

Praca oryginalna • Original Article

Wartość prognostyczna wskaźnika PNI u chorych na drobnokomórkowego raka płuca

Prognostic nutritional index utility in small lung cancer patients

Ewa Wójcik¹, Zofia Stasik¹, Beata Sas-Korczyńska², Urszula Rychlik¹, Jadwiga Tarapacz¹, Jan Kanty Kulpa¹

¹Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej, ²Klinika Onkologii, Oddział Nowotworów Piersi i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie

Streszczenie

U chorych na nowotwory ocenie stanu odżywienia i stanu zapalnego przypisywane jest istotne znaczenie rokownicze. Jednym ze wskaźników wykorzystywanych w tym celu jest PNI (Prognostic Nutritional Index), wyliczany na podstawie poziomu albuminy i bezwzględnej liczby limfocytów.

Celem podjętych badań była ocena użyteczności wyjściowej wartości wskaźnika PNI na rokowanie chorych na drobnokomórkowego raka płuca. Badania poziomu albuminy, NSE, ProGRP, liczby leukocytów i limfocytów przeprowadzono przed leczeniem u 146 chorych na drobnokomórkowego raka płuca oraz w grupie referencyjnej 67 zdrowych osób. U chorych na drobnokomórkowego raka płuca wykazano, że oprócz uogólnionej postaci nowotworu, gorszego stanu sprawności, płci męskiej, niekorzystny wpływ na rokowanie chorych posiadają wyższy od 32 jg/l poziom NSE, wyższy od 420 ng/l poziom ProGRP oraz niższa od 45 wartość PNI. PNI okazał się być niezależnym czynnikiem rokowniczym nie tylko w całej badanej grupie chorych ale również w ograniczonej jak i uogólnionej postaci nowotworu.

Summary

The evaluation of the nutritional and inflammatory status is generally accepted as an important factor for cancer patients prognosis assessment. One of the indices used for this purpose is PNI (Prognostic Nutritional Index), calculated on the basis of albumin level and lymphocytes count.

The aim of this study was the evaluation of pretreatment PNI value for prognostic significance in small cell lung cancer patients. Albumin and ProGRP levels, as also leukocytes and lymphocytes counts were performed before treatment in 146 small cell lung cancer patients and in the reference group.

In small cell lung cancer patients, there was found, that unfavorable prognostic impact, besides extensive disease, worse performance status and the male sex, had also levels of NSE higher than 32 jg/L, ProGRP above 420 ng/L, and lower than 45 PNI value. PNI appeared to be the independent prognostic factor, not only for whole studied group but also for subgroups of patients with limited and extensive disease.

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, prognostyczny wskaźnik stanu odżywienia

Key words: small cell lung cancer, prognostic nutritional index

Wstęp

Drobnokomórkowy rak pod względem własności biologicznych wykazuje znaczną odrębność od pozostałych typów histologicznych nowotworów płuca, określanych łącznie jako niedrobnokomórkowy rak. Podstawową metodą leczenia tego nowotworu jest chemioterapia lub chemioradioterapia, jednak często po początkowo dobrej reakcji na leczenie, w stosunkowo krótkim okresie u wielu chorych dochodzi do nawrotu choroby. Rozwijająca się oporność na leczenie jest jedną z głównych przyczyn złego rokowania chorych. O ile mediana przeżycia chorych z ograniczoną do jednej połowy klatki piersiowej postacią

nowotworu waha się od 15 do 20 miesięcy, a odsetek przeżyć 2-letnich wynosi 20-40%, to mediana przeżycia chorych z uogólnioną postacią nowotworu kształtuje się w granicach 8-13 miesięcy, a odsetek przeżyć 2-letnich rzadko kiedy przekracza 5% [1, 2]. Wśród czynników, którym przypisywany jest istotny wpływ na rokowanie chorych wymienia się oprócz stadium zaawansowania również wiek, płeć, stan sprawności, a także poziom albuminy, swoistej enolazy neuronowej (NSE) oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej [3, 4, 5].

