

A C-reaktív protein (CRP) plazmaszintjének prognosztikai jelentősége az onkológiában

Deme Dániel dr.¹ ■ Telekes András dr.^{2,1}

¹Szent Lázár Megyei Kórház, Onkológiai Osztály, Salgótarján

²Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Onkológiai Osztály, Budapest

A rosszindulatú daganatok kórfejlődésében az idült gyulladás kulcsszerepet tölt be. A C-reaktív protein (CRP) gyulladásos citokinek hatására főképpen a májsejtekben képződik. A rosszindulatú betegségekben a CRP más gyulladásos állapotok hiányában is emelkedett lehet. Ezek alapján a szakirodalom áttekintésével keresték a szerzők az összefüggést a CRP-szintek és a rosszindulatú betegségek lefolyása között. Korai stádiumú rosszindulatú betegségekben a kiinduláskor mért normális CRP hosszabb teljes túléléssel korrelál. A helyileg előrehaladott és áttétes stádiumokban az alacsonyabb CRP-szint jobb prognózist vetít előre. A rendelkezésre álló adatok alapján a kiindulási CRP az onkológiai betegségek prognosztikus faktorának tűnik. További prospektív vizsgálatok indokoltak többféle rosszindulatú betegség helyileg előrehaladott és áttétes eseteiben a CRP lehetséges prognosztikai és előrejelző szerepének tisztázása céljából. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(7), 243–256.

Kulcsszavak: C-reaktív protein (CRP), prognosztikus faktor, rosszindulatú betegségek

Prognostic importance of plasma C-reactive protein (CRP) in oncology

Chronic inflammation has a key role in the pathogenesis of malignancy. C-reactive protein (CRP) is produced due to the induction of inflammatory cytokines primarily in hepatocytes. In case of malignant diseases CRP might be elevated without any other condition of inflammation. Thus in the literature the authors searched for correlation between CRP levels and the course of malignant diseases. Normal CRP level measured at baseline correlates with longer overall survival in early staged malignancies. Lower CRP level at baseline predicts better prognosis in locally advanced or metastatic stages. Based on the available data, baseline CRP might be a prognostic factor in oncological diseases. Further prospective studies are warranted in various locally advanced and metastatic malignancies to clarify a possible prognostic and predictive role of CRP.

Keywords: C-reactive protein, prognostic factor, malignant diseases

Deme, D., Telekes, A. [Prognostic importance of plasma C-reactive protein (CRP) in oncology]. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(7), 243–256.

(Beérkezett: 2016. október 17.; elfogadva: 2016. december 22.)

Rövidítések

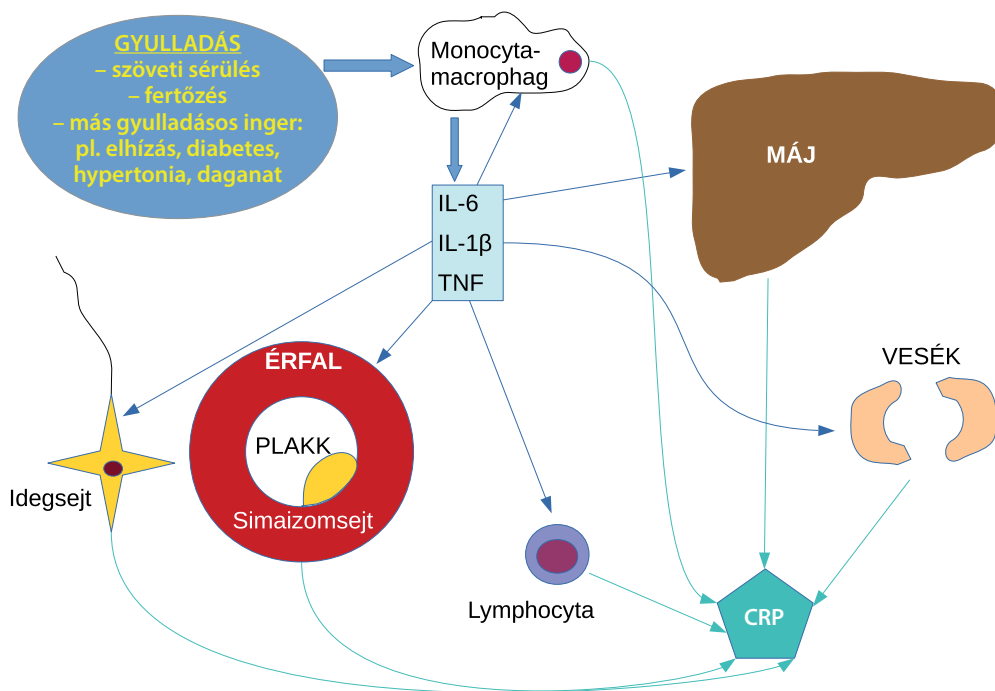
ANC = abszolút neutrophilszám; Ang2 = angiopoetin 2; BC = emlőrák; BMI = testtömegindex; C = komplement (1q, 1–4, 5–9); CA-125 = cancer antigen 125; CA-19-9 = cancer antigen 19-9; CD = differenciációs cluster; CEA = karcinoembrionális antigén; CHD = szívkoszorúér-betegség; CI = konfidenciaintervallum; CK = cytokeratin; CLIP = Cancer of the Liver Italian Program; COX = ciklooxigenáz; CRC = vastag- és végbélrák; CRP = C-reaktív protein (normáltartománya <10 mg/l);

CRPC = kasztrációrezisztens prosztatatarák; CSS = daganat-specifikus túlélés; CVD = szív- és érrendszeri betegségek; CYFRA21-1 = cytokeratin 19 fragment antigén 21-1; DAF = bomlásserkentő faktor; DFS = betegségmentes túlélés; DSS = betegség-specifikus túlélés; EFS = eseménymentes túlélés; EGF = epidermalis növekedési faktor; EGFR = epidermalis növekedési faktor receptor; ESR = vörösvértest-süllyedési sebesség; FcγR = fragment crystallizable gamma immunoglobulin receptor; GPS = Glasgow Prognostic Score; H faktor = az al-

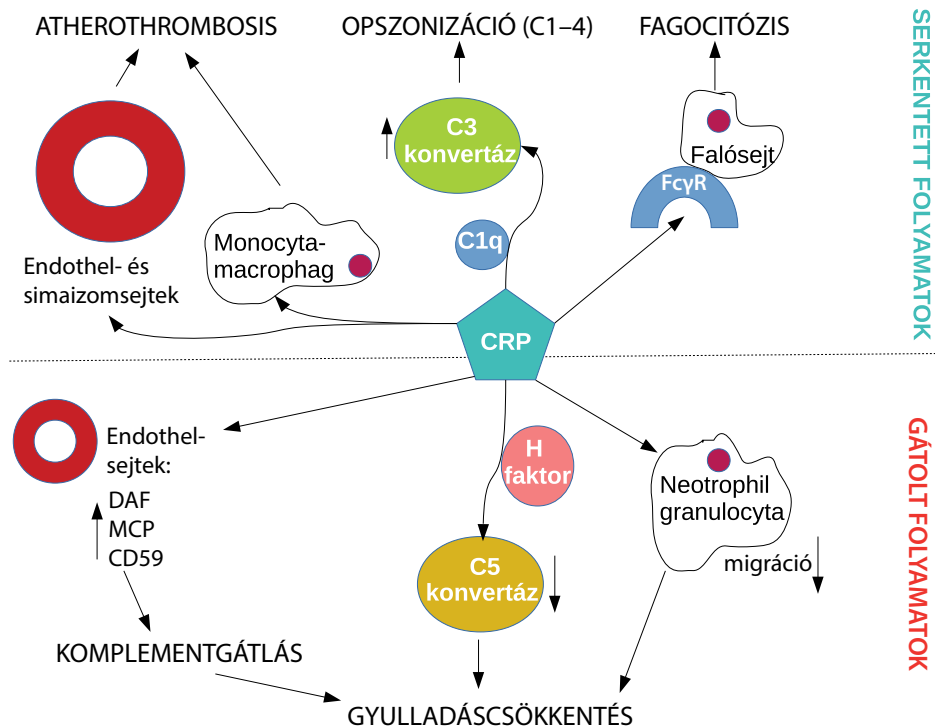
ternatív komplementútvonalon fő szabályozófehérjéje; hGPS = hepatic Glasgow Prognostic Score; HR = kockázati hányados; hs-CRP = highly sensitive C-reactive protein (normáltartománya <3 mg/l); ICAM-1 = intercelluláris adhíziós molekula 1; IGF = inzulinszerű növekedési faktor; IGFBP = inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje; IL = interleukin; IQR = interkvartilis (a medián érték két oldalán 25-25%-os) tartomány; IVC = intravénás C-vitamin; MAC = membrán támadó komplex; MALT = mucosaasszociált lymphoid szövet; MCP = membrán-kofaktorfehérje; mGPS = modified Glasgow Prognostic Score; NLR = neutrophil/lymphocya arány; NmGPS = New modified Glasgow Prognostic Score; NSAID = nem szteroid gyulladásgátló; NSCLC = nem kissejtes tüdőrák; OS = teljes túlélés; PDGF = vérlemezke-eredetű növekedési faktor; PFS = progressziómentes túlélés; PLR = vérlemezke/lymphocya arány; RCC = veserák; RFS = kiújulásmentes túlélés; ROC-görbe = (receiver operating characteristics) a valódi pozitív arányt az álpozitív arány függvényében ábrázoló görbe; RR = relatív kockázat; SAA = szérumszéroamioyid-A; SCC = lap-hámrák; SCLC = kissejtes tüdőrák; SD = standard deviáció; SDF1 = stromal cell-derived factor 1; SLE = szisztémás lupus erythematosus; TGF- α = transforming growth factor alpha; TIMP-1 = tissue inhibitor of metalloproteinases 1; TNF = tumornekrózis-faktor; TNF-R-II = tumornekrózis-faktor-alfa receptor II; TPS = szöveti polipeptidspecifikus antigén; TRAF-6 = tumornekrózis-faktor receptor asszociált faktor 6; TSP-2 = thrombospondin 2; uPA = urokináz típusú plazminogén-aktivátor; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor; WBC = fehérvérsejtszám

A C-reaktív protein (CRP) az úgynevezett pentaxinok közé tartozó akutfázis-fehérje, amely egy centrális pólus körül öt nem kovalens módon egymáshoz kapcsolódó,

megközelítőleg 23 kDa felcsavarodott fehérjeláncból áll. Elsőként 1930-ban azonosították a heveny tüdőgyulladásban szenvedő páciensek szérumaiban, mint a *Streptococcus pneumoniae* C (kapszuláris = tok) poliszacharidájához kapcsolódott anyag. Később igazolták, hogy fehérjéről van szó, és az elsőként leírt ligandjáról (C-poliszacharid) CRP-nek nevezték el. A CRP-gén az 1-es kromoszóma rövid karján helyezkedik el. Szöveti sérülés, fertőzés vagy más gyulladásos inger hatására a CRP termelése órák alatt fokozódik a májsejtekben, amely folyamatot elsősorban az interleukin-6 (IL-6) mediálja. Az IL-1 β és a tumornekrózis-faktor (TNF) is közreműködhet a CRP hepaticus termelődésében és kiválasztásában. Leírták a CRP extrahepaticus termelődését az artériás plakkok környezetében megvastagodott intimának a simaizomsejtjeiben és a makrophagokban, továbbá az alveolaris makrophagokban, monocytákban, lymphocytákban, idegsejtekben és a vesékben is [1]. A CRP termelődését az 1. ábra vázolja fel. Májzsugorban és előrehaladott májműködési zavarban mérsékelten [2], májelégtelenségben azonban jelentősen csökkent a szérumszéroamioyid-A (SAA) a CRP mellett az egyetlen akutfázis-fehérje, amelynek koncentrációváltozása hasonlóságot mutat a CRP-vel, eltérően a többi akutfázis-fehérjétől (proteázinhibitorok, véréraladási, komplement- és transzportfehérjék) [3]. Kimutatták, hogy az ESR különféle gyulladásal járó álla-



1. ábra | A CRP termelődésének áttekintése



2. ábra | A CRP által serkentett és gátolt jelentősebb folyamatok

potokban (például fertőzés, kötőszöveti betegségek, ischaemiás szélütés, tranzitorikus ischaemiás attack, szív-izomelhalás, vénás thromboembolia) jól korrelál a CRP-vel ($p < 0,001$). Az ESR-meghatározás előnye, hogy egyszerű és olcsó eljárás. A magas ESR számos daganatos betegség (például Hodgkin-lymphoma, gyomorrák, veserák [RCC], emlőrák [BC] és a mucosaasszociált lymphoid szövetből kiinduló lymphoma [MALT-lymphoma]) rosszabb prognózisával korrelál. Ugyanakkor például RCC-ben szenvedő betegek vizsgálatának egyik metaanalízise alapján az ESR jobb indikátora volt a daganatspecifikus túlélésnek a CRP-nél [4].

