

Nowy wskaźnik stanu zapalnego w ocenie rokowania chorych na drobnokomórkowego raka płuca

A new inflammation index in the assessment of prognosis of small cell lung cancer patients

Ewa Wójcik¹, Urszula Rychlik¹, Jadwiga Tarapacz¹, Zofia Stasik¹, Artur Sokalski², Jan Kanty Kulpa¹

¹Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

²Pracownia Diagnostyki Laboratoryjnej, Szpital Położniczo – Operacyjny im. Św. Elżbiety w Roztoce

Streszczenie

Celem podjętych badań była weryfikacja użyteczności wskaźnika nasilenia stanu zapalnego (ALI; *advanced lung cancer inflammation index*) w ocenie rokowania chorych na drobnokomórkowego raka płuca.

Badaną grupę stanowiło 149 chorych na drobnokomórkowego raka płuca, w tym 50 z uogólnioną postacią nowotworu leczonych w Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie w latach 2001 do 2010.

W pracy potwierdzono wpływ zaawansowania na wartości wskaźnika ALI. O ile u chorych z UP-DRP wartości mieszczą się w przedziale od 105,36 do 1060,34 (mediana 376,98) to u chorych z ZP-DRP od 52,91 do 1656,66 (mediana 470,36), a odsetki patologicznych wyników ALI w tak wyselekcjonowanych grupach wynoszą odpowiednio: 52% vs. 34,3%. Analiza wieloczynnikowa wykazała jednak, że ALI jest czynnikiem rokowniczym niezależnym od zaawansowania procesu nowotworowego, ryzyko zgonu chorych z wartościami wskaźnika ALI mniejszymi od 200 jest 1,8-krotnie większe aniżeli z wartościami ALI wyższymi od tej wartości.

Wskaźnik ALI odzwierciedla reakcję organizmu gospodarza na rozwijający się nowotwór, pozwala na kompleksową ocenę zachodzących zmian w parametrach hematologicznych i biochemicznych, umożliwia bardziej wnikliwą ocenę rokowania chorych.

Summary

The aim of the study was the verification of usefulness of advanced lung cancer inflammation index (ALI) in the prognosis evaluation of the small cell lung cancer patients. The study included 149 small cell lung cancer patients, among them 50 with extended disease, treated in Center of Oncology, Cracow Branch, between 2001 and 2010.

In the study, the influence of disease stage on ALI score were found. In patients with ED-SCLC range of ALI score was 105.36 – 1060.34 (median 376.98), whereas in patients with LD-SCLC, range of ALI was 52.91 – 1656.66 (median 470.36). In these subgroups of patients, percentages of pathological results of ALI were 52% vs. 34.3%, respectively. However, multivariate analyses showed, that ALI was the prognostic factor regardless of tumor stage in the small cell lung cancer patients. Relative risk of death in patients with ALI score of < 200 at diagnosis was 1.8-fold greater than in the remaining patients.

The advanced lung inflammation index (ALI) reflects host reaction on tumor growth, allows to estimate changes in hematological and biochemical parameters, as well as permit to assess the prognosis of SCLC patients.

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, albumina, neutrocyty, limfocyty, wskaźniki prognostyczne

Key words: small-cell lung cancer, albumin, neutrocytes, lymphocytes, prognostic indices

Wstęp

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) jest typem histologicznym wykazującym w swoich własnościach biologicznych znaczną odrębność od pozostałych nowotworów płuca, określanym wspólnym mianem jako niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). Rak drobnokomórkowy cechuje się znaczną agresywnością, krótkim czasem podwojenia liczby komórek, nasiloną skłonnością do dawania przerzutów, ale równocześnie dużą podatnością na che-

mio- i radioterapię. Jednak, podawane przez różne ośrodki mediany przeżyć całkowitych są zazwyczaj krótsze od 1 roku, a odsetki przeżyć 3 letnich kształtują się w granicach 10 – 20%, co jest łącznie z szybkim rozwojem u znacznej części chorych oporności na leczenie [1, 2]. Do tradycyjnych, klasycznych czynników mających kluczowe znaczenie dla rokowania chorych na drobnokomórkowego raka płuca zalicza się stadium zaawansowania procesu chorobowego, stan sprawności chorych (PS; *performance status*),

