

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

ANNA SŁOWIK – GABRYELSKA

The trial of assessment of biological state in lung cancer patients

Próba oceny stanu biologicznego chorych na raka płuca

Fakt, że rokowanie w raku płuca jest nadal bardzo złe, że umieralność jest prawie równa zachorowalności zmusza do szukania możliwości poprawy skuteczności leczenia. (1, 2, 8, 9, 14)

Na obecnym etapie wiedzy medycznej skuteczność leczenia przeciwnowotworowego wydaje się być funkcją wzajemnych oddziaływań zespołu cech biologicznych chorego, zespołu cech biologicznych guza oraz jakości stosowanej terapii. Jedną z głównych przyczyn nieskuteczności leczenia chorych na raka płuca jest zły stan biologiczny, uniemożliwiający stosowanie najskuteczniejszych metod terapii (7, 9, 10). W świetle powyższego nabiera wagi wiarygodna i obiektywna ocena stanu biologicznego. Powyższe uzasadnia podjęcie próby oceny stanu biologicznego chorych na raka płuca przy użyciu podstawowych badań kliniczno laboratoryjnych. Ponieważ żaden ze znanych testów, interpretowany samodzielnie nie odzwierciedla wiarygodnie stanu biologicznego ustroju obciążonego nowotworem, oceny tego stanu dokonano na podstawie szeregu badań kliniczno laboratoryjnych, będących wykładnikami funkcji wielu narządów. Warunki te spełnia stan odżywienia i układ immunologiczny. Są one w chorobie nowotworowej ewidentnie upośledzone (3, 7, 9, 13). Ponadto najszybciej reagują one na czynniki szkodliwe. W tej sytuacji uznano za celowe zbadanie wiarygodności tych czynników jako wykładników stanu biologicznego chorych na raka płuca i ustalenie ich wartości prognostycznej.

MATERIAŁ I METODA

Materiał do analizy stanowiły wyniki badań wstępnych 655 mężczyzn z pierwotnym, nieoperacyjnym rakiem płuca, potwierdzonym histopatologicznie, którzy byli leczeni w Podzespole ds Immunologii Nowotworów Kierownik Zespołu prof. AM dr hab. med. A.Słowik-Gabryelska. Każdy wynik badania oceniano w czterostopniowej skali punktowej wg tabeli 1.

Tabela 1. Ocena wyników badań wstępnych chorych na raka płuca

Rodzaj badania	Punktacja			
	1	2	3	4
Hemoglobina	>14g	12 – 14g	10 – 12 g	< 10g
erytrocyty	4.5 x 10 ⁶	3.5 -4.5x 10 ⁶	< 3.5 x 10 ⁶	< 2.5 x 10 ⁶
hematokryt	> 40%	37 -39%	30 -36%	< 30%
Leukocytoza	> 6 000	4500- 6 000	3500- 4500	< 3 500
Limfocyty , liczba ogólna	2 400	1200 – 2 400	1000 – 1 200	< 1 000
Limfocyty T	1 400	1 000 – 1 400	400 – 540	< 400
Limfocyty T aktywne	600	400	180 – 400	120
Limfocyty B	> 1 000	650 - 1 000	400 - 650	< 200
Stężenie białka w surowicy	> 8 g	7 – 8 g	6 – 7 g	< 6 g
stężenie albumin w surowicy	> 4 g	3.5 - 4 g	3 - 3.5 g	< 3 g
Stężenie witaminy A w surowicy	> 70 ug	40 – 59 ug	20 – 39 ug	< 20ug
Masa ciała	> norma + 15%	norma +/- 10%	< norma – 10%	< norma - > 15
Odczyn tuberkulinowy (5j)	25 mm	> 15	> 10	> 6

U każdego chorego dokonano oceny wyników poszczególnego badania, sumowano je, a następnie obliczano średnią arytmetyczną. Była ona traktowana jako wskaźnik wydolności biologicznej chorego. Dla ustalenia wartości tego wskaźnika ustalono jego korelację z czasem przeżycia przy użyciu współczynnika korelacji Spearmana i testu log-rank.