A CRP számos ligandhoz kötődik. Az autológ ligandok közé tartoznak például a módosult plazmalipoproteinek, károsodott sejthártyák, különböző foszfolipidek és azzal kapcsolatos vegyületek, kis nukleáris ribonukleoprotein-részecskék és az apoptotikus sejtek. Az extrinszik ligandok körét sokféle glikán, foszfolipid, baktériumok, gombák és paraziták kapszuláris vagy szomatikus részei és növényi eredetű összetevők alkotják. Amikor a CRP és a ligandok kötődése létrejön, a komplementfehérje Iq (C1q) felismeri ezt a kapcsolatot, amely folyamat a C3 konvertáz képződéséhez vezet. Ezt a folyamatot klasszikus komplementaktivációnak nevezzük [3]. A CRP által közvetített komplementserkentés főképpen a C1-4 fehérjéket érinti, amelyek opsoninként hatnak, míg az antigén-antitest kapcsolat az úgynevezett késői fázisú fehérjéket (C5-9) serkenti, létrehozva a membrántámadó komplexet (MAC). Feltételezhetően ennek a különbségnek az egyik oka az, hogy a CRP kölcsönhatásba lép a H faktoral, amelynek következtében az alternatív komple-

mentútvonat (a C3b által létrejött felerősítő C3-konvertáz) és a C5-konvertáz gátlására kerül sor. Jóllehet, a C5a mérsékelt serkentésének hatására is erős gyulladási válasz alakul ki, azonban a CRP korlátozza a komplement serkentésének mértékét azáltal, hogy fokozza az endothelsejtek által termelt komplementgátló faktorok közül a bomláserkentő faktort (DAF), a membrán-kofaktorfehérjét (MCP) és a differenciációs cluster (CD) 59-et. A CRP serkenti a falósejteket az immunglobulinreceptorokhoz (FcγR) történő kötődés által. Például a CRP számos baktérium sejtfalában található foszfokolinhoz közvetlenül kötődik, beindítva az opsonizációt. Azonban a foszfokolin az eukaryota-sejtmembránban vegyületek formájában található (például szfingomielin, foszfátidil-kolin), így a CRP számára nem hozzáférhető. Sejtkárosodás vagy apoptózis során a foszfokolin felszabadul, amelyhez a CRP kötődik, és opsoninként hatva, ezen sejtek fagocitózisát is serkenti [1]. A CRP által serkentett és gátolt jelentősebb folyamatokat a 2. ábra foglalja össze.

A CRP meghatározására két különböző eljárás áll rendelkezésre. A standard eljárás a CRP-értékek szélesebb tartományát méri (0–10 mg/l), azonban kevésbé érzékeny az alacsonyabb tartományokban. A magas érzékenységű CRP- (hs-CRP-) meghatározással a fehérje kisebb koncentrációi (0–3 mg/l) is nagyobb pontossággal mérhetőek [5]. Egészséges, fiatal, véradó donorok ($n = 468$) 90%-ában a CRP $< 3,0$ mg/l, 99%-ában < 10 mg/l tartományban volt (medián 0,8 mg/l [0,34–1,7 mg/l]) [3]. Az Egyesült Államok népességének kétharmadában a CRP < 3 mg/l. A < 10 mg/l CRP-szinteket

korábban jelentéktelennek tartották, azonban az újabb adatok feltárták, hogy a ≥ 3 és < 10 mg/l CRP-értékek a szív- és érrendszeri betegség (CVD), a vastagbélrák és az érlemezésedés fokozott kockázatával függnek össze [1]. A > 10 mg/l CRP klinikailag jelentős gyulladást jelez [6]. A CRP plazmafelezési ideje hozzávetőleg 19 óra, a körülményektől és betegségekétől függetlenül [1].

Korábban úgy vélték, hogy a CRP nem nyújt klinikailag használható adatot, mivel termelődése a nem specifikus akutfázis-válasz részét képezi [3]. Mára azonban a CRP a heveny és az idült gyulladás biomarkerének tekinthető [1]. Valójában a CRP értékeinek változása csak a klinikai és kórtani eredmények ismeretében értékelhető [3]. Egérmodelleken végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a CRP fő funkciója a gyulladás csökkentése. Sclerosis multiplex-modellben a CRP késleltette az allergiás encephalomyelitis kialakulását. Alveolitismodellben a CRP gátolta a neutrophil granulocyták toborzását. Szisztémás lupus erythematosus (SLE-) modellben a CRP-tartalmú injekció csökkentette az elhullás mértékét. Családi halmozódást mutató SLE-ben ($n = 586$) azt találták, hogy az emberi CRP-gén polimorfizmusa által eredményezett alacsony CRP-érték hajlamosít SLE kialakulására [1]. A CRP meghatározása felhasználható szervi betegség szűrésére, a gyulladás és fertőzés miatt alkalmazott kezelés hatékonyságának monitorozására és a csökkent immunvédekezést mutató páciensekben kialakuló fertőzés észlelésére, valamint olyan állapotok felfedezésére, ahol az akutfázis-válasz mérsékelt vagy hiányzik [3].

A CRP a gyulladással állapotok mellett szerepet játszik krónikus betegségek, mint a CVD, a 2-es típusú diabetes és az elhízás krónikus gyulladással állapot kórfolyamataiban. Az elhízás összefüggést mutat a rosszindulatú betegségek kockázatának emelkedésével és a progresszióval [7]. A CVD kockázatának becslésére, a hagyományos kockázati faktorok figyelembevételével, pontrendszerrel (például National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel [NCEP-ATP III]) hoztak létre, amelyek alapján a páciensek három csoportba sorolhatók: alacsony kockázatú ($< 5\%$), köztes kockázati csoport ($5\text{--}20\%$) és magas kockázatú páciensek ($> 20\%$). Az alacsony kockázatú egyéneknél, a kockázat kismértékű emelkedése esetén is (például 1%-ról 3%-ra), a hs-CRP-vizsgálatnak nincs gyakorlati értéke. A magas kockázatú páciensek számára a hs-CRP értékétől (> 3 mg/l) függetlenül is gyógyszeres terápia (acetilszalicilsav, lipidcsökkentő szerek) bevezetése indokolt. Tünetmentes egyéneknél a CVD-re vonatkozó hs-CRP-meghatározásnak csak az úgynevezett köztes kockázati csoportban van jelentősége. Ebben a csoportban a hs-CRP 1–3 mg/l tartományban mozog, és a magasabb érték fokozott CVD-kockázattal korrelál. Egy metaanalízis szerint a szívkoronár-betegség (CHD) előfordulására vonatkozó relatív kockázat (RR) 1,58 (95% CI: 1,37–1,83) volt > 3 mg/l CRP-értékű pácienseknél a < 1 mg/l értékeket mutatókhoz képest. A vizsgálat szoros összefüggést tárt fel a CRP és a CHD-események között. A kockázatbecs-

lő modellek alkalmazásakor a CRP-érték figyelembevétele javítja a páciensek köztes kockázati csoportba történő besorolását [8].

Az idült gyulladásnak kórfejlődéstani szerepe van a daganatképződésben és a daganatnövekedésben is [9]. Egerekben a magasabb CRP-szint gátolta a nyirokcsomórák kialakulását [10]. A CRP-ről igazolták, hogy emelkedése előre jelzi a teljes rákincidenciát és bizonyos típusú daganatok (például tüdő és vastagbél) incidenciáját egészséges egyéneknél [11]. Más vizsgálatok is összefüggést találtak a CRP-emelkedés és a rosszindulatú daganatok (tüdőrák, CRC, BC, HCC, bőrrák, RCC, hólyagrák) kockázatának fokozódása között. A CRP és a CRC-kockázat közötti összefüggés ellentmondásos. Egy szűrővizsgálatban a CRP emelkedése esetén a vastagbéladenoma kialakulásának kockázata 15%-kal csökkent. Más vizsgálat szerint nők körében ($n = 980$) a CRP-emelkedés fokozta ugyan a CRC-kockázatot, azonban a CRP változása nem volt előrejelző értékű, így korai észlelési markerként nem használható [7]. Az IL-6 nemcsak a CRP képződését fokozza, hanem a daganatsejtekre parakrin és autokrin módon is hathat. Az IL-6-termelést megfigyelték a gyomorráksejtvonalakon, és CRC, tüdő-, petefészek- és gyomorrákban emelkedett szérumszintű IL-6 és CRP-szinteket mértek. Az IL-6-nak a túlélésre vonatkozó prognosztikai szerepét fel is vetette néhány vizsgálat [12]. A rosszindulatú daganatos betegségek progressziója és a túlélés összefüggést mutat a CRP-emelkedéssel [7]. Az alábbiakban összefoglaljuk a CRP prognosztikai szerepét feltáró fontosabb vizsgálatokat a rosszindulatú betegségekben.

A CRP prognosztikai szerepe a korai stádiumú daganatokban

Reszekábilis IIB–III stádiumú melanómás betegek ($n = 40$) körében gangliozid vakcinával (GMK) fázis III vizsgálatot (E1694) végeztek. A vakcina a melanomasejtek felszínén kifejeződő magas antigenitású molekulát tartalmazott (GM2), amely erőteljes és elhúzódó immunválaszt provokált, azonban a magas dózisu interferonnal összehasonlítva nem mutatott jobb hatást. Az E1694 vizsgálat beteganyagában számos faktor szintjét meghatározták, amelyekről feltételezhető, hogy melanomasejtekkel szembeni immuntolerancia kialakulásában szerepet játszhatnak. Ezen faktorok kiindulási szérumszintje és a teljes túlélés közötti összefüggést elemezték. Az eredmények alapján a magas TNF-R-II, transforming growth factor alpha (TGF- α), tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) és CRP jelentősen rosszabb teljes túléléssel korreláltak ($p = 0,0005$). Az összes marker közül csak a tumornekrózis-faktor-alfa receptor II (TNF-R-II) volt az, amelynek emelkedése jelentősen rosszabb kiújulásmentes túlélést eredményezett ($p = 0,01$). A TNF-R-II szolubilis formájáról már korábban kimutatták, hogy a tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- α) gyulladást keltő aktivitásának gyengítésében vesz részt.