wiek, płeć oraz ubytek masy ciała [3, 4]. Duże zainteresowanie, w aspekcie oceny rokowania chorych na drobnokomórkowego raka płuca, budzi również szereg parametrów laboratoryjnych, zarówno spośród markerów nowotworowych jak i wskaźników hematologicznych oraz biochemicznych. Własności neuroendokrynne raka drobnokomórkowego w znacznej mierze determinują dobór markerów nowotworowych wykorzystywanych w diagnostyce tego nowotworu. O ile historycznie pierwszym badanym markerem była dehydrogenaza mleczanowa, to obecnie za marker z wyboru uznaje się swoistą enolazę neuronową (NSE; *neuron specific enolase*), a także propeptyd peptydu uwalniającego gastrynę (ProGRP; *progastrin-releasing peptide*), jakkolwiek wartość tego propeptydu jako niezależnego czynnika prognostycznego jest przedmiotem licznych dyskusji i przeciwstawnych opinii [5, 6, 7, 8, 9]. Z badań hematologicznych i biochemicznych, analizowanych z punktu widzenia rokowania chorych, szczególne zainteresowanie budzą wskaźniki związane z rozwojem stanu zapalnego oraz oceną stanu odżywienia [10, 11, 12, 13, 14]. Przedmiotem szeregu badań są zależności pomiędzy nowotworem a stanem zapalnym, który uznawany jest za rodzaj odpowiedzi organizmu gospodarza na rozwijający się proces chorobowy. O ile nasilony stan zapalny może stanowić wyraz reakcji obronnej organizmu, to temu o umiarkowanym nasileniu, przedłużającemu się w czasie przypisywane jest niekorzystne działanie. W tych warunkach może dochodzić do uszkodzenia DNA w proliferujących komórkach przez powstające rodniki tlenowe i azotowe, aktywacji procesów wytwarzania prozapalnych cytokin, stymulacji wzrostu guza, progresji, tendencji do tworzenia przerzutów oraz immunosupresji [15, 16, 17]. Obecnie coraz częściej w miejsce pojedynczych parametrów hematologicznych i biochemicznych w ocenie rokowania chorych wykorzystuje się wskaźniki wyliczane w oparciu o wyniki badań kilku z nich albo na ich podstawie konstruuje się skale punktowe [18, 19, 20, 21, 22]. Tak przygotowywane wskaźniki stanu zapalnego jak i odżywienia wnoszą bardziej kompleksowe informacje odnośnie rokowania chorych, stanowią istotne uzupełnienie wartości klasycznych czynników prognostycznych. W 2013 r. Jafri i wsp. zaproponowali nowy wskaźnik (ALI; *advanced lung cancer inflammation index*) uwzględniający stężenie albuminy, stosunek bezwzględnej liczby neutrofilii do limfocytów oraz wskaźnik masy ciała (BMI; *body mass index*) [23].

Celem podjętych badań była weryfikacja użyteczności tego wskaźnika w ocenie rokowania chorych na drobnokomórkowego raka płuca.

Materiał i metody

Badaną grupę stanowiło 149 chorych na drobnokomórkowego raka płuca w wieku od 32 do 79 lat (mediana – 57 lat), leczonych w Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie w latach 2001 – 2010 oraz 61 zdrowych osób w zbliżonych do chorych przedziale wiekowym. U 99 chorych na raka płuca na podstawie badań obrazowych takich jak: RTG i tomografia komputerowa klatki piersiowej, KT mózgu i/lub USG jamy brzusznej, scyntygrafia kośćca i trepanobiopsja szpiku kostnego stwierdzono zlokalizowaną postać nowotworu (ZP-DRP), a u 50 postać uogólnioną (UP-DRP) [24]. Chorzy ze zlokalizowaną postacią nowotworu poddawani byli sekwencyjnej

lub równoczesnej chemioterapii skojarzonej z radioterapią, natomiast ci z uogólnioną postacią nowotworu otrzymywali 4-6 cykli chemioterapii i/lub radioterapii. Badania kontrolne chorych w pierwszym roku po zakończeniu leczenia przeprowadzano co 3 miesiące, a następnie co pół roku. U chorych oceniano prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego, jako punkt końcowy obserwacji przyjmując datę zgonu lub ostatniej wizyty kontrolnej.

Krew do badań pobierano w warunkach standardowych, od badanych na czczo, w godzinach porannych od 7 do 9-tej, korzystając z próżniowego systemu firmy Becton Dickinson Vacutainer, do próbek z EDTA-K₂ na badanie morfologii krwi oraz próbek zawierających aktywator krzepnięcia do pozyskiwania surowicy krwi. Po 30 minutach wykrzepiania, krew wirowano przy 3800 x g przez 10 minut w temp. 20°C, w pozyskanej surowicy oznaczano stężenie białka całkowitego oraz przeprowadzono rozdział elektroforetyczny białek surowicy krwi. Badania morfologii krwi oraz wykonanie rozmazu krwi obwodowej dokonywano w ciągu godziny od pobrania.

