

Mariusz Kasprzyk¹, Wojciech Dyszkiewicz¹, Damian Zwaruń¹, Kinga Leśniewska²,
Krzysztof Wiktorowicz²

¹Klinika Torakochirurgii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Dyszkiewicz

²Katedra Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. med. Krzysztof Wiktorowicz

Ocena wybranych białek ostrej fazy jako czynników rokowniczych u chorych leczonych chirurgicznie z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca

The assessment of acute phase proteins as prognostic factors in patients surgically treated for non-small cell lung cancer

Abstract

Introduction: The aim of the study was to assess the quantitative changes of the acute phase proteins (APP) serum level in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), who underwent a radical resection. We analysed the correlations between the quantitative changes of APP and: the survival rate, the histological type of cancer, TNM stage and grading.

Material and methods: We analysed a group of 46 patients surgically treated for NSCLC from 2003 to 2004. The average age of patients was 61 (45 to 77). The most frequent histological types of cancer were: the squamous cell lung cancer (24 patients) and the adenocarcinoma (17 patients). The majority of them were in stage II B (15 patients) and III A (14 patients). We analysed serum levels of: C-reactive protein (CRP), α 1-acid glycoprotein (AGP), α 1-antichymotrypsin (ACT), α 1-antitrypsin (AT), α 2-macroglobulin (M), ceruloplasmin (Cp), haptoglobin (Hp) and transferrin (Tf) using the method of rocket immunoelectrophoresis by Laurell.

Results: The level of AT was significantly higher in patients with adenocarcinoma compared to other histological types of cancer. Whereas the patients with squamous cell lung cancer had significantly higher concentrations of M and Cp. We did not find any correlations between APP level and grading. The levels of five APP: CRP, AGP, ACT, M and Cp were significantly higher in the group of patients with T3 or T4 category, while the patients with N1 or N2 status had significantly higher concentrations of AT, CRP and Hp. The multivariate analysis confirmed the influence of the following factors on the long-term survival: N stage, histological type of cancer and preoperative serum level of AGP and Hp.

Conclusions: The serum concentration of some APP may correlate with more aggressive clinical behaviour of lung cancer. The patients with N1 or N2 stage of the adenocarcinoma have significantly higher serum level of AT and the preoperative concentration of AGP and Hp correlates with the overall survival. These proteins could serve as prognostic factors in the risk assessment of the cancer recurrence after the surgical management.

Key words: acute phase proteins, lung cancer, surgical treatment, prognostic factors

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 321–326

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy była ocena zmian ilościowych białek ostrej fazy (BOF) w surowicy chorych poddanych radykalnej resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) oraz ich wpływu na przeżycia odległe. Zbadano korelację zmian ilościowych BOF z typem histologicznym raka, stopniem zaawansowania klinicznego oraz stopniem zróżnicowania komórek raka.

Materiał i metody: Analizie poddano grupę 46 chorych operowanych z powodu NDRP w latach 2003–2004. Wiek pacjentów wahał się od 45 do 77 lat i wynosił średnio 61 lat. Najczęstszym typem histologicznym nowotworu był rak płaskonabłon-

Adres do korespondencji: Mariusz Kasprzyk, Klinika Torakochirurgii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 62, 60–569 Poznań; tel.: (061) 665 43 49, faks: (061) 665 43 53, e-mail: kasprzykmariusz@hotmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.11.2007 r.

Copyright © 2008 Via Medica

ISSN 0867–7077

kowy (24 chorych) oraz rak gruczołowy (17 chorych). Przeważali chorzy w stopniu zaawansowania klinicznego II B (15 pacjentów) i III A (14 chorych). Badany materiał stanowiła surowica chorych, w której metodą immunoelektroforezy rakietkowej według Laurella zbadano stężenie następujących białek ostrej fazy (BOF): białka C-reaktywnego (CRP), α 1-kwaśnej glikoproteiny (AGP), α 1-antychymotrypsyny (ACT), α 1-antytrypsyny (AT), α 2-makromoduliny (M), ceruloplazminy (Cp), haptoglobiny (Hp) i transferyny (Tf).