A TGF- α az epidermalis növekedési faktorok családjába tartozik. A melanomasejtek felszínén túlzott mértékben kifejeződik az epidermalis növekedési faktor (EGF) receptor (EGFR), amelyért az EGF családba tartozó más faktorokkal verseng a TGF- α , és a kötődés létrejöttével fokozza a melanomasejtek osztódását. A TIMP-1-ről kimutatták, hogy fokozza a sejtnövekedést daganatos sejtvonalakon, ismert a programozott sejthalál elleni és a sejtdifferenciáció elősegítésére kifejtett hatása is [13].

Invazív BC-ben szenvedő páciensek körében ($n = 2910$) vizsgálták a diagnóziskor mért CRP és a túlélés összefüggését. Ezen prospektív vizsgálat elemzésében a pácienseket a CRP-értékek alapján háromféleképpen csoportosították. Az első csoportosításban három CRP-tartományt különítettek el, amelyben a CRP alsó határa $<1,04$ mg/l volt. Az igen magas CRP-értékek vizsgálata céljából öt tartományt különböztettek meg, ahol a CRP alsó határa $<0,78$ mg/l volt. Ahhoz, hogy az eredmények statisztikai erejét vizsgálhassák, a harmadik csoportosításban nyolc CRP-tartományt alkottak, ahol a CRP alsó határa $<0,44$ mg/l volt. A kiinduláskor mért alacsony CRP mindhárom csoportosításban jelentősen hosszabb betegségmentes és teljes túléléssel társult ($p < 0,001$). A BC miatti halálozás kockázata is jelentősen csökkent, függetlenül az emlődaganatra vonatkozó más, jól meghatározott prognosztikai jellemzőktől és az életmódból fakadó tényezőktől [14].

I-es stádiumú nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) műtét előtt mért ≤ 5 mg/l CRP-értékek jobb öt éves túléléssel korreláltak (78,2% vs. 54,1%; $p < 0,001$) ($n = 96$). Laphámrák (SCC) esetén és > 3 cm daganatban magasabb CRP-t mértek, amely a daganat méretével egyenes arányban nőtt ($p < 0,001$) [15]. Egy másik vizsgálatban ($n = 105$) az SCC-hisztológia és a > 3 cm daganatméret mellett a férfi nem, a dohányzás és a daganat rossz differenciáltsági foka emelkedett CRP-vel korrelált. Az öt éves teljes és az öt éves betegségmentes túlélés a normális CRP (≤ 5 mg/l) esetén hosszabb volt (79,7% és 68,1% vs. 55,6% és 41,7%; $p < 0,05$) [16].

Kissejtes tüdőrákban (SCLC) ($n = 157$) a kiindulási CRP-szint korrelált a betegség kiterjedésével és a test-súlycsökkenéssel. Az átlag-CRP 47 mg/l (standard deviáció [SD] 76 mg/l) volt. Azon páciensek teljes túlélése hosszabb volt, akiknél alacsony CRP-t (átlag 3 mg/l, SD 2 mg/l) mértek. Az emelkedett CRP (átlag 84 mg/l, SD 88 mg/l) a rövid teljes túlélés független prognosztikai faktora volt (kockázati hányados [HR] 1,8; $p = 0,014$) [17]. Az alacsony albuminszint malnutrícióval és súlyvesztéssel társul, ami hozzájárul a páciensek általános állapotának rosszabbodásához és a megnövekedett daganatos halálozáshoz. Több tanulmány felvetette azt, hogy az albumin markere lehet a daganatkiújulásnak, és szepszisben a CRP/albumin arány a halálozás független kockázati tényezője. Az is kimutatták, hogy a CRP/albumin arány a daganatos betegségek kimenetelével jelentős mértékben összefügg. SCLC-ben a CRP/albumin arány a teljes túlélés független prognosztikai faktorának bizo-

nyult, és a magasabb CRP/albumin arány ($\geq 0,441$) fokozott halálozási kockázattal járt ($n = 367$; HR 1,34; $p = 0,025$) [18].

A hepatocellularis carcinoma (HCC) miatti reszekció követően ($n = 300$) a hepaticus Glasgow Prognostic Score (hGPS) pontosabban becsüli a halálozásra vonatkozó előrejelző értéket, mint a Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score. A hGPS alapján három csoport volt elkülöníthető: 0: CRP < 3 mg/l, 1: CRP > 3 mg/l és albumin > 35 g/l, 2: CRP > 3 mg/l és albumin < 35 g/l [19]. Egy másik vizsgálat szerint, ha a CRP < 2 mg/l, az egyéves és a hároméves túlélés 95,9% és 81,1%, nem volt szignifikáns, azonban a kiújulásmentes túlélés hosszabb volt (44,9% és 21,2%; $p = 0,004$) azokhoz képest, akiknél a CRP magasabb értéket mutatott ($n = 298$) [20]. A CRP független prognosztikai faktor a HCC reszekcióját követően ($n = 516$). A < 4 mg/l alatti érték jelentősen hosszabb túléléssel korrelál ($p < 0,0001$). A hosszabb teljes túlélésű pácienseknél mért medián CRP 3,5 mg/l (IQR [2,1–6,6]), a hosszabb kiújulásmentes túlélésű pácienseknél mért medián érték 2,7 mg/l (IQR [1,7–4,4]) volt [21].

Szájüregi SCC-ben ($n = 151$) a kezelés után akkor a legnagyobb a kiújulás valószínűsége, ha a CRP emelkedett (≥ 2 mg/l, átlag 7,5 mg/l, SD 14,7 mg/l) és az E-szelektin ≥ 85 ng/ml ($p < 0,05$). Relapsusban a CRP-, IL-6- és SAA-értékek emelkedtek meg ($n = 197$) [22]. A CRP mellett a gyulladási reakcióban szerepet játszó más anyagokat is vizsgáltak. A szelektinek a sejtfelszíni lektinek csoportjába tartoznak, amelyek a véráramlás alatt biztosítják a kötődést a fehérvérsejtek, vérlemezkék és az endothelsejtek között. Sérülésben és gyulladásban a fehérvérsejtek toborzásáért felelősek [23]. Az SAA a magas denzitású lipoproteinhez (HDL) kapcsolt lipoprotein. Termelődését a gyulladási citokinek (például IL-6) fokozzák. A gyulladás modulátoraként ismert, fontos szerepet tölt be a koleszterin transzportjában. Heveny gyulladásban gyorsan megemelkedik, azonban idült gyulladás megállítására is alkalmas. Kimutatták, hogy az SAA a daganatterjedésben és az áttétképzésben is szerepet játszik. Számos daganatban vizsgálták, mint a daganatos kockázat előrejelzője és mint prognosztikus paraméter. Szérumproteomikai technológiával az SAA néhány humán daganat (vesesejtes, tüdő-, endometrium-, nasopharingeális rák és a melanoma) esetén potenciálisan hasznos biomarkernek bizonyult. Több rosszindulatú daganat (például emlő-, tüdő-, gyomor-, endometriumrák és a melanoma) prognózisának nem invazív biomarkereként használják az SAA-t [24].

Nyelőcső-SCC-ben ($n = 156$) alacsony CRP (< 5 mg/l) esetén (medián 3,9 mg/l [95% CI: 3,6–4,1]) az öt éves túlélés jelentősen hosszabb volt (76,3% vs. 50,2%) a magasabb CRP-értékkel rendelkező páciensekéhez képest ($p = 0,005$) [25]. Egy vizsgálat szerint ($n = 168$), ha az új módosított Glasgow Prognostic Score (NmGPS) rendszer alkalmazása során (NmGPS-0: CRP $\leq 7,5$ mg/l, NmGPS-1: CRP $> 7,5$ mg/l és albumin > 35 g/l,

NmGPS-2: CRP >7,5 mg/l és albumin <35 g/l) a CRP-szint határát alacsonyabb (<5 mg/l) értéknél állapították meg, akkor sokkal függetlenebb és érzékenyebb prognosztikus pontrendszert kaptak ($p = 0,0002$) [26]. A klinikai gyakorlatban a nyelőcsőrák progressziójának megítélésére széles körben alkalmazzák a karcinoembrionális antigén (CEA) és az SCC antigén, mint tumormarkerek, meghatározását. Azonban vannak olyan áttétes nyelőcső-SCC-ben szenvedő páciensek, akiknél nem emelkedik meg a CEA, sem az SCC antigén. A GPS (GPS-0: CRP ≤ 10 mg/l és albumin ≥ 35 g/l, GPS-1: CRP >10 mg/l vagy albumin <35 g/l, GPS-2: CRP >10 mg/l és albumin <35 g/l) értékes prognosztikai indikátor lehet olyan nyelőcső-SCC-ben, amely esetekben a műtét előtti CEA és SCC antigénértékek normálisak voltak ($n = 1394$). A GPS-0 csoportban a CSS jelentősen hosszabb volt ($p = 0,001$) [27]. A műtét előtti szérumszűrő-A-emelkedésnek magasabb prognosztikai értéke van a teljes túlélésre vonatkozóan, mint a CRP-nek ($n = 252$) [25]. Stádiumtól függetlenül nyelőcső-SCC-ben a CRP és a CEA együtt pontosabb prognosztikai faktor ($n = 327$), és az alacsonyabb kombinált értékük jobb daganatspecifikus túléléssel társul ($p = 0,006$) [28]. A nyelőcső kissejtes carcinomájában ($n = 43$) a műtét előtti CRP ≤ 10 mg/l értékekhez jelentősen hosszabb teljes túlélés társul ($p = 0,028$) [25]. A GPS, mGPS és NmGPS pontrendszerek kritériumait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat | A GPS, mGPS és NmGPS pontrendszerek kritériumai

	0		1		2	
	CRP (mg/l)	Albumin (g/l)	CRP (mg/l)	Albumin (g/l)	CRP (mg/l)	Albumin (g/l)
GPS	≤ 10	≥ 35	> 10	$< 35^*$	> 10	< 35
mGPS	≤ 10	≥ 35	> 10	≥ 35	> 10	< 35
NmGPS	$\leq 7,5$	≥ 35	$> 7,5$	≥ 35	$> 7,5$	< 35

*GPS-1: a CRP >10 mg/l vagy albumin <35 g/l, a többi esetben és relációban vannak a változók (például GPS-2: a CRP >10 mg/l és albumin <35g/l).

