

Роль С-реактивного протеина в прогнозировании результатов лечения рака почки (Обзор литературы)

А.Л. Потапов¹, А.А. Бабанин¹, П.М. Клименко¹, Е.В. Соболева², Р.Р. Геворкян², О.В. Семенов²

¹Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

²Крымское республиканское учреждение «Крымское территориальное медицинское объединение «Университетская клиника», г. Симферополь

Прогностические шкалы имеют большое значение при лечении онкологических заболеваний. Обзор литературы посвящен роли С-реактивного протеина (СРП) в прогнозировании результатов лечения пациентов, больных с раком почки. Современные данные свидетельствуют, что СРП может быть полезным биомаркером для идентификации риска развития метастазов, принятия решения о выполнении паллиативных операций и назначения дополнительной терапии у данной категории пациентов.

Ключевые слова: рак почки, лечение, прогноз, С-реактивный протеин.

Актуальность проблемы онкологических заболеваний неуклонно возрастает, что связано с высокой частотой их развития и часто неудовлетворительными результатами лечения. По данным Британских исследователей, в течение жизни различные формы рака развиваются примерно у одного из трех жителей королевства и ежегодно становятся причиной смерти около 150 000 человек [1]. Рак почки занимает двенадцатое место в структуре летальности от онкологических заболеваний и первое – среди всех злокачественных новообразований в урологии [2]. Ежегодно в мире регистрируется около 210 000 случаев рака почки, при этом у 70% пациентов на момент обращения к врачу имеют место локализованные формы, но после операции у 20–30% развиваются метастазы [3]. В странах Европейского Союза каждый год регистрируется более 40 000 новых случаев рака почки, и примерно в половине из них данное заболевание становится причиной смерти [4].

Основным методом лечения почечноклеточного рака является хирургический – выполнение радикальной нефрэктомии или резекции почки [5]. При распространенных формах выполняют циторедуктивную нефрэктомию, целью которой является уменьшение интоксикации и снижение концентрации факторов, способствующих дальнейшему росту опухоли и прогрессированию метастазов. К вспомогательным методам лечения рака почки относится химиотерапия, иммунотерапия, применение ингибиторов ангиогенеза или таргетная терапия, в отдельных случаях (например, при метастазах в костях) возможно проведение лучевой терапии [6].

Даже при локализованных формах рака почки после потенциально радикальных операций только у половины пациентов имеет место пятилетняя выживаемость [7]. При наличии метастазов она не превышает 20% [8], а ожидаемая продолжительность жизни в этом случае составляет всего лишь 8–10 мес [9]. Поэтому особое значение приобретает раннее выявление пациентов группы риска неблагоприятного исхода заболевания, что позволит более эффективно организовать наблюдение за пациентами в послеоперационный пери-

од, планировать дополнительные лечебные мероприятия, а при наличии метастазов выявлять категории больных, у которых возможен положительный ответ на лечение.

Европейская Ассоциация Урологов выделяет анатомические, гистологические, клинические и молекулярные факторы прогноза течения почечноклеточного рака [6]. К анатомическим факторам относится известная классификация TNM, хотя и указывается, что она требует постоянного улучшения. Несовершенство анатомического подхода подчеркивает тот факт, что у 20–30% радикально прооперированных пациентов все же развиваются метастазы [3]. Среди трех основных гистологических форм рака почки благоприятная прогностическая тенденция наблюдается при хромофобном раке по сравнению со светлоклеточным и папиллярным подтипами, но данный вариант составляет всего 4–5% случаев, а светлоклеточный – 80–90%. Клинические факторы прогноза, такие, как наличие кахексии, анемии, число тромбоцитов, хотя и обладают негативной прогностической значимостью, но не позволяют прогнозировать ответ пациента на терапию. Наконец, использование молекулярных факторов прогноза – карбоангидразы IX, Е-кадгерина, сосудистого эндотелиального фактора роста и других – находится в стадии разработки, является дорогостоящим и для рутинного применения не рекомендуется. Перечисленные факторы в разных комбинациях объединены в прогностические шкалы и модели, такие, как UISS, SSIGN, послеоперационная номограмма Каракевича, MSKCC, модель Ханга, но их использование рекомендуется только для клинических исследований [6].