Wyniki: Stwierdzono znamienne wyższe stężenie we krwi AT u chorych na raka gruczołowego w porównaniu z innymi typami histologicznymi. Natomiast u chorych na raka płaskonabłonkowego istotnie wyższe było stężenie M i Cp. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w poziomach BOF w zależności od stopnia zróżnicowania komórek raka. W grupie chorych z guzem sklasyfikowanym jako T3 lub T4 znamienne wyższe były stężenia pięciu białek: CRP, AGP, ACT, M i Cp. Chorzy z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych (N1 lub N2) charakteryzowali się istotnie wyższymi stężeniami białek AT, CRP i Hp. Na podstawie analizy wieloczynnikowej wykazano istotny statystycznie wpływ na przeżycia odległe (3-letnie) następujących czynników: obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, typ histologiczny raka oraz przedoperacyjne stężenie AGP i Hp w surowicy.

Wnioski: U chorych na NDRP stężenie niektórych BOF w surowicy może korelować z bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym. U pacjentów z rakiem gruczołowym płuca i przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych stwierdza się znamienne wyższe stężenia AT we krwi. Wydaje się, że podwyższone stężenie w surowicy AGP i Hp może niekorzystnie wpływać na przeżycia odległe. Białka te mogłyby służyć jako czynniki prognostyczne w ocenie ryzyka nawrotu choroby nowotworowej po leczeniu operacyjnym.

Słowa kluczowe: białka ostrej fazy, rak płuca, leczenie operacyjne, czynniki rokownicze

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 321–326

Wstęp

Reakcja ostrej fazy stanowi element odporności nieswoistej i obejmuje najwcześniej zachodzące zmiany w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek. W przebiegu tej reakcji dochodzi do szeregu zmian endokrynnych, metabolicznych i neurologicznych, zarówno lokalnie, jak i systemowo, występujących w krótkim czasie po urazie, na początku zakażenia lub procesu zapalnego. Każda forma uszkodzenia lub zaburzenia struktury tkanek wywołuje nieuchronnie reakcję ostrej fazy. Szczególną cechą reakcji ostrej fazy jest skoordynowana synteza szeregu białek nazywanych białkami ostrej fazy (BOF). Są one produkowane głównie w wątrobie (95% całkowitej produkcji), ale wytwarzają je również monocyty, leukocyty, limfocyty, makrofagi pęcherzyków płucnych i komórki ściany naczyń krwionośnych [1–3]. Podstawą do zaliczenia danego białka do BOF jest zmiana jego surowiczego stężenia podczas reakcji ostrej fazy co najmniej o 25%. Białka ostrej fazy dzielimy na białka dodatnie, których stężenie wzrasta w czasie reakcji ostrej fazy, oraz białka ujemne, których stężenie maleje. Do białek dodatnich zaliczamy: białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), α 1-kwaśną glikoproteinę (AGP, *acid glycoprotein*), α 1-antychymotrypsynę (ACT, *antichymotrypsin*), α 1-antytrypsynę (AT, *antitrypsin*), α 2-makroglobulinę (M), ceruloplazminę (Cp), haptoglobinę (Hp); białkami ujemnymi są transferyna (Tf) i albumina [4]. Za uruchomienie syntezy BOF w trakcie reakcji na bodziec uszkodzający odpowiadają cytokiny, z których najważniejsze znaczenie mają interleukina 6

(IL-6), interleukina 1 (IL-1) oraz czynnik martwicy guza α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) [1, 5, 6].

Rola zmian ilościowych i jakościowych cytokin i BOF w przebiegu procesu nowotworowego nie jest do końca poznana. Mogą one wynikać z rozwoju stanu immunosupresji związanej z produkcją przez guz immunosupresyjnych cytokin [7, 8].

Rak płuca należy do najczęstszych nowotworów złośliwych, stanowi również najbardziej powszechną przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych. Od wielu lat poszukuje się czynników korelujących z bardziej agresywnym przebiegiem tej choroby. Doniesienia na temat cytokin i BOF jako czynników rokowniczych u chorych po leczeniu operacyjnym nowotworów złośliwych są nieliczne, a ich wyniki niejednoznaczne [9–12].