WYNIKI BADAŃ

We wszystkich typach komórkowych raka, już w pierwszej fazie jego rozwoju u prawie połowy chorych stwierdzono obniżenie wskaźnika wydolności biologicznej. W miarę wzrostu stanu zaawansowania raka rosła liczba osób z obniżonym wskaźnikiem. U większości badanych wskaźnik był tym niższy, im bardziej zaawansowany rak. Pozostawało to w korelacji z czasem przeżycia. Tabela 2

Tabela 2. Wskaźnik wydolności biologicznej a stan zaawansowania raka płuca

Typ komórkowy raka	Stan zaawansowania raka	Liczba badanych	Wskaźnik wydolności biologicznej									
			> 3		2.6 - 3		2.1 - 2.5		1.6 - 2		1 - 1.5	
			N	Me	N	Me	N	Me	N	Me	N	Me
Płasko-Nabłonkowy	I / II	92	26	37	36	20	24	9.5	5	7	1	10
	III	200	35	24	62	12	54	5	44	5	3	3
	IV	14	1	13	3	20	1	12	3	8	8	2
alaplastyczny wielkokomórkowy	I/II	40	13	24	10	19	7	11	5	3	5	2
	III	98	10	10	28	10	37	7	20	6	3	4
	IV	32	2	6.3	5	9	7	6	14	3	4	3
anaplastyczny drobnokomórkowy	I / II	41	11	19	11	16	11	8	8	5		
	III	53	7	24	18	14	10	7	15	4	3	5
	IV	18			3	12	7	4	4	2	5	1.5
Gruczołowy	I / II	14			6	17	2	9	3	7.5		
	III	40	3	17	11	13	13	8	12	4.5	4	2.5
	IV	12			5	10	2	9	5	2	2	2

N – liczba badanych, Me - mediana przeżycia – miesiące

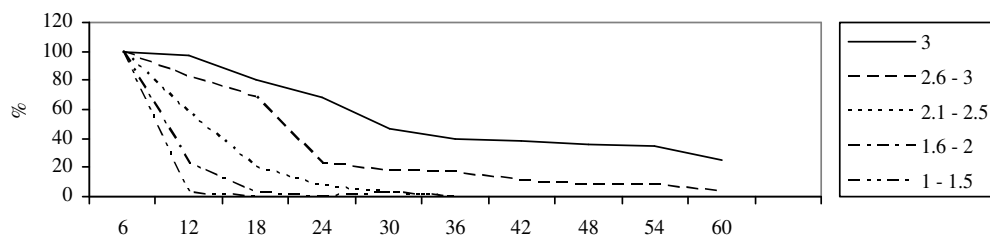
We wszystkich typach komórkowych i stopniach zaawansowania raka współczynnik wydolności biologicznej pozostawał w ścisłej korelacji z czasem przeżycia. Tabela 3.

Tabela 3 Korelacja wskaźnika wydolności biologicznej z czasem przeżycia

Typ raka	Zaawansowanie Raka	Liczba chorych	Wskaźnik Spearmana RS	Poziom istotności
Płaskonabłonkowy	I / II	92	RS = - 0.709	P > 0.001
	III	200	RS = - 0.598	P > 0.001
	IV	14	RS = -0.793	P > 0.05
Anaplastyczny wielkokomórkowy	I / II	40	RS = -0.553	0.01
	III	98	RS = -0.503	0.001
	IV	32	RS = -0.503	> 0.001
Anaplastyczny wielkokomórkowy	I / II	41	RS = -0.634	P > 0.01
	III		RS = -0.798	P > 0.001
	IV		RS = -0.672	P > 0.001
Gruczołowy	I / II	14	RS = -0.796	P > 0.01
	III	40	RS = -0.652	P > 0.001
	IV	12	RS = -0.634	P > 0.05

