

Czy przedoperacyjne stężenie białek ostrej fazy we krwi u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca może korelować z przebiegiem klinicznym choroby?

Are preoperative acute phase proteins serum levels associated with clinical outcome in non-small cell lung cancer patients?

Mariusz Kasprzyk¹, Wojciech Dyszkiewicz¹, Magdalena Roszak², Piotr Gabryel¹, Bartłomiej Gałęcki¹

¹Klinika Torakochirurgii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2010; 7 (4): 415–420

Streszczenie

Wstęp: Każdy nowotwór złośliwy wywołuje reakcję ostrej fazy, której skutkiem jest mniej lub bardziej nasiloną produkcją szeregu białek. Rola zmian ilościowych białek ostrej fazy (BOF) w przebiegu procesu nowotworowego nie jest do końca poznana. Mogą one wynikać z rozwoju stanu immunosupresji związanej z produkcją przez guz immunosupresyjnych cytokin i – co się z tym wiąże – mieć znaczenie rokownicze.

Cel: Celem pracy była ocena zmian ilościowych wybranych BOF w surowicy chorych kwalifikowanych do radykalnej resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Zbadano korelacje między przedoperacyjnym stężeniem BOF a: wiekiem, płcią, typem histologicznym raka, cechą T, cechą N, stopniem zaawansowania klinicznego oraz stopniem zróżnicowania komórek raka.

Materiał i metoda: Analizie poddano grupę 192 chorych leczonych chirurgicznie z powodu NDRP w latach 2008–2009. W badanej grupie było 144 mężczyzn i 48 kobiet. Wiek pacjentów wahał się od 38 do 79 lat (śr. 62,9 roku). W badaniu histopatologicznym u 88 chorych rozpoznano raka płaskonabłonkowego, u 71 raka gruczołowego, a u pozostałych 33 inne typy histologiczne. U 36 pacjentów stadium zaawansowania klinicznego oceniono na IA, u 52 – IB, u 32 – IIA, u 30 – IIB, u 39 – IIIA, a u 3 – IIIB. Badany materiał stanowiła pobrana przed planowaną operacją surowica chorych, w której metodą immunoelektroforezy rakiemkowej wg Laurella zbadano stężenie następujących BOF: białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein* – CRP), alfa-1 kwasna glikoproteina (AGP), alfa-1 antytrypsyna (AT) i haptoglobina (Hp). Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o program Statistica 8.0.

Wyniki: Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stężeniach BOF w zależności od wieku chorych, natomiast stężenia wszystkich białek były znamienne większe u mężczyzn. Stężenia dwóch białek: CRP i AT korelowały ze stopniem zróżnicowania

Abstract

Background: Each malignant neoplasm can lead towards the initiation of the acute phase reaction. A special form of the acute phase reaction is the coordinated synthesis of several proteins. Quantitative acute phase protein (APP) changes observed during the neoplastic process remain unclear. They can result from the development of immunosuppression connected with the production of immunosuppressive cytokines by the tumor. The research on the role of cytokines and acute phase proteins as prognostic factors, following surgical management of malignant tumors is scarce, and the results are ambiguous.

Aim: The aim of the study was to assess the quantitative changes of the 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: age, gender, the histological type of cancer, T stage, N stage and grading.

Material and methods: We analysed a group of 192 patients surgically treated for NSCLC from 2008 to 2009. The study group consisted of 144 male and 48 female patients, aged between 38 and 79 years (average: 62.9 yrs). The most frequent histological types of cancer were: the squamous cell lung cancer (88 patients) and the adenocarcinoma (71 patients). The majority of them were in stage I B (52 patients) and III A (39 patients). We analysed serum levels of: C-reactive protein (CRP), alfa 1 acid glycoprotein (AGP), alfa 1 antitrypsin (AT), and haptoglobin (Hp) using the method of rocket immunoelectroforesis by Laurell. Statistical analysis was based on the Statistica 8.0 software.