Таким образом, несмотря на важность раннего выявления пациентов группы риска с неблагоприятным течением почечноклеточного рака, эффективный подход к прогнозированию исходов данного заболевания разработан явно недостаточно. Идеальная шкала прогноза должна быть простой, доступной для выполнения в большинстве стационаров, иметь низкую себестоимость и обладать достаточной прогностической значимостью. В этой связи особый интерес представляет изучение роли концентрации в крови С-реактивного протеина (СРП) в прогнозировании результатов лечения пациентов с почечноклеточным раком.

СРП является чувствительным маркером системной воспалительной реакции, которая играет существенную роль в развитии и прогрессировании онкологических заболеваний. Опухоль может запускать системный воспалительный механизм за счет продукции провоспалительных цитокинов – IL-1β и IL-6, последний является мощным индуктором синтеза СРП в печени. По аутокринному и паракринному механизму продукция провоспалительных цитокинов опухолью приводит к ее росту и метастазированию [10]. Высокий уровень СРП связан с недостаточностью функции Т-лимфоци-

Модифицированная прогностическая шкала Глазго (mGPS)

Признак	Баллы
Одновременное наличие в крови СРП ≥ 10 мг/л и альбумина < 35 г/л	2
Повышение СРП ≥ 10 мг/л при нормальном уровне альбумина	1
Нормальный уровень СРП и альбумина	0

тов и увеличением концентрации факторов ангиогенеза, что также играет важную роль в делении и диссеминации опухолевых клеток [7]. Таким образом, попытки прогнозировать течение онкологических заболеваний по уровню СРП являются патогенетически обоснованными.

На основе оценки выраженности системной воспалительной реакции предложена модифицированная прогностическая шкала Глазго (mGPS – modified Glasgow Prognostic Score), которая представлена в таблице.

В исследовании Glasgow Inflammation Outcome Study с участием 9608 пациентов с различными онкологическими заболеваниями установлено, что повышение балла по данной шкале является независимым фактором снижения выживаемости пациентов при всех видах рака [1]. Доказано прогностическое значение шкалы mGPS у пациентов с локализованными и метастатическими формами рака почки [2, 11].

Большое количество исследований посвящено прогностической значимости СРП при почечнопочечном раке. Они достаточно подробно обсуждаются в обзоре K. Saito и K. Kihara, опубликованном в International Journal of Urology в 2012 году [10]. Анализ этих работ свидетельствует о том, что уровень СРП в крови является важным прогностическим маркером как общей (не связанной с метастазированием), так и специфической выживаемости пациентов с опухолями почек. Критическим уровнем СРП, выше которого вероятность неблагоприятных исходов значительно возрастает, в анализируемых исследованиях был 5–10 мг/л.

В 2011 году также опубликован мета-анализ 47 исследований, посвященных значению СРП, уровня тромбоцитов и СОЭ в прогнозировании общей и специфической летальности пациентов почечнопочечным раком. Хотя все три параметра обладали прогностической значимостью, наиболее мощным оказался уровень СРП [12]. S. Steffens и соавторы (2012) в течение 54 мес наблюдали 1161 пациента, прооперированного по поводу почечнопочечного рака. В зависимости от уровня СРП перед операцией все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа СРП ≤ 4 мг/л, 2-я группа – 4–10 мг/л и 3-я группа – >10 мг/л. Канцерспецифическая выживаемость составила соответственно 89,4%, 77,9% и 49,5%. Риск наступления летального исхода, связанного с основным заболеванием, во 2-й и 3-й группах был в 1,67 и 2,48 раза выше по сравнению с 1-й [4].

