

Zakład Promocji Zdrowia i Edukacji Zdrowotnej Instytutu Kultury Fizycznej Wydziału
Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego

ANNA SŁOWIK – GABRYELSKA

The evaluation of the immunologic state in lung cancer patients

Ocena stanu immunologicznego chorych na raka płuca

Wpływ stanu immunologicznego chorych na przebieg raka płuca i wyniki leczenia wydają się być od dawna dobrze udokumentowane, tak w badaniach doświadczalnych jak i klinicznych. Depresja układu odporności spowodowana między innymi niedożywieniem, działaniem czynników toksycznych i rakotwórczych oraz rozrastającym się nowotworem manifestuje się wzrostem podatności na choroby infekcyjne (1, 2,3,5, 7.). Są one istotną przyczyną pogorszenia jakości życia, powikłań terapii, obniżenia skuteczności lub wręcz niepowodzeń leczenia przeciwnowotworowego (1, 8).

Stan odporności jako wykładnik funkcji wielu narządów daje wiarygodny wgląd w stan biologiczny ustroju, a ścisła zależność reaktywności immunologicznej od masy guza i szybka reakcja na jej zmiany sprawia, że stan immunologiczny winien być brany pod uwagę zarówno w programowaniu jak i monitorowaniu leczenia, w tym leczenia paliatywnego jako czynnik prognostyczny jakości życia. Przeszkodą jest tu jednak olbrzymia różnorodność testów stosowanych do oceny stanu immunologicznego, ich koszt, niepowtarzalność wyników i

nieporównywalność oceny. Celem standaryzacji oceny stanu immunologicznego konieczne jest wyselekcjonowanie spośród podstawowych badań laboratoryjnych takich, które dają wiarygodną ocenę stanu immunologicznego, i ustalenie standardów ich interpretacji.

Celem podjętych badań jest ustalenie wiarygodności oceny stanu immunologicznego przy pomocy podstawowych badań laboratoryjnych z uwzględnieniem ich interpretacji.

MATERIAŁ I METODA

Materiał do analizy stanowiły wstępne wyniki badań laboratoryjnych 558 chorych na raka płuca, diagnozowanych i leczonych w Podzespole do Spraw Immunologii Nowotworów. Kierownik Podzespołu dr hab med prof AM A.Słowik-Gabryelska.

Stan immunologiczny był oceniany na podstawie testów laboratoryjnych w sposób podany w tabeli 1.

Tabela 1. Ocena wyników badań laboratoryjnych

badanie		liczba punktów				
		0	1	2	3	4
leukocytoza		< 3400	3500 - 4000	4000-5000	5000-6000	> 6 000
limfocyty	liczba	< 1 000	1000-1200	1200-2000	2000-2400	> 2 400
	procent	< 25	> 25	> 30	> 40	> 40
limfocyty T	liczba	< 400	400 - 540	540 - 1000	1000-1400	> 1 400
	procent	< 40	> 40	> 45	> 50	> 60
limfocyty T aktywne	liczba	< 120	120 - 180	180 - 400	400 - 600	> 600
	procent	< 30	30 - 35	35 - 40	40 - 45	> 45

limfocyty B	liczba	< 200	200 - 300	400- 650	650 - 1000	> 1 000
	procent	< 20	20 - 25	25 - 30	30 - 35	> 35
test skórny PPD z 5 j tuberkuliny		< 5 mm	6 - 10	10 - 15	15 - 25	> 25

Obiektywizm i porównywalność oceny stanu immunologicznego uzyskano poprzez zastosowanie wskaźnika reaktywności immunologicznej (7). Wskaźnik reaktywności immunologicznej był obliczany dla każdego chorego. Najpierw oceniano w punktach wynik

każdego testu, potem punkty dodawano i obliczano średnią. Ta średnia była wskaźnikiem wydolności/reaktywności immunologicznej. Następnie sprawdzano zachowanie się wskaźnika we wszystkich typach komórkowych i stadiach zaawansowania raka płuca. Kolejnym etapem było ustalenie korelacji z wynikami leczenia i czasem przeżycia.