U osób zdrowych, oraz chorych na raka płuca przed leczeniem wykonano oznaczenia poziomu albuminy (ALB), oraz morfologii krwi wraz z mikroskopową oceną leukogramu. Uzyskane parametry wykorzystano do wyliczenia wskaźnika NLR będącego stosunkiem bezwzględnej liczby neutrofilii do limfocytów, ponadto u wszystkich badanych wyliczono na podstawie wagi ciała i wzrostu wskaźnik masy ciała (BMI; *body mass index*).

$$\text{NLR} = \frac{\text{bezwzględna liczba neutrofilii}}{\text{bezwzględnej liczby limfocytów}}$$

$$\text{BMI} = \frac{\text{waga}}{(\text{wzrost})^2}$$

Powyższe wskaźniki oraz poziom albuminy wykorzystano do wyliczenia ALI wg poniższego równania [23]:

$$\text{ALI} = \text{BMI} \times \text{ALB} / \text{NLR}$$

Wartość odcinająca dla ALI wyliczona jako 5 percentyl w grupie referencyjnej wynosiła 380,0.

Stężenie albuminy wyliczano na podstawie stężenia białka całkowitego oznaczonego metodą biuretową na analizatorze cobas c501 oraz oceny elektroforegramów uzyskiwanych po rozdziale białek surowicy krwi techniką elektroforezy kapilarnej w analizatorze minicap firmy Sebia (Horiba Medical, Francja). Oznaczenia morfologii krwi wykonano przy użyciu automatycznego analizatora ADVIA 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics, Niemcy). Subopulacje krwinek białych oceniano mikroskopowo wg protokołu H20-A2 (CLSI). Z wartości odsetkowej neutrocytów i limfocytów oraz liczby leukocytów wyliczano bezwzględną ich liczbę.

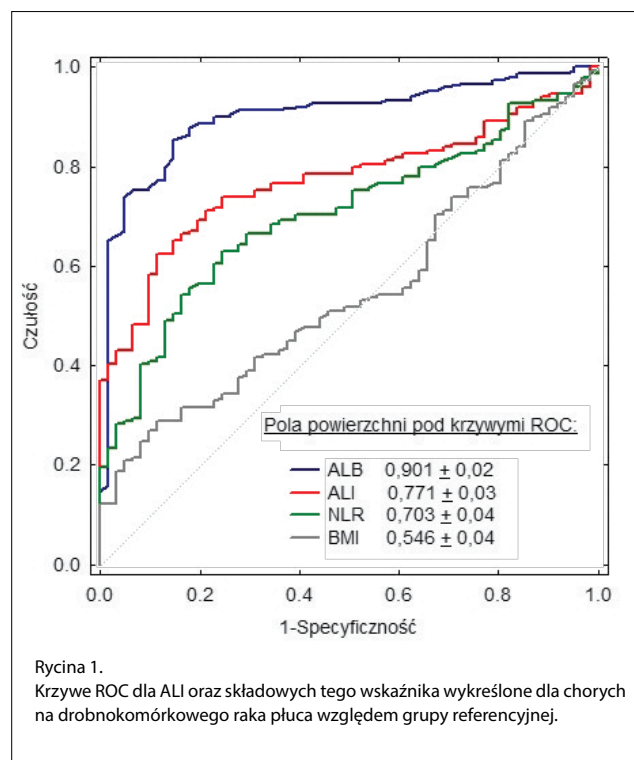
W obliczeniach statystycznych korzystano z pakietu Statystyka wersja 10.0 (StatSoft, Polska). W grupie chorych względem grupy referencyjnej wykresowano krzywe ROC dla albuminy, NLR, BMI oraz wskaźnika ALI, traktując zmienne jako destymulanty w przypadku gdy wartości w grupie referencyjnej są wyższe niżeli w grupie chorych. W ocenie różnic w wartościach pomiędzy poszczególnymi podgrupami zastosowano test U Mana Whitney'a. Różnice

w częstościach patologicznych wyników pomiędzy chorymi w ZP-DRP, a UP-DRP weryfikowano testem χ^2 . W analizie przeżycia korzystano ze zmiennych jakościowych lub ilościowych skategoryzowanych. Poziom najlepiej różnicujący grupy ze względu na przeżycie, wyznaczano poszukując dla różnych wartości odcinających najniższego p w teście log-rank. Krzywe przeżycia wykreślano metodą Kaplana-Meiera, a do oceny istotności różnic pomiędzy nimi zastosowano test log-rank. W celu ustalenia niezależnych czynników prognostycznych w badanej grupie chorych zastosowano model regresji proporcjonalnego hazardu Coxa, do którego włączano tylko zmienne istotne statystycznie w analizie jednoczynnikowej.