Results: We didn't find any significant differences between APP levels and age, but all APP levels were significantly higher in male patients. The CRP and AT levels correlated with grading and were higher in G2 and G3 tumors. The serum levels of CRP and Hp were significantly higher in patients with squamous

Adres do korespondencji: dr n. med. Mariusz Kasprzyk, Klinika Torakochirurgii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, ul. Szamarzewskiego 62, 60-569 Poznań, tel. +48 608 487 497, +48 61 665 43 49, faks +48 61 665 43 53, e-mail: kasprzykmariusz@hotmail.com

wania komórek raka, najmniejsze obserwowano w stopniu G1, największe – w G3. Stwierdzono istotnie większe stężenie CRP i Hp u chorych na raka płaskonabłonkowego w porównaniu z innymi typami histologicznymi. Stężenia wszystkich BOF korelowały z cechą T, najwyższe wartości obserwowano w guzach T3 i T4. Chorzy z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych (N1 i/lub N2) charakteryzowali się znamienne większymi stężeniami CRP i Hp. Istotną statystycznie zależność zaobserwowano między stężeniami wszystkich badanych BOF a stopniem zaawansowania klinicznego raka, większym stężeniom białek odpowiadały wyższe stadia zaawansowania choroby.

Wnioski: U chorych na NDRP stężenie niektórych BOF w surowicy może korelować z agresywniejszym przebiegiem klinicznym. Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym i przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych wykazują znamienne większe stężenia CRP i Hp we krwi, a chorzy z mało zróżnicowanym rakiem istotnie większe stężenia CRP i AT. Stężenia wszystkich badanych białek korelowały ze stadiem zaawansowania klinicznego choroby. Wydaje się, iż białka te można by wykorzystać jako markery w ocenie ryzyka nawrotu choroby nowotworowej po leczeniu chirurgicznym.

Słowa kluczowe: białka ostrej fazy, rak płuca, leczenie operacyjne, markery nowotworowe.

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 tej reakcji jest skoordynowana synteza szeregu białek, nazywanych białkami ostrej fazy (BOF). Są one produkowane głównie w wątrobie (95% całkowitej produkcji), ale są również wytwarzane przez monocyty, leukocyty, limfocyty, makrofagi pęcherzyków płucnych i komórki ściany naczyń krwionośnych [1–3]. Podstawą zaliczenia danego białka do BOF jest zmiana jego surowiczego stężenia podczas reakcji ostrej fazy co najmniej o 25%. Białka ostrej fazy dzielą się na białka dodatnie, których stężenie zwiększa się w czasie reakcji ostrej fazy, oraz białka ujemne, których stężenie zmniejsza się. Do białek dodatnich należą: białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein* – CRP), alfa-1 kwaśna glikoproteina (AGP), alfa-1 antytrypsyna (AT), haptoglobina (Hp), alfa-1 antychymotrypsyna, alfa-2 makroglobulina, ceruloplazmina. Białkami ujemnymi są transferyna i albumina [4]. Za uruchomienie syntezy BOF w trakcie reakcji na bodziec uszkadzający odpowiadają cytokiny, z których największe znaczenie mają: interleukina 6 (IL-6), interleukina 1 (IL-1) oraz czynnik martwicy guza (ang. *tumor necrosis alpha* – TNF- 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

cell lung cancer compared to other histological types. The levels all of four APP 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 CRP and Hp. We observed a positive correlation between serum levels all of APP and TNM stage.

Conclusions: The serum concentration of selected APP may correlate with more aggressive clinical behaviour of lung cancer. The patients with N1 or N2 stage of the squamous cell lung cancer have significantly higher serum level of CRP and Hp. The preoperative concentration all of APP correlates with TNM stage. 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.

związanej z produkcją przez guz immunosupresyjnych cytokin [7, 8].

Rak płuca należy do najczęstszych nowotworów złośliwych, stanowi również najczęstszą przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych. Od wielu lat poszukuje się czynników korelujących z agresywniejszym 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].

