

## Białko C-reaktywne u chorych na nowotwory złośliwe

Zofia Stasik<sup>1</sup>, Piotr Skotnicki<sup>2</sup>, Jadwiga Nowak-Sadzikowska<sup>3</sup>, Jan Kanty Kulpa<sup>1</sup>

*Stan zapalny uznawany jest za fizjologiczną odpowiedź organizmu na uraz, m.in. na zranienie, szkodliwe działanie czynników chemicznych lub infekcje. Jednakże, przedłużający się, przewlekły stan zapalny może być przyczyną rozwoju szeregu chorób. W wielu badaniach klinicznych i epidemiologicznych wykazano istotny związek pomiędzy obecnością stanu zapalnego, a nowotworem. Białko C-reaktywne uznawane jest za jeden z głównych wskaźników obecności stanu zapalnego. Wynikom oznaczeń CRP przypisywana jest istotna wartość predykcyjna, zarówno przy kwalifikacji chorych na nowotwory do leczenia operacyjnego, jak i dla oceny prawdopodobieństwa ich przeżycia całkowitego oraz wykrywania nawrotu choroby. Jednakże opinie odnośnie użyteczności CRP jako niezależnego czynnika prognostycznego nie są jednoznaczne. Większość badaczy uważa, że stężenie CRP w surowicy może być wynikiem aktywności komórek nowotworowych, jak i odpowiedzi gospodarza na obecność nowotworu. Pomimo ograniczonej swoistości diagnostycznej CRP, zaleca się szerokie wykorzystywanie jego oznaczeń u chorych na nowotwory, z zachowaniem dużej ostrożności przy interpretacji wyników.*

### C-reactive protein in cancer patients

*Inflammation is the physiologic response to injury caused by wounding, chemical irritation or infection. However, when inflammation becomes chronic, it can prove harmful and may lead to disease. Various clinical and epidemiological studies have suggested a strong association between chronic inflammation and cancer. C-reactive protein (CRP) has been shown to be one of the major indicators of inflammation. Significant predictive value may be attributed to elevated CRP results, for qualification of cancer patients for surgery, to predict survival, and to monitor for early detection of recurrence. Preoperative serum elevation of CRP has been identified as a significant prognostic factor in cancer patients. However, the opinions, regarding the usefulness of CRP as an independent prognostic factor are not unequivocal. The majority of authors suggest, that serum CRP concentration may be caused by both cancer cell activity and host response. Despite the limited diagnostic specificity of CRP, extensive use of its determination in cancer patients is suggested, although high caution should be applied in interpretation of the results.*

**Słowa kluczowe:** nowotwory złośliwe, przewlekły stan zapalny, białko C-reaktywne

**Key words:** cancer, chronic inflammation, C-reactive protein

Nowotwory, obok infekcji, uszkodzenia tkanek, czy martwicy wynikającej m.in. z niedokrwienia, należą do czynników sprzyjających powstawaniu lokalnego stanu zapalnego, który może ulegać uogólnieniu. Zespół zmian, stanowiących odpowiedź organizmu na działanie czynników urazowych, określa się mianem reakcji ostrej fazy. Jej wyrazem, obok zmian w systemie immunologicznym, mogą być zaburzenia gospodarki hormonalnej oraz szeregu podstawowych procesów metabolicznych [1]. Cytokinom – interleukinom, chemokinom, interferonom, czynnikiem wzrostu – uwalnianym przez aktywowane monocyty i makrofagi przypisuje się istotną rolę w mechani-

zmach kaskady procesów, mających na celu ograniczenie destrukcji tkanek, aktywację procesów naprawczych, przywrócenie homeostazy ustrojowej.

Relacje pomiędzy procesem nowotworowym, a stanem zapalnym od ponad 100 lat są przedmiotem zainteresowań wielu badaczy. Już w 1863 roku Rudolf Virchow, stwierdzając obecność leukocytów w próbkach tkanki nowotworowej, wysunął sugestię, że *lymphoreticular infiltrate reflected the origin of cancer at sites of chronic inflammation*. Rozwój biochemii klinicznej oraz wdrożenie nowych technologii pomiarowych pozwoliły na poznanie, przynajmniej w pewnej mierze, mechanizmów wielu procesów, związanych z rozwojem stanu zapalnego mikrośrodowiska guza, dostarczając szeregu argumentów dla potwierdzenia hipotezy Virchow'a [2]. Źródłem licznych informacji, wskazujących na istnienie zależności pomiędzy stanem zapalnym, a nowotworami, są również obserwacje kliniczne odnośnie ekspozycji na różne czyn-