Некоторые авторы считают, что послеоперационный уровень СРП позволяет лучше прогнозировать дальнейшее течение заболевания, чем концентрация до операции. T.V. Johnson и соавторы (2010) обнаружили, что у пациентов, у которых в дальнейшем развились метастазы, средний уровень СРП после операции был 89,3 мг/л, а в группе без метастазов – 10,88 г/л. Авторы настоятельно рекомендуют проводить оценку концентрации СРП в крови после операции с целью заблаговременного выявления пациентов группы риска развития метастазов и решения вопроса о назначении дополнительного лечения [13].

Важными являются результаты тех исследований, в которых показана независимая прогностическая значимость

уровня СРП от известных шкал (UISS, SSIGN) и молекулярных факторов прогноза [14–16]. Это значит, что для раннего выявления пациентов с неблагоприятным течением заболевания данный показатель может использоваться самостоятельно. Более того, в исследовании P.I. Karakewicz и соавторов (2007) установлено, что по сравнению со шкалой UISS определение уровня СРП на 2,4% лучше прогнозирует двухлетнюю и на 4,6% пятилетнюю выживаемость пациентов после радикальной нефрэктомии [14].

Отдельного обсуждения требует проблема прогнозирования результатов лечения пациентов с распространенными формами рака почки. Совершенно очевидно, что принятие решения о выполнении цитроредуктивной операции и назначении медикаментозного лечения должно базироваться на четких критериях, поскольку связано с дополнительной стрессовой и токсической нагрузкой на пациента и серьезными экономическими затратами. Данному вопросу посвящен отдельный раздел уже упоминавшегося обзора K. Saito и K. Kihara [10], из которого следует, что СРП может быть использован с этой целью.

H. Ito и соавторы (2012) наблюдали 181 пациента с распространенными формами рака почки, которые были разделены на 3 группы в зависимости от уровня СРП: ≤ 18 мг/л, 18–67 мг/л и ≥ 67 мг/л. После цитроредуктивной нефрэктомии средняя продолжительность жизни в группах составила соответственно 53,2, 12,6 и 4,2 мес. Без операции на фоне только медикаментозного лечения продолжительность жизни пациентов была 24,4, 2,83 и 1,54 мес. Очевидно, что при высокой концентрации СРП оперативное лечение на продолжительность жизни пациентов существенно не повлияло [8]. В исследовании A. Casamassima и соавторов (2005) установлено, что низкое содержание СРП связано с повышением выживаемости пациентов с метастатическим раком почки на фоне терапии IL-2 [17]. Аналогичные результаты получили E. Bromwich и соавторы (2004) на фоне терапии препаратом α -интерферона. В данной работе отмечен тот факт, что высокий уровень СРП (>10 мг/л) связан с плохой переносимостью пациентами иммуно- и химиотерапии. СРП может угнетать ряд ферментов системы цитохрома P450, ответственных за метаболизм данных препаратов, что связано с повышением их токсичности [9]. T. Fujita и соавторы (2012) сообщают, что повышение уровня СРП > 30 мг/л было связано с низкой эффективностью противоопухолевого препарата из группы ингибиторов протеинкиназ сунитиниба в отношении продолжительности жизни пациентов с распространенными формами почечнопочечного рака [18].

Интересное исследование провели в 2009 году K. Saito и соавторы [19]. Авторы наблюдали 108 пациентов с метастатическим раком почки, которых разделили на 3 группы: пациентов с уровнем СРП < 5 мг/л, больных, у которых СРП был > 5 мг/л, но в процессе лечения нормализовался, и тех, у которых концентрация СРП была > 5 мг/л весь период наблюдения. Двухлетняя выживаемость в группах составила соответственно 69%, 55% и 4%. Основываясь на данных результатах, авторы предлагают оценивать уровень СРП в динамике на фоне лечения.

При метастатическом раке почки показана независимая прогностическая значимость уровня СРП от показателей общепризнанных шкал MSKSCC и MRCCPS [2], что свидетельствует о возможности самостоятельного использования данного показателя с целью прогнозирования результатов лечения пациентов.