Celem pracy była ocena zmian ilościowych BOF w surowicy chorych poddanych radykalnej resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) oraz ich wpływu na przeżycia odległe. Zbadano korelację zmian ilościowych BOF z typem histologicznym raka, stopniem zaawansowania klinicznego oraz stopniem zróżnicowania komórek raka.

Materiał i metody

Analizie poddano grupę 46 chorych operowanych z powodu pierwotnego NDRP w latach 2003–2004 w Klinice Torakochirurgii UM w Poznaniu. W badanej grupie było 41 mężczyzn i 5 kobiet. Wiek pacjentów wahał się od 45 do 77 lat (średnia 61 lat). U 24 chorych w badaniu histopatologicznym stwierdzono raka płaskonabłonkowego, u 17 raka gruczołowego, u 1 raka jasnokomórkowego,

u 1 raka wielkokomórkowego, a u 3 nieodróżnionego raka niedrobnokomórkowego. Żaden z chorych nie został poddany przedoperacyjnej chemio- bądź radioterapii. U 6 chorych wykonano mediastinoskopię przed radykalnym leczeniem chirurgicznym; u żadnego z nich nie stwierdzono przerzutów do węzłów grupy N2. Najczęstszym zabiegiem operacyjnym była lobektomia (23 chorych), u 15 pacjentów wykonano pneumonektomię, 5 poddano resekcji rękawowej płata płuca (mankietowa lobektomia), u 1 wykonano bilobektomię, a u 2 resekcję płuca wraz z rozwidleniem tchawicy (mankietowa pneumonektomia). U 4 pacjentów wykonano dodatkowo resekcję 1–2 nacieczonych żeber, a u 1 resekcję klinową drugiego płata płuca. Stadium zaawansowania klinicznego raka określono według znowelizowanej klasyfikacji TNM z 1997 r. Przeważali chorzy w stopniu zaawansowania II B (15 pacjentów) i III A (14 chorych) (tab. 1). U 5 operowanych chorych stwierdzono stadium zaawansowania klinicznego III B (2 pacjentów z naciekiem na rozwidleniu tchawicy — wykonano mankietową pneumonektomię, 2 chorych z naciekiem na ścianę lewego przedsionka serca — wykonano pneumonektomię z częściową resekcją

ściany przedsionka i 1 pacjent z satelitarnym guzkiem nowotworowym w tym samym płacie). Śmiertelność okołooperacyjna wyniosła 6,5% (3 chorych). Ośmiu chorych (17,4%) poddano uzupełniającej radioterapii, a 1 (2,2%) pooperacyjnej chemoradioterapii. W badanej grupie nie było pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, przewlekłymi chorobami zapalnymi oraz otrzymujących przewlekle glikokortykosteroidy.

Wszyscy chorzy wyrazili zgodę na udział w doświadczalnym badaniu klinicznym. Analizowany materiał stanowiła surowica chorych, w której badano stężenie wybranych BOF. Próbkę krwi (10 ml) pobierano od każdego pacjenta przed zabiegiem operacyjnym. Pobraną krew odwirowywano, a uzyskaną surowicę zamrażano w temp. -40°C . Metodą immunoelektroforezy rakietkowej według Laurella zbadano stężenie w próbkach surowicy następujących BOF: CRP, AGP, ACT, AT, M, Cp, Hp i Tf.

Analizę przeżyć przeprowadzono na podstawie dokumentacji medycznej poradni onkologicznej i poradni torakochirurgicznej oraz na podstawie ankiet uzupełnionych przez chorych. Z analizy przeżyć wyłączono 3 chorych zmarłych w okresie okołooperacyjnym.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica. Prawidłowość rozkładu zmiennych weryfikowano testem Shapiro-Wilka. Do określenia zależności między poszczególnymi zmiennymi zastosowano współczynnik korelacji liniowej Pearsona lub współczynnik korelacji rang Spearmana. Istotność różnic dla prób niepowiązanych określono przy pomocy testu Manna-Whitneya i testu *t*-Studenta. Krzywe przeżyć wykreślono przy użyciu testu Manna-Whitneya.