<sup>1</sup> Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej

<sup>2</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej

<sup>3</sup> Klinika Nowotworów Jamy Brzuszej  
Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Krakowie

niki chemiczne, fizyczne, czy mikrobiologiczne, prowadzącej do rozwoju przewlekłych stanów zapalnych oraz częstości zachorowań na nowotwory złośliwe. Niektóre z tych czynników mogą być karcinogenami, inne mogą posiadać własności promocyjne. Ocenia się obecnie, że etiologia ponad 15% wszystkich nowotworów złośliwych może mieć związek z obecnością przewlekłych infekcji i towarzyszących im reakcji zapalnych. Udokumentowane są zależności m.in. pomiędzy zakażeniem *Helicobacter pylori*, a predyspozycją do rozwoju raka żołądka, chronicznym wirusowym zapaleniem wątroby, a rakiem tego narządu, czy zakażeniem *Human papilloma virus* (HPV), a rozwojem raka szyjki macicy. Wykazano, że zakażenia pasożytnicze, jak np. *Schistosoma haematobium*, są czynnikiem sprzyjającym rozwojowi raka pęcherza moczowego. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (COPD), wywołana głównie paleniem tytoniu, uznawana jest za niezależny czynnik predykcyjny rozwoju raka płuca [3]. A zatem już na etapie transformacji nowotworowej mogą powstawać warunki sprzyjające rozwojowi mikroregionalnego stanu zapalnego, który stosunkowo szybko może ulegać uogólnieniu.

Uzyskiwanie fenotypu inwazyjnego przez niektóre komórki, które uległy transformacji nowotworowej, łączy się m.in. z aktywacją procesów neoangiogenezy, tworzeniem sieci włosowatych naczyń krwionośnych. Proces ten wykazuje wiele cech zbieżnych do stwierdzanych podczas gojenia ran. Jednak, o ile gojenie ran jest zazwyczaj procesem samoograniczającym się w czasie, to komórki nowotworowe wytwarzają czynniki, które stymulują fibroblasty do produkcji i uwalniania fibryny, fibronektyny oraz ciągłego tworzenia zewnątrzkomórkowej macierzy. Stąd nowotwory niekiedy przyrównywane są do niegojącej się rany, *wounds that do not heal* według Dworak [4, 5].

W generowaniu odpowiedzi zapalnej, ale także w progresji guza decydującą rolę przypisuje się makrofagom, które dzięki wydzielanym przez komórki nowotworowe czynnikom immunosupresyjnym, tj. IL-10 oraz czynnikowi transformującemu guzy (TGF- $\beta$ ), mogą ulegać specyficznej fenotypowej transformacji, z komórek fagocytujących, o potencjalnych możliwościach prezentacji antygenów i wytwarzania cytokin prozapalnych (fenotyp M1), przekształcając się do komórek posiadających zdolność wydzielania cytokin przeciwzapalnych i immunosupresyjnych (fenotyp M2) [6]. Makrofagi TAM (*Tumor Associated Macrophages*), które mogą niekiedy stanowić nawet do 50% masy guza, wykazują znaczne zróżnicowanie pod względem fenotypowym i czynnościowym. Część z nich może wykazywać zdolność wytwarzania czynników proangiogennych (VEGF-A, TNF- $\alpha$ , IL-8), inne czynników wzrostowych (PDGF, EGF), a jeszcze inne metaloproteinaz, słuszną zatem wydaje się hipoteza, że TAM są jednym z głównych czynników biorących udział w procesach przebudowy macierzy pozakomórkowej, progresji guza, nasilenia procesów zapalnych. Jak wykazano, cytokiny uwalniane w tkankach objętych procesem zapalnym, należą do grupy mediatorów zależnych od aktywności czynnika jądrowego kappa B

(*Nuclear Factor kappa B* – NF $\kappa$ B). Wykazuje on szerokie spektrum działania; jak się ocenia, jest czynnikiem transkrypcyjnym dla ponad 150 genów, które wiązane są z procesami zapalnymi, chorobami autoimmunologicznymi oraz karcinogenezą [7, 8]. W warunkach fizjologicznych NF $\kappa$ B występuje w cytoplazmie w połączeniu z inhibitorem (I $\kappa$ B), dopiero po zadziałaniu aktywatorów (wirusy, lipopolisacharydy (LPS), cytokiny, a zwłaszcza czynnik martwicy nowotworów TNF- $\alpha$ ) dochodzi do odłączenia inhibitora (po ubikwitynacji ulega on degradacji w proteasomie) z następującą translokacją do jądra komórkowego, gdzie połączenie z właściwą sekwencją DNA umożliwia transkrypcję określonych genów [8]. Należy wśród nich wymienić m.in. geny dla TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 oraz IL-6.