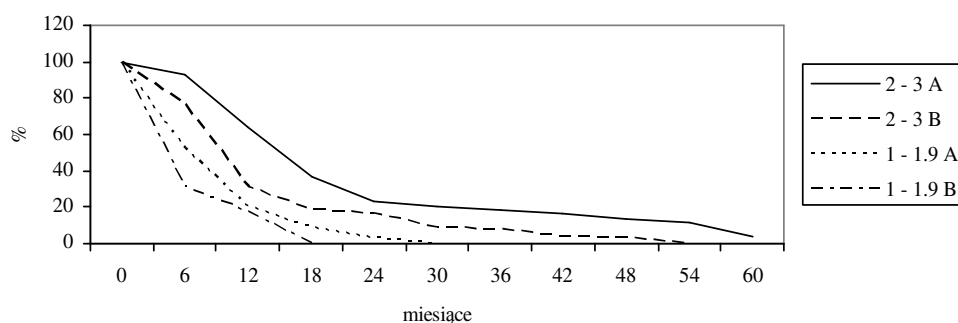
Testem log-rank ustalono związek między czasem przeżycia a wskaźnikiem wydolności biologicznej. Im był on wyższy tym częściej uzyskiwano długotrwałe regresje raka, co pozytywnie wpływało na czas przeżycia. Rycina 1

Rycina 1 Wskaźnik wydolności biologicznej a czas przeżycia chorych na raka płuca



Test long-rank pozwolił ustalić, że w raku płaskonabłonkowym każda metoda leczenia była tym skuteczniejsza im lepszy stan wydolności biologicznej, określony przez „wskaźnik wydolności biologicznej”. U chorych z niskim wskaźnikiem wydolności biologicznej leczenie było nieskuteczne. Dotyczyło to każdego rodzaju leczenia stosowanego samodzielnie lub w skojarzeniu. Rycina 2

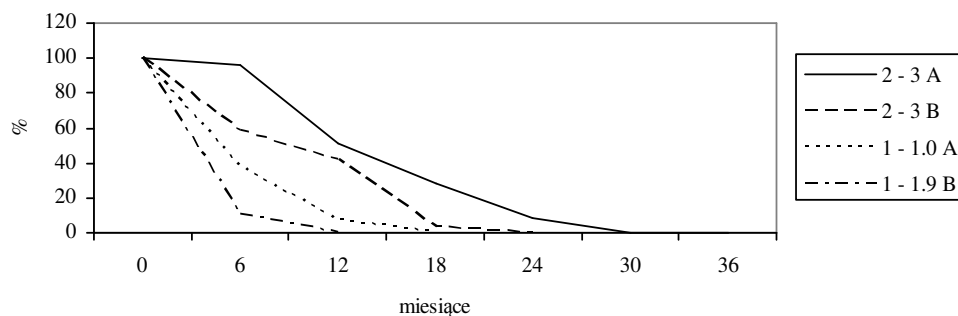
Rycina 2 Wskaźnik wydolności biologicznej a wyniki leczenia raka płaskonabłonkowego, mierzone czasem przeżycia. Test log-rank



2 – 3 A chorzy leczeni Co 60 ze wskaźnikiem wydolności biologicznej 2 – 3
 2 – 3 B chorzy leczeni Co60 + chemioterapia ze wskaźnikiem wydolności biologicznej 2 -3
 1 – 1.9 A chorzy leczeni Co 60 ze wskaźnikiem wydolności biologicznej 1 – 1.9
 1 – 1.9 B chorzy leczeni Co60 ze wskaźnikiem wydolności biologicznej 1 – 1.9

Test log-rank pozwolił ustalić, że także w raku anaplastycznym drobnokomórkowym w każdym skojarzeniu terapeutycznym wyniki leczenia były zależne od wielkości „wskaźnika wydolności biologicznej”. Im był on wyższy tym więcej długotrwałych remisji i dłuższy czas przeżycia. Rycina 3.