Wyniki

Zbadano korelację między stężeniami BOF w surowicy a typem histologicznym raka płuca, stopniem zaawansowania klinicznego oraz stopniem zróżnicowania komórek raka. Stwierdzono znamienne wyższe stężenie we krwi AT (białko pozytywne) i znamienne niższe stężenie Tf (białko negatywne) w raku gruczołowym w porównaniu z innymi typami histologicznymi (AT $p = 0,014$; Tf $p = 0,035$). Natomiast u chorych na raka płaskonabłonkowego istotnie wyższe było stężenie M ($p = 0,029$) i Cp ($p = 0,022$).

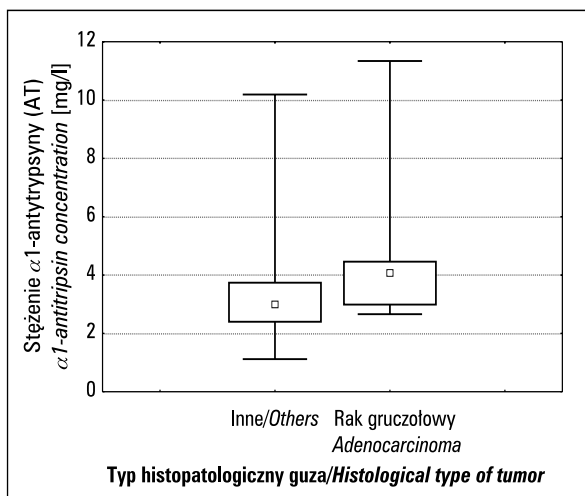
Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w poziomach BOF w zależności od stopnia zróżnicowania komórek raka (*grading*).

Oceniając zależność między stężeniami poszczególnych BOF a stopniem zaawansowania klinicznego raka, wzięto pod uwagę cechę T i cechę N.

Tabela 1. Dane kliniczne chorych

Table 1. Clinical data

Wiek/Age	45–77 (średnio/average 61)
Płeć M/K/Gender M/F	41/5
Typ histologiczny/Histological type	
Rak gruczołowy/Adenocarcinoma	17
Rak płaskonabłonkowy/Squamous cell lung cancer	24
Rak jasnokomórkowy/Ca clarocellulare	1
Rak wielkokomórkowy/Giant cell carcinoma	1
Nieodróżniony rak niedrobnokomórkowy/ /Ca solidum nondifferentiatum	3
Stadium zaawansowania klinicznego/ /Clinical stage	
IA	2
IB	10
IIB	15
IIIA	14
IIIB	5
Stopień zróżnicowania raka/Grading	
G1	6
G2	21
G3	19
Rodzaj operacji/Type of surgery	
Pneumonektomia/Pneumonectomy	15
Mankietowa pneumonektomia/ /Sleeve pneumonectomy	2
Lobektomia/Lobectomy	23
Mankietowa lobektomia/Sleeve lobectomy	5
Bilobektomia/Bilobectomy	1



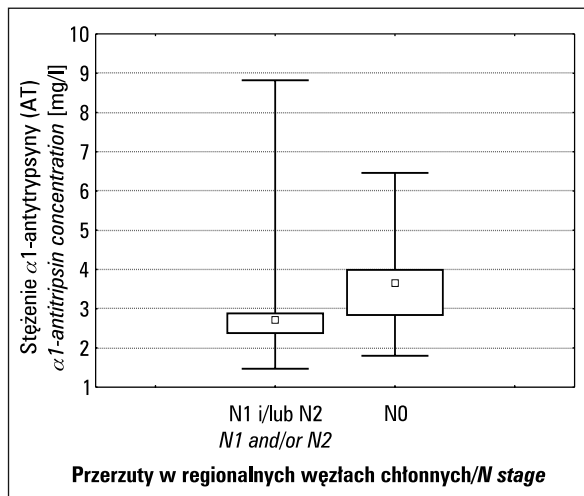
Rycina 1. Zależność stężenia AT od typu histologicznego raka
Figure 1. Correlation between AT serum level and histological type of cancer