Panuje zgodność opinii, że w mechanizmach rozwoju reakcji ostrej fazy kluczową rolę odgrywają cytokiny prozapalne, uwalniane przez limfocyty i monocyty/makrofagi, w tym m.in.: czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ), interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6), interleukina 8 (IL-8), interleukina 18 (IL-18). Komórki, które uległy transformacji nowotworowej, mogą ponadto uzyskiwać zdolność wytwarzania i uwalniania do krążenia szeregu innych cytokin, stąd w przebiegu nowotworów zakres ich działania jest bardzo szeroki. Wykazując działanie auto- i parakrynne, cytokiny mogą wpływać na wzrost nowotworu, procesy proliferacji, angiogenezy, uczestniczyć w mechanizmach prowadzących do uzyskania fenotypu inwazyjnego i tworzenia odległych przerzutów oraz generowaniu chemio- i radiooporności. Szczególne zainteresowanie budzi w tym zakresie TNF- $\alpha$ , ponieważ wykazano, że miejscowa ekspresja tej cytokiny przez komórki systemu immunologicznego może mieć znaczenie terapeutyczne. Natomiast, gdy jest wytwarzana i uwalniana do krążenia przez dłuższy czas, może działać jak endogenny promotor w rozwoju szeregu chorób, w tym również nowotworów. Jak wykazano, TNF- $\alpha$  indukuje ekspresję NF $\kappa$ B-zależnych genów czynników antyapoptycznych, cytokin prozapalnych, chemokin, cząsteczek adhezyjnych oraz metaloproteinaz. W świetle ostatnich badań TNF- $\alpha$ , uznawany za czynnik o działaniu przeciwnowotworowym, okazał się być również jednym z głównych mediatorów stanu zapalnego, a także czynnikiem promującym ekspansję nowotworu [7]. Uważa się, że u chorych na nowotwory podwyższone stężenia TNF- $\alpha$  wiążą się z utratą hormonozależności (rak stercza), rozwojem kacheksji, złym rokowaniem, neoangiogenezą, progresją nowotworu oraz rozwojem przerzutów. TNF- $\alpha$  uznawany jest za stymulator „drugiego rzutu” cytokin, do których zalicza się m.in. IL-6, IL-8, a także szereg chemokin. Jednak dane odnośnie udziału IL-6, IL-8, czy innych interleukin w ww. procesach są fragmentaryczne i niejednoznaczne, co w znacznej mierze wynika ze złożoności mechanizmów generujących ich poziom oraz wzajemnych oddziaływań. Efekty ich działania są raczej wypadkową całej kaskady wzajemnych interakcji. Jednak opinie odnośnie wpływu tych cytokin na układ immunologiczny organizmu gospodarza i udziału w procesach prowadzących do rozwoju stanu zapalnego, reakcji ostrej fazy są dość zgodne. O ile

reakcja ostrej fazy, towarzysząca ostremu stanowi zapalnemu, jest uznawana za mechanizm obronny organizmu (niektórzy badacze proponują określenie tego stanu jako „terapeutyczny stan zapalny”), to znacznie bardziej różnicowane są opinie odnośnie roli przewlekłego stanu zapalnego i towarzyszącej mu reakcji ostrej fazy o umiarkowanym nasileniu, które spotyka się m.in. w chorobach nowotworowych. Często określa się ten stan jako „patologiczny stan zapalny”, przypisując mu udział w rozwoju różnych niekorzystnych zjawisk i procesów.

U szeregu chorych na nowotwory, głównie w zaawansowanych stadiach choroby, dochodzi do rozwoju zespołu wyniszczenia nowotworowego – kacheksji [9]. Wśród charakterystycznych cech zespołu wyniszczenia nowotworowego wymienia się m.in. ubytek masy ciała, spowodowany zarówno utratą tkanki tłuszczowej, jak i mięśniowej, anoreksję, atrofię mięśni, anemię oraz zmiany w metabolizmie węglowodanów, lipidów i białek. Początkowo rozwój kacheksji wiązany był z deficytem substratów energetycznych i białkowych, jako następstwo bezwzględного ograniczenia podaży, wynikające z trudności w przyjmowaniu pokarmów, zaburzeń łaknienia, jednak ten deficyt substratów może mieć również charakter względny; może być powodowany wzmożonym zapotrzebowaniem, będącym efektem zaburzeń metabolicznych, stanami hipermetabolizmu, a nawet hiperkatabolizmu. Ograniczenia podaży, niezależnie od mechanizmów leżących u ich podłoża, są tylko jedną z przyczyn odpowiedzialnych za rozwój zespołu wyniszczenia nowotworowego. Badania ostatnich lat dały podstawy do przypuszczeń, że istotny udział w rozwoju kacheksji ma również indukowana przez komórki nowotworowe stymulacja immunologicznego układu organizmu gospodarza. Ten stan wykazuje wiele cech reakcji ostrej fazy o umiarkowanym nasileniu [10].