Rycina 3 Wskaźnik wydolności biologicznej a wyniki leczenia raka anaplastycznego mierzone czasem przeżycia. Test log-rank



2 – 3 A chorzy ze wskaźnikiem 2-3 leczeni cytostatykami 2 – 3 B chorzy ze wskaźnikiem 2 – 3 leczeni cytostatykami i Co60 1 – 1.9 A chorzy ze wskaźnikiem 1 – 1.9 leczeni cytostatykami 1 – 1.1.9 B chorzy ze wskaźnikiem 1 – 1.9 leczeni cytostatykami i Co60

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Przeprowadzone badania pozwoliły ustalić, że stan odżywienia i stan immunologiczny są wiarygodnymi wykładnikami stanu biologicznego chorych na raka płuca. Ustalono bowiem, że rozwój raka płuca powodował upośledzenie stanu odżywienia i stanu immunologicznego. Upośledzenie tym głębsze, im bardziej zaawansowany był proces nowotworowy. Typ raka nie odgrywał tu żadnej roli. Taką interpretację wyników narzuca pogarszanie się „wskaźnika wydolności biologicznej” w miarę wzrostu zaawansowania raka, niezależnie od typu komórkowego. Jednakże duży rozrzut wielkości „wskaźnika”, w poszczególnych stopniach zaawansowania raka świadczy, że nie tylko masa nowotworu decydowała o stanie biologicznym chorych. Duże znaczenie mogą tu odgrywać przebyte choroby, styl życia zwiększający narażenie na czynniki toksyczne, status ekonomiczny zmniejszający dostęp do wiedzy o prawidłowym żywieniu i do możliwości uzyskania zdrowej żywności (1, 2, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14). W toku dalszych analiz stwierdzono, że stan biologiczny chorych obok masy guza współdecydował o wynikach leczenia. Zaobserwowano bowiem istotną korelację „wskaźnika wydolności biologicznej” z czasem przeżycia. Poziom istotności wskazuje, że możliwość pomyłki istnieje tu w jednym przypadku na tysiąc. Biorąc pod uwagę powyższe, ocena stanu biologicznego, oparta na wiarygodnych wykładnikach funkcji wielu układów, obok oceny typu komórkowego raka, jego stopnia dojrzałości i stanu zaawansowania może być podstawą kwalifikowania chorych do leczenia. Dodatkową zaletą tak syntetycznie ujętej oceny stanu jest jej wartość prognostyczna. Wskaźnik pozwala bowiem na stosunkowo precyzyjną ocenę przebiegu leczenia i czasu przeżycia.