Zgodnie z zaleceniami *American Society of Clinical Oncology*

gy (ASCO) i *National Cancer Institute* (NCI) stan sprawności (PS) chorych kwalifikowanych do chemioradioterapii powinien być dobry, w skali ECOG wynosić 0 lub 1 [6]. Uważa się że istotne informacje dla określenia stanu sprawności może wnieść ocena stanu odżywienia chorych m.in. w oparciu o pomiar siły mięśniowej niedominującego ramienia, wielkość utraty masy ciała w ciągu ostatnich 3 miesięcy, wskaźnik masy ciała (BMI), liczba limfocytów we krwi obwodowej, a także poziom albuminy i transferyny w surowicy krwi [7]. Od szeregu lat wysuwane są propozycje wyliczania na podstawie wyników badań zarówno antropometrycznych jak i laboratoryjnych różnych wskaźników stanu odżywienia chorych na nowotwory. Jednym z takich wskaźników jest PNI (*Prognostic Nutritional Index*), opracowany przez Onodera i wsp., wyliczany na podstawie stężenia albuminy i bezwzględnej liczby limfocytów [8, 9]. Jak wykazano u chorych na nowotwory przełyku, żołądka, trzustki i wątroby niskie wartości tego wskaźnika wiążą się z gorszym rokowaniem chorych [10, 11, 12, 13, 14]. Brak jest dotychczas informacji odnośnie wartości prognostycznej wskaźnika PNI u chorych na nowotwory płuca.

Celem podjętych badań była weryfikacja użyteczności wskaźnika PNI w ocenie rokowania chorych na drobnokomórkowego raka płuca w konfrontacji z klasycznymi czynnikami prognostycznymi takimi jak stadium zaawansowania, wiek, płeć, stan sprawności oraz poziom NSE i ProGRP.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono w grupie 146 chorych na drobnokomórkowego raka płuca: 59 kobiet i 97 mężczyzn w wieku od 32 do 79 lat (mediana 57 lat) leczonych w Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie w latach 2003-2010. Wszyscy chorzy z ograniczoną postacią nowotworu (66,4%) poddani zostali skojarzonej równoczesowej chemio- i radioterapii oraz profilaktycznemu napromienianiu mózgowia, natomiast u pozostałych, w wyższym stadium zaawansowania, stosowano paliatywną chemio- lub radioterapię. Przed podjęciem leczenia dobry stan sprawności (PS 0, 1 wg ECOG) stwierdzano u 88 ze 146 chorych tj. u 60,3%.

Grupę referencyjną stanowiło 67 zdrowych osób, w wieku od

27 do 64 lat (mediana 48 lat).

U wszystkich badanych wykonano oznaczenia stężenia białka całkowitego, albuminy, NSE, ProGRP oraz morfologii krwi, łącznie z oceną mikroskopową obrazu krwinek białych. Poziom albuminy wyliczano na podstawie stężenia białka całkowitego oraz rozdziału białek surowicy krwi metodą elektroforezy kapilarnej na analizatorze MiniCap (Siemens). Badania NSE wykonywano metodą ECLIA korzystając z zestawów odczynnikowych i analizatora cobas e411 firmy Roche Diagnostics, natomiast stężenie ProGRP oznaczano metodą CMIA, stosując zestawy odczynnikowe i analizator Architect i1000 firmy Abbott Laboratory. U wszystkich badanych na podstawie stężenia albuminy i bezwzględnej liczby limfocytów wyliczono prognostyczny wskaźnik stanu odżywienia (PNI) wg wzoru: $PNI = [\text{albumina (g/l)} + (5 \times \text{bezwzględna liczba limfocytów (10}^9\text{/l)})]$ oraz indeks WL (*index weight loss*), jako stosunek aktualnej masy ciała do masy należnej dla wieku i płci wyznaczonej na podstawie tablic antropometrycznych (Geigy).

Wartości odcinające wyznaczone jako 95 percentyl zakresu wahań wskaźników w grupie referencyjnej kształtowały się następująco: dla PNI = 49, NSE = 20 µg/l, ProGRP = 50 ng/l, WL = 0,944.

W obliczeniach statystycznych korzystano z pakietu Statistica wersja 9.0 (StatSoft, Polska). Korelacje Pearsona zastosowano do analizy zależności pomiędzy badanymi wskaźnikami, nieparametryczny test Manna-Whiney'a - do oceny istotności różnic pomiędzy grupami, a test log-rank do oceny istotności różnic pomiędzy krzywymi przeżycia. Model regresji proporcjonalnego hazardu Coxa wykorzystano do ustalenia niezależnych czynników prognostycznych w badanej grupie chorych.