Reakcja ostrej fazy objawia się m.in. podwyższoną temperaturą ciała, wzrostem liczby leukocytów, aktywacją układu krzepnięcia, wzmożoną fibrylizacją, a także zmianami poziomu szeregu białek osocza. Panuje opinia, że kluczową rolę w regulacji wytwarzania tych białek spełnia IL-6, jednak w indukowaniu ich syntezy w wątrobie uczestniczą również m.in. IL-1, TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , EGF, LIF [11]. W zależności od nasilenia i kierunku zmian poziomu w odpowiedzi na bodziec urazowy wyróżnia się 5 grup białek ostrej fazy. Do najsilniejszych dodatnich reaktantów, których stężenie, po zadziałaniu czynnika urazowego może wzrastać znacznie ponad stokrotnie, zalicza się odkryte w 1930 r. przez Tillet i Francis białko C-reaktywne (CRP). Jest to białko o ciężarze cząsteczkowym 117 500, zbudowane z pięciu identycznych, niezawierających reszt węglowodanowych polipeptydów; każdy z nich zawiera 206 reszt aminokwasowych, połączonych wiązaniami niekowalencyjnymi i tworzących strukturę zbliżoną do symetrycznego pentameru, syntetyzowanych głównie w hepatocytach z sygnałowym peptydem, zbudowanym z 18 reszt aminokwasowych. Gen CRP, zawierający jeden intron, obecny jest w jednej kopii na chromosomie 1. W utrzymaniu struktury pentameru istotną rolę przypisuje się jonom wapniowym, których

obecność jest również niezbędna dla wiązania CRP z fosfatydylocholiną, fosfocholiną oraz niezawierającymi ufosforylowanej choliny lipidami i polisacharydami. Uważa się, że główną cytokiną, indukującą wytwarzanie CRP w hepatocytach, jest wydzielana przez monocyty IL-6. Jednak należy zwrócić uwagę, że w procesach regulacji wytwarzania tej interleukiny w monocytach uczestniczy szereg innych cytokin, m.in. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8, IL-10. Mogą one wykazywać działanie synergistyczne i nasilać indukcję syntezy CRP w hepatocytach, ale niekiedy mogą wykazywać efekt hamowania. Białko C-reaktywne może z kolei oddziaływać na fagocytyjące komórki i na tej drodze indukować wydzielanie prozapalnych cytokin [12]. Stężenie CRP u ludzi zdrowych jest śladowe; obecnie przyjmuje się, że jest ono najczęściej niższe od 5,0 mg/l, a półokres biologicznego zaniku wynosi 19 godzin. W odpowiedzi na bodziec urazowy może ono drastycznie wzrastać, osiągając maksymalne stężenie do 48 godzin [13]. Krótki półokres biologicznego zaniku sprawia, że po ustaniu działania czynnika urazowego stężenie CRP szybko ulega normalizacji.

Pomimo stosunkowo dokładnej znajomości struktury CRP, funkcje biologiczne tego białka nie są do końca poznane, aczkolwiek z każdym rokiem przybywa nowych informacji. Uważa się, że najważniejszą funkcją biologiczną białka C-reaktywnego jest udział w zwalczaniu zakażeń bakteryjnych oraz usuwanie martwych komórek lub ich fragmentów z ustroju [14]. Silne powinowactwo CRP do fosfocholiny – związku występującego nie tylko w błonach komórek ludzkich, ale również w otoczkach polisacharydowych bakterii, grzybów i pasożytów, ułatwia to zadanie [15]. Zidentyfikowanie receptorów dla CRP (CRP-R) na powierzchni komórek fagocytyjących potwierdza przypuszczenie, że białko C-reaktywne działa jako niespecyficzny czynnik opsonizujący. Usuwanie toksycznych substancji przez CRP odbywa się bezpośrednio poprzez tworzenie kompleksów z fragmentami zniszczonych komórek lub pośrednio przez aktywację składników dopełniacza [15]. W ostatnich latach wykazano zdolność CRP do stymulacji ekspresji cząstek adhezyjnych na powierzchni śródbłonna naczyń krwionośnych, syntezy białka chemotaktycznego dla monocytów MCP-1 (*Monocyte Chemotactic Protein-1*) i endoteliny-1, co sprawia, że podwyższone stężenia białka C-reaktywnego są uznawane za jeden z czynników ryzyka rozwoju miażdżycy. W odróżnieniu od prawidłowej ściany naczyń, w blaszce miażdżycowej stwierdzano znaczne ilości CRP [16]. Według najnowszych doniesień białko C-reaktywne ma zdolność reagowania z antygenami jądrowymi oraz niskocząsteczkowymi białkami jądrowymi – snRNPs [17].

Oznaczenia stężenia CRP znajdują kliniczne zastosowanie przede wszystkim w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu szeregu ostrej chorób zapalnych. W zakażeniach bakteryjnych poziom CRP może ulec zwiększeniu nawet kilkusetkrotnie w ciągu 48 godzin, podczas gdy w zakażeniach wirusowych ulega niewielkiemu wzrostowi lub pozostaje w granicach wartości referencyjnych. Zjawisko to jest wykorzystywane w różnicowej diagnostyce infekcji, zwłaszcza w przypadku zapalenia opon mózgo-

wo-rdzeniowych. Najwyższe zaś stężenia CRP stwierdza się u chorych z posocznicą lub ostrym zapaleniem trzustki.

