



## C-reactive protein (CRP) rating in non-small cell lung cancer

*Rūta Kerytė – Lalienė*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian university of health sciences*

### ABSTRACT

**Research purpose:** assess and determine the relationship between CRP levels in the peripheral blood and tumor spread.

**Research goals:** to evaluate peripheral blood concentration of CRP in patients with lung cancer and compare them with histological tumor type. To evaluate peripheral blood concentration of CRP in patients with lung cancer and determine the correlation between tumor stage, size, differentiation and metastases in the lymph nodes.

**Research methods:** To retrospectively analyse ambulatory medical records of 60 patients were diagnosed with stage I – IV non-small cell lung cancer and received surgical treatment. Were collected data on patients with lung cancer, tumor size, stage, histological type, metastasis to lymph node, differentiation and compared with CRP levels in the peripheral blood. Statistical data analysis was carried out by programs *SPSS 17.0* and *Exel 2010*.

**Results:** patients diagnosed with lung cancer it was determined that the amount of CRP concentration in peripheral blood are related to bigger size of a tumor, higher stage and the spread to local lymph nodes.

**Conclusion:** In this study, patients with non-small cell lung cancer showed elevated chronic non-infectious inflammation associated with tumor spread and histological type.

**Key words:** lung cancer, C reactive protein.

## C reaktyvinio baltymo vertinimas sergant plaučių vėžiu

*Rūta Kerytė – Lalienė<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Lithuanian university of health sciences*

### SANTRAUKA

**Tema:** C reaktyvinio baltymo sąsajos su plaučių vėžio išplitimu.

**Tyrimo tikslas:** įvertinti ir nustatyti ryšį tarp CRB koncentracijos periferiniame kraujyje ir naviko išplitimo.

**Tyrimo uždaviniai:** įvertinti sergančiųjų plaučių vėžiu CRB koncentraciją periferiniame kraujyje ir palyginti tarp naviko histologinio tipo. Įvertinti sergančiųjų plaučių vėžiu CRB koncentraciją periferiniame kraujyje ir palyginti su naviko stadija, dydžiu, diferenciacija, metastazėmis sritiniuose limfmazgiuose.

**Tyrimų metodika:** buvo atlikta retrospektyvinė duomenų analizė, kurios metu buvo renkami 2011 – 2015 metų medicininės dokumentacijos duomenys apie sergančiųjų plaučių vėžiu naviko dydį, stadiją, histologinį tipą, metastazes į sritinius limfmazgius, diferenciaciją ir palyginta su CRB koncentracija kraujyje. Statistinė duomenų analizė atlikta *SPSS 17.0* programa ir *Excel 2010* programa.

**Rezultatai:** pacientams, sergantiesiems nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, nustatyta, jog CRB koncentracija periferiniame kraujyje susijusi su didesniu naviko dydžiu, didesne stadija bei išplitimu į sritinius limfmazgius ir naviko histologiniu tipu.

**Išvada:** šio tyrimo metu, sergantiesiems nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, nustatyta padidėjęs lėtinis neinfekcinis uždegimas, susijęs su naviko išplitimu ir histologiniu tipu.

**Raktiniai žodžiai:** plaučių vėžys, C reaktyvinis baltymas.

## Įvadas

Plaučių vėžys - tai onkologinė liga, kuri kasmet nulemia vis daugiau mirčių išsivysčiusiose šalyse [1, 2]. Daugelio tyrimų metu įrodyta, jog lėtinis uždegimas atlieka svarbų vaidmenį kancerogenezeje [3]. Jau XIX a. viduryje vokiečių patologas R. Virchow išskėlė hipotezę, kad lėtinis organizmo audinių uždegimas turi didelę įtaką onkologinių ligų išsivystymui [3, 4]. Uždegimas įtakoja navikų vystymąsi bei pacientų išgyvenamumą [5], todėl atliekama daugybė tyrimų ir nustatomos sąsajos tarp vėžio vystymosi ir uždegiminio proceso. Pavyzdžiui: skrandžio vėžį sąlygoja *H. pylori* infekcija, storosios žarnos vėžį – opinis kolitas ar Krono liga, kepenų navikus – B ir C hepatitai, o gimdos kaklelio vėžį – žmogaus papilomos virusas [6-8]. Plaučių vėžys taip pat yra susijęs su lėtiniu neinfekciniu uždegimu, kuris skatina naviko augimą bei plitimą [9]. Daugelis tyrimų įrodė, jog asmenys, sergantys astma ar idiopatine plaučių fibroze, turi polinkį ir didesnę riziką susirgti plaučių vėžiu [10, 11]. C reaktyvinis baltymas (CRB) atrastas JAV, 1930 metais ir yra plačiai naudojamas, kaip jautrus, bet nespecifinis sisteminio uždegimo markeris [12]. CRB yra prototipinis ūminės fazės baltymas, kurio lygis sparčiai didėja reaguojant į daugelio tipų uždegimus, todėl pastaruoju metu atliekama nemažai tyrimų nagrinėjančių sąsajas tarp įvairių lėtinių ligų ir CRB koncentracijos pokyčių, siekiant įvertinti CRB prognostinę reikšmę bei sisteminį uždegimą [13-14]. Padidėjęs CRB kiekis kraujyje nustatomas esant daugeliui plaučių sutrikimų, įskaitant LOPL (lėtinė obstrukcinė plaučių liga), plaučių uždegimą, plaučių tromboemboliją ir kt. [13], taip pat susijęs su padidėjusia rizika sergant daugelio lokalizacijų