Cel pracy

Celem pracy była ocena zmian ilościowych wybranych BOF w surowicy chorych kwalifikowanych do radykalnej resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Zbadano zależności między przedoperacyjnym stężeniem BOF a: wiekiem, płcią, typem histologicznym raka płuca, cechą T, cechą N, stopniem zaawansowania klinicznego i stopniem zróżnicowania komórek raka.

Materiał i metoda

Analizie poddano grupę 192 chorych operowanych z powodu NDRP w latach 2008–2009 w Klinice Torakochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W badanej grupie było 144 mężczyzn i 48 kobiet. Wiek pacjentów wahał się od 38 do 79 lat (śr. 62,9 roku). U 88 chorych w badaniu histopatologicznym stwierdzono raka płaskonabłonkowego, u 71 – raka gruczolowego, u 17 – raka wielkomórkowego, u 5 – raka oskrzelikowo-pęcherzykowego, u 3 – mieszanego raka płaskonabłonkowo-gruczolowego, u 3 – typowego rakowiaka, a u 5 – inne typy histologiczne. Żaden z chorych nie został poddany przedoperacyjnej chemio- bądź radiote-

rapii. Najczęstszym zabiegiem operacyjnym była lobektomia (139 chorych), u 5 chorych wykonano mankiętową resekcję płata płuca (mankięt oskrzelowy), u 31 pneumonektomię, u 4 pacjentów wykonano mankiętową pneumonektomię, u 11 bilobektomię, u 1 resekcję klinową i u 1 segmentektomię. U 2 pacjentów wykonano dodatkowo częściową resekcję lewego przedsionka serca, u 2 – mankiętowe wycięcie tętnicy płucnej, u 1 – resekcję ściany żyły głównej górnej, u 5 – resekcję ściany klatki piersiowej, a u 1 – resekcję klinową drugiego płata płuca. Stadium zaawansowania klinicznego raka określono wg 7. wydania znowelizowanej klasyfikacji TNM z 2009 r. opracowanej przez Międzynarodowe Towarzystwo do Badań nad Rakiem Płuca (ang. *International Association for the Study of Lung Cancer* – IASLC). Przeważali chorzy w stopniu zaawansowania IB (52 pacjentów), IIIA (39 chorych) i IA (36 chorych) (tab. I). Żaden chory nie zmarł w okresie okołoperacyjnym. W badanej grupie nie było pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, przewlekłymi chorobami zapalnymi ani otrzymujących przewlekle glikokortykosteroidy. Wszyscy chorzy wyrazili świadomą zgodę na udział w doświadczalnym badaniu klinicznym.

Badany materiał stanowiła surowica chorych, w której zbadano stężenie wybranych BOF. Próbkę krwi (10 ml) pobierano od każdego pacjenta w dniu poprzedzającym zabieg operacyjny. Metodą immunoelektroforezy rakietkowej wg Laurella zbadano stężenie w próbkach surowicy następujących BOF: CRP, AT, AGP i Hp.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testów dwustronnych na poziomie istotności $p = 0,05$ w programie statystycznym Statistica 8.0. Normalność rozkładu zmiennych mierzalnych weryfikowano testem Shapiro-Wilka. Do określenia zależności między poszczególnymi zmiennymi zastosowano współczynnik korelacji rang Spearmana. Istotność różnic dla dwóch prób niepowiązanych sprawdzano testem U-Manna-Whitneya, a dla więcej niż dwóch prób testem Kruskala-Wallis. Uzyskując istotne statystycznie różnice przy porównaniu więcej niż dwóch prób niezależnych, stosowano test wielokrotnych porównań Dunna.