Gyomorrák reszekciója után ($n = 1710$) a módosított GPS (mGPS) szerint mért emelkedés nagyobb műtét utáni halálzással járt mind a korai, mind az előrehaladott stádiumú esetekben ($p < 0,001$). Az mGPS alapján felállított három csoport: 0: CRP ≤ 10 mg/l, 1: CRP >10 mg/l, 2: CRP >10 mg/l és albumin <35 g/l. Az emelkedett mGPS korrelált a férfi nemmel, a magasabb életkorral (≥ 65 év), alacsony testtömegindexszel (BMI) (<18,5), emelkedett fehérvérsejt- (WBC) (≥ 11 g/l) és abszolút neutrophilszámmal (ANC) ($\geq 7,5$ g/l), a CEA-val, cancer antigen 19-9-cel (CA-19-9) és az előrehaladott daganatstádiummal [29]. A plazmafibrinogén fontos szerepet tölt be a véralvadásban, a sejt-sejt adhézióban és a gyulladáshoz való válaszbán. Az emelkedett fibrinogénszint elősegíti a daganatsejtek növekedését, a progresszi-

ót és az áttétképzést. A fibrinogénszintek összefüggést mutatnak a daganatmérettel, a -terjedéssel és a nyirokcsomóáttétekkel a daganatos páciensekben. A műtét előtt mért fibrinogénszintek hasznos előrejelzői a limfógen és a hematogén áttétképződésnek gyomorrákban. Gyomorreszekció ($n = 1196$) előtt meghatározott fibrinogénszint független prognosztikai faktora a túlélésnek [30], a kiújulásmentes túlélésnek, és magasabb az előrejelző értéke is, mint a CEA-, CA-19-9-, CRP-értékeké, a vérlemezkeszámé, a vérlemezke/lymphocyt (PLR) és a neutrophil/lymphocyt (NLR) arányoké ($n = 609$) [31]. A gyulladás folyamatában fontos szerepet töltenek be a vérlemezkek és a fehérvérsejtek is. A vérlemezkek képesek arra, hogy megakadályozzák a daganatsejt szétesését, ugyanakkor gyulladáshoz fehérvérsejtet (például IL-6, TNF- α), angiogén faktorokat (például vérlemezke-eredetű növekedési faktor [PDGF], VEGF) választanak ki. Ezek által elősegítik a daganat növekedését, terjedését és az áttétképzést. A magas vérlemezkeszám relatív lymphocytopenia fennállásához vezethet. A daganatos pácienseknél gyengébb lehet az immunválasz, ami sejtszinten a lymphocyt mediálta daganattellenes aktivitáshoz kapcsolt. A PLR-arány emelkedése gyomorrákban egy metaanalízis szerint ($n = 4513$) magasabb kockázatot hordoz a nyirokcsomóáttét, a hashártyára történő terjedés és az előrehaladott stádium tekintetében [32]. A daganatképződés során a neutrophil granulocyták és a vérlemezkek szerepet játszanak a gyulladás folyamatában és a lymphocytafüggő daganattellenes celluláris immunválasz csökkenésében. Ezen változások a neutrophil- és a vérlemezkeszám emelkedését és a lymphocytaszám csökkenését vonják magukkal. Több vizsgálat alapján a műtét előtti magas NLR és PLR a túlélés előrejelzői mind korai, mind késői gyomorrákban [33].

CRC-ben ($n = 705$) műtét előtt meghatározott CRP/albumin arány a túlélés előrejelzésében felülmúlja az mGPS-t. A CRP/albumin arány független prognosztikai faktora a kiújulásmentes túlélésnek ($p = 0,025$) és a daganatspecifikus túlélésnek ($p = 0,045$). A magas CRP/albumin arány ($\geq 0,0271$) jelentősen rosszabb kiújulásmentes ($p = 0,0003$) és daganatspecifikus túléléssel ($p = 0,0026$) korrelál. Az alacsony CRP/albumin arány (<0,0271) az mGPS = 0 alcsoportban jobb kiújulásmentes túléléssel és daganatspecifikus túléléssel járt, mint amit a magas CRP/albumin arányt mutató páciensek alcsoportjában észleltek (kiújulásmentes túlélésre $p = 0,0015$; daganatspecifikus túlélésre $p = 0,0131$) [34]. Reszekált III. stádiumú vastagbélrákban ($n = 77$) a műtét előtt levett CRP nem korrelált a betegségmentes túléléssel (medián 14 mg/l, $p = 0,438$), azonban a műtét előtt emelkedett IL-6 (≥ 9 pg/ml) a daganat agresszívabb viselkedésének prognosztikus markere lehet ($p = 0,02$). A vizsgálatban a nyirokcsomóstátusz volt a kiújulásig eltelt idő egyetlen független prognosztikai faktora ($p = 0,038$) [35]. A patológiai T4 daganatméret a vastag- és végbélrák (CRC) kiújulásának független kockázati faktora, azonban a II. stádiumú CRC-ben ($n = 233$) a

T4 daganatméret mellett az IL-6 és a CRP is a kiújulás jelentős kockázati faktorainak bizonyultak. Alacsonyabb kiindulási CRP esetén a betegségmentes túlélés jelentősen hosszabb volt ($p = 0,04$) [36]. Más vizsgálat szerint ($n = 193$) I–III. stádiumú CRC-ben a CRP-értékekből meghatározott receiver operating characteristics (ROC) görbe alapján meghatározott alacsonyabb (≤ 5 mg/l) CRP hosszabb daganatspecifikus túléléssel társult. A II. stádiumú CRC-alcsoport azoknál, akiknél <12 darab nyirokcsomót távolítottak el a műtét során, a magasabb kiindulási CRP-vel rosszabb daganatspecifikus túlélés társult ($p < 0,05$). Azonban megfelelő számú nyirokcsomó (legalább 12 darab) eltávolítása esetén az emelkedett CRP nem jelzett jelentősen rosszabb prognózist a II. stádiumú CRC-ben [37]. Vastagbélrákban a műtét előtt emelkedett (>60 mg/l) CRP hosszabb betegségmentes túléléssel társul ($n = 525$). Az I. és a II. stádiumban HR 7,37 (CI 2,65–20,5), a III. stádiumban HR 3,29 (CI 1,30–8,29) és a IV. stádiumban HR 2,24 (CI 1,16–4,35) voltak [38]. Kemoradioterápiával kezelt végbélrák kiújulását és rossz prognózist jelzi előre a CRP-emelkedés ($n = 84$). Az alacsonyabb CRP (<2 mg/l) jelentősen hosszabb betegségmentes és teljes túléléssel társult ($p < 0,0001$) [39].

Endometriumcarcinoma műtétje előtt mért CRP a teljes és betegségmentes túlélés független prognosztikai faktora ($n = 110$). Az alacsonyabb (<3 mg/l) CRP jelentősen hosszabb túléléssel társul ($p < 0,05$) [40].

Epithelialis petefészekrákban ($n = 118$) műtét előtt mért emelkedett IL-6, IL-8 és CRP jelentősen rosszabb teljes túléléssel (CRP-re $p = 0,046$) és betegségmentes túléléssel (CRP-re $p = 0,043$) társult. A medián CRP-érték (9,51 mg/l, tartomány 3–129,2 mg/l) jelentősen magasabb volt a kontroll- (1,2 mg/l, tartomány 0,1–11,5 mg/l) csoporthoz képest ($p = 0,001$). Az IL-8-ről ismert a neutrophil-kemoattraktáns tulajdonsága, de emellett fontos szerepet tölt be a daganatterjedésben, az érújdonképződésben és az áttétképzésben is [41]. A műtét előtt mért vérlemezke/lymphocytá arány ≤ 203 jobb progressziómentes és teljes túléléssel társul. Ez az arányszám felülmúlja más markerek (cancer antigen-125 [CA-125], neutrophil/lymphocytá arány, fibrinogén, CRP és albumin) prognosztikai szerepét [42].

Radikális cystectomy és kismedencei lymphadenectomia ($n = 246$) előtt mért CRP ≤ 5 mg/l jelentősen hosszabb hároméves daganatspecifikus túléléssel társult (74% vs. 44%; $p < 0,001$). A daganat stádiuma, a nagyobb ($\geq 0,09$) nyirokcsomó-denzitás és a reszekciós szél a daganatspecifikus túlélés független előrejelzői voltak. A nyirokcsomó-denzitás tükrözi az áttétes nyirokcsomó daganatmennyisége és a kismedencei lymphadenectomia kiterjedése közötti összefüggést, és felülmúlja a nyirokcsomó-pozitivitás önmagában vett prognosztikai fontosságát. Az előbbiekhöz hozzáadva a CRP-értéket, az előrejelző pontosság 4,9%-kal növekedett (total nonunion risk-C [TNR-C] score) [43].

A felső traktus urothelialis carcinomája (vesemedence és az ureter daganatainak) reszekciója ($n = 183$) után a műtét előtti CRP ≤ 5 mg/l jó prognózist jelez (ötéves kiújulásmentes túlélés 83,4% vs. 63,6%, $p < 0,001$; daganatspecifikus túlélés 84,3% vs. 64,7%, $p = 0,001$) [43].

Lokalizált világos sejtes RCC-ben ($n = 403$) két CRP-küszöböt alkalmaztak (<5 mg/l és $<7,5$ mg/l), amelyek alapján a kiújulási valószínűségeknek megfelelő pácienscsoportokat tudtak kialakítani. Az átlag-CRP 13,2 mg/l volt (standard deviáció [SD]: 2,23). Egy egységnyi CRP-emelkedés a kiújulást 10%-kal megemelte (HR 1,1; $p = 0,015$). A vizsgálat alapján validálták, hogy a műtét előtti CRP-emelkedés a betegségmentes túlélés független prognosztikai faktora ($p < 0,001$) [44]. A műtét előtti mGPS független prognosztikai faktora a kiújulásmentes és a daganatspecifikus túlélésnek lokalizált világos sejtes RCC-ben [45].

High-grade osteosarcoma esetén a műtét előtti CRP ≥ 10 mg/l (átlag 10,9 mg/l, SD 20,2) alacsonyabb betegségspecifikus túléléssel (36,7%) társult a CRP <10 mg/l (átlag 3,2 mg/l, SD 7,5) értékhez képest (73,8%) egy retrospektív vizsgálat alapján ($n = 79$). Az átlagérték 5,3 mg/l (SD: 12,7 mg/l) [46]. Egy másik retrospektív vizsgálat ($n = 85$) alapján a magasabb CRP (>10 mg/l) rosszabb teljes túléléssel jár ($p = 0,01$) [47].

Primer lágyszarcoma esetén ($n = 102$) műtét előtti normális (≤ 3 mg/l) CRP alacsonyabb gradussal, stádiummal és hosszabb három- és öt éves teljes túléléssel (90,3% és 81,3% vs. 75,3% és 53,8%) társult. A két- és öt éves eseménymentes túlélés is hosszabb volt (83,2% és 81,3% vs. 53,2% és 33,2%) [48]. Egy másik vizsgálat alapján ($n = 304$) a műtét előtt mért magasabb CRP (>3 mg/l, átlag 23 mg/l, tartomány 4–204 mg/l) rövidebb betegségmentes és daganatspecifikus túléléssel társul [49].

A CRP prognosztikai szerepe a helyileg előrehaladott és áttétes daganatokban

Előrehaladott daganatos betegekben ($n = 126$) a CRP ≥ 92 mg/l (HR 2,444, 95%-os CI 1,298–4,603, $p = 0,006$) és az aktuális kemoterápia (HR 0,452, 95%-os CI 0,236–0,863) a 14 napon belüli halálozás független prognosztikai faktorainak bizonyultak [50]. A daganatos cachexiában szenvedő pácienseknél az alacsonyabb CRP, laktátdehidrogenáz- (LDH-) és tumornekrózis-faktor receptor asszociált faktor 6 (TRAF-6) szintek jelentősen hosszabb teljes túléléssel társulnak [51]. Az LDH, a glikolízis egyik enzime, katalizálja a piruvát-laktát átalakulást. Szöveti hipoxiában fokozódik az LDH mennyisége. Az LDH tumormarkerként történő használata azon alapul, hogy egy adott daganaton belül a daganatsejtek alacsony oxigénellátást kapnak, ami következményes LDH-emelkedéshez vezet [52]. A TRAF-6 számos fiziológiai folyamatban szerepet tölt be, mint a veleszületett immunitás, az adaptív immunitás és a gyulladás. Néhány daganat képződésében is felfedték a szerepét (például tüdő-

rák, glioblastoma, SCC). HCC-ben a sejtnövekedés és az apoptózis befolyásolásával közreműködhet az áttétképzésben és a betegség progressziójában, így előrejelző és terápiás biomarker HCC-ben [53].