Wyniki

Pomiędzy zdrowymi oraz chorymi na raka płuca nie wykazano istotnych różnic w wartościach wskaźnika masy ciała, rozkład wartości BMI w obu badanych grupach był zbliżony: prawidłową wagę ciała odpowiadającą BMI w granicach 18,5–24,99 stwierdzano u 49,2% osób zdrowych i 46,3% chorych na raka płuca, nadwagę (BMI: 25,00-29,99) odpowiednio u 36,1 i 36,2%, a otyłość (BMI >30), u 14,7% i 12,8%, tylko u 4,7% chorych na ten nowotwór potwierdzano niedowagę (BMI <18,5 kg/m²). W porównaniu do grupy referencyjnej, u chorych na drobnokomórkowego raka płuca przed leczeniem wykazano istotnie wyższą liczbę krwinek białych i granulocytów obojętnochłonnych, przy braku różnic w liczbie limfocytów (tab. I). Istotnie wyższa, w porównaniu do zdrowych, była również wartość wyliczanego stosunku liczby neutrofilów do limfocytów (NLR). Chorzy na drobnokomórkowego raka płuca cechowali się istotnie niższym przed leczeniem stężeniem albuminy w porównaniu z grupą referencyjną. Wartości wyliczanego wskaźnika ALI u chorych były również istotnie niższe aniżeli u zdrowych, a odsetek patologicznych wyników wynosił 40,7%. Użyteczność ALI potwierdza również wysokie wynoszące 0,771±0,03 pole powierzchni pod krzywą ROC wykreślone u cho-

rych na raka płuca względem grupy referencyjnej (ryc. 1). Było ono istotnie wyższe aniżeli dla NLR ($p=0,0000$) jak i BMI ($p=0,0000$), ale istotnie niższe aniżeli dla albuminy ($p=0,0004$). Wartości wskaź-



Rycina 1.

Krzywe ROC dla ALI oraz składowych tego wskaźnika wykreślone dla chorych na drobnokomórkowego raka płuca względem grupy referencyjnej.

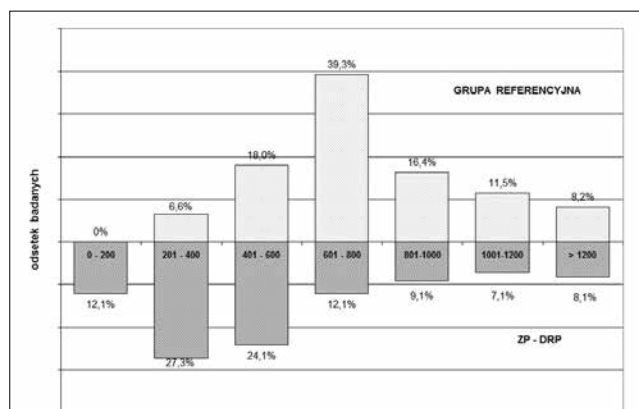
ryka ALI u chorych wykazywały istotną zależność od zaawansowania. O ile u chorych z UP-DRP kształtują się w przedziale od 105,36 do 1060,34 (mediana 376,98) to u chorych z ZP-DRP od 52,91 do 1656,66 (mediana 470,36), a odsetek patologicznych wyników ALI (<380) w tak wyselekcjonowanych grupach wynosi odpowiednio: 52% vs. 34,3%. Rozkład wartości ALI w grupach wydzielonych ze względu na zaawansowanie oraz w grupie referencyjnej przedstawiono na rycinach 2 i 3. Analiza jednoczynnikowa

potwierdziła, że ALI na poziomie 200 istotnie różnicuje chorych ze względu na długość przeżycia. Mediana czasu przeżycia chorych z ALI wyższym od 200 wynosiła 15 miesięcy podczas gdy, chorych z ALI niższym od 200 tylko 10 miesięcy (tab. II). Ponadto w analizie jednoczynnikowej wykazano, że istotnie niekorzystny wpływ na rokowanie chorych ma wyjściowo zaawansowana postać nowotworu i płeć męska, jednak w znacznie mniejszym stopniu (ryc. 4, 5). Analiza wieloczynnikowa potwierdziła, że w badanej grupie chorych na drobnokomórkowego raka płuca oprócz uogólnionej postaci nowotworu niezależnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym był również wskaźnik ALI. O ile ryzyko zgonu chorych z UP-DRP było 3,9-krotne większe aniżeli