Wyniki

Nie zaobserwowano zależności między stężeniem BOF a wiekiem chorych, natomiast poziom wszystkich białek był istotnie większy u mężczyzn. Zbadano korelację między stężeniem BOF w surowicy a typem histologicznym raka, stopniem zaawansowania klinicznego oraz stopniem zróżnicowania komórek raka. Stwierdzono znamienne większe stężenie we krwi CRP i Hp u chorych na raka płaskonabłonkowego w porównaniu z innymi typami histologicznymi (CRP – $p = 0,029$; Hp – $p = 0,017$; ryc. 1.). Istotnie większe były stężenia CRP i AT u chorych z nisko zróżnicowanymi rakami – najmniejsze stężenia w guzach G1, największe w guzach G3 (CRP – $p = 0,005$; AT $p = 0,048$; ryc. 2.). Oceniając zależność między stężeniami poszczególnych BOF a stopniem zaawansowania klinicznego raka, wzięto pod uwagę cechę T i cechę N. Zaobserwowano znamienne dodatnią korelację między stężeniem wszystkich badanych białek a cechę T – im większa cecha T, tym większe było

Tab. I. Dane kliniczne chorych

wiek (lata)	38–79 (śr. 62,9)
płeć (M/K)	144/48
typ histologiczny	
rak płaskonabłonkowy	88
rak gruczołowy	71
rak wielkokomórkowy	17
rak oskrzelikowo-pęcherzykowy	5
rak mieszany gruczołowo-płaskonabłonkowy	3
rakowiak typowy	3
inne	5
stadium zaawansowania klinicznego	
IA	36
IB	52
IIA	32
IIB	30
IIIA	39
IIIB	3
stopień zróżnicowania raka	
G1	18
G2	97
G3	40
rodzaj operacji	
lobektomia	139
mankiętowa lobektomia	5
pneumonektomia	31
mankiętowa pneumonektomia	4
bilobektomia	11
segmentektomia	1
resekcja klinowa	1

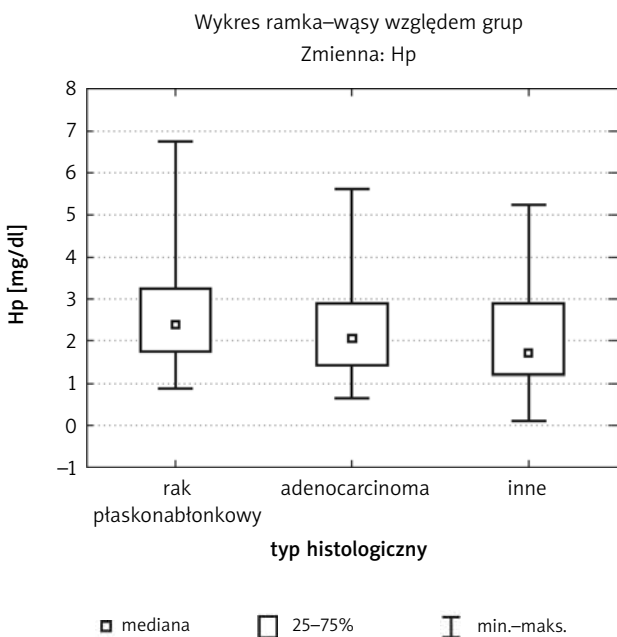
przedoperacyjne stężenie wszystkich BOF (CRP – $p = 0,0002$; AT $p = 0,001$; AGP $p = 0,0002$; Hp $p = 0,001$; tab. II). W zależności od obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych podzielono pacjentów na dwie grupy: chorych z cechą N0 (136 pacjentów) oraz pacjentów z przerzutami w węzłach N1 i/lub N2 (56 chorych). Chorzy z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych (N1 i/lub N2) charakteryzowali się istotnie większymi stężeniami białek: CRP ($p = 0,025$) i Hp ($p = 0,017$) (ryc. 3.). Podobnie jak w przypadku cechy T, stężenia wszystkich badanych BOF korelowały ze stadium zaawansowania klinicznego raka. Im większe było przedoperacyjne stężenie białek, tym wyższe obserwowano stadium zaawansowania raka (CRP – $p = 0,00007$; AT – $p = 0,003$; AGP – $p = 0,002$; Hp – $p = 0,0004$; tab. III). Tak więc analizowane BOF okazały się białkami wyraźnie korelującymi z miejscowym zaawansowaniem guza (cecha T, stadium zaawansowania klinicznego raka) oraz potencjałem złośliwości nowotworu (stopień zróżnicowania komórek raka i przerzutowanie do regionalnych węzłów chłonnych).