Áttétes, kasztrációrezisztens prosztatarákban (CRPC) docetaxelkezelés előtt mért CRP a teljes túlélés független prognosztikai faktora ($n = 80$). Az átlag-CRP 6 mg/l volt (IQR 2–14 mg/l). Az egyéves teljes túlélés normális CRP (<5 mg/l) és hemoglobin (≥ 11 g/dl) esetén 86,3%. A CRP-emelkedés vagy hemoglobincsökkenés esetén az egyéves teljes túlélés 60,5%, és ha a CRP-emelkedéssel egyidejűleg észlelték a hemoglobincsökkenést, akkor az egyéves teljes túlélés 23% volt ($p < 0,001$) [54].

Előrehaladott NSCLC-ben ($n = 79$) gefitinibkezelés előtt mért emelkedett (>10 mg/l) CRP és az EGFR vad típus független negatív prognosztikai faktoroknak bizonyultak a túlélésre vonatkozólag ($p = 0,0003$ és $0,0011$) [55]. Amennyiben nem mutáns az EGFR (vad típus), úgy a gefitinibnek sincs terápiás célpontja. Más vizsgálat szerint helyileg előrehaladott vagy áttétes NSCLC-ben a kezelés előtt és a kezelés alatt is emelkedett (≥ 3 mg/l) CRP rossz prognosztikai faktora a progressziómentes túlélésnek. A CRP kiindulási szintjéhez viszonyított $>50\%$ -os csökkenés jelentős összefüggést mutatott a kezelés hatékonyságával ($p = 0,009$), azonban a CRP-emelkedés nem függött össze a betegség progressziójával ($p = 0,64$). Mindegyik páciens, akinek a CRP-értéke a normális tartományba (<3 mg/l) tért vissza, reagált a kezelésre. Az átlagos progressziómentes túlélés a kezelés előtt mért CRP-értékek (3–30 mg/l, 30–100 mg/l, >100 mg/l) függvényében 23, 13 és 6,3 hét volt ($n = 54$) [56]. Egy vizsgálatban a malignus pleurális folyadék-ból meghatározott CRP és az NSCLC-ben szenvedő betegek prognózisának összefüggését tanulmányozták ($n = 68$). Azt találták, hogy a pleurális folyadékból meghatározott magas pleurális CRP (≥ 25 mg/l) rövidebb teljes túléléssel korrelál (2,6 vs. 11 hónap), és emelkedett pleurális CRP esetén a tüdőrák miatti halálozás RR-je 3,909 [57]. Előrehaladott betegségben ($n = 138$) a GPS a teljes túlélés független prognosztikai faktoraként pozitívan korrelált a cytokeratin 19 (CK19) fragment antigén 21-1 (CYFRA21-1), CEA és a szöveti polipeptidspecifikus antigén (TPS-) értékek emelkedésével is [58]. A CYFRA21-1, a CK19 fragmentje, mint biomarker, hasznos prognosztikai tájékoztatást ad tüdő-, emlő-, hasnyálmirigyben és CRC-ben szenvedő páciensek esetén [59]. A CYFRA21-1 szérumszintje összefügg a daganattömeggel. A CEA egy sejtfelszíni onkofötális glikoprotein, amelynek tartósan magas szintje NSCLC-ben rossz prognózist vetít előre. A TPS, mint a prognózissal kapcsolatos tumormarker NSCLC-ben, számos vizsgálatban megerősítést nyert [58]. A magas NLR és a magas CRP-szint rosszabb teljes túléléssel korrelál. A magas NLR-t emelkedett CD3+ lymphocita szint és csökkent CD5+ lymphocita szint kíséri [60].

Gyomorrákban a szérumszintek IL-6-, CEA- és CA-19-9-szintek korreláltak a nyirokcsomóáttéttel, míg a

CRP korrelált a tumorstádiummal, a gyomorfall-invázióval, a nyirokcsomó- és a távoli áttétek jelenlétével. Az IL-6 diagnosztikus érzékenysége (85%) magasabb volt, mint a CRP (66%), CA-19-9 (34%) vagy a CEA (22%) szenzitivitása. Ha az IL-6 mellett a CRP- vagy a CEA-értékeket is meghatározták, az érzékenység emelkedett (88%). Egyik vizsgált fehérje sem bizonyult független prognosztikus faktornak a gyomorrákos betegek túlélésére nézve [61]. Áttétes gyomorrákban ($n = 61$) a kemoterápia megkezdése előtt mért CRP <10 mg/l hosszabb progressziómentes és teljes túléléssel társult. A CRP a túlélés független prognosztikai faktorának bizonyult (HR 4,2 [95%-os CI 1,66–10,64, $p = 0,002$]) [62]. Egy másik vizsgálat szerint ($n = 123$) a CRP független prognosztikai faktora a IV. stádiumú betegek teljes túlélésének. A magasabb (>17 mg/l) CRP rövidebb túléléssel párosul ($p < 0,01$). Az átlag-CRP 6 mg/l (tartomány 0–195 mg/l) volt [63]. A cytokeratin 19 (CK19), CK20, urokináz típusú plazminogénaktivátor (uPA) és CRP emelkedése negatív prognosztikai faktorai a gyomorrákban. A citokeratinok főképpen a hámsejtekben megfigyelhető intermedier filamentumok, amelyek a sejt morfológiájának kialakításában vesznek részt úgy, hogy azt mechanikailag és szerkezetileg erősítik. A CK-altípusok szöveti megoszlása függ a hámszövet típusától és a differenciáció stádiumától. Az uPA a plazminogén-plazmin átalakulást katalizálja, és számos olyan élettani folyamatot szabályoz, mint a szöveti regeneráció, érképződés, daganatprogresszió és áttétképzés [59].

CRC májáttétjeinek reszekciója előtt meghatározott mGPS a műtét utáni teljes túlélés prognosztikai faktora ($n = 343$). Az mGPS 0. és 1. csoportban együtt véve jobb volt a túlélés a 2. csoporthoz képest ($p = 0,0044$) [64]. CRC-ben hashártyaáttétek esetén ($n = 50$) a CRP <35 mg/l hosszabb túléléssel függ össze (22,4 vs. 7,9 hónap, $p = 0,0002$). A CRP-emelkedés inverz összefüggést mutat az albuminszint-változással. A >35 g/l albuminszint hosszabb túléléssel korrelál (12,9 vs. 7,2 hónap) [65].

Helyileg előrehaladott vagy áttétes hasnyálmirigyben ($n = 602$) a gemcitabin-kemoterápiához hozzáadott érképződést gátló bevacizumab nem volt hatékonyabb a gemcitabin-monoterápiához képest (CALGB80303). Ebben a betegcsoportban a CRP mellett több mint harminc faktort vizsgáltak, amelyek a daganat érképződésének és a gyulladásnak lehetnek markerei. Az angiopoetin 2 (Ang2) sarkalatos szerepet tölt be az erek érésében, amely hatás VEGF-függő. Az Ang2, CRP, intercelluláris adhéziós molekula 1 (ICAM-1), inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje 1 (IGFBP-1), thrombospondin 2 (TSP-2) a teljes túlélés egyváltozós prognosztikai markereinek bizonyultak még akkor is, amikor az ismert klinikai faktorokhoz igazították hozzá azokat [66]. Számos tanulmány kimutatta, hogy az egész szervezetet érintő gyulladás mértéke felbecsülhető a citokinek meghatározásával. Egy ilyen citokin például az ICAM-1, amelynek expressziója közrejátszik a sejtek egymással és a mikro-

2. táblázat | A CRP prognosztikai szerepét feltáró fontosabb vizsgálatok korai stádiumú daganatokban

Daganat típusa	n	Vizsgálat típusa	Végpont	CRP prognosztikai határértéke (mg/l)	p-érték	Együtt vizsgált szérumparaméterek	Szerző
Melanoma IIB–III	40	Prospektív	OS	Nem volt megadva	0,0005	TNF-R-II, TGF- α , TIMP-1	Tarhini, A. A., 2014 [13]
BC	2910	Prospektív	DFS, OS	<0,44; <1,04; <1,78	<0,001	Nem volt	Allen, K. H., 2011 [14]
NSCLC st. I	96	Retrospektív	Ötéves túlélés	≤ 5	<0,001	Nem volt	Xu, Y., 2011 [15]
NSCLC st. I	105	Retrospektív	DFS, OS	≤ 5	<0,05	Nem volt	Shen, L., 2011 [16]
SCLC	157	Retrospektív	OS	Nem volt megadva	0,014	Nem volt	Hong, S., 2012 [17]
SCLC	367	Retrospektív	OS	Nem volt megadva	0,025	Albumin (CRP/Alb arány)	Zhou, T., 2015 [18]
HCC	300	Retrospektív	OS	≤ 3	Nem volt megadva	Albumin	Ishizuka, M., 2011 [19]
HCC	298	Prospektív	RFS, OS*	<2	0,004	Nem volt	Nishikawa, H., 2013 [20]
HCC	516	Prospektív	OS	<4	<0,0001	Nem volt	Liu, Y. B., 2015 [21]
Orális SCC	151	Prospektív	RFS	<2	<0,05	IL-6, SAA	Chang, P. Y., 2013 [22]
Nyelőcső-SCC	156	Prospektív	OS	<5	0,005	Nem volt	Song, Z. B., et al., Kaohsiung J. Med. Sci., 2013 [25]**
Nyelőcső-SCC	168	Prospektív	CSS	<5	0,0002	Albumin	Nakamura, M., 2014 [26]
Nyelőcső-SCC	1394	Retrospektív	CSS	≤ 10	0,001	CEA, SCC antigén	Ma, Q., 2016 [27]
Nyelőcső-SCC	327	Retrospektív	CSS	<9,8	0,006	CEA	Huang, Y., 2015 [28]
Nyelőcső kissejtes carcinoma	43	Retrospektív	OS	≤ 10	0,028	Nem volt	Feng, J. F., et al., Oncol. Targets Ther., 2013 [25]**
Gyomor	1710	Retrospektív	OS	≤ 10	<0,001	Albumin	Jiang, X., 2012 [29]
CRC	705	Retrospektív	RFS, CSS	Nem volt megadva	0,0015 0,0131	Albumin (CRP/Alb arány)	Shibutani, M., 2016 [34]
CRC	77	Retrospektív	DFS*	Nem volt megadva	0,438	EGF, IL-6	Lee, W. S., 2013. [35]
CRC	233	Prospektív	DFS	Nem volt megadva	0,04	IL-6	Shiga, K., 2016 [36]
CRC	193	Retrospektív	CSS	≤ 5	<0,05	CEA	Toiyama, Y., 2013 [37]
Vastagbélrák	525	Retrospektív	DSS	≤ 60	Nem volt megadva	Nem volt	Kersten, C., 2013 [38]
Végbélrák	84	Prospektív	DFS, OS	<2	<0,0001	CEA, NLR, PLR	Toiyama, Y., 2013 [39]
Méhtrák	110	Retrospektív	DFS, OS	<3	<0,05	CA-125	Wang, L. J., 2011 [40]
Epithelialis petefészekrák	118	Prospektív	DFS, OS	Nem volt megadva	0,043 0,046	IL-6, -8	Dobrzycka, B., 2013 [41]
Hólyag	246	Prospektív	CSS	≤ 5	<0,001	Nem volt	Gakis, G., et al., BJU Int., 2011 [43]**
Urothelialis carcinoma	183	Retrospektív	RFS, CSS	≤ 5	<0,001 0,001	Nem volt	Obata, J., et al., Urol. Oncol., 2013 [43]**
Világos sejtes RCC	403	Prospektív	DFS	<5; <7,5	<0,001	Nem volt	de Martino, M., 2013 [44]
HG osteosarcoma	79	Retrospektív	DSS	<10	Nem volt megadva	Nem volt	Funovics, P. T., et al., Int. Orthop., 2011 [46]**
Osteosarcoma	85	Retrospektív	OS	≤ 10	0,01	Nem volt	Li, X., 2015 [47]
Lágyrész-sarcoma	102	Retrospektív	EFS, OS	≤ 3	Nem volt megadva	Albumin	Nakamura, T., 2012 [48]
Lágyrész-sarcoma	304	Retrospektív	DFS, CSS	<6,9	Nem volt megadva	Nem volt	Szkandera, J., 2013 [49]

A vizsgálatok többségében az alacsonyabb CRP-vel jelentősen hosszabb túlélési adatok társultak.

