

# ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА С-РЕАКТИВНИЯ ПРОТЕИН ПРИ БОЛНИ С ЧЕРНОДРОБНИ РЕЗЕКЦИИ ПО ПОВОД НА КОЛОРЕКТАЛНИ МЕТАСТАЗИ

Боряна Найденова<sup>1</sup>, Никола Колев<sup>2</sup>, Валентин Игнатов<sup>2</sup>, Антон Тонев<sup>2</sup>,  
Александър Златаров<sup>2</sup>, Красимир Иванов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по анестезиология, спешна, интензивна и морска медицина

<sup>2</sup>Катедра по обща и оперативна хирургия, Медицински университет - Варна

## PROGNOSTIC VALUE OF C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH LIVER RESECTIONS ON THE OCCASION OF COLORECTAL METASTASES

Boryana Naydenova<sup>1</sup>, Nikola Kolev<sup>2</sup>, Valentin Ignatov<sup>2</sup>, Anton Tonev<sup>2</sup>,  
Aleksandar Zlatarov<sup>2</sup>, Krasimir Ivanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Anaesthesiology, Emergency, Intensive and Marine Medicine

<sup>2</sup>Department of General and Operative Surgery, Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

Серумните концентрации на С-реактивния протеин са изследвани при 107 оперирани болни с чернодробни метастази от колоректален рак (КРР). Касае се за 54 мъже на средна възраст от  $65,02 \pm 10,44$  г. (между 31 и 81 г.) и за 53 жени на средна възраст от  $65,13 \pm 8,48$  г. (между 40 и 81 г.). Извършени са общо 120 чернодробни резекции - 50 би- и трисегментектомии, 45 - моносегментектомии, 20 хемихепатектомии и 5 клиновидни резекции. Анализирани са следоперативната преживяемост в месеци в зависимост от праговата концентрация на С-реактивния протеин от 10 mg/L. Преживяемостта е по-добра при болните с ниски предоперативни стойности на този показател. Установява се умерена корелационна зависимост ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ) между концентрациите на С-реактивния протеин  $\leq 10$  mg/L и броя на преживените месеци след операцията. Изследването на С-реактивния протеин подпомага прогнозирането на преживяемостта на оперирани болни с чернодробни метастази от КРР.

**Ключови думи:** С-реактивен протеин, чернодробни резекции, колоректални метастази, следоперативна преживяемост

### ABSTRACT

Serum C-reactive protein concentrations of 107 patients operated for colorectal cancer liver metastases were examined. It dealt with 54 males at a mean age of  $65,02 \pm 10,44$  years (range, 31 and 81 years) and 53 females at a mean age of  $65,13 \pm 8,48$  years (range, 40 and 81 years). A total of 120 liver resections such as 50 bi- and trisegmentectomies, 45 monosegmentectomies, 20 hemihepatectomies and 5 wedge resections were performed. The postoperative survival rate (in months) was analyzed depending on the threshold C-reactive protein concentration of 10 mg/L. The survival rate was better among the patients with lower preoperative values of this parameter. There was moderate correlation dependence between C-reactive protein concentrations  $\leq 10$  mg/L and the number of months survived following surgery. The examination of the C-reactive protein helps the prognostication of the survival of the patients operated for colorectal cancer liver metastases.

**Keywords:** C-reactive protein, liver resections, colorectal metastases, postoperative survival

## ВЪВЕДЕНИЕ

Черният дроб е органът с най-голямо участие в реакциите на организма спрямо стреса от хирургическа интервенция. Те се характеризират с производството на С-реактивния протеин, един от протеините на острата фаза, и със засягане на глюкозния и белтъчен метаболизъм (9).

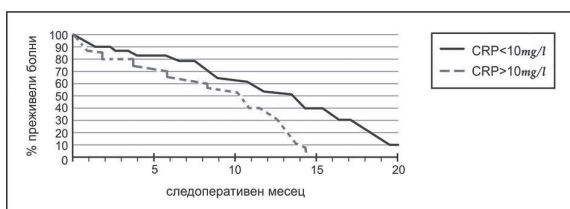
Нашата цел е да проследим влиянието на различните концентрации на С-реактивния протеин като маркер с прогностична стойност върху преживяемостта на болните, подложени на чернодробни резекции по повод на метастази от колоректален рак (КРР).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