Tab. II. Stężenia BOF a cecha T

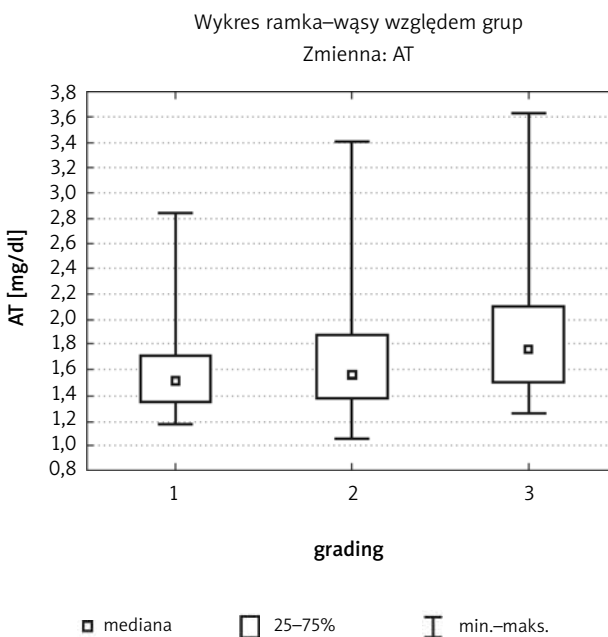
	N – ważnych	R – spearman	t (N – 2)	p
CRP i cecha T	192	0,298335	4,308464	0,000026
AT i cecha T	192	0,223297	3,157664	0,001850
AGP i cecha T	192	0,261873	3,740187	0,000243
Hp i cecha T	192	0,225429	3,189416	0,001668

Tab. III. Stężenia BOF a stadium zaawansowania raka

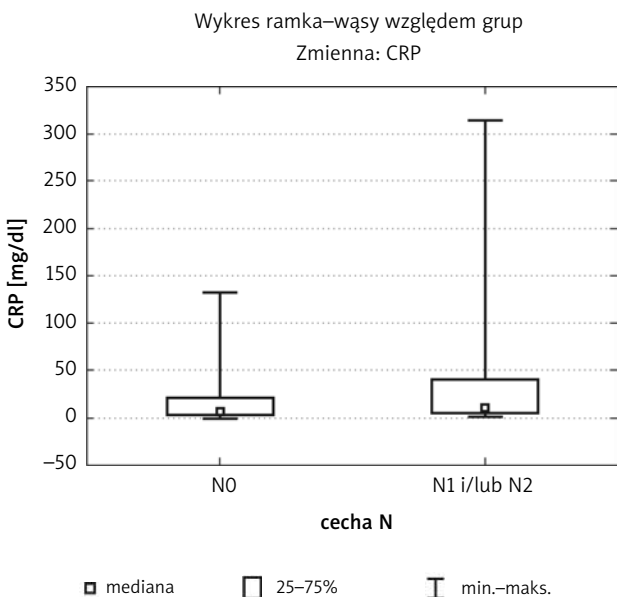
	N – ważnych	R – spearman	t (N – 2)	p
CRP i TNM	192	0,282752	4,063275	0,000071
AT i TNM	192	0,209752	2,957016	0,003500
AGP i TNM	192	0,218996	3,093743	0,002275
Hp i TNM	192	0,250425	3,565475	0,000460



Ryc. 1. Zależność między stężeniem Hp a typem histologicznym



Ryc. 2. Zależność między stężeniem AT a stopniem zróżnicowania komórek raka



Ryc. 3. Zależność między stężeniem CRP a obecnością przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych

Omówienie

Znaczenie wydzielania cytokin i BOF w trakcie procesu kancerogenezy jest niejasne. Już dawno zaobserwowano współistnienie przewlekłych procesów zapalnych z chorobą nowotworową. Nie wiadomo jednak, czy przewlekłe zapalenie może indukować proces nowotworowy, czy zapalenie jest rezultatem progresji guza, czy oba te czynniki nakładają się na siebie. W kilku badaniach dotyczących ryzyka rozwoju raka zaobserwowano większą zapadalność na choroby nowotworowe u osób z większym stężeniem niektórych BOF we krwi [13–16]. Allin przeanalizował losy 10 408 osób, u których zbadano stężenie CRP we krwi. W 16-letnim okresie obserwacji u 1624 z nich doszło do rozwoju raka. Stężenie CRP > 3 mg/dl wiązało się ze znamienne wyższym ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej, a w szczególności raka płuca i raka jelita grubego [13]. Wielu autorów potwierdziło w swych publikacjach większe stężenia cytokin i BOF w surowicy chorych na raka płuca w porównaniu ze stężeniem u ludzi zdrowych [10, 17–21]. Siemens zaobserwował większe stężenia CRP u osób, u których doszło do rozwoju raka płuca i sugeruje, iż CRP może być biomarkerem

przewlekłego zapalenia poprzedzającego rozwój raka płuca [19]. Chaturvedi udowodnił większe ryzyko zachorowania na raka płuca wśród osób ze zwiększonym stężeniem CRP we krwi zarówno u aktualnie palących, jak i byłych palaczy tytoniu, co sugeruje duże znaczenie przewlekłego zapalenia w etiologii raka płuca [14]. 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 większe stężenie we krwi, które skutkuje większym stężeniem 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 urazu operacyjnego może prowadzić do spadku odporności, co zwiększa ryzyko powstania przerzutów odległych [22–24]. Dlatego duże stężenia cytokin i uwalnianych przez nie BOF 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, 25–27]. Uszkodzenie tkanek związane z urazem operacyjnym zaburza równowagę między stężeniem cytokin pro- i antyzapalnych, co może prowadzić do upośledzonej przeciwnowotworowej reakcji obronnej organizmu. Monitorowanie ich stężeń w okresie pooperacyjnym lub po chemioterapii mogłoby służyć wczesnej identyfikacji wznowy procesu nowotworowego. Duże stężenie IL-6 i CRP u chorych na NDRP koreluje z gorszym stanem sprawności wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO), złym stanem odżywienia, odgrywa dużą rolę w patofizjologii wyniszczenia nowotworowego i może być niezależnym czynnikiem wpływającym na przeżycie [18, 20, 28]. Hara zaobserwował w grupie 203 chorych leczonych operacyjnie z powodu NDRP istotnie krótszy czas przeżycia, gdy przedoperacyjne stężenie CRP było > 0,5 mg/dl [29]. De Vita wskazuje na wyraźną korelację między stężeniem IL-10 a odpowiedzią na chemioterapię – pacjenci, u których nie stwierdzono remisji po chemioterapii, mieli zdecydowanie większe stężenia IL-10 zarówno przed leczeniem, jak i po nim, w porównaniu z chorymi, u których osiągnięto przynajmniej częściową remisję. Ponadto stężenie IL-10 było niezależnym czynnikiem wpływającym na przeżycie [10]. Z kolei wyraźne zmniejszenie stężenia IL-6 po chemioterapii i jej wpływ na rokowanie u chorych na NDRP stwierdził Tas [21]. Również inni autorzy zaobserwowali istotny wpływ stężenia niektórych BOF i cytokin we krwi na przeżycie odległe. Yildirim analizował stężenie wybranych BOF (AGP, ceruloplazmina, transferyna, ferrytyna, albumina) u chorych na pierwotnego raka płuca. Stwierdził większe stężenie ceruloplazminy i ferrytyny, a mniejsze transferyny