Pomimo, że od odkrycia białka C-reaktywnego minęło ponad 70 lat, jego oznaczanie stosunkowo długo nie znajdowało szerszego zastosowania w praktyce klinicznej. Jedną z przyczyn takiego stanu był brak odpowiednio czułych metod analitycznych. Początkowo, dostępne testy pozwalały tylko na wykonywanie oznaczeń jakościowych, których wykorzystanie w celach diagnostycznych było ograniczone. Wraz z rozwojem metod analitycznych wprowadzono testy do ilościowego oznaczania CRP, jednakże pozwalały one na wykrywanie obecności tego białka w surowicy krwi w stężeniach wyższych niż 10 mg/l. Dopiero w ostatnich latach, dzięki zautomatyzowaniu metody immunonefelometrii oraz opracowaniu czułego testu *high sensitive* CRP (*hsCRP*), wykorzystującego swoiste przeciwciała monoklonalne i wzmocnienie lateksowe, stało się możliwe oznaczanie bardzo niskich stężeń tego białka. Spowodowało to swoisty renesans zainteresowania wynikami oznaczeń stężenia białka C-reaktywnego, zwłaszcza w profilaktyce rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Jak wykazały badania epidemiologiczne i kliniczne, oznaczenia *hsCRP* pozwalają określić ryzyko wystąpienia chorób o podłożu miażdżycowym, tj. udaru mózgu oraz zawału serca [18]. Uważa się, że stężenie *hsCRP*, niższe od 0,5 mg/l, jest prediktorem niskiego ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej. Jak wykazał Ridker i wsp., u zdrowych mężczyzn, względne ryzyko zawału serca przy stężeniu CRP powyżej 2,1 mg/l wzrasta trzykrotnie, natomiast udaru mózgu dwukrotnie [19]. Zaś u osób z rozpoznaną już chorobą wieńcową zwiększone ryzyko zawału stwierdzano przy stężeniu CRP powyżej 3 mg/l.

Badania stężenia CRP w konfrontacji z szeregiem parametrów klinicznych prowadzono także u chorych na różne nowotwory złośliwe; najwięcej prac dotyczy nowotworów przewodu pokarmowego, a szczególnie raka jelita grubego i odbytnicy. W opinii licznych autorów zmiany poziomu CRP zależą od wielkości guza i stadium zaawansowania procesu chorobowego [20]. W przypadku raka piersi podwyższone stężenia CRP obserwowano tylko w stadiach zaawansowanych, a szczególnie w obecności przerzutów [21]. U chorych na raka jelita grubego zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego, wykazano, że stężenie CRP pozostaje w wyraźnej zależności ze zmniejszeniem odsetka limfocytów i może być uznane za wykładnik osłabienia stanu odpornościowego chorych. Wyższe od 8,0 mg/l stężenie CRP obserwowano w tych badaniach u 33% chorych i istotnie częściej w tej grupie stwierdzano niższy odsetek limfocytów, a także zajęte procesem nowotworowym węzły chłonne, naciekanie naczyń krwionośnych oraz obecność przerzutów do wątroby. O ile w grupie z podwyższonym stężeniem CRP odsetek przeżyjących 2 lata po operacji wynosił 47%, to u chorych z niskim poziomem tego białka aż 90% [22]. McMillan i wsp. wykazali, że stężenie CRP, przekraczające 10,0 mg/l przed leczeniem operacyjnym, wiąże się z prawdopodobieństwem krótszego przeżycia całkowi-