onkologiniais susirgimais: plaučių, krūties, prostatos ir kolorektaliniu vėžiu, stemplės ir kepenų karcinomomis [15]. Sergant onkologinėmis ligomis dažnai nustatomos sąsajos tarp CRB padidėjimo ir svorio mažėjimo, anoreksijos, ligos išplitimo ar progresavimo [16].

## Tyrimo metodika

Tyrimo metu buvo naudojami medicininiai dokumentų duomenys, tų pacientų, kurie gydėsi Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose (LSMUL KK), Pulmonologijos ir alergologijos skyriuje ar buvo konsultuoti gydytojo pulmonologo LSMUL KK poliklinikoje.

## Darbo tikslas

Įvertinti ir nustatyti ryšį tarp CRB koncentracijos periferiniame kraujyje ir naviko išplitimo.

## Darbo uždaviniai

1. Įvertinti sergančiųjų plaučių vėžiu CRB koncentraciją periferiniame kraujyje ir palyginti tarp naviko histologinio tipo.
2. Įvertinti sergančiųjų plaučių vėžiu CRB koncentraciją periferiniame kraujyje ir palyginti su naviko stadija, dydžiu, diferenciacija, metastazėmis sritiniuose limfmazgiuose.

## Tiriamųjų atrankos kriterijai

Šiame tyrime dalyvavo 60 asmenų. Tyrime dalyvavusių asmenų įtraukimo kriterijai:

- Sergantieji I–IV stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems taikytas operacinis gydymas, netaikyta chemoterapija ir spindulinis gydymas.
- Asmenys nuo 18 metų;
- Ligonio funkcinė būklė pagal ECOG (angl. Eastern Cooperative Oncology Group) skalę 0 – 1 balas;
- Pacientai buvo informuoti apie mokslinio tyrimo tikslą ir eigą, o sutikimą dalyvauti jame patvirtinę raštu.  
Tiriamiesiems taikyti bendrieji neįtraukimo į tyrimą kriterijai:
- Autoimuninėmis ligomis ar aktyvia infekcija sergantys asmenys;
- Asmenys, kuriems 5 metų laikotarpyje buvo diagnozuotas kitos lokalizacijos vėžys;
- Pacientai, kuriems prieš operaciją buvo taikomas chemoterapija ar spindulinis gydymas.
- Kitos sunkios psichinės ar/ir vidaus organų ligos ir būklės;
- Alkoholio ar narkotikų priklausomybė;
- Nėštumas arba maitinimas krūtimi.

## Tyrimų duomenų rinkimas ir analizė

Buvo atlikta retrospektyvinė duomenų analizė, kurios metu buvo renkami 2011 – 2015 metų

medicininės dokumentacijos duomenys apie plaučių vėžiu sergančiųjų naviko dydį, stadiją, histologinį tipą, metastazes į sritinius limfmazgius, diferenciaciją ir palyginta su CRB koncentracija kraujyje.

## Laboratoriniai kraujo tyrimai

Kraujas tyrimams buvo imtas standartinėmis sąlygomis venos punkcijos būdu. Tyrimai atilikti per 2 val. nuo kraujo paėmimo. CRB koncentracijos ištyrimui kraujas buvo imtas į vakuuminius mėgintuvėlius be priedų (Vacutainer; BD, JAV) ir tirta automatinė klinikinės chemijos sistema UniCell Dx C800 Synchron Clinical System (Beckman Coulter, JAV). Matavimo ribos nuo 1 iki 200 mg/l. Laboratorijoje patvirtinta CRB normos riba – 7,5 mg/l. Plazma atskirta per 2 val. nuo kraujo paėmimo, centrifugavus kraują standartinėmis sąlygomis 1600×g 10 min.