Wyniki

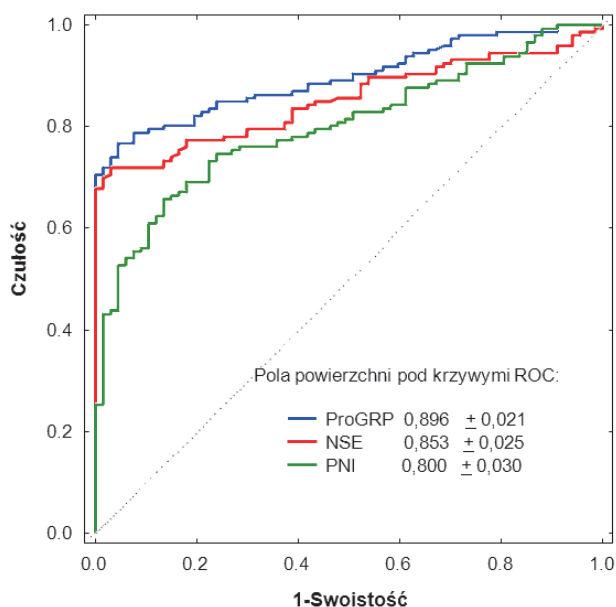
Chorzy na drobnokomórkowego raka płuca, w porównaniu do grupy referencyjnej charakteryzowali się istotnie wyższą liczbą leukocytów, stężeniem NSE i ProGRP oraz niższymi stężeniami albuminy, wartościami indeksu WL a także wskaźnika PNI, przy braku istotnych różnic w bezwzględnej liczbie limfocytów (tab. I).

Tabela I. Badane wskaźniki w grupie referencyjnej oraz u chorych na drobnokomórkowego raka płuca

Parametry	Jednostki	Grupa referencyjna		Drobnokomórkowy rak płuca		p
		mediana	zakres	mediana	zakres	
Indeks WL		1,049	0,903 – 1,682	1,007	0,653 – 1,735	0,0056
Leukocyty	10 ⁹ /l	6,74	4,06 – 11,45	8,22	4,00 – 24,9	0,0000
Limfocyty	10 ⁹ /l	2,05	1,40 – 3,95	2,04	0,69 – 5,13	N.S.
Albumina	g/l	45,00	34,30 – 49,90	39,15	23,00 – 49,50	0,0000
NSE	µg/l	11,79	3,98 – 25,20	37,88	3,05 – 558,40	0,0000
ProGRP	ng/l	17,80	3,70 – 72,89	290,77	5,92 – 21113,00	0,0000
PNI		55,15	45,65 – 64,45	48,93	31,33 – 61,61	0,0000

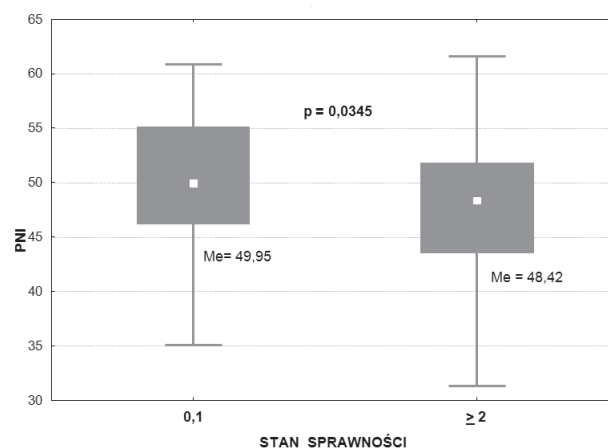
W grupie chorych na drobnokomórkowego raka płuca obserwowano istotną dodatnią zależność pomiędzy NSE i ProGRP ($r = 0,405$, $p = 0,000$) i słabszą pomiędzy wskaźnikiem WL a PNI ($r = 0,192$, $p = 0,020$). Nie stwierdzano natomiast zależności pomiędzy stężeniem markerów a indeksem WL czy wskaźnikiem PNI.

Pola powierzchni pod krzywymi ROC wykreślonymi dla chorych na DRP względem grupy referencyjnej kształtowały się następująco: ProGRP $0,89 \pm 0,026$, NSE $0,85 \pm 0,021$ i PNI $0,80 \pm 0,03$. Nie stwierdzano istotnych różnic pomiędzy polami powierzchni ProGRP i NSE oraz pomiędzy NSE i PNI. Pole powierzchni pod krzywą ROC dla ProGRP było natomiast istotnie wyższe aniżeli dla PNI ($p = 0,0068$) (ryc. 1).



Rycina 1. Krzywe ROC dla badanych wskaźników u chorych na raka drobnokomórkowego

Chorzy w gorszym stanie sprawności (PS 2 lub 3 wg ECOG) charakteryzowali się niższymi wartościami wskaźnika PNI oraz wyższym stężeniem markerów nowotworowych (ryc. 2). Nie stwierdzano zależności pomiędzy stanem sprawności



Rycina 2. Wpływ stanu sprawności na wartości PNI

a wartościami wskaźnika WL (tab. II). Chorzy w zaawansowanym stadium drobnokomórkowego raka płuca z uogólnioną postacią nowotworu (UP-DRP), w porównaniu do tych z ograniczoną do jednej połowy klatki piersiowej (ZP-DRP), cechowali się istotnie wyższym stężeniem NSE, ProGRP i liczbą leukocytów oraz istotnie niższymi wartościami wskaźnika PNI, brak było natomiast pomiędzy obu grupami różnic w wartościach indeksu WL (tab. III).