*A jelzett végpontokban a CRP prognosztikus értéke nem mutatott szignifikáns különbséget a prognosztikai határérték alatti és feletti CRP-csoportok között.

**A []-ban jelzett hivatkozás az összefoglaló közleményre utal, mely a rubrikában feltüntetett eredeti tanulmányt tartalmazza.

környezetükkel való kapcsolatában, ezáltal fontos szerepet tölt be a sejtdifferenciációban és a sejtmozgásban [67]. Az IGFBP-k szabályozzák, hogy a biológiailag aktív inzulinszerű növekedési faktorok (IGF-I és II) a célsejtekkel való kapcsolat létrehozásában rendelkezésre álljanak. Az IGFBP-1 plazmaszintje étkezés során azonnal megváltozik, amit számos hormon szabályoz, például az inzulin, a glükagon és a kortizol. Tartósan alacsony IGFBP-1-szinteket mértek elhízottaknál és idősekben. Ismert, hogy a daganatképződésben szerepet játszik a fokozott inzulinszint (hyperinsulinaemia) olyan módon, hogy csökkenti az IGFBP-1-szintet. Ezáltal az IGFBP-1 közvetlen sejtosztódást gátló hatása mérséklődik, és egyúttal a szabad-IGF-I-szint is emelkedik [68]. A hasnyálmirigy-daganat mikrokörnyezetének kialakulásában kulcsszerepet töltenek be a daganatból származó csillag alakú sejtek, amelyek többek között TSP-2-t termelnek. A csillag alakú sejtek ezáltal serkentik a hasnyálmirigy-rák terjedését [69]. Más vizsgálat szerint hasnyálmirigy-rákban (n = 474) a ROC-görbe alapján a CRP $\geq 4,5$ mg/l (AUC 0,59, 95%-os CI 0,54–0,62) rosszabb daganat-specifikus túléléssel jár (p<0,001). A medián CRP 23,2 mg/l (SD 36 mg/l) volt [70].

Áttétes RCC-ben (n = 52) a CRP ≤ 8 mg/l esetén egy- és hároméves túlélés 92,8% és 69,3%, míg CRP >8 mg/l esetén 50,2% és 22,9% volt (p = 0,003) [71].

Áttétes urothelialis hólyagdaganatban (n = 34) a ROC-elemzés alapján a kezelés előtti CRP <80 mg/l vs. ≥ 80 mg/l esetén a progressziómentes túlélés 4,5 vs. 3 hónap, és az egyéves teljes túlélés 82,6% vs. 22,2% volt (p<0,001) [71].

Metaanalízisek

Nyelőcsőrákban 11 vizsgálat metaanalízise (n = 1886) alapján a kezelés előtti magas CRP (≥ 10 mg/l vs. <10 mg/l és ≥ 5 mg/l vs. <5 mg/l) rossz prognózist vetít előre [25], amelyet más metaanalízis (8 vizsgálat, n = 1471) is megerősített [72].

Gyomorrákban 12 vizsgálat metaanalízise (n = 2597) alapján a CRP ≥ 10 mg/l jelentősen rosszabb prognózissal társul mind korai, mind előrehaladott stádiumban [62].

NSCLC-ben 23 vizsgálat metaanalízise alapján a magas CRP- és IL-6-szintek jelentős összefüggést mutattak a rosszabb prognózissal [73].

3. táblázat | A CRP prognosztikus szerepét feltáró fontosabb vizsgálatok helyileg előrehaladott és áttétes daganatokban

Daganat típusa	n	Vizsgálat típusa	Végpont	CRP prognosztikai határértéke (mg/l)	p-érték	Együtt vizsgált szérumparaméterek	Szerző
Áttétes CRCP	80	Prospektív	OS	<5	<0,001	Nem volt	Ito, M., 2011 [54]
NSCLC	79	Prospektív	OS	≤ 10	0,0003	Nem volt	Masago, K., 2010 [55]
Áttétes NSCLC	54	Prospektív	Radiológiai válasz, PFS	<3	Nem volt megadva	Nem volt	Srimuninnimit, V., 2012 [56]
Áttétes NSCLC	68	Prospektív	OS	<82	Nem volt megadva	Pleuralis CRP	Park, D. S., 2013 [57]
Áttétes gyomor	61	Retrospektív	PFS, OS	<10	0,002	Nem volt	Shimura, T., et al., Anticancer Res, 2012 [62]*
Áttétes gyomor	123	Retrospektív	OS	<17	<0,01	Albumin	Baba, H., 2013 [63]
Áttétes CRC	343	Retrospektív	OS	≤ 10	Nem volt megadva	Albumin	Nakagawa, K., 2014 [64]
Áttétes CRC	50	Retrospektív	OS	<35	0,0002	Albumin	van de Poll, M. C., 2011 [65]
Pancreas	602	Prospektív	PFS, OS	Nem volt megadva	Nem volt megadva	VEGF-D, Ang2, SDF1	Nixon, A. B., 2013 [66]
Pancreas	474	Retrospektív	CSS	<4,5	<0,001	Nem volt	Szkandera, J., 2014 [70]
Áttétes RCC	52	Prospektív	OS	<8	0,003	Nem volt	Yasuda, Y., et al., Int. J. Clin. Oncol., 2013 [71]*
Áttétes urothelialis	34	Retrospektív	PFS, OS	<80	<0,001	Nem volt	Eggers, H., et al., Med. Oncol., 2013 [71]*

A vizsgálatok többségében az alacsonyabb CRP-vel jelentősen hosszabb túlélési adatok társultak.

*A []-ban jelzett hivatkozás az összefoglaló közleményre utal, mely a rubrikában feltüntetett eredeti tanulmányt tartalmazza.

4. táblázat | Az emelkedett CRP rossz prognosztikai szerepét feltáró néhány metaanalízis rosszindulatú daganatokban

Daganat típusa	n	Végpont	HR (95%-os CI)	p-érték	Szerző
Nyelőcsőrák	1886	OS	2,09 (1,52–2,87)	<0,01	Zheng, T. L., 2014 [25]
Nyelőcsőrák	1471	OS	1,40 (1,25–1,57)	<0,0001	Huang, Y., 2015 [72]
Gyomorrák	2597	OS	1,77 (1,56–2,00)	0,000	Yu, Q., 2013 [62]
NSCLC	2498	OS	1,53 (1,30–1,81)	<0,001	Liao, C., 2014 [73]
Urológiai daganatok	9174	CSS, OS	1,65 (1,29–2,10) 1,97 (1,58–2,44)	<0,01	Zhou, L., 2015 [71]
Osteosarcoma	397	OS	2,16 (1,49–3,14)	<0,0001	Yi, J. H., 2014 [46]

Urológiai daganatokban 44 vizsgálat metaanalízise alapján a CRP független prognosztikai faktor, tehát a magasabb CRP rövidebb túléléssel társul [71].

Osteosarcoma esetén két vizsgálat metaanalízise alapján (n = 397) a magas CRP rosszabb prognózissal társult (RR = 0,35; 95% CI: 0,18–0,68; p = 0,002) [46].

A fenti vizsgálatok összehasonlításait a vizsgálatot végző első szerzőre hivatkozva a 2. táblázat [13–22, 25–29, 34–41, 43, 44, 46–49], a 3. táblázat [54–57, 63–66, 70] és a 4. táblázat [25, 46, 62, 71–73] tartalmazza.

A CRP-csökkentés nem gyógyszeres lehetőségei

A gyulladásos folyamatok gátlásának preventív és terápiás szerepe lehet a szív- és érrendszeri betegségek és a rosszindulatú daganatok vonatkozásában is. CRP-emelkedést (>10 mg/l) észleltek olyan alacsony társadalmi-gazdasági státuszú egyének között, akik tápanyagban szegény étrenden éltek, dohányoztak és elhízottak voltak. Egy vizsgálat alapján (n = 2017) azoknál, akik az életmód megváltoztatására irányuló tanácsokat megfogadták, jelentős CRP-csökkenés volt elérhető [74]. Egy másik vizsgálatban felmérték a CVD kockázati tényezőit és néhány laborérték változását. Azt találták, hogy a rosszindulatú daganatos kórelőzménnyel rendelkezők (n = 1359) körében jelentősen magasabb volt a CVD kockázati tényezőinek előfordulása (különösen a diabetes), és a laborértékek közül a CRP, a fibrinogén és a von-Willebrand-faktor mutatott jelentős emelkedést a kontrollcsoporthoz (n = 13 626) képest. A szerzők kardiopulmonológiai programok kifejlesztésének szükségességére hívták fel a figyelmet [75].

A CRP-csökkentés gyógyszeres lehetőségei

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a proinflammatorikus útvonal gátlása lehetséges millimoláris koncentrációjú aszkorbinsavval (C-vitamin) [76]. Egészséges, nem dohányzó egyéneket (n = 396) randomizáltak a per os bevitt antioxidánsok alapján három csoportba: 1000 mg/nap C-vitamin, 800 IU/nap E-vitamin és placebo.

A két hónapon át tartó vizsgálat során a teljes pácienspopulációra vonatkozólag nem volt jelentős hatása az antioxidánskezeléseknek. Az emelkedett szív- és érrendszeri kockázattal bíró alcsoportban (CRP ≥1 mg/l) a C-vitamin 25,3%-kal csökkentette a CRP-t a placebo kapó csoporthoz képest. Ez a hatás hasonló mértékű a statinokkal elért eredményekkel. Az E-vitamin hatása nem volt jelentős [77].

Rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő páciensekben (n = 45) nagy dóziszú intravénás C-vitamin (IVC-) kezeléssel végzett vizsgálat során nézték a gyulladásos paraméterek változásait. A páciensek (prostatarák, BC, hólyagrák, hasnyálmirigyrák, tüdőrák, pajzsmirigyrák, bőrrák, B-sejtes lymphoma) a Riordan-protokoll alapján nagy dóziszú (alkalmanként 7,5–50 g, hetente kétszer-háromszor) IVC-kezelést kaptak. Az emelkedett CRP (>10 mg/l) szintű páciensek (n = 28) körében 86 ± 13%-ban (95%-os konfidenciaintervallum [CI]) észlelték a CRP csökkenését, amelynek medián értéke 80% volt. Az összes páciens esetében 76 ± 13% (95%-os CI) volt a CRP-csökkenés az IVC-kezelés alatt. Az IVC a proinflammatorikus citokinek és a tumormarkerek szintjeit is csökkentette. A szerzők további vizsgálatok elvégzését tartották indokoltnak a nagy dóziszú IVC hatásosságának felmérése céljából [76].

A CVD-ben a CRP-csökkentő gyógyszerek – mint a ciklooxygenáz- (COX-) gátlók, a vérlemezkéaggregáció-gátlók, a lipidcsökkentő szerek –, az angiotenzin-konvertálóenzim-gátlók és az antioxidánsok ígéretes terápiás célpontoknak bizonyultak. A nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) gyógyszerek a COX gátlása során a sejtciklust felfüggesztik, gátolják az érképződést, és csökkentik a prosztaglandintermelést. Számos klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy az NSAID-oknak ígéretes szerepük van az emlőrák kockázatának csökkentésében. A lipidcsökkentő statinok is csökkentik a CRP-t, és kimutatták a daganatellenes hatásukat is. Azonban a vizsgálatok ellentmondó eredményeket hoztak a statinok daganatmegelőző szerepét illetően [78].

Egy 2-es típusú diabeteses betegek körében végzett vizsgálat (n = 2322) adatait elemezve, az egy éven át szedett atorvastatin (10 mg/nap) 32%-os CRP-csökkenést eredményezett a placebohoz képest. Azonban az atorvastatin nem csökkentette a CVD kockázatát. Egy

másik vizsgálatban (n = 15 548) napi 20 mg rosuvastatin 55%-kal csökkentette a CVD kockázatát azon egyénekben, akiknek CRP-szintje >2 mg/l volt. A vizsgálatok alapján nem volt bizonyítható, hogy a statin CVD-csökkentő hatása a CRP-szint mérséklésével függött össze [79].

Az IL-6-ellenes kiméra monoklonális antitest, a siltuximab (CNT0328) gátolja az IL-6 és receptora közötti kötődést. Fázis I (NCT00401765), majd fázis II vizsgálatokat végeztek áttétes CRPC-ben siltuximab-monoterápiával (NCT00433446) és kemoterápiával (NCT00385827) kombinálva. A siltuximab annak ellenére, hogy csökkentette az IL-6- és a CRP-szinteket, a klinikailag fontos végpontokat egyik elrendezésben sem javította [80].

Női páciensek körében végzett követéses vizsgálat során (n = 32 826) három gyulladásos marker (szolúbilis TNF-R-II, CRP és IL-6) kiindulási értékét határozták meg, és megfigyelték a CRC kialakulását. Az eredményeket annak függvényében értékelték, hogy a páciensek szedtek-e acetilszalicilsavat (325 mg) vagy más NSAID-ot. Azt találták, hogy a magas kiindulási TNF-R-II-szint fokozott CRC-kockázattal jár, míg a CRP- és IL-6-emelkedések a kockázatot nem fokozták. Akiknél a kiindulási TNF-R-II magas volt, és a vérvétel után rendszeresen alkalmazták a gyulladásgátló kezelést, jelentősen alacsonyabb lett a CRC kockázata (RR 0,39; 95%-os CI 0,18–0,86). Tehát a gyulladáscsökkentő gyógyszerek mérsékelhetik azon páciensek CRC-kockázatát, akiknél a TNF-R-II kiindulási értéke magas [81].

Következtetés

Számos vizsgálat alapján a CRP valószínűleg a rosszindulatú daganatok prognosztikus faktora. Erre utalnak a több daganattípusban végzett metaanalízisek is. Az eredményekből azonban az is látható, hogy adott daganattípusok esetén más prognosztikai határértéke van a CRP-nek. Ennek egyik lehetséges magyarázata lehet, hogy a különféle daganatos megbetegedéseket eltérő intenzitású gyulladásos reakciók kísérik. Több prognosztikai pontrendszer (például GPS, mGPS, NmGPS) involválta a kritériumai közé a CRP-t. Az adatok arra is utalnak, hogy a terápiás válasz korai megítélésében is szerepe lehet a CRP-mérésnek. A daganatos betegségek során számos citokin, egyéb molekula szintje is változik a normálértékekhez képest. Ezért a CRP más paraméterekkel együtt történő vizsgálata (expressziós mintázatok keresése) javíthatja a CRP előrejelző értékét. A daganatos betegségek megelőzését szolgáló, CRP-t csökkentő nem gyógyszeres és gyógyszeres lehetőségek további vizsgálata is indokolt.

Anyagi támogatás: A közlemény megírásához a szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: D. D.: A kézirat megszerkesztése és gondozása. T. A.: A korábbi kéziratváltozatok áttekintése és kiegészítése. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Black, S., Kushner, I., Samols, D.: C-reactive protein. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279(47), 48487–48490.
- [2] Di Martino, V., Weil, D., Cervoni, J. P., et al.: New prognostic markers in liver cirrhosis. *World J. Hepatol.*, 2015, 7(9), 1244–1250.
- [3] Pepys, M. B., Hirschfield, G. M.: C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.*, 2003, 111(12), 1805–1812.
- [4] Lee, D. Y., Hong, S. W., Chang, Y. G., et al.: Clinical significance of preoperative inflammatory parameters in gastric cancer patients. *J. Gastric Cancer*, 2013, 13(2), 111–116.
- [5] Faraj, M., Salem, N.: C-reactive protein. In: Moschandreaou, T. E. (ed.): *Blood cell – an overview of studies in hematology*. INTECH, 2012. ISBN 978-953-51-0753-8, Available from: <http://www.intechopen.com/books/blood-cell-an-overview-of-studies-in-hematology/c-reactive-protein>
- [6] McPherson, R. A., Pincus, M. R.: *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 21st ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.
- [7] Brenner, D. R., Scherer, D., Muir, K., et al.: A review of the application of inflammatory biomarkers in epidemiologic cancer research. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2014, 23(9), 1729–1751.
- [8] High sensitivity CRP (hsCRP). *PathologyOutlines.com* website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/chemistrycardiach-scrp.html>. Accessed November 4th, 2016.
- [9] Coussens, L. M., Werb, Z.: Inflammation and cancer. *Nature*, 2002, 420(6917), 860–867.
- [10] Sasaki, T., Motoyama, S., Sato, Y., et al.: C-reactive protein inhibits lymphangiogenesis and resultant lymph node metastasis of squamous cell carcinoma in mice. *Surgery*, 2013, 154(5), 1087–1092.
- [11] Allin, K. H., Nordestgaard, B. G.: Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2011, 48(4), 155–170.
- [12] Łukaszewicz-Zajac, M., Mroczko, B., Szmítkowski, M.: The role of interleukin-6 and C-reactive protein in gastric cancer. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2010, 29(174), 382–386. [Article in Polish]
- [13] Tarhini, A. A., Lin, Y., Yeku, O., et al.: A four-marker signature of TNF-R-II, TGF- α , TIMP-1 and CRP is prognostic of worse survival in high-risk surgically resected melanoma. *J. Transl. Med.*, 2014, 12, 19.
- [14] Allin, K. H., Nordestgaard, B. G., Flyger, H., et al.: Elevated pre-treatment levels of plasma C-reactive protein are associated with poor prognosis after breast cancer: a cohort study. *Breast Cancer Res.*, 2011, 13(3), R55.
- [15] Xu, Y., Li, Z., Shen-Tu, Y.: The prognostic value of detection of serum C-reactive protein in the patients with stage I lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2011, 14(5), 400–403. [Article in Chinese]
- [16] Shen, L., Li, Z. M., Lu, S.: Clinical significance of C-reactive protein in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2011, 33(6), 442–426. [Article in Chinese]
- [17] Hong, S., Kang, Y. A., Cho, B. C., et al.: Elevated serum C-reactive protein as a prognostic marker in small cell lung cancer. *Yonsei Med. J.*, 2012, 53(1), 111–117.
- [18] Zhou, T., Zhan, J., Hong, S., et al.: Ratio of C-reactive protein/albumin is an inflammatory prognostic score for predicting over-