i albuminy u pacjentów z rakiem płuca, a większe stężenie AGP i ferrytyny korelowało z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, gorszym stanem sprawności i gorszym rokowaniem [12]. Podobnie stężenie AGP we krwi okazało się niezależnym czynnikiem wpływającym na przeżycie w grupie 180 chorych leczonych docetakselem z powodu NDRP [9]. Liu i Khan podają, że stężenie innego białka – amyloidu A, może być markerem służącym do monitorowania progresji raka płuca. Jego stężenie jest większe u chorych z wyższym stopniem zaawansowania klinicznego raka, a zmniejsza się po resekcji raka płuca lub po chemioterapii [17, 30].

W badanej grupie chorych stwierdzono wyraźną korelację między stężeniem wszystkich BOF a lokoregionalnym zaawansowaniem procesu nowotworowego. U chorych z niskim stopniem zróżnicowania raka, charakteryzującym się wysokim potencjałem złośliwości oraz chorych z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych zauważono zamiennie większe stężenia CRP, AT oraz Hp we krwi. Szczególnie ciekawą obserwacją było duże stężenie CRP w nisko zróżnicowanych (G3) i miejscowo zaawansowanych rakach (T3/4 i N1/2). Podobne wnioski przedstawił w swej publikacji Craig, stwierdzając duże stężenia CRP u chorych z wyższym stopniem zaawansowania raka płuca – niezależnie od tego, czy resekcja była wykonywana metodą wideotorakoskopii czy klasycznej torakotomii [23]. Także Lee i Hara potwierdzili zależność między przedoperacyjnym stężeniem CRP a cechą T; Lee zaobserwował również korelację między stężeniem CRP a obecnością martwicy w obrębie guza i zatorami nowotworowymi w naczyniach chłonnych. Podobnie jak w naszych badaniach, zauważyli oni większe stężenia CRP u chorych z rakiem płaskonabłonkowym w porównaniu z innymi typami histologicznymi [29, 31]. Z kolei El-Akawi potwierdził dodatnią korelację między stężeniem AT i neopteryny a stopniem zaawansowania klinicznego NDRP [15].

W publikowanych analizach przeżyć odległych obok typu histologicznego, przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i stopnia zróżnicowania raka również stężenie niektórych BOF okazało się czynnikiem istotnie związanym z czasem przeżycia chorych na raka płuca [12, 29, 32]. Wydaje się, iż badanie stężeń tych białek w surowicy u chorych na NDRP kwalifikowanych do leczenia operacyjnego mogłoby mieć znaczenie prognostyczne, ułatwiłoby selekcjonowanie grupy chorych z większym ryzykiem wznowy procesu nowotworowego.

Wnioski

U chorych na NDRP stężenie niektórych BOF w surowicy krwi może korelować z agresywniejszym przebiegiem klinicznym. Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym i przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych wykazują zamiennie większe stężenia CRP i Hp we krwi, a chorzy z nisko zróżnicowanym rakiem istotnie większe stężenia CRP i AT. Przedoperacyjne stężenia wszystkich badanych białek korelowały ze stopniem zaawansowania klinicznego raka. Konieczne są dalsze badania dotyczące przydatności BOF

jako czynników rokowniczych w ocenie ryzyka nawrotu choroby nowotworowej po leczeniu operacyjnym.

Praca prezentowana na V Kongresie Polskiego Towarzystwa Kardiotorakochirurgów w Poznaniu, 20–22.05.2010.