tego chorych po resekcji guza i jest obok wieku, stadium zaawansowania choroby, niezależnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na raka jelita grubego. Z tych względów wysunęli sugestię włączenia wyników oznaczeń CRP do panelu wskaźników prognostycznych dla raka jelita grubego [23]. Podobne wyniki prezentowali także Wigmore i wsp., którzy wykazali, że u chorych ze stężeniem CRP wyższym od 10,0 mg/l istotnie częściej spotyka się podwyższone stężenie antygenu karcinoembrionalnego (CEA), uznawanego za marker z wyboru dla raka jelita grubego, którego wartość prognostyczną potwierdzają liczne badania. Ponadto, w grupie chorych z podwyższonym stężeniem CRP istotnie częściej stwierdzano naciekanie sąsiednich tkanek, co wiązało się z mniejszym odsetkiem radykalnych resekcji guza. Jednak badacze ci nie potwierdzali prognostycznej wartości podwyższonego stężenia CRP w 3 miesiące po leczeniu operacyjnym [24]. Ponadto, wyniki niektórych badań, podkreślając zależność pomiędzy czasem przeżycia chorych i poziomem CRP, negują jednak wartość jego oznaczeń jako niezależnego czynnika prognostycznego, wskazując, że podwyższone stężenie tego reaktanta ostrej fazy stwierdza się głównie u chorych z dużymi rozmiarami guza (T3-4), zajętejmi węzłami chłonnymi (N1-4) i przerzutami do wątroby [25]. Istotne zależności pomiędzy stężeniem IL-6 i TNF- $\alpha$  oraz pomiędzy IL-6 i CRP, obserwowane u chorych na raka jelita grubego, stanowią potwierdzenie udziału tych cytokin w stymulowaniu wytwarzania CRP w hepatocytach [26, 27]. Rozważana jest użyteczność oznaczeń CRP, jako dyskryminatora, w selekcji chorych na raka jelita grubego do – w założeniu radykalnego – leczenia operacyjnego. Czułość diagnostyczna wyników oznaczeń CRP w tym zakresie oceniana jest na 79%, przy swoistości 71%. Sugeruje się możliwość podniesienia efektywności tego rodzaju diagnostyki różnicowej przez komplementarne do CRP wykonywanie oznaczeń stężenia albuminy [21]. Wykazanie ilościowych zależności pomiędzy stężeniem CRP (powyżej 10,0 mg/l), a albuminy (poniżej 35,0 g/l) u chorych na nowotwory, stanowiło uzasadnienie dla propozycji wyliczania tzw. *Glasgow Prognostic Score* – GPS. Prognostyczną wartość GPS wykazano nie tylko w raku jelita grubego i odbytnicy, ale także u chorych na raka przełyku, piersi, jajnika oraz nerki, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach choroby [28].

Jakkolwiek badania dotyczące CRP u chorych na raka przełyku są relatywnie rzadkie, to ich wyniki jednoznacznie potwierdzają jego wartość jako niezależnego czynnika prognostycznego, bez względu na histologiczny typ nowotworu – rak płaskonabłonkowy vs gruczolakorak. Na uwagę zasługują znaczne różnice w medianach przeżycia chorych w grupach wyodrębnionych ze względu na przedoperacyjny poziom CRP – 79 miesięcy – chorzy z niższym od 10,0 mg/l stężeniem i tylko 19 miesięcy – chorzy z podwyższonym poziomem tego białka ostrej fazy [29]. Jakkolwiek u 56% chorych na raka przełyku stwierdzano stężenie CRP wyższe od 5,0 mg/l, to za niezależny, niekorzystny czynnik prognostyczny uznawane

jest u chorych na nowotwory o tej lokalizacji stężenie wyższe od 10,0 mg/l [29, 30].

Z uwagi na stosunkowo niską czułość diagnostyczną markerów nowotworowych, takich jak: CEA, SCC-Ag oraz CYFRA 21-1, u chorych na nowotwory głowy i szyi, coraz częściej podejmowane są próby wykorzystania w diagnostyce oraz w ocenie rokowania chorych oznaczeń białek ostrej fazy, a zwłaszcza CRP. U chorych na nowotwory gardła i krtani, zakwalifikowanych do radykalnej radioterapii, wykazano istotną zależność pomiędzy poziomem CRP i wielkością guza. Komplementarne w stosunku do SCC-Ag oznaczenia CRP mogą dostarczyć istotnych informacji odnośnie rokowania chorych. Chorzy z podwyższonym stężeniem SCC-Ag i/lub CRP cechują się istotnie krótszym czasem przeżycia. Jak wykazano, mediana przeżycia w tej grupie chorych wynosiła 10 miesięcy, podczas gdy u pozostałych 60 miesięcy. Wyniki analizy wieloczynnikowej sugerują, że podwyższone stężenie SCC-Ag i/lub CRP może być niezależnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na nowotwory gardła i krtani, leczonych napromienianiem [31].

Systematyczne badania poziomu CRP w kontroli chorych na raka żołądka po leczeniu operacyjnym według Fujita i wsp. pozwalają na wykrycie nawrotu choroby we wczesnej fazie i mogą być informacją pomocną przy podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia uzupełniającego [32]. Podobne sugestie, odnośnie możliwości wykorzystania wyników oznaczeń CRP w kontroli chorych po leczeniu operacyjnym dla wczesnego wykrycia nawrotu choroby, przedstawiono również dla pierwotnego raka wątroby [33]. W diagnostyce niedrobnokomórkowego raka płuca rozważano możliwości wykorzystania oznaczeń CRP i fibrynogenu jako badań uzupełniających w stosunku do pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), tomografii komputerowej i mediastinoskopii dla przewidywania rozległości zabiegów resekcyjnych. Stężenia CRP i fibrynogenu, jak i częstość podwyższonych ich wyników, wykazują wyraźną zależność od wielkości guza, ocenianej przez patologów (pT), natomiast nie korelują z oceną stanu węzłów chłonnych, przy czym relatywnie wysoką wartość predykcyjną mają wyniki badań tych dodatknych reaktantów ostrej fazy w odniesieniu do płaskonabłonkowego raka płuca [34]. Przydatność wyników oznaczeń CRP w kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnego, a także w ocenie prawdopodobieństwa reaktywizacji procesu chorobowego, analizowano również w nowotworach narządu rodnego, stwierdzając, że podwyższone stężenie tego białka ma dodatnią wartość predykcyjną w granicach 50%, a ujemną wartość predykcyjną dla dyskwalifikacji od leczenia chirurgicznego, bliską 90% [21]. Interesującymi wydają się być informacje odnośnie użyteczności wyników oznaczeń CRP i IL-6 w odniesieniu do raka nerki. Obserwowana wysoka korelacja pomiędzy wynikami oznaczeń obu tych wskaźników może stanowić potwierdzenie kluczowej roli IL-6 w regulacji syntezy CRP. Natomiast blisko 10-krotnie wyższe stężenie IL-6 w krwi pobieranej z żyły w pobliżu nerki w porównaniu do krwi obwodowej uznano za przekonujący argument,