Wykazano istotne zależności pomiędzy czasem przeżycia chorych a wyjściowym poziomem analizowanych wskaźników (tab. IV). Analiza jednoczynnikowa potwierdziła istotny związek stadium zaawansowania, stanu sprawności, płci, wskaźnika PNI oraz NSE i ProGRP z rokowaniem chorych. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że do niezależnych czynników prognostycznych w badanej grupie chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy, oprócz stadium zaawansowania nowotworu i stanu sprawności chorych, również wskaźnik PNI (ryc. 3). Ryzyko zgonu chorych z uogólnioną postacią nowotworu w porównaniu do tych z postacią ograniczoną było 3,4-krotnie większe, chorych w gorszym stanie sprawności z $PS \geq 2$ w porównaniu do tych w dobrym stanie sprawności (PS 0, 1) 1,7-krotnie większe, a chorych z niższymi od 45 wartościami wskaźnika PNI 2-krotnie więk-

Tabela II. Poziom badanych wskaźników w grupach wyselekcjonowanych ze względu na stan sprawności chorych.

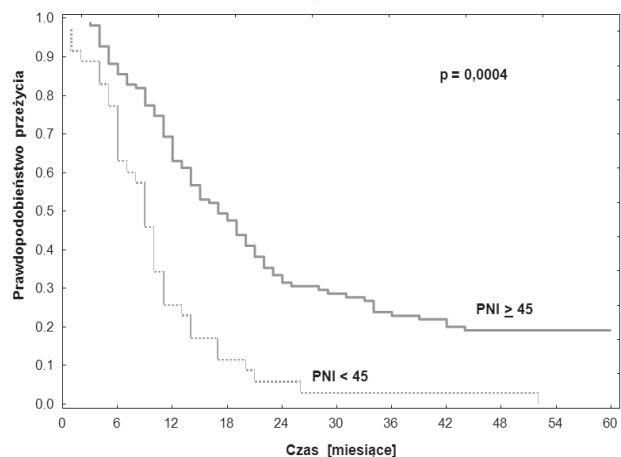
Parametry	Jednostki	Stan sprawności: 0, 1		Stan sprawności: 2, 3		p
		mediana	zakres	mediana	zakres	
Indeks WL		1,016	0,653 – 1,735	0,966	0,711 – 1,410	N.S.
Leukocyty	$10^9/l$	7,52	4,00 – 16,10	9,11	4,72 – 24,90	0,0005
Limfocyty	$10^9/l$	2,01	0,95 – 5,13	2,06	0,07 – 4,48	N.S.
Albumina	g/l	40,15	25,90 – 49,30	37,05	23,00 – 49,50	0,0001
NSE	$\mu g/l$	30,74	3,05 – 228,30	59,81	5,36 – 558,40	0,0002
ProGRP	ng/l	215,80	5,92 – 4700,0	505,66	11,58 – 21113,18	0,0057
PNI		49,95	35,10 – 60,86	48,42	31,33 – 61,61	0,0345

Tabela III. Poziom badanych wskaźników w zależności od zaawansowania procesu nowotworowego,

Parametry	Jednostki	ZP - DRP		UP - DRP		p
		Mediana	Zakres	Mediana	Zakres	
Indeks WL		1,009	0,713 – 1,735	0,974	0,653 – 1,660	N.S.
Leukocyty	10 ⁹ /l	7,52	4,00 – 24,90	8,67	4,67 – 18,82	0,023
Limfocyty	10 ⁹ /l	2,047	0,685 – 4,482	2,038	0,952 – 5,130	N.S.
Albumina	g/l	40,0	23,0 – 49,5	36,40	25,90 – 44,90	0,0021
NSE	µg/l	31,34	3,05 - 270,70	48,49	5,36 – 558,40	0,0015
ProGRP	ng/l	221,19	5,92 – 3280,70	924,05	14,15 – 21113,00	0,0003
PNI		50,17	31,33 – 61,61	46,83	35,10 – 59,53	0,0101

Tabela IV. Wyniki analizy jedno- i wieloczynnikowej w całej badanej grupie chorych na raka drobnokomórkowego.

