	41 (17,3%)	195 (82.7%)	27 (65.8%)	34 (17%)	

NSE – неурон-специфична енолаза; SYN – синаптофизин; ChrA – хромогранин А  
 NSE – neuron-specific enolase; SYN – synaptophysin; ChrA – chromogranin A

роендокриних маркера утврђена је статистички значајна разлика у одговору на лечење између болесника с експресијом и испитаника без експресије маркера ( $p<0,05$ ). Повећан терапијски одговор био је значајно чешћи у групи болесника с експресијом NSE, ChrA и SYN (Табела 3).

Утврђена је значајна корелација између терапијског одговора и процента позитивних туморских ћелија ( $p<0,05$ ). Значајно већи проценат позитивних туморских ћелија био је у групи болесника са делимичним или потпуним одговором на лечење (Графикон 1).

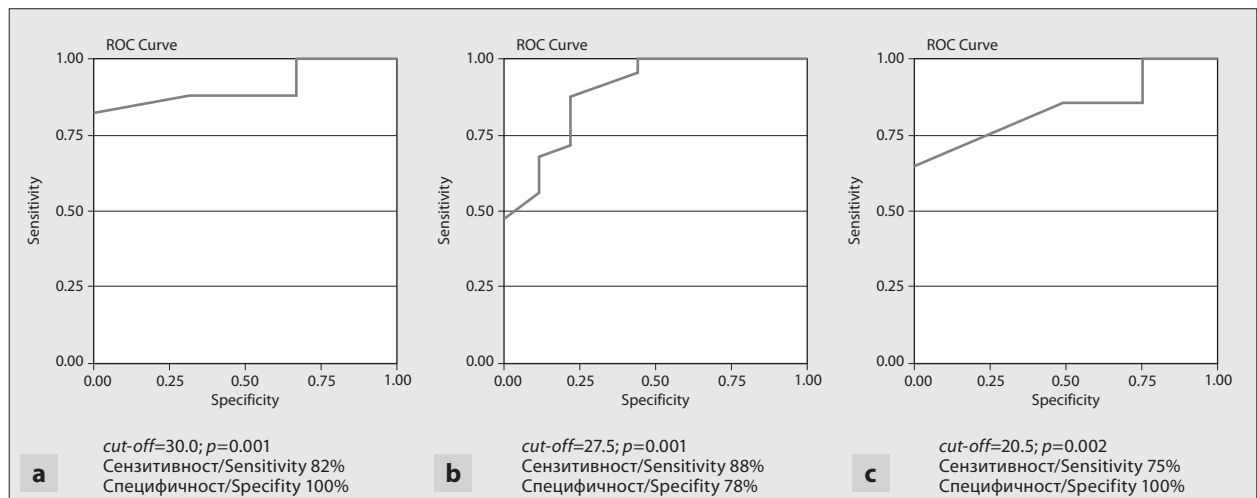


**Графикон 1.** Процент позитивних туморских ћелија неуроендокриних маркера у односу на терапијски одговор  
**Graph 1.** Percentage of positive neuroendocrine marker tumour cells in relation to the therapy