potwierdzający wytwarzanie tej cytokiny przez komórki raka nerki [35].

Spośród niewielu dostępnych prac, dotyczących użyteczności oznaczeń CRP u chorych na raka pęcherza moczowego, na szczególną uwagę zasługują badania Hilmy i wsp. Analiza wieloczynnikowa potwierdziła, że u chorych na raka pęcherza moczowego CRP jest niezależnym czynnikiem prognostycznym [36]. Natomiast z badań Yoshida i wsp. wynika, że utrzymujące się po leczeniu skojarzonym podwyższone stężenia CRP wiążą się ze złym rokowaniem chorych [37].

Przy znacznej zgodności opinii odnośnie wartości predykcyjnej wyników oznaczeń CRP dla oceny prawdopodobieństwa przeżycia chorych na nowotwory złośliwe, przedmiotem licznych dyskusji pozostaje kwestia, czy podwyższone – zazwyczaj miernie – stężenie tego białka może być wykładnikiem aktywności komórek nowotworowych, ich potencjału inwazyjnego i przerzutowego, czy też stanowi wykładnik reakcji organizmu gospodarza na obecność nowotworu. Za pierwszą z tych możliwości wydaje się przemawiać podwyższone stężenie IL-6, u szeregu chorych na nowotwory oraz silna korelacja pomiędzy stężeniem CRP i IL-6 jak i stwierdzana przez wielu badaczy zależność pomiędzy stężeniem CRP a wielkością guza. Fakt, że podwyższone stężenia stwierdza się wyraźnie częściej u chorych z objawami kacheksji i zaznaczonym ubytkiem masy ciała, jak i obserwowane zależności pomiędzy poziomem CRP, a wykładnikami stanu immunologicznego chorych mogą natomiast wskazywać na istotne znaczenie reakcji organizmu gospodarza w generowaniu reakcji ostrej fazy. Za wyraz akceptacji dla tej sugestii można uznać wykorzystywanie wyników oznaczeń CRP, jak i innych białek ostrej fazy, przy wyliczaniu różnych wskaźników charakteryzujących stan niedożywienia oraz obecność komponenty zapalnej u chorych na nowotwory złośliwe [38].

Podsumowując, można odwołać się do postulowanej przez różnych badaczy, zarówno przedstawicieli diagnostyki laboratoryjnej, jak i różnych dziedzin onkologii klinicznej, celowości wykonywania relatywnie prostych i tanich badań CRP, których wyniki mogą wносить istotne informacje, pomocne w kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnego lub radioterapii, a także do oceny ich rokowania. Należy zwrócić uwagę, że przy interpretacji wyników oznaczeń CRP u chorych na nowotwory konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności, ponieważ na stężenie tego białka ostrej fazy może wpływać wiele różnych czynników, niezwiązanych z zasadniczą chorobą, a wzrost stężenia może być również efektem reakcji organizmu na metody stosowane w leczeniu chorych na nowotwory [39]. W wyniku urazu, jakim jest operacja, dochodzi do gwałtownego wzrostu stężenia CRP jako wykładnika nasilenia reakcji ostrej fazy, która w tym przypadku ma charakter „terapeutycznego stanu zapalnego”. Jednak stany zapalne błon śluzowych, a także powstawanie ognisk martwiczych w następstwie chemio- i/lub radioterapii, mogące być również przyczyną wzrostu stężenia białka C-reaktywnego, nie mają tak jednoznacznego charakteru. Utrzymujące się po zakończeniu leczenia podwyższone

stężenie CRP może być w wielu przypadkach wykładnikiem powikłań, względnie progresji choroby.