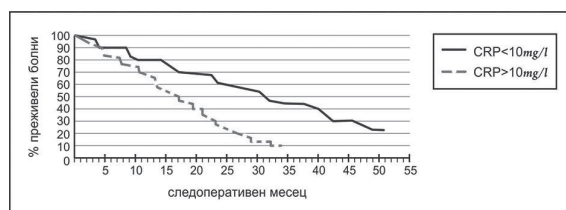
Серумните концентрации на С-реактивния протеин са изследвани при 107 оперирани болни с чернодробни метастази от КРР, хоспитализирани през 2003-2010 г. в Катедрата по хирургия при ВМА-МБАЛ-Варна и през 2011-2013 г. в Катедрата по обща и оперативна хирургия и в Катедрата по хирургия при УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД-Варна. Касае се за 54 мъже на средна възраст от  $65,02 \pm 10,44$  г. (между 31 и 81 г.) и за 53 жени на средна възраст от  $65,13 \pm 8,48$  г. (между 40 и 81 г.). Извършени са общо 120 чернодробни резекции - 50 би- и трисегментектомии, 45 - моносегментектомии, 20 хемихепатектомии и 5 клиновидни резекции. Анализирани са следоперативната преживяемост в месеци в зависимост от праговата концентрация на С-реактивния протеин от 10 mg/L.

## РЕЗУЛТАТИ

На Фиг. 1 и Фиг. 2 се вижда преживяемостта на болните след чернодробната резекция в зависимост от праговата концентрация на С-реактивния протеин от 10 mg/L. Тя е по-добра при болните с ниски предоперативни стойности на този показател. Установява се умерена корелационна зависимост ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ) между концентрациите на С-реактивния протеин  $\leq 10$  mg/L и броя на преживените месеци след операцията.



Фиг. 1. Ранна преживяемост на болните в зависимост от концентрацията на С-реактивния протеин



Фиг. 2. Преживяемост на болните в зависимост от концентрацията на С-реактивния протеин

## ОБСЪЖДАНЕ

Нашите резултати са подобни на съобщаваните напоследък в чуждата литература.

Ролята на С-реактивния протеин е проучена при 24 болни с чернодробни метастази от КРР (3). При 14 от тях е проведена частична хепатектомия. Максимални стойности на С-реактивния протеин се наблюдават един ден след операцията.

Анализирано е влиянието на С-реактивния протеин в порталното и системното кръвообращение върху прогнозата при 33 болни (24 с частични резекции и 9 с хемихепатектомии) по повод на колоректални метастази в черния дроб (4). Нивата на този протеин на острата фаза са статистически значимо по-ниски при болните от първата, отколкото при тези от втората група ( $p<0,02$ ). По-силният отговор на С-реактивния протеин е свързан с по-добра прогноза.

Връзката между следоперативната чернодробна недостатъчност и серумните нива на протеините на острата фаза е анализирана при 34 болни преди и след чернодробна резекция (1). Положителните протеини на острата фаза (орозомукоид, хаптоглобин и С-реактивен протеин) са изследвани преди операцията и на 3-ия, 12-ия и 45-ия следоперативен ден. Следоперативна чернодробна недостатъчност (серумен билирубин над  $50 \mu\text{mol/L}$  или протромбин под 50% се установява на 7-ия ден след операцията) при 8 болни. Тя корелира с по-ниските базални нива на положителните протеини на острата фаза ( $p<0,04$ ) и с по-ниските нива на тези протеини на 3-ия, 12-ия и 45-ия следоперативен ден ( $p<0,05$ ). Серумният протеин на острата фаза може да се използва като прогностичен белег и като ранен следоперативен диагностичен маркер на следоперативната чернодробна недостатъчност.

Концентрациите на С-реактивния протеин са проследени при 42 последователни болни на възраст под 60 и над 65 г. с големи чернодробни резекции през различни етапи на хепатектомията, както следва (6): при увода в анестезията (T0), в края на операцията (T1), както и 2 часа (T2), 24 часа (T3) и 48 часа (T4) след интервенцията. Концентрациите на С-реактивния протеин

нарастват при Т3, като максималните му нива ( $5,1 \pm 2,3$  mg/dL) са значимо по-ниски при по-старите болни, отколкото при относително по-младите болни ( $8,5 \pm 3,2$  mg/dL). Намаленото освобождаване на протеините на острата фаза е свързано с увредената чернодробна функция и с нарушената хепатоцелуларна цялост при болните, подложени на големи чернодробни резекции.