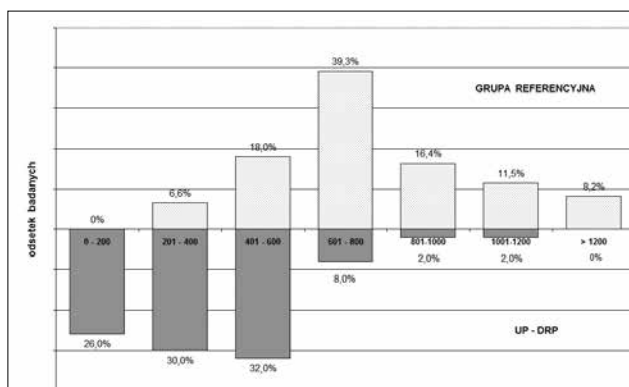
Tabela I.

Wyniki badanych parametrów i wyliczanych wskaźników w grupie referencyjnej oraz u chorych na drobnokomórkowego raka płuca.

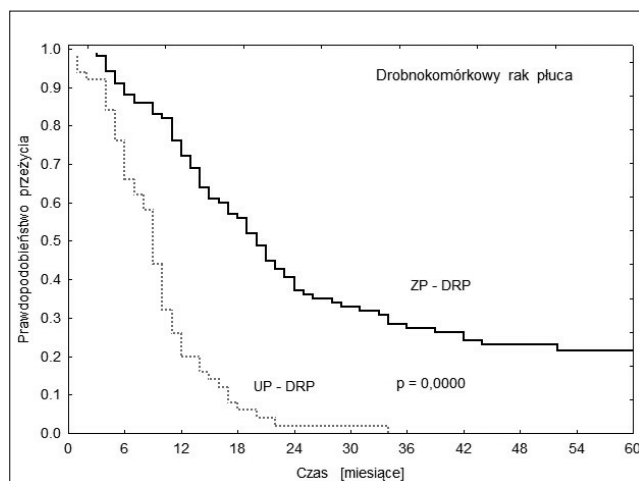
Parametr		Grupa referencyjna	DRP	p	
BMI	[kg/m ²]	Mediana	25,09	24,88	0,2671
		zakres	20,45 – 42,25	16,41 – 43,34	
albumina	[g/l]	Mediana	45,40	39,20	0,0000
		zakres	34,30 – 49,90	23,00 – 49,50	
leukocyty	[x 10 ⁹ /l]	Mediana	6,21	8,22	0,0000
		zakres	3,93 – 11,45	4,00 – 18,82	
neutrocyty	[x 10 ⁹ /l]	Mediana	3,23	4,68	0,0000
		zakres	1,71 – 6,88	1,58 – 12,63	
limfocyty	[x 10 ⁹ /l]	Mediana	2,05	2,04	0,4901
		zakres	1,10 – 3,95	0,69 – 5,05	
NLR		Mediana	1,61	2,23	0,0000
		zakres	0,78 – 4,05	0,63 – 13,58	
ALI		Mediana	697,43	428,37	0,0000
		zakres	363,73 – 1704,53	52,92 – 1656,66	



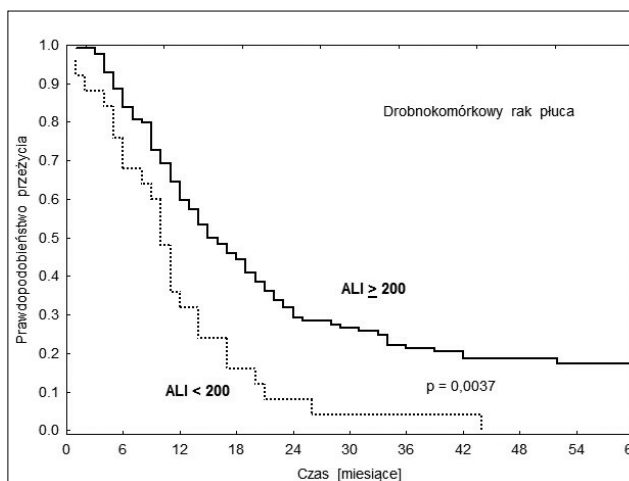
Rycina 2. Rozkład wartości ALI u chorych ze zlokalizowaną postacią DRP oraz w grupie referencyjnej.



Rycina 3. Rozkład wartości ALI u chorych z uogólnioną postacią DRP oraz w grupie referencyjnej.



Rycina 4. Krzywe przeżycia chorych na DRP w zależności od stadium zaawansowania.



Rycina 5. Krzywe przeżycia chorych na DRP w zależności od wyjściowej wartości ALI.