Parametry		N	Mediana przeżycia	p	Ryzyko względne	CI	p
Stadium zaawansowania	ZP-DRP	97	20,0	0,0000	1	-	0,0000
	UP-DRP	49	9,0				
Indeks WL	≥ 0,90	107	14,0	N.S.	-	-	-
	< 0,90	39	11,5				
Płeć	K	50	17,0	0,0189	-	-	-
	M	96	12,0				
Wiek	≤ 58	80	15,0	N.S.	-	-	-
	> 58	66	13,0				
PS	0,1	88	17,0	0,0042	1	-	0,0068
	≥ 2	58	11,0				
NSE [µg/l]	≤ 32	61	20,4	0,0005	-	-	-
	> 32	85	11,0				
ProGRP [ng/l]	≤ 420	80	17,0	0,0124	-	-	-
	> 420	66	11,0				
PNI	≥ 45	111	17,0	0,0004	1	-	0,0007
	< 45	35	9,0				



Rycina 3. Wpływ PNI na przeżycie chorych na drobnokomórkowego raka płuca

sze aniżeli tych z PNI > 45.

Oceniono ponadto wartość prognostyczną badanych wskaźników i markerów nowotworowych przy zachowaniu tych samych wartości dyskryminacyjnych w grupach wyselekcjonowanych ze względu na zaawansowanie. W grupie z ograniczoną postacią nowotworu (ZP-DRP) niezależnym czynnikiem prognostycznym oprócz wskaźnika PNI było stężenie NSE (tab. V), podczas gdy w grupie chorych z uogólnioną postacią nowotworu (UP-DRP) niezależnym czynnikiem prognostycznym był tylko wskaźnik PNI (tab. VI).

Dyskusja

Utrata masy ciała często jest pierwszym z objawów choroby nowotworowej [15]. W momencie rozpoznania choroby stwierdza się ją u blisko 40% pacjentów, przy czym znacznie częściej w zaawansowanych aniżeli wczesnych stadiach choroby. Uważa się, że jest ona następstwem zaburzeń

Tabela V. Wyniki analizy jedno- i wieloczynnikowej w grupie chorych na drobnokomórkowego raka płuca z ograniczoną postacią nowotworu.

Parametry	N	Mediana przeżycia	p	Ryzyko względne	CI	p
Indeks WL	≥ 0,90	72	19,6	N.S.	-	-
	< 0,90	25	19,9			
Płeć	K	36	23,0	0,0198	-	-
	M	61	17,0			
Wiek	≤ 58	54	21,0	N.S.	-	-
	> 58	43	17,4			
PS	0,1	63	21,0	0,0059	-	-
	≥ 2	34	14,0			
NSE [µg/l]	< 32	50	23,6	0,0044	1	0,0012
	> 32	47	15,0		1,96	
ProGRP [ng/l]	< 420	63	21,0	N.S.	-	-
	> 420	34	18,0			
PNI	≥ 45	81	21,0	0,0067	1	0,0012
	< 45	15	10,5		2,60	

Tabela VI. Wyniki analizy jedno- i wieloczynnikowej w grupie chorych na drobnokomórkowego raka płuca z uogólnioną postacią nowotworu.

Parametry	N	Mediana przeżycia	p	Ryzyko względne	CI	p
Indeks WL	≥ 0,90	35	9,0	N.S.	-	-
	< 0,90	14	8,0			
Płeć	K	14	10,0	N.S.	-	-
	M	35	9,0			
Wiek	≤ 58	26	9,0	N.S.	-	-
	> 58	23	9,0			
PS	0,1	25	9,0	N.S.	-	-
	≥ 2	24	9,0			
NSE [µg/l]	≤ 32	11	7,5	N.S.	-	-
	> 32	38	9,0			
ProGRP [ng/l]	≤ 420	17	8,5	N.S.	-	-
	> 420	32	9,0			
PNI	≥ 45	29	9,5	0,0397	1	0,037
	< 45	20	6,0		1,89	

podstawowych procesów metabolicznych, rozwijających się zarówno z powodu ograniczenia podaży substratów energetycznych i budulcowych jak i nasilenia reakcji katabolicznej związanej z rozpadem tkanki tłuszczowej, destrukcją tkanki mięśniowej, wzmożonej glikolizy beztlenowej, oraz zwiększonego obrotu białek. Istotna rola w stymulacji tych procesów przypisywana jest produkowanym przez nowotwór cytokinom oraz czynnikom o działaniu katabolicznym m.in. czynnikowi indukującemu proteolizę (PIF -*proteolysis inducing factor*) lub czynnikowi mobilizującemu tkankę tłuszczową (LMF- *lipid mobilizing factors*) [16].