**Prof. dr hab. med. Jan Kanty Kulpa**

Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Krakowie  
ul. Garncarska 11  
31-115 Kraków  
e-mail: z5jkulpa@cyf-kr.edu.pl

## Piśmiennictwo

- Hill AG, Hill GL. Metabolic response to severe injury. *Br J Surg* 1998; 85: 884-890.
- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-45.
- Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 69-83.
- Dworak HF. Tumors: wounds that do not heal. *N Engl J Med* 1986; 352: 1775-7.
- Nowacki MP, Janik P, Nowacki PM. Inflammation and metastases. *Med Hypoth* 1996; 47: 193-6.
- Sica A, Allavena P, Mantovani A. Cancer related inflammation: the macrophage connection. *Cancer Lett* 2008; 264: 299-310.
- Sethi G, Sung B, Aggarwal BB. TNF: a master switch for inflammation to cancer. *Front Biosci* 2008; 1: 5094-107.
- Naugler WE, Karin M. NF- $\kappa$ B and cancer – identifying targets and mechanisms. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18: 19-26.
- Tisdale MJ. The cancer cachexia: metabolic alternations and clinical manifestations. *Nutrition* 1997; 13: 1-7.
- Aggarwal BB, Shishodia S, Sandar SK i wsp. Inflammation and cancer: How hot is the link. *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1605-21
- Castell JV, Andus T, Kunz D i wsp. Interleukin 6. The major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann NY Acad Sci* 1989; 557: 87-99
- Gewurz H. Biology of C-reactive protein and the acute phase response. *Hosp Prac* 1982; 6: 67-7.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12.
- Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994; 15: 81-8.
- Schultz DR, Arnold PI. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein,  $\alpha_1$ -acid glycoprotein, and fibrinogen. *Sem Arthritis Rheumatism* 1990; 20: 129-47.
- Pascari V, Willerson JE, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-8.
- Du Clos TW. The interaction of C-reactive protein and serum amyloid P component with nuclear antigens. *Mol Biol Rep* 1996; 23: 253-60.
- Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 439-93.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ i wsp. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
- Falconer JS, Fearon KCH, Ross JA i wsp. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer* 1995; 75(8): 2077-82.
- Goransson J, Jonsson S, Lasson A. Pre-operative plasma levels of C-reactive protein, albumin and various protease inhibitors for pre-operative assessment of operability and recurrence in cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 607-17.
- Nozoe T, Matsumata T, Sugimachi K. Preoperative elevation of serum C-reactive protein is related to impaired immunity in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 263-6.
- McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 215-9.
- Wigmore SJ, McMahon AJ, Sturgeon CM i wsp. Acute-phase protein response, survival and tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 255-60.
- Chung Y-C, Chang Y-F. Serum C-reactive protein correlates with survival in colorectal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 369-73.
- Nikiteas NI, Tzanakis N, Gazouli M i wsp. Serum IL-6, TNF $\alpha$  and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: Prognostic implications. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1639-43.
- Kamińska J, Kowalska MM, Nowacki MP i wsp. CRP, TNF $\alpha$ , IL-1ra, IL-6, IL-8 and IL-10 in blond serum of colorectal cancer patients. *Pathol Oncol Res* 2000; 6, 1: 38-41.
- McMillan DC, Crozier JEM, Canna K i wsp. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 881-6.
- Crumley ABC, McMillan DC, McKerman M i wsp. An elevated C-reactive protein concentration, prior to surgery, predicts poor cancer-specific survival in patients undergoing resection for gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 1568-71.
- Gockel I, Durksen K, Messow CM i wsp. Significance of preoperative C-reactive protein as a parameter of the perioperative course and long-term prognosis in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagus. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3746-50.
- Kulpa J, Stasik Z, Skołyśzewski J i wsp. Predictive value of SCC-Ag, Cyfra 21-1 and selected acute phase proteins in radiotherapy of pharyngeal and laryngeal cancer. A preliminary report. *Neoplasma* 2004; 51: 103-9.
- Fujita T, Hara A, Yamazaki Y. The value of acute-phase protein measurements after curative gastric cancer surgery. *Arch Surg* 1999; 134: 73-5.
- Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D i wsp. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1856-64.
- Jones MJ, McGonigle NC, McAnespie M i wsp. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 53: 97-101.
- Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T. Serum interleukin-6 in relation to acute-phase reactants and survival in patients with renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1794-8.
- Hilmy M, Campbell R, Bartlett JMS i wsp. The relationship between the systemic inflammatory response, tumour proliferative activity, T-lymphocytic infiltration and COX-2 expression and survival in patients with transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Br J Cancer* 2006; 95: 1234-8.
- Yoshida S, Saito K, Koga F i wsp. C-reactive protein level predicts prognosis in patients with muscle-invasive bladder cancer treated with chemoradiotherapy. *Br J Urol Int* 2008; 101: 978-81.
- Stasik Z, Kulpa J. Prealbumina jako wskaźnik odżywienia u chorych na nowotwory. *Diagn Lab* 2002; 38: 85-92.
- Koc M, Taysi S, Sezen O i wsp. Levels of some acute-phase proteins in the serum of patients with cancer during radiotherapy. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 1494-1497.

Otrzymano: 3 lipca 2008 r.

Przyjęto do druku: 4 sierpnia 2008 r.