Необходимо учитывать, что СРП является неспецифическим маркером системной воспалительной реакции. Например, при инфекционных заболеваниях и сепсисе его концентрация может увеличиваться в 100 и более раз. Это следует принимать во внимание при наблюдении за пациентами с почечноклеточным раком. Следует учитывать и тот факт, что лечение этих заболеваний сопровождается нормализацией данного показателя, а высокий уровень СРП также имеет негативное прогностическое значение [20, 21]. В любом случае большие когортные исследования, проведенные с использованием высокоспецифичных методик определения СРП в крови, свидетельствуют, что в человеческой популяции его уровень у 70–90% здоровых людей составляет < 3 мг/л [10].

Учитывая связь уровня СРП с результатами лечения пациентов с почечноклеточным раком, некоторые авторы предлагают рассматривать его как возможную мишень для лечения данной категории больных [7]. Возможно, модуляция системной воспалительной реакции позволит улучшить толерантность пациентов к медикаментозному лечению, что может быть связано с уже упоминавшимся влиянием СРП на систему цитохрома P450 [9].

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что определение уровня СРП в крови может быть использовано в качестве простого и доступного способа прогнозирования результатов лечения пациентов с почечноклеточным раком, выявления групп риска развития метастазов, принятия решения о выполнении паллиативных операций и назначении дополнительного лечения. Данный маркер будет особенно полезен в отсутствии возможности применения других прогностических шкал.

Роль С-реактивного протеину в прогнозуванні результатів лікування раку нирки (Огляд літератури)
О.Л. Потапов, А.А. Бабанін, П.М. Клименко, О.В. Соболева, Р.Р. Геворкян, О.В. Семенов

Прогностичні шкали мають велике значення при лікуванні онкологічних захворювань. Огляд літератури присвячений ролі С-реактивного протеину (СРП) в прогнозуванні результатів лікування пацієнтів, хворих на рак нирки. Сучасні дані свідчать, що СРП може бути корисним біомаркером для ідентифікації ризику виникнення метастазів, прийняття рішення про виконання паліативних операцій і призначення додаткової терапії у цієї категорії пацієнтів.

Ключові слова: рак нирки, лікування, прогноз, С-реактивний протеїн.

Role of C-reactive protein in prediction outcomes of treatment of renal cell carcinoma (review)
A.L. Potapov, A.A. Babanin, P.M. Klimentko, E.V. Soboleva, R.R. Gevorgyan, O.V. Semenov

Prognostic tools serve an important role in cancer management. The review of literature is devoted to the role of C-reactive protein (CRP) in prediction outcomes in patients with renal cell carcinoma. Current data suggest that the CRP may be a useful biomarker for identification of the risk of metastasis, making decision about palliative surgery and administration of adjuvant therapy in this patients.

Key words: renal cell carcinoma, treatment, prediction, C-reactive protein.