Pacjentów podzielono na dwie grupy: grupę z cechą T1 lub T2 (21 chorych) oraz grupę z cechą T3 lub T4 (25 chorych). W grupie chorych z guzem sklasyfikowanym jako T3 lub T4 znacząco wyższe były stężenia pięciu białek: CRP ($p = 0,022$), AGP ($p = 0,003$), ACT ($p = 0,008$), M ($p = 0,007$) i Cp ($p = 0,022$).

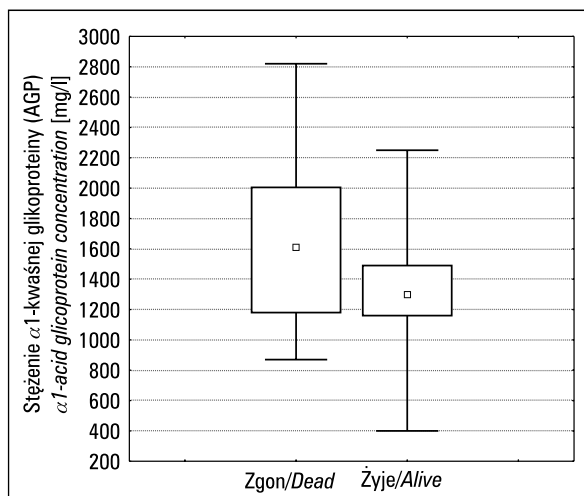
W zależności od obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych podzielono pacjentów na grupę z cechą N0 (22 chorych) oraz grupę z cechą N1 lub N2 (24 chorych). Chorzy z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych (N1 lub N2) charakteryzowali się istotnie wyższymi stężeniami białek: CRP ($p = 0,034$), Hp ($p = 0,033$) i AT ($p = 0,041$). α 1-antytrypsyna okazała się białkiem wyraźnie korelującym z większym potencjałem złośliwości nowotworu, jej stężenie w surowicy było znacząco wyższe u chorych z rakiem gruczołowym (ryc. 1) i przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych (ryc. 2). Podobnie stężenie CRP korelowało ze stadiem zaawansowania raka — było wyższe u chorych z bardziej zaawansowanym miejscowo guzem (cecha T3/T4 i N1/N2).

Dla oceny znaczenia prognostycznego stężenia BOF w surowicy zbadano przeżycia odległe w 3-letnim okresie obserwacji. Spośród 43 operowanych chorych 3 lata przeżyło 17 pacjentów (39,5%), 19 (44,2%) zmarło, a w przypadku 7 (16,3%) nie ustalono dalszych losów. Mediana przeżycia wyniosła 31,5 miesiąca. Dziesięć spośród 19 zgonów (52,6%) spowodował nawrót choroby nowotworowej i u wszystkich 10 chorych stwierdzono przerzuty odległe raka płuca.

W analizie statystycznej wykazano istotny związek z przeżyciem czterech czynników: cechy N,



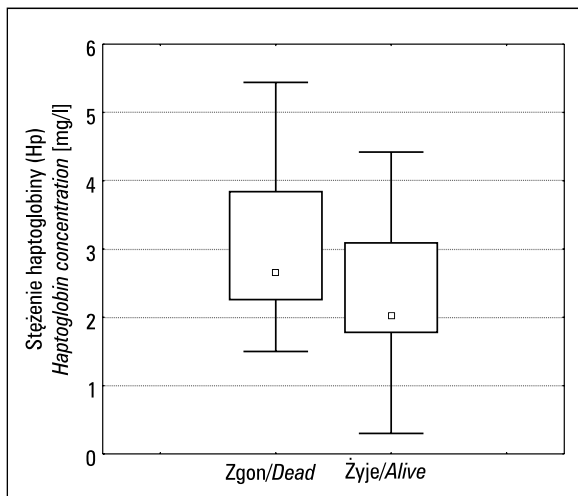
Rycina 2. Zależność stężenia AT od cechy N (0 — brak przerzutów w węzłach; 1,2 — przerzuty w węzłach grupy N1 i/lub N2)
Figure 2. Correlation between AT serum level and N status (0 — absence of lymph node metastases; 1,2 — N1 and/or N2 lymph node metastases)