Badania statystyczne przeprowadzono przy udziale testu Kołmogorowa-Smirnowa i χ^2

WYNIKI BADAŃ

Niezależnie od typu komórkowego raka u przeważającej większości badanych wskaźnik reaktywności immunologicznej już w początkowej fazie choroby był obniżony w tym u ~30% osób bardzo znacznie. Liczba osób z niskim wskaźnikiem zwiększała się w miarę wzrostu zaawansowania raka. W zaawansowanej fazie raka tylko u pojedynczych osób był on wyższy od 3. Testem Kołmogorowa-Smirnowa stwierdzono, że była to zależność statystycznie istotna. Nie było natomiast statystycznie znaczących różnic między typami histologicznymi raka. Tabela 2, Rycina 1

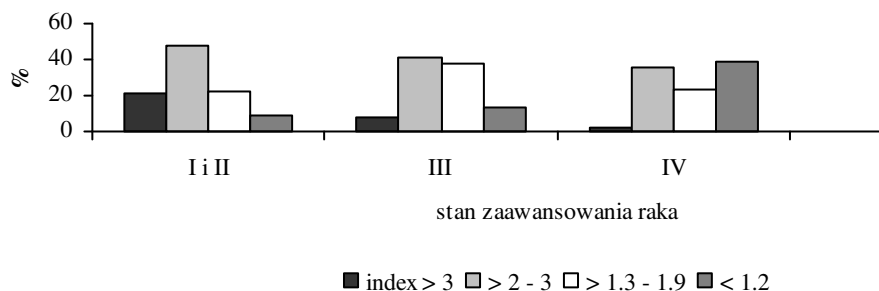
Tabela 2; Indeks wydolności immunologicznej a stan zaawansowania raka płuca

typ komórkowy i zaawansowanie raka		liczba chorych	procent chorych z indeksem			
			> 3	2 - 3	1.2 - 2	< 1.2
plaskonabłonkowy	I/II	89	17 %	55 %	20 %	8 %
	III	162	9 %	49 %	31 %	11 %
	IV	13	8 %	23 %	13 %	56 %
wielkokomórkowy	I/II	39		42 %	28 %	2 %
	III	87	28 %	33 %	46 %	14 %
	IV	24	7 %	50 %	17 %	33 %
drobnokomórkowy	I/II	37		49 %	22 %	10 %
	III	41	19 %	44 %	34 %	12 %
	IV	13	10 %	31 %	31 %	38 %
gruczołowy	I/II	11		46 %	18 %	9 %
	III	32	27 %	37 %	41 %	16 %
	IV	10	6 %	40 %	30 %	30 %
razem	I/II	176	21 %	48 %	22 %	9 %
	III	322	8 %	41 %	38 %	13. %
	IV	60	2 %	36 %	23 %	39 %
razem		558	10 %	42 %	28 %	20 %

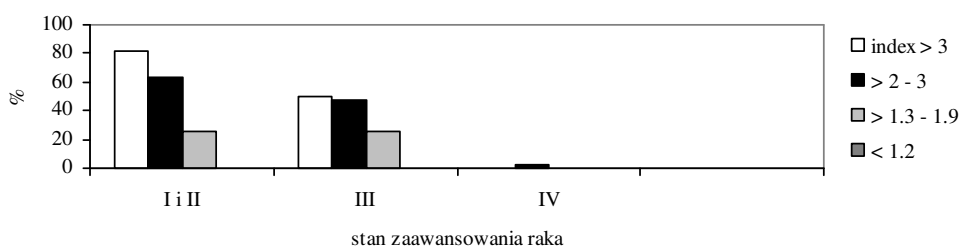
Podatność raka na leczenie pozostawała w ścisłym związku z ze stanem immunologicznym, ocenianym przy pomocy wskaźnika reaktywności immunologicznej. Im niższy był wskaźnik tym mniejsza liczba i wielkość uzyskiwanych regresji guza i krótszy czas ich trwania.

Wzrastał też odsetek przypadków raka opornego na leczenie lub ciężkiej nietolerancji. Testem chi kwadrat ustalono, że była to zależność statystycznie znamienna. Rycina 2

Rycina 1 Stan immunologiczny a stan zaawansowania raka



Rycina 2 Stan immunologiczny chorych na raka a pełna remisja



W raku płaskonabłonkowym, zależność wyników leczenia od stanu od stanu immunologicznego była statystycznie znamienna we wszystkich stadiach zaawansowania. Im wyższy był wskaźnik tym częściej uzyskiwano długotrwałe regresje raka.

Pozostawało to w ścisłej korelacji z czasem przeżycia. Tabela 3.