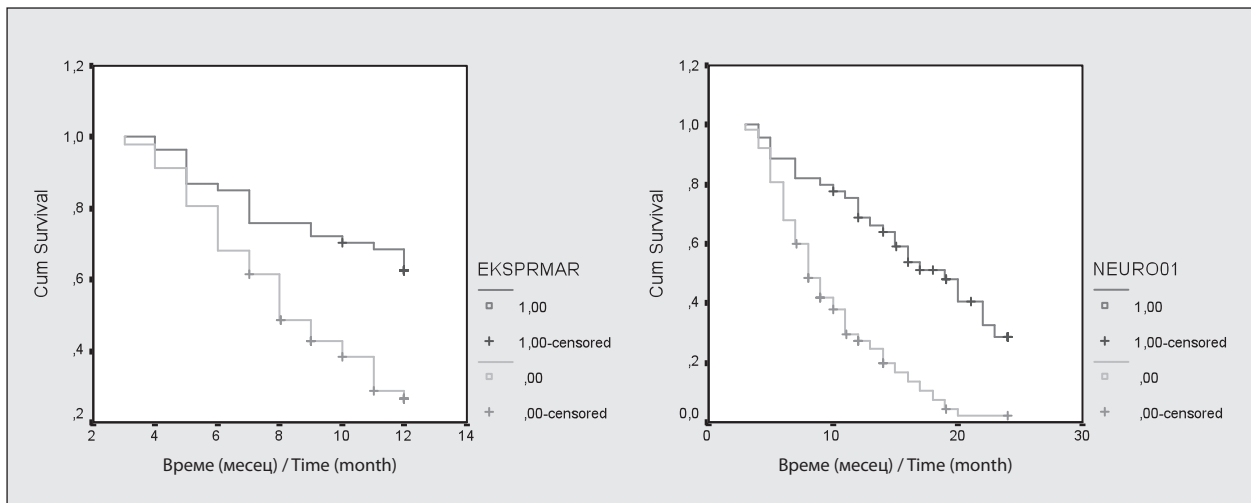
Применом ROC криве одређене су сензитивност и специфичност неуроендокриних маркера. За проценат позитивних туморских ћелија за NSE добија се подручје од 0,912 ( $p=0,001$ ), што показује да је проценат позитивних туморских ћелија добар индикатор одговора на лечење. Оптимални cut-off је 30,0, а за ту вредност сензитивност теста је 82% и специфичност 100% (Графикон 2a). Оптимални cut-off за ChrA је 27,5 (подручје 0,896;  $p=0,001$ ), а за SYN 20,5 (подручје 0,839;  $p=0,002$ ) (Графикон 2b, c).

Мултиваријантном бинарном логистичком регресијом испитан је истовремени утицај свих параметара на добар, односно лош терапијски одговор (Табела 4). Параметри који утичу на терапијски одговор су стадијум болести ( $p=0,003$ ) и проценат позитивних туморских ћелија неуроендокриних маркера ( $p=0,000$ ).

Утврђена је статистички значајна разлика у једногодишњем ( $p<0,001$ ) и двогодишњем преживљавању ( $p=0,000$ ) болесника лечених од NSCLC у односу на присуство неуроендокрине експресије (Графикон 3а,б). Након годину дана од откривања обољења 64% лечених болесника с позитивном неуроендокрином експресијом је било живо, односно 28% с негативном неуроендокрином експресијом у NSCLC. Дуже од 24 месеца живело је 30% болесника код којих је откривена неуроендокрина експресија и само 4% болесника без ове експресије. Средње време преживљавања лечених болесника са NSCLC и позитивном неуроендокрином експресијом било је 15,6 месеци, а болесника без експресије испитиваних маркера 11,3 месеца.



**Графикон 2.** Процент позитивних туморских ћелија као индикатор терапијског одговора  
**Graph 2.** Percentage of positive tumour cells as an indicator of therapy response



**Графикон 3.** Једногодишња и двогодишња крива преживљавања болесника III и IV стадијума у односу на неуроендокрину експресију  
**Graph 3.** One year and two year curves of III and IV stage patients' survival in relation to neuroendocrine expression

**Табела 4.** Утицај параметара на терапијски одговор болесника са NSCLC

**Table 4.** Influence of parameters on therapy response in patients with NSCLC

Параметар Parameter	<i>p</i>
Пол Sex	0.431
Старост Age	0.568
Хистолошки тип тумора Histological type of tumour	0.179
Експресија NSE Expression of NSE	0.474
Експресија ChrA Expression of ChrA	0.381
Експресија SYN Expression of SYN	0.817
Стадијум болести Stage of disease	0.001
Перформанс-статус ECOG ECOG performance status	0.531
Терапијски режим (ХТ±ЗТ) Therapeutic regimen (CHT±RT)	0.242
Процент позитивних туморских ћелија Percentage of positive tumour cells	0.000
Константа Constant	0.401

ХТ – хемиотерапија; ЗТ – зрачна терапија  
 CHT – chemotherapy; RT – radiotherapy

## ДИСКУСИЈА

У клиничкој онкологији веома је важно одредити подгрупу болесника од којих се очекује добар терапијски одговор [13]. Иако су NSCLC досада разматрани као хемиорезистентни типови тумора, откриће неуроендокрине диференцијације у овим туморима приближава их SCLC у погледу хемиосензитивности. Досадашња испитивања су показала учесталост експресије NSE у NSCLC у 0-79%, ChrA у 0-34,4% и SYN у 0-56,8% случајева [2, 11, 12, 14].