Podejmowanych było szereg prób opracowania metod oceny stanu odżywienia. Jedną z nich stanowi globalna ocena stanu odżywienia (*Subjective Global Assessment - SGA*) przygotowana dla celów klinicznych, oparta o wywiad uwzględniający masę ciała, podaż składników odżywczych,

występowanie dolegliwości gastroenterologicznych oraz ocenę zaniku tkanki mięśniowej lub tkanki podskórnej [7]. Zwraca się uwagę, że u chorych na nowotwory zmiany zaburzenia podstawowych procesów metabolicznych nie są jedynie odzwierciedleniem zmian stanu odżywienia, ale pozostają w ścisłym związku z przedłużoną w czasie reakcją ostrej fazy o umiarkowanym nasileniu. Z drugiej strony znaczny element subiektywizmu takiej oceny stanu odżywienia jak i fakt relatywnie coraz częstszych przypadków nadwagi, są czynnikami skłaniającymi do wykorzystania w ocenie stanu odżywienia chorych wskaźników uzyskanych w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych. Przedmiotem analizy jest użyteczność w tym zakresie oznaczeń stężenia albuminy, prealbuminy, białka wiążącego retinol, czy insulino-podobnego czynnika wzrostu typu 1 jak i wyników badań morfologii krwi. Często wyniki tych badań wykorzystywane są dla wy-

liczenia kompleksowych wskaźników uwzględniających zarówno stan odżywienia jak i obecność stanu zapalnego. Do tej grupy należy również wskaźnik PNI wyliczany na podstawie poziomu albuminy oraz liczby limfocytów. Hipoalbuminemia u chorych na nowotwory żołądka, jelita grubego, pęcherza moczowego, a także niedrobnokomórkowego raka płuca uznawana jest za niekorzystny czynnik rokowniczy [17, 18, 19, 20]. Niski poziom albuminy może być następstwem nie tylko niedożywienia, ale również przewlekłego stanu zapalnego o umiarkowanym nasileniu, jej zwiększonego rozpadu jak i zmianą stanu nawodnienia chorych. Ze względu na stosunkowo długi, bo wynoszący 21 dni półokres biologicznego zaniku albuminy, oznaczenia jej stężenia mogą być pomocne w określeniu stopnia przewlekłego trwającego niedożywienia. Sugeruje się że niedożywienie białkowo-kaloryczne może być równocześnie czynnikiem upośledzającym odpowiedź immunologiczną m.in. poprzez ograniczenie procesów proliferacji i dojrzewania limfocytów [21]. Limfocytopenia uznawana jest za jeden z wykładników zaburzonej reakcji immunologicznej u chorych na nowotwory. Jej przyczyną może być aktywacja procesów degradacji limfocytów pod wpływem wytwarzanych przez nowotwór proapoptycznych ligandów (FasL) lub czynnika nekrotycznego guza (TNF β) jak i wzmożonej ekspresji białek proapoptycznych na komórkach jednojądrzastych. U chorych na nowotwory obserwuje się ponadto zmiany w proporcji subpopulacji limfocytów CD4/CD8, co wiąże się z upośledzonym różnicowaniem komórek dendrytycznych wskutek nadprodukcji licznych cytokin i mediatorów takich jak: IL-6, PGE-2, IL-10 i TGF β , które z kolei wytwarzane są wewnątrz mikrośrodowiska guza. Podkreśla się, że limfopenia jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym niezależnym od lokalizacji narządowej [21, 22, 23, 24, 25]. W diagnostyce laboratoryjnej zaburzeń odporności komórkowej podejmowano próby wykonywania testów opóźnionej nadwrażliwości skórnej na podane antygeny, jednak wystarczających informacji w tym względzie dostarcza pomiar liczby limfocytów uzyskany podczas rutynowego badania morfologii krwi. Wyliczany na podstawie poziomu albuminy oraz liczby limfocytów wskaźnik PNI, wskazujący zarówno na niedożywienie jak i spadek odporności chorych, do tej pory oceniano głównie u chorych na nowotwory przewodu pokarmowego [11, 12, 26]. U chorych na raka żołądka wartości PNI niższe od 48 związane są z częstszym występowaniem powikłań po leczeniu chirurgicznymi, zwiększonym ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych, naciekaniem naczyń krwionośnych. U badanych chorych na drobnokomórkowego raka płuca wartości PNI pozostawały w wyraźnej zależności od stanu sprawności. Słaba natomiast zależność pomiędzy PNI a wielkością ubytku masy ciała może wynikać z faktu, że tyle samo chorych miało niższy od 0,90, jak i wyższy od 1,1 odsetek aktualnej masy ciała do należytnej (26,7% vs. 26%). Badania przeprowadzane w różnych ośrodkach wskazują na związki pomiędzy wyjściowym poziomem PNI a przeżyciem chorych na raka żołądka, jelita grubego i wątroby [10, 27]. Brak jest w piśmiennictwie donie-