Rycina 3. Zależność przeżycia od przedoperacyjnego stężenia AGP
Figure 3. Correlation between survival and preoperative serum level of AGP

typu histologicznego raka oraz przedoperacyjnego poziomu we krwi dwóch białek — AGP (ryc. 3) i Hp (ryc. 4).

Znacząco krótsze przeżycia zaobserwowano u chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, u chorych z rakiem gruczołowym oraz u pacjentów z wysokim przedoperacyjnym stężeniem AGP lub Hp w surowicy. Nie stwierdzono istotnego wpływu na przeżycie: cechy T, stopnia zróżnicowania komórek raka, wieku, płci, rodzaju operacji oraz zastosowanego leczenia uzupełniającego (radioterapia i/lub chemioterapia pooperacyjna).



Rycina 4. Zależność przeżycia od przedoperacyjnego stężenia Hp

Figure 4. Correlation between survival and preoperative serum level of Hp

Omówienie

Znaczenie wydzielania cytokin i BOF w trakcie procesu kancerogenezy jest niejasne. Zaobserwowano współistnienie przewlekłych procesów zapalnych z chorobą nowotworową [3, 6]. Nie wiadomo jednak, czy przewlekłe zapalenie może indukować proces nowotworowy, czy zapalenie jest rezultatem progresji guza, czy oba te czynniki nakładają się na siebie. Wielu autorów potwierdziło w swych publikacjach wyższe stężenia cytokin i BOF w surowicy chorych na raka płuca w porównaniu ze stężeniem u ludzi zdrowych [10, 13–17]. Siemens zaobserwował wyższe stężenia CRP u osób, u których doszło do rozwoju raka płuca i zasugerował, że CRP może być biomarkerem przewlekłego zapalenia poprzedzającego rozwój raka płuca [15]. Guzy nowotworowe, aby uniknąć odpowiedzi immunologicznej gospodarza, mogą produkować czynniki maskujące swoje antygeny i utrudniające proces prezentacji własnych antygenów komórkom immunokompetentnym gospodarza [10]. Niektóre cytokiny (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 i IL-13) mogą być wydzielane nie tylko przez komórki gospodarza, ale również przez komórki raka i mają wyraźne działanie immunosupresyjne. Ich wyższe stężenie we krwi, a co za tym idzie wyższe stężenie szeregu BOF w surowicy, może hamować odpowiedź komórkową, proliferację limfocytów T, prezentację antygenów, aktywację komórek cytotoksycznych oraz produkcję cytokin stymulujących odpowiedź komórkową (IL-2, interferon), prowadząc do spadku odporności przeciwnowotworowej gospodarza [10]. Również ich nadmierne uwalnianie wskutek dużego urazu