У нашем истраживању експресија NSE је установљена код 17,3% испитаника, ChrA код 13,9%, а SYN код 16,5%. Истовремена експресија два маркера или више њих утврђена је код 17,3% болесника. Сличне резултате су добили и Хау (Howe) и сарадници [15] и Гра-

цијано (Graziano) и сарадници [2]. Слодковска (Slodkowska) и сарадници [12] су доказали већу учесталост неуроендокрине диференцијације код NSCLC и већу експресију NSE (79,3%), SYN (56,8%) и ChrA (34,4%).

У испитивањима *in vitro* NSCLC неуроендокриних ћелијских линија уочена је слична хемиосензитивност са SCLC. Кјанг (Quyung) и сарадници [9] и Хау и сарадници [15] су показали да болесници са NSCLC и неуроендокрином ћелијском диференцијацијом боље одговарају на хемиотерапију и у просеку дуже преживљавају него болесници без неуроендокрине диференцијације. Кјанг и сарадници [9] су у групи од 42 испитаника оболела од NSCLC анализирали хемиотерапијски одговор и неуроендокрину експресију NSE, ChrA и SYN и утврдили бољи одговор болесника на лечење од NSCLC када постоји неуроендокрина експресија.

Исти аутори су утврдили статистичку значајност између терапијског одговора и процента позитивних туморских ћелија. Већи проценат ових ћелија био је у корелацији са бољим одговором на лечење [15]. Потпуни терапијски одговор је забележен код шест болесника с експресијом SYN, у поређењу са SYN-негативним туморима (код 69 од 125 болесника) [2]. Експресија два и више неуроендокрина маркера има бољи терапијски одговор [11, 14]. Грацијано и сарадници [2] су у групи испитаника са добрим одговором на лечење неуроендокрину експресију установили код 38% болесника, док у групи испитаника без терапијског одговора није било оних са експресијом неуроендокриних маркера.

Да су подаци у литератури везани за неуроендокрину експресију и терапијски одговор контрадикторни јасно су потврдили Карлес (Carles) и сарадници [17] код 97 испитаника оболелих од одмаклог NSCLC. Неповољан терапијски одговор (напредовање болести и стабилна болест) утврђен је код 73 болесника (75%) код која је забележена експресија два неуроендокрина маркера или више њих. Повољан терапијски одговор у истој групи забележен је код свега 25 испитаника (25%).

Резултати нашег истраживања су показали да је проценат позитивних туморских ћелија значајан фактор

терапијског одговора. Дobar одговор на лечење (делимичан и потпуни одговор) значајно корелира са већим процентом туморских ћелија (32-40%) у односу на групу болесника са лошим терапијским одговором (13-27%). Процент позитивних туморских ћелија је значајан индикатор одговора на примењено лечење са сензитивношћу *NSE* од 91%, *ChrA* од 82% и *SYN* од 92%.

Испитивањем параметара који могу утицати на терапијски одговор, као што су пол и старост болесника, степен диференцираности тумора, стадијум болести, перформанс-статус, експресија неуроендокриних маркера и проценат позитивних туморских ћелија, показано је да истовремени утицај на одговор имају стадијум болести ( $p=0,003$ ) и проценат позитивних туморских ћелија ( $p=0,000$ ).

Бољи терапијски одговор болесника са *IIIa* и *IIIb* стадијумом (без излива) који су лечени комбинацијом хемиотерапије и зрачне терапије, у поређењу са испитаницима *IIIb* (са изливом) и *IV* стадијума болести који су лечени само хемиотерапијом, може се објаснити доказаном циторедуктивном улогом хемиотерапије с ерадикацијом удаљених метастаза и потенцирањем дејства зрачне терапије (радиосензитивни ефекат). Примена цитотоксичних лекова новије генерације који имају високу активност у *NSCLC* и потенцирају ефекат зрачне терапије јесте рационалан приступ у дводелном моделу комбинованог лечења *NSCLC* [18, 19, 20]. Таксани су посебно занимљиви за укључивање у хемиотерапијске протоколе због њихових моле-

куларних механизма дејства и активности у првој и другој линији хемиотерапије код *NSCLC* [21].