- all survival of patients with small-cell lung cancer. *Sci. Rep.*, 2015, 5, 10481.
- [19] *Ishizuka, M., Kubota, K., Kita, J., et al.*: Usefulness of a modified inflammation-based prognostic system for predicting postoperative mortality of patients undergoing surgery for primary hepatocellular carcinoma. *J. Surg. Oncol.*, 2011, 103(8), 801–806.
- [20] *Nishikawa, H., Arimoto, A., Wakasa, T., et al.*: Pre-treatment C-reactive protein as a prognostic factor for recurrence after surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.*, 2013, 33(3), 1181–1188.
- [21] *Liu, Y. B., Ying, J., Kuang, S. J., et al.*: Elevated preoperative serum Hs-CRP level as a prognostic factor in patients who underwent resection for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(49), e2209.
- [22] *Chang, P. Y., Kuo, Y. B., Wu, T. L., et al.*: Association and prognostic value of serum inflammation markers in patients with leukoplakia and oral cavity cancer. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2013, 51(6), 1291–1300.
- [23] *Nair, K. S., Naidoo, R., Chetty, R.*: Expression of cell adhesion molecules in oesophageal carcinoma and its prognostic value. *J. Clin. Pathol.*, 2005, 58(4), 343–351.
- [24] *Wang, J. Y., Zheng, Y. Z., Yang, J., et al.*: Elevated levels of serum amyloid A indicate poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 2012, 12, 365.
- [25] *Zheng, T. L., Cao, K., Liang, C., et al.*: Prognostic value of C-reactive protein in esophageal cancer: a meta-analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2014, 15(19), 8075–8081.
- [26] *Nakamura, M., Iwabashi, M., Nakamori, M., et al.*: New prognostic score for the survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Surg. Today*, 2014, 44(5), 875–883.
- [27] *Ma, Q., Liu, W., Jia, R., et al.*: Inflammation-based prognostic system predicts postoperative survival of esophageal carcinoma patients with normal preoperative serum carcinoembryonic antigen and squamous cell carcinoma antigen levels. *World J. Surg. Oncol.*, 2016, 14, 141.
- [28] *Huang, Y., Liu, J. S., Feng, J. F.*: The combination of preoperative serum C-reactive protein and carcinoembryonic antigen is a useful prognostic factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a combined ROC analysis. *OncoTargets Ther.*, 2015, 8, 795–803.
- [29] *Jiang, X., Hiki, N., Nunobe, S., et al.*: Prognostic importance of the inflammation-based Glasgow prognostic score in patients with gastric cancer. *Br. J. Cancer*, 2012, 107(2), 275–279.
- [30] *Yu, X., Hu, F., Yao, Q., et al.*: Serum fibrinogen levels are positively correlated with advanced tumor stage and poor survival in patients with gastric cancer undergoing gastrectomy: a large cohort retrospective study. *BMC Cancer*, 2016, 16, 480.
- [31] *Yamamoto, M., Kurokawa, Y., Miyazaki, Y., et al.*: Usefulness of preoperative plasma fibrinogen versus other prognostic markers for predicting gastric cancer recurrence. *World J. Surg.*, 2016, 40(8), 1904–1909.
- [32] *Xu, Z., Xu, W., Cheng, H., et al.*: The prognostic role of the platelet-lymphocytes ratio in gastric cancer: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 2016, 11(9), e0163719.
- [33] *Pietrzyk, L., Plewa, Z., Denisow-Pietrzyk, M., et al.*: Diagnostic power of blood parameters as screening markers in gastric cancer patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2016, 17(9), 4433–4437.
- [34] *Shibutani, M., Maeda, K., Nagahara, H., et al.*: Prognostic significance of the preoperative ratio of C-reactive protein to albumin in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res.*, 2016, 36(3), 995–1001.
- [35] *Lee, W. S., Back, J. H., You, D. H., et al.*: Prognostic value of circulating cytokines for stage III colon cancer. *J. Surg. Res.*, 2013, 182(1), 49–54.
- [36] *Shiga, K., Hara, M., Nagasaki, T., et al.*: Preoperative serum interleukin-6 is a potential prognostic factor for colorectal cancer, including stage II patients. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2016, 2016, 9701574.
- [37] *Toiyama, Y., Fujikawa, H., Koike, Y., et al.*: Evaluation of preoperative C-reactive protein aids in predicting poor survival in patients with curative colorectal cancer with poor lymph node assessment. *Oncol. Lett.*, 2013, 5(6), 1881–1888.
- [38] *Kersten, C., Loubimo, J., Algars, A., et al.*: Increased C-reactive protein implies a poorer stage-specific prognosis in colon cancer. *Acta Oncol.*, 2013, 52(8), 1691–1698.
- [39] *Toiyama, Y., Inoue, Y., Saigusa, S., et al.*: C-reactive protein as predictor of recurrence in patients with rectal cancer undergoing chemoradiotherapy followed by surgery. *Anticancer Res.*, 2013, 33(11), 5065–5074.
- [40] *Wang, L. J., Zhou, H., Lu, H. W., et al.*: Prognostic value of preoperative serum high sensitivity C-reactive protein in patients with endometrial cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011, 91(41), 2927–2930. [Article in Chinese]
- [41] *Dobrzycka, B., Mackowiak-Matejczyk, B., Terlikowska, K. M., et al.*: Serum levels of IL-6, IL-8 and CRP as prognostic factors in epithelial ovarian cancer. *Eur. Cytokine Netw.*, 2013, 24(3), 106–113.
- [42] *Zhang, W. W., Liu, K. J., Hu, G. L., et al.*: Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients. *Tumour Biol.*, 2015, 36(11), 8831–8837.
- [43] *Pappas, A., Ntoumas, K.*: C-reactive protein and urological malignancies: A systematic review. *Hellenic Urology*, 2015, 27(4), 32–38.
- [44] *de Martino, M., Klatte, T., Seemann, C., et al.*: Validation of serum C-reactive protein (CRP) as an independent prognostic factor for disease-free survival in patients with localised renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int.*, 2013, 111(8), E348–E353.
- [45] *Cho, D. S., Kim, S. I., Choo, S. H., et al.*: Prognostic significance of modified Glasgow Prognostic Score in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Scand. J. Urol.*, 2016, 50(3), 186–191.
- [46] *Yi, J. H., Wang, D., Li, Z. Y., et al.*: C-reactive protein as a prognostic factor for human osteosarcoma: a meta-analysis and literature review. *PLoS ONE*, 2014, 9(5), e94632.
- [47] *Li, X., Tian, F., Wang, F., et al.*: Serum C-reactive protein and overall survival of patients with osteosarcoma. *Tumour Biol.*, 2015, 36(7), 5663–5666.
- [48] *Nakamura, T., Matsumine, A., Matsubara, T., et al.*: Clinical significance of pretreatment serum C-reactive protein level in soft tissue sarcoma. *Cancer*, 2012, 118(4), 1055–1061.
- [49] *Szkandera, J., Gerger, A., Liegl-Atzwanger, B., et al.*: Validation of the prognostic relevance of plasma C-reactive protein levels in soft-tissue sarcoma patients. *Br. J. Cancer*, 2013, 109(9), 2316–2322.
- [50] *Lee, J. S., Kwon, O. Y., Choi, H. S., et al.*: Serum C-reactive protein level is a predictive factor for 14-day mortality of patients with advanced cancer who present to the emergency department with acute symptoms. *Acad. Emerg. Med.*, 2011, 18(4), 440–442.
- [51] *Bilir, C., Engin, H., Can, M., et al.*: The prognostic role of inflammation and hormones in patients with metastatic cancer with cachexia. *Med. Oncol.*, 2015, 32(3), 56.
- [52] *Yada, M., Miyazaki, M., Motomura, K., et al.*: The prognostic role of lactate dehydrogenase serum levels in patients with hepatocellular carcinoma who are treated with sorafenib: the influence of liver fibrosis. *J. Gastrointest. Oncol.*, 2016, 7(4), 615–623.
- [53] *Li, J. J., Luo, J., Lu, J. N., et al.*: Relationship between TRAF6 and deterioration of HCC: an immunohistochemical and in vitro study. *Cancer Cell Int.*, 2016, 16, 76.
- [54] *Ito, M., Saito, K., Yasuda, Y., et al.*: Prognostic impact of C-reactive protein for determining overall survival of patients with castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel. *Urology*, 2011, 78(5), 1131–1135.

- [55] Masago, K., Fujita, S., Togashi, Y., et al.: Clinical significance of pretreatment C-reactive protein in patients with advanced non-squamous, non-small cell lung cancer who received gefitinib. *Oncology*, 2010, 79(5–6), 355–362.
- [56] Srimuninnimit, V., Ariyapanya, S., Nimmannit, A., et al.: C-reactive protein as a monitor of chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer (CML study). *J. Med. Assoc. Thai.*, 2012, 95(Suppl. 2), S199–S207.
- [57] Park, D. S., Kim, D., Hwang, K. E., et al.: Diagnostic value and prognostic significance of pleural C-reactive protein in lung cancer patients with malignant pleural effusions. *Yonsei Med. J.*, 2013, 54(2), 396–402.
- [58] Jiang, A. G., Chen, H. L., Lu, H. Y.: The relationship between Glasgow Prognostic Score and serum tumor markers in patients with advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 2015, 15, 386.
- [59] Tang, Z., Sheng, H., Zheng, X., et al.: Upregulation of circulating cytokeratin 20, urokinase plasminogen activator and C-reactive protein is associated with poor prognosis in gastric cancer. *Mol. Clin. Oncol.*, 2015, 3(6), 1213–1220.
- [60] Dirican, N., Karakaya, Y. A., Günes, S., et al.: Association of intra-tumoral tumour-infiltrating lymphocytes and neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Clin. Respir. J.*, 2015 December 28. Doi:10.1111/crj.12417.
- [61] Lukaszewicz-Zajac, M., Mroczko, B., Gryko, M., et al.: Comparison between clinical significance of serum proinflammatory proteins (IL-6 and CRP) and classic tumor markers (CEA and CA 19-9) in gastric cancer. *Clin. Exp. Med.*, 2011, 11(2), 89–96.
- [62] Yu, Q., Yu, X. F., Zhang, S. D., et al.: Prognostic role of C-reactive protein in gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2013, 14(10), 5735–5740.
- [63] Baba, H., Kuwabara, K., Ishiguro, T., et al.: C-reactive protein as a significant prognostic factor for stage IV gastric cancer patients. *Anticancer Res.*, 2013, 33(12), 5591–5595.
- [64] Nakagawa, K., Tanaka, K., Nojiri, K., et al.: The modified Glasgow prognostic score as a predictor of survival after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann. Surg. Oncol.*, 2014, 21(5), 1711–1718.
- [65] van de Poll, M. C., Klaver, Y. L., Lemmens, V. E., et al.: C-reactive protein concentration is associated with prognosis in patients suffering from peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2011, 26(8), 1067–1073.
- [66] Nixon, A. B., Pang, H., Starr, M. D., et al.: Prognostic and predictive blood-based biomarkers in patients with advanced pancreatic cancer: results from CALGB80303 (Alliance). *Clin. Cancer Res.*, 2013, 19(24), 6957–6966.
- [67] Zhu, P. P., Yuan, S. G., Liao, Y., et al.: High level of intercellular adhesion molecule-1 affects prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2015, 21(23), 7254–7263.
- [68] Wolpin, B. M., Michaud, D. S., Giovannucci, E. L., et al.: Circulating insulin-like growth factor binding protein-1 and the risk of pancreatic cancer. *Cancer Res.*, 2007, 67(16), 7923–7928.
- [69] Farrow, B., Berger, D. H., Rowley, D.: Tumor-derived pancreatic stellate cells promote pancreatic cancer cell invasion through release of thrombospondin-2. *J. Surg. Res.*, 2009, 156(1), 155–160.
- [70] Szkandera, J., Stotz, M., Absenger, G., et al.: Validation of C-reactive protein levels as a prognostic indicator for survival in a large cohort of pancreatic cancer patients. *Br. J. Cancer*, 2014, 110(1), 183–188.
- [71] Zhou, L., Cai, X., Liu, Q., et al.: Prognostic role of C-reactive protein in urological cancers: A meta-analysis. *Sci. Rep.*, 2015, 5, 12733.
- [72] Huang, Y., Feng, J. F., Liu, J. S., et al.: Prognostic role of serum C-reactive protein in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2015, 11, 89–94.
- [73] Liao, C., Yu, Z., Guo, W., et al.: Prognostic value of circulating inflammatory factors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Biomark.*, 2014, 14(6), 469–481.
- [74] Kuczmarski, M. F., Mason, M. A., Allegro, D., et al.: Diet quality inversely associated with C-reactive protein levels in urban, low-income African American and White adults. *J. Acad. Nutr. Diet.*, 2013, 113(12), 1620–1631.
- [75] Panova-Noeva, M., Hermanns, I. M., Schulz, A., et al.: PO-58 – Cardiovascular risk profile in survivors of adult cancer – results from the general population study. *Thromb. Res.*, 2016, 140(Suppl. 1), S198.
- [76] Mikirova, N., Casciari, J., Rogers, A., et al.: Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J. Transl. Med.*, 2012, 10, 189.
- [77] Block, G., Jensen, C. D., Dalvi, T. B., et al.: Vitamin C treatment reduces elevated C-reactive protein. *Free Radic. Biol. Med.*, 2009, 46(1), 70–77.
- [78] Asegaonkar, S. B., Asegaonkar, B. N., Takalkar, U. V., et al.: C-reactive protein and breast cancer: new insights from old molecule. *Int. J. Breast Cancer*, 2015, 2015, 145647.
- [79] Soedamah-Muthu, S. S., Livingstone, S. J., Charlton-Menys, V., et al.: Effect of atorvastatin on C-reactive protein and benefits for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: analyses from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Trial. *Diabetologia*, 2015, 58(7), 1494–1502.
- [80] Hashimoto, N.: Evaluation of the relationship between C-reactive protein and prostate cancer. *Clin. Oncol.*, 2016, 1, 1005.
- [81] Chan, A. T., Ogino, S., Giovannucci, E. L., et al.: Inflammatory markers are associated with risk of colorectal cancer and chemopreventative response to anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*, 2011, 140(3), 799–808.

(Deme Dániel dr.,
Salgótarján, Füleki út 54–56., 3100
e-mail: danieldeme_md@gmail.com)

„Ense recidentum immedicabile vulnus”
(Vágd ki, ha nem gyógyul, késsel a rút kelevényt.)