Tabela 3 Stan immunologiczny na raka a wyniki leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego

indeks	liczba badanych	remisje całkowite		remisje częściowe		oporność na leki		nietolerancja leków	
		%	przeżycie	%	przeżycie	%	przeżycie	%	przeżycie
> 3	32	36	32	45	22	14	5.5	5	3
2 - 2.9	131	22	26	32	15	45	4		
1.3 - 1.9	70	0		28	8	60	5	11	1.5
< 1.2	31			13	8	68	2.5	20	1.5

Również u chorych na raka anaplastycznego wielkokomórkowego występowała statystycznie istotna zależność wyników leczenia od stanu immunologicznego. Im lepszy stan immunologiczny tym więcej uzyskiwano remisji i trwały one dłużej. U chorych w złym stanie immunologicznym, tylko sporadycznie uzyskiwano krótkotrwałe remisje częściowe. Tabela 4

Tabela 4. Stan immunologiczny na raka a wyniki leczenia chorych na raka anaplastycznego wielkokomórkowego

indeks	liczba badanych	remisje całkowite		remisje częściowe		oporność na leki		nietolerancja leków	
		%	przeżycie	%	przeżycie	%	przeżycie	%	przeżycie
> 3	17	48	38	36	14.6	18	4		
2 - 2.9	57	18	27	42	10	36	6	4	3
1.3 - 1.9	55	4	21.5	32	10.5	48	4	13	3
< 1.2	21			3	9.1	72	3.5	23	4

W grupie chorych na raka anaplastycznego drobnokomórkowego także występowała statystycznie istotna zależność wyników leczenia od stanu immunologicznego. Im lepszy stan immunologiczny tym więcej uzyskiwano remisji i trwały one dłużej. U chorych w złym stanie immunologicznym, tylko sporadycznie uzyskiwano krótkotrwałe remisje częściowe. Tabela 5

Tabela 5. stan immunologiczny na raka a wyniki leczenia chorych na raka anaplastycznego drobnokomórkowego

indeks	liczba badanych	remisje całkowite		remisje częściowe		oporność na leki		nietolerancja leków	
		%	przeżycie	%	przeżycie	%	przeżycie	%	przeżycie
> 3	11	37	32	37	10	28	2.5		
2 - 2.9	40	23	26	32	15	45	4		
1.3 - 1.9	25			28	8	60	5	12	1.5
< 1.2	15			12	8	68	2.5	20	1.5

OMÓWIENIE WYNIKÓW;

Badanie zależności między stanem immunologicznym ustroju a stopniem zaawansowania raka pozwoliło ustalić, że rozrastający się nowotwór wywiera depresyjny wpływ na układ odporności. U większości chorych bowiem, już w początkowej fazie nowotworu wskaźnik reaktywności immunologicznej był niski i ulegał dalszemu zmniejszeniu w miarę wzrostu nowotworu. We wszystkich typach komórkowych raka i stopniach jego zaawansowania istniała ścisła zależność między stanem immunologicznym a wynikami leczenia.

Im lepszy był stan immunologiczny chorych tym, mniejsza była oporność raka na leczenie, większa liczba, jakość i czas trwania regresji guza. Mimo, że dobry stan immunologiczny nie gwarantował dobrych wyników leczenia, to był warunkiem niezbędnym aby je uzyskać. Powyższe pozwala na spojrzenie w szerszej perspektywie na niską skuteczność leczenia przeciwnowotworowego, zwłaszcza u chorych na raka płuca, gdzie depresja stanu immunologicznego jest spowodowana czynnikami rakotwórczymi i jest warunkiem chemicznej karcinogenezy (10). Ścisły związek immunokompetencji ze stopniem zaawansowania raka mógłby sugerować, że zasadniczym czynnikiem, decydującym o powodzeniu terapii jest masa guza, bez udziału reakcji immunologicznych. Przeczy temu fakt, że oporność na leki występowała u wszystkich chorych z depresją układu odporności, niezależnie od zaawansowania raka. Powyższe pozawala sugerować, że istnieje jakiś dodatkowy mechanizm oddziaływania układu odporności na tkankę nowotworową, zwiększający jej podatność na leczenie.