У нашем раду је забележена значајна повезаност неуроендокрине експресије и преживљавања испитаника са узнапредовалим *NSCLC III* и *IV* стадијума болести. Једногодишње преживљавање је било веће у групи болесника с неуроендокрином експресијом (64%) него код испитаника без ове експресије (28%). Дуже од 24 месеца живело је 30% болесника са *NSCLC* и експресијом неуроендокриних маркера и 4% болесника без неуроендокрине диференцијације. Прегледом литературе показани су контрадикторни резултати у погледу преживљавања и неуроендокрине експресије [11, 13, 18, 19], што упућује на даља усаглашавања критеријума неуроендокрине диференцијације и њеног утицаја на терапијски одговор и прогнозу у већим студијским групама.

## ЗАКЉУЧАК

Ткивна експресија неуроендокриних маркера значајно утиче на одговор болесника са одмаклим *NSCLC* на лечење. Процент позитивних туморских ћелија такође утиче на терапијски одговор. Већи проценат туморских ћелија с неуроендокрином експресијом праћен је бољим одговором. Време преживљавања је дуже код лечених болесника у *III* и *IV* стадијуму *NSCLC* када постоји експресија неуроендокриних маркера.

## ЛИТЕРАТУРА

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *Cancer J Clin.* 2005; 55(2):74-108.
- Graziano SL, Tatum A, Herndon JE, Box J, Memoli V, Green MR, et al. Use of neuroendocrine markers, p53, and HER2 to predict response to chemotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. *Lung Cancer.* 2001; 33(2-3):115-23.
- Brundage M, Davies D, Mackillop W. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Chest.* 2002; 122:1037-57.
- Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(4):379-92.
- Zhu CQ, Shih W, Ling CH, Tsao MS. Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation. *J Clin Pathol.* 2006; 59:790-800.
- Jeanmart M, Lantuejoul S, Fievet F, Moro D, Sturm N, Bramilla C, et al. Value of immunohistochemical markers in preinvasive bronchial lesions in risk assessment of lung cancer. *Clin cancer Res.* 2003; 9:2195-203.
- Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, et al. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73(6):1732-35.
- Gajra A, Tatum AH, Newman N, Gamble GP, Lichtenstein S, Rooney MT, Graziano SL. The predictive value of neuroendocrine markers and p53 for response to chemotherapy and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2002; 36(2):159-65.
- Quyang N, Chen G, Ding J. Detection of neuroendocrine differentiation in *NSCLC* and its clinical significance. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2001; 24(2):90-2.
- Schleusener JT, Tazelaar HD, Jung SH, Cha SS, Cera PJ, Myers JL, et al. Neuroendocrine differentiation is an independent prognostic factor in chemotherapy-treated non-small cell lung carcinoma. *Cancer.* 1996; 77(7):1284-91.
- Petrović M, Tomić I, Ilić S. Neuroendocrine differentiation as a survival prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer. *Vojnosanit Pregl.* 2007; 64(8):525-9.
- 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(4):217-26.
- Carnaghi C, Rimassa I, Garassino I, Santoro A. Clinical significance of neuroendocrine phenotype in non-small cell-lung cancer. *Ann Oncol.* 2001; 12(2):S119-23.
- Ionescu DN, Treaba D, Gilks CB, Leung S, Renouf D, Laskin J, et al. Non-small cell lung cancer with neuroendocrine differentiation – an entity of no clinical or prognostic significance. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31(1):26-32.
- Howe MC, Champan A, Kerr K, Dougal M, Anderson H, Hasleton P S. Neuroendocrine differentiation in non-small cell lung cancer and its relation to prognosis and therapy. *Histopathology.* 2005; 46(2):195-201.
- Baldi A, Groger AM, Esposito V, Di Marino MP, Ferrara N, Baldi F. Neuroendocrine differentiation in non-small cell lung carcinomas. *In Vivo.* 2002; 14:109-14.
- Carles J, Rosell R, Ariza A, Pellicer I, Sanchez JJ, Fernandez-Vasalo G, et al. Neuroendocrine differentiation as a prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1993; 10(3-4):209-19.
- Gaspar LE. Optimizing chemoradiation therapy approaches to unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 2001; 13(2):110-5.
- Kiura K, Ueoka H, Segawa Y, Tabata M, Kamei H, Takigawa N, et al. Phase I/II study of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2003; 89(5):795-802.
- Scagliotti GV, Szczesna A, Ramlau R, Cardenal F, Mattson K, Van Zandwijk N, et al. Docetaxel-based induction therapy prior to radiotherapy with or without docetaxel for non-small-cell lung