Piśmiennictwo

1. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80.
2. D'Armiesto J, Dalal SS, Chada K. Tissue, temporal and inducible expression pattern of haptoglobin in mice. *Gene* 1997; 195: 19-27.
3. Kushner I, Mackiewicz A. Acute phase proteins as disease markers. *Dis Markers* 1987; 5: 1-11.
4. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 39-48.
5. Grenier A, Dehoux M, Boutten A, Arce-Vicioso M, Durand G. Oncostatin M production and regulation by human polymorphonuclear neutrophils. *Blood* 1999; 93: 1413-1421.
6. Streetz KL, Wustefeld T, Klein C, Manns MP, Trautwein C. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. *Cell Mol Biol* 2001; 47: 661-673.
7. Atwell DM, Grichnik KP, Newman MF, Reves JG, McBride WT. Balance of proinflammatory and antiinflammatory cytokines at thoracic cancer operation. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1145-1150.
8. Smith DR, Kunkel SL, Burdick MD. Production of IL-10 by human bronchogenic carcinoma. *Am J Path* 1994; 145: 18-25.
9. Bruno R, Olivares R, Berille J, Chaikin P, Vivier N. 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.
10. De Vita F, Orditura M, Galizia G, Romano C, Roscigno A. Serum Interleukin-10 levels as a prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients. *Chest* 2000; 117: 365-373.
11. Kamińska J, Kowalska M, Kotowicz B, Fuksiewicz M, Glogowski M, Chechlińska M, Steffen J. 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.
12. Yildirim A, Meral M, Kaynar H, Polat H, Ucar E. 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.
13. Allin KH, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Baseline C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2217-2224.
14. Chaturvedi AK, Caporaso NE, Katki HA, Wong HL, Chatterjee N, Pine SR, Chanock SJ, Goedert JJ, Engels EA. C-reactive protein and risk of lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2719-2726.
15. El-Akawi ZJ, Abu-Awad AM, Sharara AM, Khader Y. The importance of alpha-1 antitrypsin (alpha1-AT) and neopterin serum levels in the evaluation of non-small cell lung and prostate cancer patients. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31: 113-116.
16. Cremona M, Calabro E, Randi G, De Bortoli M, Mondellini P, Verri C, Sozzi G, Pierotti MA, La Vecchia C, Pastorino U, Bongarzone I. Elevated levels of the acute-phase serum amyloid are associated with heightened lung cancer risk. *Cancer* 2010; 116: 1326-1335.
17. Khan N, Cromer CJ, Campa M, Patz EF. 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.
18. McKeown DJ, Brown DJ, Kelly A, Wallace AM, McMillan DC. 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.
19. Siemes C, Visser LE, Coebergh JW, Splinter TA, Witteman J. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene and cancer risk: the Rotterdam Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5216-5222.
20. Songur N, Kuru B, Kalkan F, Ozdilekcan C, Cakmak H, Hizek N. Serum interleukin-6 levels correlate with malnutrition and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Tumori* 2004; 90: 196-200.
21. Tas F, Duranyildiz D, Argon A, Oguz H, Camlica H. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in advanced-stage non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2005; 22: 353-358.
22. Christou NV, Meakins JL. Phagocytic and bactericidal functions of polymorphonuclear neutrophils from anergic surgical patients. *Can J Surg* 1982; 25: 444-448.
23. Craig SR, Leaver HA, Yap PL, Pugh GC, Walker WS. Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2001; 20: 455-463.
24. Pollock RE, Lotzova E, Stanford SD. Surgical stress impairs natural killer cell programming of tumour for lysis in patients with sarcomas and other solid tumours. *Cancer* 1992; 70: 2192-2202.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep* 2002; 4: 250-255.
29. Hara M, Matsuzaki Y, Shimizu 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: 3001-3004.
30. Liu DH, Wang XM, Zhang LJ. Serum amyloid A protein: a potential biomarker correlated with clinical stage of lung cancer. *Biomed Environ Sci* 2007; 20: 33-40.
31. Lee JG, Cho BC, Bae MK, Lee CY, Park IK, Kim DJ, Ahn SV, Chung KY. Preoperative C-reactive protein levels are associated with tumor size and lymphovascular invasion in resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 63: 106-110.
32. Bharti A, Ma PC, Maulik G, Singh R, Khan E, Skarin AT. 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.