ień odnośnie wartości rokowniczej PNI u chorych na raka płuca. W badanej grupie chorych stwierdzano, że wartość PNI niższa od 45 wiąże się z gorszym rokowaniem chorych, mediana przeżycia tej grupy była prawie 2-krotnie niższa w porównaniu do chorych z wyższymi wartościami wskaźnika. Wyniki analizy wieloczynnikowej wykazały, że wskaźnik PNI jest niezależnym od zaawansowania i stanu sprawności chorych czynnikiem prognostycznym w drobnokomórkowym raku płuca.

W drobnokomórkowym raku płuca wśród wskaźników biochemicznych istotnie związanych z rokowaniem chorych wymienia się również swoistą enolazę neuronową (NSE). Potwierdzają to także wyniki naszych badań. Mediana przeżycia chorych ze stężeniem NSE niższym przed leczeniem od 32 μ g/l jest wysoka i wynosi 20,4 miesiący i jest identyczna jak chorych z ograniczoną do jednej połowy klatki piersiowej postacią nowotworu. Szereg badaczy neguje natomiast wartość prognostyczną ProGRP, jednak może to być związane z faktem analizowania różnic w krzywych przeżycia chorych na poziomie wartości odcinających [28, 29, 30]. W raku drobnokomórkowym u ponad 85% chorych poziom ProGRP jest wyższy od 50 pg/ml, celowym zatem wydaje się poszukiwanie testem log-rank wartości optymalnej różnicującej grupy ze względu na przeżycie, a nie korzystanie w tym względzie z wartości odcinających różnicujących zdrowych od chorych na ten nowotwór. Przy przyjętej wartości dyskryminacyjnej równej 420 ng/l, różnice w medianach przeżycia chorych z wyższym i niższym poziomem markera wynoszą 6 miesiący. ProGRP nie jest natomiast niezależnym czynnikiem prognostycznym.

W grupie chorych z ograniczoną postacią wykazano istotne zależności pomiędzy czasem przeżycia chorych a stanem sprawności, płcią, poziomem PNI i NSE, natomiast u chorych z uogólnioną postacią nowotworu w/w markery nie posiadają znaczenia prognostycznego, istotna jest tylko wartość PNI. Według danych z piśmiennictwa chorzy z niskimi wartościami PNI gorzej reagują na leczenie chemiczne, częściej obserwuje się jego nadmierną toksyczność, powikłania w trakcie terapii jak i reaktywizację procesu nowotworowego [10]. Nawrót choroby występujący do 90 dni od zakończenia terapii I rzutu wg schematu etopozyd i cisplatyna dowodzi oporności na zastosowane leczenie. Ponieważ prawdopodobieństwo uzyskania pozytywnej odpowiedzi na chemioterapię II rzutu jest stosunkowo niskie, poszukuje się nowych form terapeutycznych. Prowadzone są badania kliniczne nad zastosowaniem inhibitorów czynników wzrostu m.in. czynnika wzrostu fibroblastów-2 (FGF-2), uznawanego za autokrotny czynnik wzrostu raka drobnokomórkowego jak i sprawcę oporności na etopozyd a także inhibitorów antyapoptycznych białek Bcl-2/Bclx2 lub Mcl-1. Wdrożenie terapii celowanych w pewnej mierze uwarunkowane jest dostępnością odpowiednio swoistych biomarkerów chemioczulości [2].

Wnioski

1. U chorych na raka drobnokomórkowego istotna jest oce-

na NSE i ProGRP.

2. Wskaźnik PNI wyliczany na podstawie poziomu albuminy uznawanej za wykładnik stanu odżywienia oraz liczby limfocytów odzwierciedlającej stan odporności chorych, wnosi istotną informację rokowniczą.