Tabela II. Wyniki analizy jednoczynnikowej u chorych na drobnokomórkowego raka płuca

Parametr	wariant	N	Mediana przeżycia	P
stadium	ZP-DRP	99	20,0	0,0000
	UP-DRP	50	9,0	
zaawansowania	≤ 63	109	15,0	0,2055
	> 63	40	13,0	
płeć	kobiety	98	17,0	0,0134
	mężczyźni	51	12,0	
ALI	≥ 200	124	15,0	0,0037
	< 200	25	10,0	

z ZP-DRP (95% CI: 2,60–5,81; p=0,000), to ryzyko zgonu chorych z wartościami wskaźnika ALI mniejszymi od 200 było 1,8-krotnie większe aniżeli z wartościami ALI wyższymi od tej wartości (95% CI: 1,12-2,78; p = 0,0136).

Dyskusja

Postęp dokonujący się w terapii chorych na nowotwory, wdrażanie nowych metod i schematów leczenia, zwłaszcza skojarzonego (chemio- immuno- radioterapii), rozwój medycyny spersona-

lizowanej można uznać za stymulatory narastającego zainteresowania problemami związanymi z oceną rokowania chorych, poszukiwaniem czynników prognostycznych i predykcyjnych. Ocena ryzyka reaktywizacji procesu chorobowego po leczeniu, oszacowanie długości czasu przeżycia bezobjawowego i całkowitego stanowią w pewnej mierze informacje potwierdzające efektywność stosowanych metod terapeutycznych [25]. Przy pełnej akceptacji użyteczności w tym aspekcie „klasycznych” czynników prognostycznych, takich jak stadium zaawansowania procesu chorobowego, stan sprawności, wiek, czy płeć podejmowane są poszukiwania innych wskaźników, które mogłyby wnieść dodatkowe informacje dla oceny agresywności nowotworu, pozwolić na wyselekcjonowanie grup chorych o szczególnie złym rokowaniu. Tego rodzaju poszukiwania dotyczą również różnych wskaźników hematologicznych i biochemicznych [26]. Duże oczekiwania w tym zakresie wiążane są z wynikami badań markerów nowotworowych, jednak należy zwrócić uwagę, że w definicji markera przyjmowane jest założenie zależności jego stężenia względem liczby komórek nowotworowych, a zatem wielkości guza, stadium zaawansowania procesu nowotworowego. Te zależności w pewnej mierze rzutują na możliwości wykorzystania badań markerów w ocenie rokowania chorych, zwłaszcza jako niezależnych czynników prognostycznych.

W drobnokomórkowym raku płuca za marker z wyboru uznaje się swoistą enolazę neuronową NSE; *specific neuron enolase*), której wzmożoną ekspresję stwierdza się w różnych nowotworach neuroendokrynnych. Zasadniczo panuje zgodność opinii odnośnie zależności czasu przeżycia chorych względem wyjściowego stężenia markera, a także w szeregu badaniach wykazano, że NSE może być niezależnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na drobnokomórkowego raka płuca. Mniej jednoznaczne opinie dotyczą natomiast wartości prognostycznej ProGRP, chociaż czułość i swoistość diagnostyczna tego markera w odniesieniu do drobnokomórkowego raka płuca jest istotnie wyższa aniżeli NSE [6, 7, 8, 9].