## Matematinė statistinė duomenų analizė

Statistinė tyrimo duomenų analizė atlikta *SPSS 17.0* programa ir *Excel 2010* programa. Kiekybiniai duomenys, kurių skirstinys pasiskirstęs pagal Normalųjį dėsnį, pateikiami, kaip aritmetiniai vidurkiai ( $m$ ) su standartiniu nuokrypiu ( $sn$ ). Dviejų nepriklausomų imčių parametrinių kintamųjų vidutinėms reikšmėms palyginti naudotas Stjudento  $t$ -testas. Kai reikšmingumo lygmuo  $p < 0,05$ , požymių skirtumas tiriamųjų grupėse laikytas statistiškai reikšmingu. Rezultatai pateikiami lentelėse.

## Rezultatai

1 lentelė. CRB koncentracija periferiniame kraujyje atsižvelgiant į naviko histologinį tipą

Požymis	Adenokarcinoma		p
	(n=30), m±sn	Plokščiųjų ląstelių karcinoma(n=30), m±sn	
CRB (mg/l)	16,75±5,61	24,72±5,59	0,03

Duomenys pateikiami nurodant vidurkį ± standartinį nuokrypį.

Į tyrimą įtraukti pacientai sirgo adenokarcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinomomis. Pacientų, sergančių plokščiųjų ląstelių karcinoma, periferiniame kraujyje nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė CRB koncentracija nei sergančiųjų adenokarcinoma (1 lentelė).

2 lentelė. CRB koncentracija periferiniame kraujyje atsižvelgiant į naviko dydį

Požymis, mediana	Naviko dydis		p
	T1-T2 (n=42)	T3-T4 (n=18)	
CRB (mg/l)	13,02±3,09	38,73±10,08	0,001

Duomenys pateikiami nurodant medianą. Naudota: Stjudento t-testas.

Tyrimo metu nustatėme, kad periferiniame kraujyje statistiškai reikšmingai didesnė CRB koncentracija ( $p < 0,001$ ) esant didesniai naviko dydžiui (2 lentelė).

3 lentelė. CRB koncentracija periferiniame kraujyje atsižvelgiant į vėžio stadiją

Požymis	Vėžio stadijos		p
	I-II (n=33), m±sn	III-IV (n=27), m±sn	
CRB (mg/l)	12,17±3,11	31,21±7,54	0,02

Duomenys pateikiami nurodant vidurkį ± standartinį nuokrypį. Naudota: Stjudento t-testas.

Pacientų, kurių stadija buvo didesnė (III - IV), periferiniame kraujyje nustatėme statistiškai reikšmingai didesnę CRB koncentraciją ( $p = 0,02$ ) (3 lentelė).

4 lentelė. CRB koncentracija periferiniame kraujyje atsižvelgiant į naviko diferenciaciją

Požymis	Naviko diferenciacija		p
	G2 (n=36), m±sn	G3 (n=24), m±sn	
CRB (mg/l)	19,79±4,59	22,15±7,25	0,02

Duomenys pateikiami nurodant vidurkį ± standartinį nuokrypį. Naudota: Stjudento t-testas.

Pacientų, sergančių plaučių vėžiu, CRB koncentracija periferiniame kraujyje statistiškai reikšmingai didesnė ( $p=0,050$ ) esant naviko diferenciacijai G3 (4 lentelė).

5 lentelė. CRB koncentracija periferiniame kraujyje atsižvelgiant į metastazes limfmazgiuose

Požymis	Metastazės limfmazgiuose		p
	N0 (n=23), m±sn	N1 - N3 (n=37), m±sn	
CRB (mg/l)	10,28 ±2,3	29,35±10,06	<b>0,001</b>

Duomenys pateikiami nurodant vidurkį ± standartinį nuokrypį. Naudota: Stjudento t-testas.

Atlikus tyrimą nustatėme, kad CRB koncentracija periferiniame kraujyje statistiškai reikšmingai didesnė esant metastazėms sritiniuose limfmazgiuose (5 lentelė).

### Išvados

1. Palyginus sergančiųjų navikinį audinį pagal histologinį tipą nustatyta, kad esant plokščiųjų ląstelių karcinomai periferiniame kraujyje būna didesnė CRB koncentracija periferiniame kraujyje.
2. Atlikus tyrimą nustatėme, kad kuo didesnis navikas, didesnė stadija ir išplitimas į sritinius limfmazgius, tuo didesnė C reaktyviojo baltymo koncentracija periferiniame kraujyje.