Piśmiennictwo:

1. Harmsma M, Schutte B, Ramaekers FCS. Serum markers in small cell lung cancer: opportunities for improvement. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1836: 255-272.
2. van Meerbeeck JP, Fennell DA, de Ruyscher DKM. Small cell lung cancer. *Lancet* 2011; 378: 1741-55.
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. Jorgensen LGH, Osterlind K, Genolla J, et al. Serum neuron-specific enolase (S-NSE) and prognosis in small cell lung cancer (SCLC): a combined multivariable analysis on data from nine centers. *Br J Cancer* 1996; 74: 463-467.
5. Kawahara M, Fukuoka M, Saijo N, et al. Prognostic factors and prognostic staging system for small cell lung cancer. *Jpn J Clin* 1997; 27:158-165.
6. Salloum RG, Smith TJ, Jensen GA, Lafata JE. Using clamis-based measures to predict performance status score in patients lung cancer. *Cancer* 2011; 1: 1038-1048.
7. Kuciel G, Łysiak-Szydłowska W. Metody oceny niedożywienia i efektywności terapii żywieniowej. *Anastazjologia Intensywna Terapia* 2001; 1: 29-33.
8. Onodera T, Goseki N, Kosaki G: Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Jpn J Surg* 1984, 85: 1001-1005 /abstract English, in Japanese/
9. Kang SH, Cho KH, Park JW, et al. Onodera's prognostic nutritional Index as a risk for mortality in peritoneal dialysis patients. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 1354-1358.
10. Migita K, Takayama T, Saeki K, et al. The Prognostic Nutritional Index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2647-2654.
11. Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer* 2012; 106: 1439-1445.
12. Nozoe T, Kimura Y, Ishida M, et al. Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for oesophageal carcinoma. *EJSO* 2002; 28: 396-400.
13. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. Comparison of the prognostic value of inflammation-based prognostic score in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2012, 107 (6): 988-93.
14. Wang DS, Luo HY, Qiu MZ, et al. Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol* 2012; 29 (5): 3092-100.
15. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-45
16. Stasik Z, Skotnicki P, Jakubowicz J, et al. Biochemiczne wskaźniki niedożywienia u chorych na nowotwory. *Diag Lab* 2009; 45: 91-95.
17. Wójcik E, Rychlik U, Stasik Z, et al. Wartość prognostyczna laboratoryjnych wykładników stanu ogólnego chorych na raka płuca. *Przegląd Lek* 2009; 66: 424- 432.
18. Onate-Ocana LF, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincon D, et al. Serum albumin as a significant prognostic factor for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 381-9.
19. Lai CC, You JF, Yeh CY, et al. Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26, 473-81.
20. Gregg JR, Cookson MS, Phillips S, et al. Effect of pre-operative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2011; 185: 90-96.
21. Marek K, Marek A, Korzon M. Niedożywienie a układ odpornościowy – charakterystyka fenotypowa limfocytów krwi obwodowej a zawartość interleukiny 12 w surowicy krwi u dzieci z niedożywieniem białkowo-kalorycznym. *Pediatrics Współczesna, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2004; 6: 31-34.
22. Starska K, Łukomski M. Rola limfocytów Th i Tc w powstawaniu i progresji nowotworów głowy i szyi. *Otarynolaryngologia* 2005; 4: 59-63.
23. Kobayashi N, Usui S, Kikuchi S, et al. Preoperative lymphocyte count is an independent prognostic factor in node-negative non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 75: 223-227.
24. Ray-Coquard I, Cropet C, van Glabbeke M, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas and lymphomas. *Cancer Res* 2009; 69: 5383-5391.
25. Szczepanik AM, Walewska E, Scisło L, et al. Ocena występowania niedożywienia u chorych z nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego. *Problemy Pielęgniarstwa* 2010; 18 (4): 384-392.
26. Nozoe T, Ninomiya M, Maeda T, et al. Prognostic nutritional index: a tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma. *Surg Today* 2010; 40: 440-443.
27. Watanabe M, Iwatsuki M, Iwagami S, et al. Prognostic Nutritional Index predicts outcomes of gastrectomy in the elderly. *World J Surg* 2012; 36: 1632-1639.
28. Shibayama T, Ueoka H, Nishii K, et al. Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer* 2001; 32: 61-69.
29. Ando S, Suzuki M, Yamamoto N, et al. The prognostic value of both neuron-specific enolase (NSE) and CYFRA 21-1 in small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2004; 24: 1941-1946.
30. Satoh H, Kagohashi K, Kurishima K, et al. Comparison of Neuron Specific Enolase and Pro-gastrin-releasing peptide in the prognostic evaluation of small cell lung cancer patients. *Clin Oncol* 2006; 18: 720.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa Wójcik

Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej
Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie
31-001 Kraków, ul. Garncarska 11
tel. +48 12 4228760
E-mail: z5wojcik@cyfronet.pl

Zaakceptowano do publikacji: 16.12.2013