operacyjnego może prowadzić do spadku odporności, co zwiększa ryzyko powstania przerzutów odległych [18–20]. Dlatego wysokie stężenia cytokin i uwalnianych przez nie białek ostrej fazy nie są korzystne u chorych operowanych z powodu nowotworu złośliwego. Niektórzy autorzy sugerują, że przedoperacyjne stężenie cytokin pro- i antyzapalnych oraz BOF może być markerem złośliwości raka płuca [7, 21–23]. Uszkodzenie tkanek związane z urazem operacyjnym zaburza równowagę między poziomem cytokin pro- i antyzapalnych, co może prowadzić do upośledzonej przeciwnowotworowej reakcji obronnej organizmu. Monitorowanie ich stężenia w okresie pooperacyjnym lub po chemioterapii mogłoby służyć wczesnej identyfikacji wznowy procesu nowotworowego. Wysokie stężenie IL-6 u chorych na NDRP koreluje z wyższym stężeniem niektórych BOF (głównie CRP), gorszym stanem sprawności według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), złym stanem odżywienia, odgrywa dużą rolę w patofizjologii wyniszczenia nowotworowego i może być niezależnym czynnikiem wpływającym na przeżycie [14, 16]. De Vita [10] wskazuje na wyraźną korelację między stężeniem IL-10 a odpowiedzią na chemioterapię — pacjenci, u których nie stwierdzono remisji po chemioterapii, mieli zdecydowanie wyższe stężenia IL-10 zarówno przed, jak i po leczeniu w porównaniu z chorymi, u których osiągnięto przynajmniej częściową remisję. Ponadto stężenie IL-10 było niezależnym czynnikiem wpływającym na przeżycie. Z kolei wyraźny spadek stężenia IL-6 po chemioterapii i jej wpływ na rokowanie u chorych z NDRP potwierdził Tas [17]. Również inni autorzy zaobserwowali istotny wpływ stężenia niektórych BOF i cytokin we krwi na przeżycia odległe. Yildirim [12] analizował stężenie wybranych BOF (AGP, Cp, Tf, ferrytyna, albumina) u chorych na pierwotnego raka płuca. Stwierdził wyższe stężenie Cp i ferrytyny, a niższe Tf i albuminy u pacjentów z rakiem płuca, a wyższe stężenie AGP i ferrytyny korelowało z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, gorszym stanem sprawności i gorszym rokowaniem. Podobnie stężenie AGP we krwi okazało się niezależnym czynnikiem wpływającym na przeżycie w grupie 180 chorych leczonych Docetaksem z powodu NDRP [9]. Liu i Khan [13, 24] podają, że stężenie innego białka — amyloidu A — może być markerem służącym do monitorowania progresji raka płuca. Jest ono wyższe u chorych z wyższym stopniem zaawansowania klinicznego raka, a spada po resekcji raka płuca lub po chemioterapii.

W badanej grupie chorych stwierdzono wyraźną korelację między wysokim stężeniem niektórych BOF a dużym potencjałem złośliwości raka płuca. U chorych na raka gruczołowego, charakteryzującego się wysokim stopniem złośliwości oraz chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych zaobserwowano znamienne wyższe stężenia AT we krwi. Z kolei wysokie stężenia CRP stwierdzono w zaawansowanych miejscowo rakach (T3/4 i N1/2). Podobne wnioski przedstawił w swej publikacji Craig, stwierdzając wysokie stężenia CRP u chorych z wyższym stopniem zaawansowania raka płuca niezależnie od tego, czy resekcja była wykonywana metodą wideotorakoskopii, czy klasycznej torakotomii [19].

W analizie przeżyć odległych obok przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i typu histologicznego raka przedoperacyjne stężenie dwóch białek — AGP i Hp okazało się czynnikiem istotnie związanym z czasem przeżycia. Podobne wnioski sformułowali w swych pracach Yildirim i Bharti [12, 25]. Badanie stężenia tych białek w surowicy u chorych na NDRP kwalifikowanych do leczenia operacyjnego mogłoby mieć znaczenie prognostyczne, ułatwiałoby wyselekcjonowanie grupy chorych z większym ryzykiem wznowy procesu nowotworowego.

Wnioski

U chorych na NDRP stężenie niektórych BOF w surowicy może korelować z bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym. Chorzy na raka gruczołowego płuca i z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych wykazują znamienne wyższe stężenia AT we krwi. Wydaje się, że podwyższone przedoperacyjne stężenie AGP i Hp może niekorzystnie wpływać na przeżycia odległe. Białka te mogłyby być przydatne jako czynniki prognostyczne w ocenie ryzyka nawrotu choroby nowotworowej po leczeniu operacyjnym.