### Rezultatų aptarimas

CRB koncentracijos kraujyje lygio nustatymas yra santykinai nebrangus ir lengvai prieinamas tyrimo metodas kasdieninėje klinikinėje praktikoje bei naudojamas įvairiuose tyrimuose, diagnozuojant ligas ar siekiant įvertinti prognozę bei atsaką į gydymą [18]. Tyrimais yra pagrįsta, jog pacientams, sergantiems NSLPV (nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys), kuriems prieš gydymą buvo nustatyta didesnė CRB koncentracija kraujyje, atsakas į chemoterapiją ar operacinį gydymą buvo blogesnis, lyginant su pacientais, kuriems buvo

nustatyta žema CRB koncentracija ir tai yra neigiamas prognozės ženklas [19]. Yong-Guo ir kt. atlikę metaanalizės tyrimą nustatė, kad padidėjusi CRB koncentracija kraujyje susijusi su vėžio (ypač plaučių) rizika, tačiau neaišku ar CRB padidėjimas lemiamas kancerogenezės ar yra vertinamas kaip paties naviko biologinis žymuo [20]. Kitų autorių duomenimis yra įrodyta, kad sergant onkologine liga CRB gamyba kepenyse yra sukeliama citokinų - dažniausiai, IL-6 naviko nekrozės faktoriaus (TNF) ir interleukino 1 (IL-1). Taigi tyrimais įrodyta, jog IL-6 ir TNF gali pasigaminti patys NSLPV navikai [17]. Kaip ir Hassan Aref su bendraautoriais šiame tyrime įrodėme, kad CRB koncentracijos padidėjimas yra glaudžiai susijęs su naviko dydžiu bei išplitimu [21]. Šio tyrimo silpnosios vietos yra nedidelis pacientų skaičius ir tiriami asmenys, kuriems jau yra diagnozuotas plaučių vėžys, o tai neatspindi tikrosios klinikinės praktikos, tačiau gali būti naudinga kaip priemonė numatyti chemoterapijos ar operacinio gydymo galimybes. Apibendrinant, CRB yra uždegiminis rodiklis, kuris

sergantiesiems NSLPV yra padidėjęs, esant didesnei stadijai, diferenciacijai, didesniam naviko dydžiui, metastazėms į sritinius limfmazgius.

#### Literatūros sąrašas

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403.
2. American Cancer Society. *Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition*. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
3. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-7.
4. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2002;357:539– 545.
5. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, Christensen IJ, Larsen S, Gehl J, von der Maase H. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer*. 2005 Aug 8;93(3):273-8
6. Choi PM, Zelig MP: Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: Implications for carcinogenesis and prevention. *Gut*. 1994 Jul;35(7):950-4.
7. Correa P: *Helicobacter pylori* as a pathogen and carcinogen. *J Physiol Pharmacol*. 1997 Sep;48 Suppl 4:19-24.
8. Hayashi PH, Zeldis JB: Molecular biology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Compr Ther* 19:188-196, 1993.
9. Dennis PA, Van Waes C, Gutkind JS, Kellar KJ, Vinson C, Mukhin AG, Spitz MR, BaileyWilson JE, Yeh GC, Anderson LM et al: The biology of tobacco and nicotine: bench to bedside. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Apr;14(4):764-7.
10. Le Jeune I, Gribbin J, West J, Smith C, Cullinan P, Hubbard R.: The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med*. 2007 Dec;101(12):2534-40.
11. Santillan AA, Camargo CA, Jr., Colditz GA: A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States). *Cancer causes & control : CCC* 2003, 14(4):327-334.
12. M. B. Pepys , G. M. Hirschfield C - reactive protein: a critical update *J. Clin. Invest.*, 111 (2003), pp. 1805-1812.
13. R.P. Smith, B.J. Lipworth C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia *Chest*, 107 (1995), pp. 1028-1031.
14. Hans C. Ablaig, Arend E. Meinders C-reactive protein: history and revival *Eur. J. Intern. Med.*, 13 (7) (2002), pp. 412-422.
15. Association between c-reactive protein and risk of cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies, *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 14 (1) (2013), pp. 243-248.
16. F.A. Mahmoud, N.I. Rivera The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer, *Curr. Oncol. Rep.*, 4 (2002), pp. 250-255
17. Hara M, Matsuzaki Y, Shimuzu T, Tomita M, Ayabe T, Enomoto Y, Onitsuka T. Preoperative serum C-reactive protein level in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2007;27:3001–4. 47
18. C.S. Wang, C.F. Sun C-reactive protein and malignancy: clinico-pathological association and therapeutic implication. *Chang Gung Med. J.*, 32 (5) (2009), pp. 471-482
19. M. Hara, Y. Matsuzaki, T. Shimuzu, M. Tomita, T. Ayabe, Y. Enomoto, *et al.* Preoperative serum C-reactive protein level in non-small cell lung cancer, *Anticancer Res.*, 27 (2007), pp. 3001-3004
20. Y.Z. Guo, L. Pan, C.J. Du, D.Q. Ren, X.M. Xie Association between C-reactive protein and risk of cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 14 (1) (2013), pp. 243-248
21. HassanAref, SherifRefaat. CRP evaluation in non-small cell lung cancer. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* Volume 63, Issue 3, July, 2014, Pages 717-722.