Od wielu lat przedmiotem obserwacji klinicznych, analiz epidemiologicznych i badań doświadczalnych pozostają związki pomiędzy stanem zapalnym i nowotworami. W założeniu stan zapalny i towarzysząca mu reakcja ostrej fazy jest odpowiedzią obronną organizmu na działający bodziec urazowy („terapeutyczny stan zapalny”), która ma doprowadzić do usunięcia uszkodzonych komórek. Jeżeli jednak nasilenie reakcji ostrej fazy jest umiarkowane, a stan zapalny przyjmuje postać chroniczną, to może dochodzić do indukowania niekorzystnych zjawisk i procesów, m.in. oksydacyjnych uszkodzeń DNA, aktywacji czynnika indukowanego hipoksją (HIF; *hypoxia inducible factor*), aktywacji metaloproteinaz [15, 16, 17, 27, 28]. W opinii szeregu badaczy „patologiczny stan zapalny” może leżeć u podstaw procesu nowotworowego względnie być czynnikiem sprzyjającym jego rozwojowi. Obok bezwzględnie lub względnego deficytu podaży substratów energetycznych i strukturalnych, reakcja ostrej fazy o umiarkowanym nasileniu uznawana jest za podstawową komponentę mechanizmów zespołu wyniszczenia nowotworowego (kacheksji), rozwijającego się u znacznego odsetka chorych na nowotwory złośliwe, szczególnie w zaawansowanych stadiach [29, 30]. Panuje obecnie zgodność opinii, odnośnie kluczowej roli, jaką w rozwoju reakcji ostrej fazy odgrywają liczne cytokiny i ich receptory, uczestniczące w regulacji szeregu podstawowych procesów metabolicznych i immunologicznych. Należy jednak podkreślić, że ocenę roli cytokin w rozwoju reakcji ostrej fazy utrudnia plejotropowość ich działania, występujące pomiędzy nimi antagonizmy lub współdziałanie (synergia), zależność efektów działania od stężenia [31]. W znacznym stopniu ogranicza to możliwości wykorzystania wyników ich badań w ocenie rokowania chorych. Stosunkowo natomiast łatwo dostępnym w praktyce wyrazem zaburzeń przebiegu podstawowych procesów metabolicznych, do jakich może dochodzić w trakcie rozwoju nowotworu i związanego z nim chronicznego stanu zapalnego, są obserwowane u chorych na nowotwory zmiany poziomu wielu laboratoryjnych wskaźników hematologicznych i biochemicznych. Przedmiotem licznych badań i analiz są próby wykorzystania wyników oznaczeń tych wskaźników do oceny rokowania chorych. W tym aspekcie analizowane jest znaczenie wzrostu liczby leukocytów, neutrocytów, czy spadek liczby limfocytów, a także zmiany stężenia nie tylko białka C-reaktywnego, ale również szeregu innych białek, dodatnich i ujemnych reaktantów ostrej fazy. Biorąc pod uwagę ryzyko rozwoju kacheksji i relacje pomiędzy stanem zapalnym a stanem odżywienia u chorych na nowotwory szereg z tych ba-

dań może wносить istotne informacje odnośnie mechanizmów ubytku masy ciała, któremu również przypisywane jest istotne znaczenie prognostyczne [30]. Wysuwane są sugestie, że te laboratoryjne wskaźniki hematologiczne i biochemiczne mogą stanowić rodzaj bardziej obiektywnej oceny stanu sprawności chorych [32]. Często dla zapewnienia bardziej obiektywnych warunków oceny rokowania chorych zamiast dokonywania oszacowań w oparciu o wyniki oznaczeń pojedynczych parametrów hematologicznych i biochemicznych korzysta się z wyliczanych na ich podstawie wskaźników lub skal punktowych. W zależności od rodzaju parametrów uwzględnianych przy ich wyliczaniu niektóre z tych wskaźników są bardziej ukierunkowane na ocenę wpływu na rokowanie chorych stanu zapalnego, inne na oszacowanie stanu odżywienia, a jeszcze inne próbują dokonywać bardziej kompleksowej oceny [22, 33]. Skale punktowe z założenia przeznaczone są do bardziej ogólnych oszacowań rokowania chorych na nowotwory [3, 18, 19].

Proponowany przez Jafri i wsp. wskaźnik ALI można zaliczyć do grupy wskaźników uwzględniających zarówno wpływ stanu zapalnego jak i stanu odżywienia. Wyliczany jest w oparciu o indeks masy ciała (BMI), stężenie albuminy i stosunek bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych do bezwzględnej liczby limfocytów [23]. Jak wykazano w badanej grupie chorych na drobnokomórkowego raka płuca wskaźnik ten cechuje się istotnie wyższą czułością i swoistością diagnostyczną w porównaniu do wartości reprezentowanych przez poszczególne parametry użyte do jego wyliczenia, a także stosunku liczby neutrocytów do limfocytów (NLR; *neutrophil-to-lymphocyte ratio*) [34]. W znacznej mierze potwierdza ten fakt porównanie pól powierzchni pod krzywymi ROC wyznaczonymi dla poszczególnych parametrów użytych dla jego wyliczenia. Pole powierzchni pod krzywą ROC dla ALI jest istotnie większe aniżeli dla pozostałych wskaźników, jakkolwiek mniejsze od pola powierzchni dla albuminy. To relatywnie największe pole powierzchni dla albuminy może odzwierciedlać charakter tego białka nie tylko jako ujemnego reaktanta ostrej fazy ale równocześnie wskaźnika stanu odżywienia [35].

Przedstawione wyniki odnośnie wartości prognostycznej wskaźnika ALI u chorych na drobnokomórkowego raka płuca są zgodne w tym zakresie z danymi uzyskanymi przez innych badaczy dla niedrobnokomórkowego raka płuca i raka przełyku [23, 36]. Chorzy z wartościami ALI poniżej 200 cechują się istotnie gorszym rokowaniem w stosunku do pozostałych. Wskaźnik ALI wydaje się w relatywnie wysokim stopniu uwzględniać szeroki panel czynników mogących wpływać na długość przeżycia chorych, wnosząc dodatkowe informacje. Jakkolwiek, jak wykazano, jest w pewnej mierze zależny od stadium zaawansowania procesu chorobowego, to analiza wieloczynnikowa potwierdziła wartość ALI jako niezależnego, niekorzystnego czynnika prognostycznego.