ЛИТЕРАТУРА

1. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumor site: a Glasgow Inflammation Outcome Study / M.J. Proctor, D.S. Morrison, D. Talwar [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2011. – Vol. 104, № 4. – P. 726–734.
2. Evaluation of an Inflammation-based Prognostic Score in Patients With Metastatic Renal Cancer / S. Ramsey, G.W.A. Lamb, M. Aitchison [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109, № 2. – P. 205–212.
3. Improving the accuracy of pre-operative survival prediction in renal cell carcinoma with C-reactive protein / S.P.K. Jagdev, W. Gregory, N.S. Vasudev [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 103, № 11. – P. 1649–1656.
4. Validation of CRP as prognostic marker for renal cell carcinoma in a large series of patients / S. Steffens, A. Kähler, R. Rudolph [et al.] // *BMC Cancer*. – 2012. doi:10.1186/1471-2407-12-399.
5. Systematic Review of Oncological Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer / A. MacLennan, M. Imamura, M.C. Lapitan [et al.] // *European Urology*. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 972–993.
6. Почечно-клеточный рак / P. Ljunberg, N. Cowan, D.C. Hanbury [et al.]. Пер. с англ. Ю.С. Сиромолов, ред. В.Б. Матвеев. – Европейская ассоциация урологов, Российское общество урологов, 2011. – 46 с.
7. Lamb G.W.A. The relationship between the preoperative systemic inflammatory response and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative resection for renal clear cell cancer / G.W.A. Lamb, D.C. McMillan, S. Ramsey, M. Aitchison // *British Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 94, № 6. – P. 781–784.
8. C-reactive protein in patients with advanced metastatic renal cell carcinoma: Usefulness in identifying patients most likely to benefit from initial nephrectomy / H. Ito, K. Shioi, T. Murakami [et al.] // *BMC Cancer*. – 2012. doi:10.1186/1471-2407-12-337.
9. The systemic inflammatory response, performance status and survival in patients undergoing alpha-interferon treatment for advanced renal cancer / E. Bromwich, D.C. McMillan, G.W.A. Lamb [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2004. – Vol. 91, № 7. – P. 1236–1238.
10. Saito K. Role of C-reactive protein in urological cancers: A useful biomarker for predicting outcomes / K. Saito, K. Kihara // *International Journal of Urology*. – 2012. Aug 16. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03121.
11. Prospective study of the role of inflammation in renal cancer / T. Qayyum, P.A. McArdle, G.W. Lamb [et al.] // *Urol. Int.* – 2012. – Vol. 88, № 3. – P. 277–281.
12. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis // Y. Wu, X. Fu, X. Zhu [et al.] // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2011. – Vol. 137, № 5. – P. 887–896.
13. Postoperative better than preoperative C-reactive protein at predicting outcome after potentially curative nephrectomy for renal cell carcinoma / T.V. Johnson, A. Abbasi, A. Owen-Smith [et al.] // *Urology*. – 2010. – Vol. 76, № 3. – P. 766.e1-5.
14. C-Reactive Protein Is an Informative Predictor for Renal Cell Carcinoma-Specific Mortality / P.I. Karakewicz, G.C. Hutterer, Q.D. Trinh [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110, № 6. – P. 1241–1247.
15. Ramsey S. Prospective study of the relationship between the systemic inflammatory response, prognostic scoring systems and relapse-free and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative resection for renal cancer / S. Ramsey, G.W. Lamb, M. Aitchison, D.C. McMillan // *BJU Int.* – 2008. – Vol. 101, № 8. – P. 959–963.
16. The relationship between the local and systemic inflammatory responses and survival in patients undergoing resection for localized renal cancer / G.W. Lamb, P.A. McArdle, S. Ramsey [et al.] // *BJU Int.* – 2008. – Vol. 102, № 6. – P. 756–761.
17. C-reactive protein: a biomarker of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with subcutaneous interleukin-2 based immunotherapy / A. Casamassima, M. Picciariello, M. Quaranta [et al.] // *J Urol.* – 2005. – Vol. 173, № 1. – P. 52–55.
18. C-reactive protein as a prognostic marker for advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib / T. Fujita, M. Iwamura, D. Ishii [et al.] // *Int J Urol.* – 2012. – Vol. 19, № 10. – P. 908–913.
19. Impact of C-reactive protein kinetics on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma / K. Saito, M. Tatokoro, Y. Fujii [et al.] // *Eur Urol.* – 2009. – Vol. 55, № 5. – P. 1145–1153.
20. Потапов О.Л. Раннє виявлення хворих з високим ризиком поліорганної недостатності і летальності у відділенні інтенсивної терапії / О.Л. Потапов // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. – 2008. – № 4. – С. 2–7.
21. Ho K.M. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ISU discharge: a prospective cohort study / K.M. Ho, K.Y. Lee, G.J. Dobb, S.A.R. Webb // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34, № 3. – P. 481–487.