Sugestię tę potwierdza zwiększenie podatności raka na leczenie cytostatyczne po skutecznej immunostymulacji, manifestujące się wzrostem liczby regresji nowotworu i wydłużeniem czasu ich trwania, a także obniżenie skuteczności terapii po lekach działających depresyjnie na układ odporności (5,6,9). Ponadto stan odporności jako wykładnik funkcji wielu narządów daje wiarygodny wgląd w stan biologiczny ustroju i wraz ze stanem odżywienia ilościowym i jakościowym może służyć do oceny stanu biologicznego

PIŚMIENNICTWO

1. T. Berghmans, JP Sculier, J.Klastersky: A prospective study of infections in lung cancer patients admitted to the hospital. Chest. 2003 Jul; Vol. 124 (1), pp. 114-20.
2. B.Martin, M.Paesmans. C.Mascaux, T.Berghmans. P.Lohtaire, Ap.Meert, JJ.Lafitte, JP. Sculier; Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. Br J Cancer. 2004, 9: 12, 2018-25.
3. M.Misiak: Wyniszczenie nowotworowe. Współczesna Onkologia. 2003, 7 : 5, 381 - 388
4. Y.Nakayama. S.Makino, Y.Fukuda, KY.Min, A.Shimizu, N.Ohsawa: Activation of lavage lymphocytes in lung injuries caused by radiotherapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 1996, 34 :2, 459-67.
5. A.Słowik-Gabryelska: Kompleksowe badanie czynników o potencjalnym wpływie na skuteczność leczenia pierwotnego raka oskrzela. Rozprawa habilitacyjna AM Poznań, 1989
6. A.Słowik-Gabryelska, R.Krzyśko; Immunostymulacja biologiczna BCG w pierwotnym, nieoperacyjnym raku płuca. Immunologia Pol. 1994, 9 : 2, 181 - 189

7. A.Słowik-Gabryelska: The index of immunological reactivity as an indicator of immunologic state of lung cancer patients. 5-th International Congress of Anticancer Chemotherapy. Paryż, 31.01- 3.02.1995 streszczenie 671 str.274
8. A.Słowik-Gabryelska, G.Kowaleska: Wpływ zakażeń na jakość życia chorych z zaawansowanym rakiem płuca. Pol. Med. Rodzinna, 2004, 6 : 1 supp, 63 - 68
9. J. Watanabe, T. Iwa; Immunotherapy of lung cancer a randomized clinical trial of OK- 432 immunotherapy and review of the literature on non specific immunotherapy. Int.J.Immunoth, 1986, 2 : 1, 29
10. B.Zachorska-Markiewicz, E.Małecka-Tendera; Patofizjologia Kliniczna. Karcinogeneza Volumed, Wrocław, 2001, rozdz, 1, 59 - 71str

STRESZCZENIE

Zależność przebiegu choroby nowotworowej od stanu immunologicznego jest dobrze udokumentowana. Problemem jest tu jednak wiarygodna, łatwa i porównywalna ocena stanu układu odporności. Celem podjętych badań było sprawdzenie na ile panel podstawowych badań laboratoryjnych odzwierciedla stan immunologiczny organizmu obciążonego rozwijającym się rakiem. Materiał do analizy stanowiły wyniki wstępnych badań laboratoryjnych 558 chorych na raka płuca. Pod uwagę wzięto; ogólną liczbę krwinek białych krwi obwodowej, subpopulację limfocytów T, limfocytów T aktywnych, limfocytów B oraz test skórny PPD z 5 j tuberkuliny. U każdego chorego, każdy wynik badania był oceniany w punktach, w 5-cio stopniowej skali. Średnia z oceny wszystkich testów chorego była "wskaźnikiem wydolności immunologicznej". Następnie, dla ustalenia wiarygodności wskaźnika badano jego korelację ze stanem zaawansowania raka, wynikami leczenia i czasem przeżycia. Ustalono, że taka ocena stanu immunologicznego wiarygodnie odzwierciedla depresję stanu immunologicznego w przebiegu raka płuca, a "wskaźnik" ułatwia ocenę tego stanu.

SUMMARY

The dependence of the course of the disease and the results of anticancer therapy in lung cancer patients, upon the immunological state are well documented. The problem is to make the elevation easy to use, comparable and reliable. The aim of these investigations was to establish if the elevation of the immunological state on the basis of the panel of the simplest laboratory tests is reliable. Material to analyse was panel of initial laboratory examinations of 558 inoperable lung cancer patients. The number of leukocytes, lymphocytes, lymphocytes T, active lymphocytes T, lymphocytes B of peripheral blood and PPD skin test was analysed. On the basis of these tests the "index of immunological reactivity" was counted. In every patient, the result of every test was elevated in points, in 5 degree scale. From the sum of that evaluation the midst was counted. It was the "index of immunological reactivity". Next the correlation with the stage of cancer, results of treatment and time survival was assessed. It was established, that such evaluation of immunological state in lung cancer patients is reliable because it reflects it depression in the course of the disease and "Index" is easy to use tool for evaluation of immunological state