Piśmiennictwo

1. Jackman DM, Johnson B. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005; 366: 1385-1396.
2. Sas-Korczyńska B, Sokołowski A, Korzeniowski S. The influence of time of radio-chemotherapy and other therapeutic factors on treatment results in patients with limited disease small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 79: 14-18.

3. Foster NR, Schild SE, Nelson GD, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: A pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trials. *Cancer* 2009; 115: 2721-2731.
4. National Comprehensive Cancer Network. The NCCN clinical practice guidelines in oncology: small cell lung cancer (version V.1.2014) [(internet). Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2013 [cited 2013 Oct 3] Available from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sccl.pdf
5. Buccheri G, Ferrigno D. Cuneo Lung Cancer Study Group. Serum biomarkers of non-neuron-endocrine origin in small-cell lung cancer: a 16-years study on carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen and lactate dehydrogenase. *Lung Cancer* 2000; 30: 37-49.
6. Pujol JL, Quantin X, Jacot W, et al. Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39: 131-138.
7. Wójcik E, Kulpa JK, Sas-Korczyńska B, et al. ProGRP and NSE in therapy monitoring in patients with small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2007; 28: 3027-3034.
8. Nisman B, Biran H, Ramu N, et al. The diagnostic and prognostic value of ProGRP in lung cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 4827-4832.
9. Korse CM, Raal BG, Bonfrer JMG, et al. An elevated progastrin-releasing peptide level in patients with well-differentiated neuroendocrine tumours indicates a primary tumour in the lung and predicts a shorter survival. *Ann Oncol* 2011; 22: 2625-2630.
10. Buccheri G, Ferrigno D. Prognosis factors of small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18: 445-460.
11. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
12. Martin F, Santolaria J, Batista N, et al. Cytokine levels (IL-6 and INF-gamma) acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. *Cytokine* 1999; 11: 80-86.
13. Zhang J, Huang SH, Li H, et al. Preoperative lymphocyte count is a favorable prognostic factor of disease-free survival in non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 352-353.
14. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomized multicenter study with minimum 5 year follow-up. *Lung Cancer* 2003; 39: 303-313.
15. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-545.
16. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 867-867.
17. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436-444.
18. Forrester LM, McMillan DC, McArdle CS, et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 1028-1030.
19. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 223-226.
20. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 425-428.
21. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 218-230.
22. Stasik Z, Skotnicki P, Jakubowicz J, et al. Biochemiczne wskaźniki niedożywienia u chorych na nowotwory. *Diagn Lab* 2009; 45: 91-95.
23. Jafri SH, Shi R, Mills G. Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective review. *BMC Cancer* 2013 <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/158>
24. Micek P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer – what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002; 37: 271-276.
25. Yip D, Harper PG. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. *Lung Cancer* 2000; 28: 173-185.
26. Duffy MJ, Crown J. Precision treatment for cancer: role of prognostic and predictive markers. *Crit Rev Clin Lab* 2014; 51: 30-45.
27. Aggarwal, Shishodia S, Sandur SK, et al. Inflammation and cancer: How hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1605-1621.
28. Stasik Z, Skotnicki P, Nowak-Sadzikowska J, Kulpa JK. Białko C-reaktywne u chorych na nowotwory złośliwe. *Nowotwory* 2008; 58: 441-446.
29. Tisdale MJ. Cancer cachexia: metabolic alternations and clinical manifestations. *Nutrition* 1997; 13: 1-7.
30. Blum D, Omlin A, Baracos VE et al. Cancer cachexia: A systemic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 80: 114-144.
31. Koj A. Molekularne mechanizmy reakcji ostrej fazy i wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. *Przegl Lek* 2010; 67: 466-471
32. de Jong WK, Fidler V, Groen HJM. Prognostic classification with laboratory parameters or imaging techniques in small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2007; 8: 376-381.
33. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010; 6: 149-163.
34. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 91: 181-184.
35. Deans DA, Tan BH, Wigmore SJ, et al. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 63-69.
36. Feng J-F, Huang Y, Chen QX. A new inflammation index is useful for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1811-1815.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Jan Kanty Kulpa
Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
31-115 Kraków, ul. Garncarska 11
tel. +48 12 4228760
e-mail: z5jkulpa@cyfronet.pl

Zaakceptowano do publikacji: 22.12.2014