Piśmiennictwo

- Baumann H., Gauldie J. The acute phase response. *Immunol. Today* 1994; 15: 74–80.
- D'Armiento J., Dalal S.S., Chada K. Tissue, temporal and inducible expression pattern of haptoglobin in mice. *Gene* 1997; 195: 19–27.
- Kushner I., Mackiewicz A. Acute phase proteins as disease markers. *Dis. Markers* 1987; 5: 1–11.
- Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann. NY Acad. Sci.* 1982; 389: 39–48.
- Grenier A., Dehoux M., Boutten A. i wsp. Oncostatin M production and regulation by human polymorphonuclear neutrophils. *Blood* 1999; 93: 1413–1421.
- Streetz K.L., Wustefeld T., Klein C. i wsp. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. *Cell. Mol. Biol.* 2001; 47: 661–73.
- Atwell D.M., Grichnik K.P., Newman M.F. i wsp. Balance of proinflammatory and antiinflammatory cytokines at thoracic cancer operation. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66: 1145–1150.
- Smith D.R., Kunkel S.L., Burdick M.D. Production of IL-10 by human bronchogenic carcinoma. *Am. J. Path.* 1994; 145: 18–25.
- Bruno R., Olivares R., Berille J. i wsp. Alpha-1-acid glycoprotein as an independent predictor for treatment effects and a prognostic factor of survival in patients with non-small cell lung cancer treated with docetaxel. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 1077–1082.
- De Vita F., Orditura M., Galizia G. i wsp. Serum Interleukin-10 levels as a prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients. *Chest* 2000; 117: 365–373.
- Kamińska J., Kowalska M., Kotowicz B. i wsp. Pretreatment serum levels of cytokines and cytokine receptors in patients with non-small cell lung cancer and correlations with clinicopathological features and prognosis. *Oncology* 2006; 70: 115–125.
- Yildirim A., Meral M., Kaynar H. i wsp. Relationship between serum levels of some acute-phase proteins and stage of disease and performance status in patients with lung cancer. *Med. Sci. Monit.* 2007; 13: 195–200.
- Khan N., Cromer C.J., Campa M. i wsp. Clinical utility of serum amyloid A and macrophage migration inhibitory factor as serum biomarkers for the detection of non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 379–384.
- McKeown D.J., Brown D.J., Kelly A. i wsp. The relationship between circulating concentrations of C-reactive protein, inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with non-small cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 2004; 91: 1993–1995.
- Siemes C., Visser L.E., Coebergh J.W. i wsp. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene and cancer risk: the Rotterdam Study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5216–5222.
- Songur N., Kuru B., Kalkan F. i wsp. Serum interleukin-6 levels correlate with malnutrition and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Tumori* 2004; 90: 196–200.
- Tas F., Duranyildiz D., Argon A. i wsp. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in advanced-stage non-small cell lung cancer. *Med. Oncol.* 2005; 22: 353–358.
- Christou N.V., Meakins J.L. Phagocytic and bactericidal functions of polymorphonuclear neutrophils from anergic surgical patients. *Can. J. Surg.* 1982; 25: 444–448.
- Craig S.R., Leaver H.A., Yap P.L. i wsp. Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery. *Eur. J. Cardio. Thorac. Surg.* 2001; 20: 455–463.
- Pollock R.E., Lotzova E., Stanford S.D. Surgical stress impairs natural killer cell programming of tumour for lysis in patients with sarcomas and other solid tumours. *Cancer* 1992; 70: 2192–2202.
- Arias-Diaz J., Vara E., Torres-Melero J. Nitrite/nitrate and cytokine levels in bronchoalveolar lavage fluid of lung cancer patients. *Cancer* 1994; 74: 1546–1551.
- Martinet N., Charles T., Vaillant P. Characterisation of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor activity in cancer patients. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1992; 6: 510–515.
- Partanen R., Koskinen H., Hemminki K. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in patients who have asbestosis and develop cancer. *Occup. Environ. Med.* 1995; 52: 316–319.
- Liu D.H., Wang X.M., Zhang L.J. i wsp. Serum amyloid A protein: a potential biomarker correlated with clinical stage of lung cancer. *Biomed. Environ. Sci.* 2007; 20: 33–40.
- Bharti A., Ma P.C., Maulik G. i wsp. Haptoglobin alpha-subunit and hepatocyte growth factor can potentially serve as serum tumor biomarkers in small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2004; 24: 1031–1038.