PIŚMIENICTWO

- 2 P.B. Bach;E.B.Elkin i współpr; Benchmarking lung cancer mortality rates in current farmer smokers. *Chest*, 2004, 126:6, 1742 - 9
- 3 J.E.Enstrom; Smoking cesation and mortality trends among two Unitek States populations *J.Clin. Epidemiol.* 1999, 52 :9, 813 – 825
- 4 E.Jeżewska, M.Górny A.Skrzypczak: Assesement of phenotype of blood lymphocyte subsets prior and after PWM stimulation in patients with lung carcinoma. *Arch. Geschwulsforsch*, 1989,5931
- 5 N. Krieger, J.Quesenberry, Tg, P.Horn-Ros i współpr.; Social class, race/ethnicity, and incidence of brest, cervix, colon, lung and prostate cancxer among Asian, Black, and White residents of the San Francisco Bay Area. *Cancer Causes Control*, 1999, 10 : 6, 525 – 537
- 6 F.McCaughan, S.G.Spiro; Management of patients with COPD, *Lancet*, 2004, 364 : 9450, 2015
- 7 E.Merler, A.Benvenuti, P.Baldi, Mc. Nardulli i współpr: Socioeconomic inaqualities in health in the Tuscany Longitudinal study persistance and changes over time in overall mortality and selected causes (lung cancer, liver *Epidemiol. Prev.* 1999 , 23 : 3, 2007 – 214
- 8 M.Misiak; Wyniszczenie nowotworowe. *Współczesna Onkologia*, 2003,7 : 5, 381 - 3888. 8. Sánchez de Cos Escuín J; Disdier Vicente C; Corral Peñafiel J; Riesco Miranda JA; Sojo González MA; Masa Jiménez JF; Overall long-term survival in lung cancer analyzed in 610 unselected patients. *Arch Bronconeumol* 2004, 40 :6.268-74.
- 9 A.Słowik-Gabryelska; Kompleksowe badanie czynników o potencjalnym wpływie na skuteczność leczenia pierwotnego raka oskrzela. Praca habilitacyjna AM Poznań 1089
- 10 A.Słowik-Gabryelska: The biological state of lung cancer patients as the clinical selective criterion to anticancer treatment. 5-th International Congress of Anticancer chemotherapy. Paryż, 31.01-3.02.1995, streszczenie 671 str.274
- 11 A.Słowik-Gabryelska, Analiza czynników socjalno środowiskowych u chorych na raka płuca. *Współczesna onkologia*, 2003, 7 : 2, 127 – 133
- 12 A.Słowik-Gabryelska, J.Sokołowski; Prewencja jako podstawa walki z rakiem płuca. *Annales Universitatis Mariae Skłodowska-Curie. Lublin. Polonia*, 2003; 58, supp 13: 226
- 13 A.Słowik- Gabryelska; Assesement of nutritional status in lung cancer patients. *Med. Sc. Monitor* 1996, 2 : 5, 606 - 612
- 14 M.S.Walker, R.J.Larsen i współpr.Smoking urges and relaps among lung cancer patients. *Preventive Medicine*, 2004, 39: 3, 449 - 57

STRESZCZENIE

Mimo, że stan biologiczny determinuje przebieg raka płuca, to brak wiarygodnych i porównywalnych metod jego oceny. Uzasadnia to podejmowanie badań w tym zakresie. Spośród wstępnych, rutynowych badań kliniczno laboratoryjnych 655 chorych na nieoperacyjnego raka płuca były wyselekcjonowane te testy, które odzwierciedlały wydolność funkcjonalną narządów i układów w organizmie obciążonym rakiem płuca.

Aby ocena stanu biologicznego była porównywalna wprowadzono pojęcie wskaźnika wydolności biologicznej. Wynik każdego pacjenta, każde badanie poddano ocenie w punktach, następnie punkty dodawano i obliczano średnią. Ta średnia była traktowana jako wskaźnik wydolności biologicznej. Wiarygodność wskaźnika badano poprzez korelację z czasem przeżycia. Ustalono istnienie ścisłej korelacji z czasem przeżycia, na poziomie 1:1000. Powyższe pozwala na wniosek, że wskaźnik jest wiarygodnym wykładnikiem stanu biologicznego i może być użyteczny przy kwalifikacji do leczenia i prognozowania choroby.

SUMMARY

One of the cause of poor prognosis in lung cancer patients is their bad biological state. The problem is to elevate it properly, especially for qualification to treatment.

It was the rationale for undertaken searching. The aim of this study was to select the panel of clinical and laboratory tests, which can reflect the functional state of organs in the course of cancer. From the midst of the routine clinical and laboratory initial tests of 655 inoperable lung cancer patients were selected these tests, which would define the functional state of many organs, and to reflect the influence of developing tumour. To make the evaluation of biological state comparable the indicator of biological efficiency was counted. The results of all tests were evaluated in the four degree scale. In every patient the elevation of every test was done, next these elevations were summed up, and the arithmetical means was counted. This arithmetical means was the indicator of biological efficiency. To establish the practical value of "the indicator" the correlation with the time of survival was assessed. In all cellular types and stages of cancer the close correlation with time of survival was seen (1:1000). It allows to say, that indicator reliably reflects the biological state of patients and reflects the chances for therapy.