- cancer. *Br J Cancer*. 2006; 94(10):1375-82.
21. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol*. 2004; 22(2):330-53.
  22. Tomić I, Petrović M, Plavec G, Ilić S. Influence of chemotherapeutic protocol and neuroendocrine differentiation on metastatic non-small cell lung cancer treatment results. *Vojnosanit Pregl*. 2007; 64(9):591-6.
  23. Petrović M, Tomić I, Plavec G, Ilić S, Ilić N, Baskić D. Neuron specific enolase tissue expression as a prognostic factor in advanced non small cell lung cancer. *J BUON*. 2008; 13:93-6.

## The Value of Neuroendocrine Markers for Response to Therapy and Survival in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Marina Petrović<sup>1</sup>, Nevenka Ilić<sup>2</sup>, Dejan Baskić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centre for Pulmonary Disease, Clinical Centre of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

<sup>2</sup>Institute for Public Health, Kragujevac, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 70-80% of all lung cancers. In comparison with small cell lung cancer, NSCLC has relatively low therapy response. Discovery of neuroendocrine markers within the NSCLC group (10-30%) has initiated the issue of their importance in the therapy and prognosis.

**Objective** The aim of this study was to determine the influence of neuroendocrine differentiation on treatment response and survival in patients with advanced NSCLC.

**Methods** A clinical trial included 236 patients (73.7% males), with diagnosis of NSCLC, determined by histological verification. These patients were treated by combined chemo- and X-ray therapy at stage III (without pleural effusion) or chemotherapy only at stage III (with pleural effusion) and stage IV of NSCLC. When the progression had been noted at the stage III (without pleural effusion), the treatment was continued with X-ray therapy. Neuron-specific enolase (NSE), chromogranin A (ChrA) as well as synaptophysin (SYN) expression in tissue examples was determined by immunohistochemical analysis with monoclonal mouse anti human bodies (DAKO Comp, Denmark). The treatment was conducted during 4 to 6

chemotherapeutic cycles. The efficacy was assessed after the therapy regimen; median survival time was assessed after the randomization.

**Results** NSE, ChrA and SYN expression were noted in 56 (23.7%), 33 (13.9%) and 39 (16.5%) patients, respectively. Better therapeutic response was significantly higher in patients with expression of NSE, ChrA and SYN ( $p < 0.05$ ). There was significant correlation between therapy response and the percentage of positive tumour cells with neuroendocrine differentiation ( $p < 0.05$ ). The one-year and two-year follow-up survival period in patients with neuroendocrine expression was 64% (without expression 28%;  $p < 0.001$ ) and 30% ( $p = 0.000$ ).

**Conclusion** Tissue expression of neuroendocrine markers influences greatly a therapeutic response in patients with advanced stage of NSCLC. Better therapeutic response was recorded in patients with positive expression of neuroendocrine markers and higher percentage of positive tumour cells. Median survival time is higher in patients in III or IV stage of NSCLC, when neuroendocrine markers are expressed.

**Keywords:** non-small cell lung cancer; neuroendocrine markers; chemotherapy; therapeutic response; survival time

Примљен • Received: 13/01/2009

Прихваћен • Accepted: 12/05/2009