Прогностичната стойност на предоперативно повишения С-реактивен протеин е проучена при 170 болни с резекция на чернодробни метастази от КРР (8). Един ден преди операцията С-реактивният протеин е повишен (над 10 mg/L) при 54 болни (31,8% от случаите). Средната преживяемост на тези болни е 19 месеца (при доверителен интервал от 95% - между 7,5 и 31,2 месеца), докато при болните с нормални стойности на С-реактивния протеин тя е 42,8 месеца (при доверителен интервал от 95% - между 33,2 и 52,5 месеца) ( $p=0,004$ ). Преживяемостта без заболяване също е по-лоша при болните с повишен С-реактивен протеин - средно 11,8 месеца (при доверителен интервал от 95% - между 6,4 и 17,3 месеца), отколкото при другите болни - средно 15,1 месеца (при доверителен интервал от 95% - между 11,1 и 19,1 месеца) ( $p=0,043$ ).

Серумните концентрации на С-реактивния протеин са изследвани при 132 болни с метастатичен КРР в рамките на проспективното рандомизирано проучване Italian Trial in Advanced Colorectal Cancer (ITACa) (2). Високите нива на С-реактивния протеин с висока чувствителност ( $\geq 13,1$  mg/L) са свързани с по-лоша средна преживяемост без заболяване ( $p < 0,0001$ ) и с по-лоша обща преживяемост ( $p < 0,0001$ ) в сравнение с ниските му нива ( $< 13,1$  mg/L).

Максималните концентрации и общият отговор на С-реактивния протеин са проучени при 403 болни с чернодробни метастази от КРР през периода между м. януари 2004 г. и м. декември 2012 г. вкл. (7). Общата преживяемост на оперираните болни със силен отговор на С-реактивния протеин е равна на тази при болни с междинен и слаб отговор на С-реактивния протеин. Общият отговор на С-реактивния протеин също не оказва влияние върху преживяемостта на болните със или без назначена неoadjuвантна терапия.

Резултатите от систематичния обзор и метаанализ на 8 проспективни проучвания върху болни, подложени на разширени колоректални операции, показват, че нивата на С-реактивния протеин под 159 mg/L на третия следоперативен

ден са свързани с минимален риск от инфекциозни следоперативни усложнения (5).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашите резултати потвърждават необходимостта от изследването на С-реактивния протеин при прогнозирането на преживяемостта на оперираните болни с чернодробни метастази от КРР.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ananian P, Hardwigsen J, Bernard D, Le Treut YP. Serum acute-phase protein level as indicator for liver failure after liver resection. *Hepato-gastroenterology*. 2005;52(63):857-61.
2. Casadei Gardini A, Carloni S, Scarpi E, et al. Prognostic role of serum concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in patients with metastatic colorectal cancer: results from the ITACa trial. *Oncotarget*. 2016 Feb 3. doi: 10.18632/oncotarget.7166.
3. de Jong KP, von Geusau BA., Rottier CA, et al. Serum response of hepatocyte growth factor, insulin-like growth factor-I, interleukin-6, and acute phase proteins in patients with colorectal liver metastases treated with partial hepatectomy or cryosurgery. *J Hepatol.*, 2001;34(3):422-7.
4. de Jong KP, Hoedemakers RM, Fidler V, et al. Portal and systemic serum growth factor and acute-phase response after laparotomy or partial hepatectomy in patients with colorectal liver metastases: a prognostic role for C-reactive protein and hepatocyte growth factor. *Scand J Gastroenterol.*, 2004;39(11):1141-8.
5. Gans SL, Atema JJ, van Dieren S, Groot Koerkamp B, Boermeester MA. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(7):861-73.
6. Suttner SW, Surder C, Lang K, Piper SN, Kumle B, Boldt J. Does age affect liver function and the hepatic acute phase response after major abdominal surgery? *Intens Care Med.*, 2001;27(11):1762-9.
7. van der Stok EP, Grünhagen DJ, Rothbarth J, Verhoef C. The prognostic value of

- post-operative serum C-reactive protein level for survival after surgery for colorectal liver metastases. *Acta Chir Belg.* 2015;115(5):348-55.
8. Wong VKH, Malik HZ, Hamady ZZR, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2007;96(2):222-5.
  9. Yamashita Y, Shimada M, Hamatsu T, et al. Effects of preoperative steroid administration on surgical stress in hepatic resection: prospective randomized trial. *Arch Surg.* 2001;136(3):328-33.

**Адрес за кореспонденция:**  
д-р Боряна Найденова, д.м.  
Медицински университет  
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна  
Катедра по анестезиология, спешна, интензивна  
и морска медицина  
гр. Варна 9002  
ул. „Марин Дринов“ № 55  
тел.: 0888669694  
e-mail: [dr\\_b\\_naydenova@yahoo.com](mailto:dr_b_naydenova@yahoo.com)