

Klinický význam C-reaktivního proteinu v onkogynekologii

Tomáš Cacek, Monika Náležinská, Josef Chovanec

Oddělení gynekologické onkologie, Klinika operační onkologie MOÚ a LF Masarykovy univerzity Brno

Přehledový článek shrnuje možnosti využití stanovení hladin C-reaktivního proteinu nejen v jeho nejčastější indikaci (diferenciální diagnostika akutního zánětu v organismu), ale současně analyzuje nové možnosti jeho využití u onkologických pacientů v rámci prognostických skórovacích systémů, výhody spojení s dalšími biomarkery a také zmiňuje jeho využití jako markeru adaptivní imunitní odpovědi po chemoterapii.

Klíčová slova: C-reaktivní protein, onkologie, zánět, Glasgow prognostic score.

The clinical relevance of C-reactive protein in oncogynecology

The review article discusses the possibilities of using C-reactive protein levels not only in its most frequent indication (differential diagnosis of acute inflammation in the body), but also analyzes new options for its use in oncology patients within prognostic scoring systems, the benefits of linking with other biomarkers, or seeking its use as a marker of adaptive immune responses after chemotherapy.

Key words: C-reactive protein, oncology, inflammation, Glasgow prognostic score.

Úvod

C-reaktivní protein (CRP) je protein akutní fáze, produkovaný játry (hepatocyty) na základě stimulu vycházejícího z poškozené tkáně. Název „C-reaktivní“ je odvozen podle jeho reakce s C-polysacharidem buněčné stěny bakterie *Streptococcus pneumoniae*. Působí jako opsonin, váže se na různé ligandy bakteriální stěny a buněčné membrány a usnadňuje tak jejich fagocytózu. Může aktivovat komplementový systém jak klasickou, tak alternativní cestou. U zdravých jedinců je jeho koncentrace obvykle nízká: 0–1,0 mg/l (90 % zdravé populace má CRP pod 3 mg/l). Obecně používaná hranice normálních hodnot CRP s ohledem na přítomnost nebo nepřítomnost zánětu je 10 mg/l. Bazální koncentrace CRP může být ovlivněna některými stavy, jako je užívání hormonální antikoncepce, nesteroidních antiflogistik, kortikosteroidů a kouření. Tyto vlivy se ale neprojeví v hodnotách měření s ohledem na přítomnost velké-

ho zánětu a nemají účinek na odpověď akutní fáze (1). Koncentrace CRP se signifikantně zvyšuje během prvních 6 hodin po vzniku zánětu, zdvojnásobuje se minimálně každých 8 hodin a dosahuje maxima za 24–48 hodin. Jestliže impuls k tvorbě CRP není dostatečně intenzivní, nemusí být samotná hladina CRP z jednoho měření signifikantní a proto je doporučováno opakované vyšetření s odstupem 12–24 hodin. Je-li i druhá naměřená hodnota nízká, pak je s velkou pravděpodobností možné vyloučit zánět. Koncentrace CRP může dosáhnout až 1 000násobku normálních hodnot a rapidně klesá po odstranění zánetlivého stimulu. K normálním hodnotám se vrací během cca 4 dnů. Plazmatický poločas C-reaktivního proteinu je okolo 24 hodin (2). Užitečné je průběžné sledování koncentrace CRP během léčby. Dynamický pokles sérové koncentrace CRP v průběhu prvních 48 hodin infekčního procesu poměrně přesně odráží správnost iniciální empirické antibiotické léčby.

U bakteriálních infekcí CRP obvykle dosahuje hodnot > 50 mg/l. U 80–85 % pacientů v iniciální fázi těžké bakteriální infekce jsou sérové koncentrace CRP > 100 mg/l a mohou postupně vystoupat až k hodnotám nad 300 mg/l. U virových, mykotických a parazitárních infekcí dochází naopak jen k mírnému vzestupu CRP (20–50 mg/l).

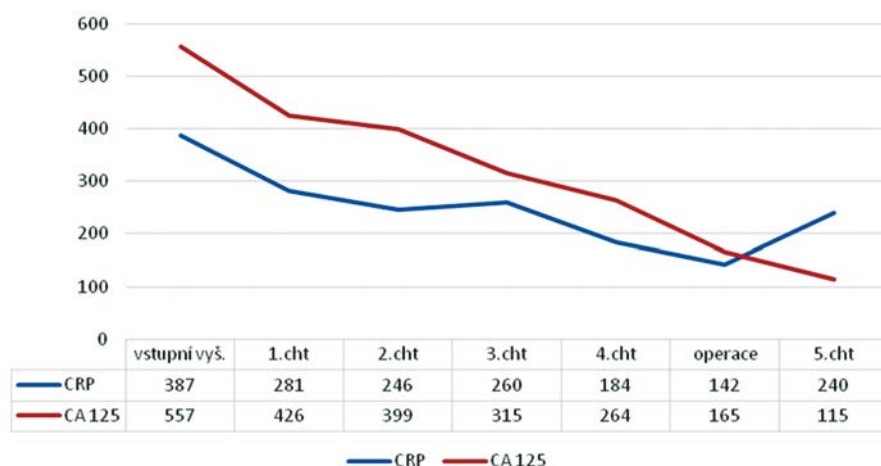
Ačkoliv naprostá většina lidí reaguje na zánět podobně, je třeba při interpretaci výsledku vždy zhodnotit celkový klinický stav pacienta a jeho rizika.

Recentní možnosti klinického využití stanovení hladiny CRP

Kromě výše zmíněné elevace CRP jako následku zánetlivého procesu bývá koncentrace tohoto proteinu zvýšená také u nádorových onemocnění a některých autoimunitních onemocnění.

Prognostický marker

Stanovení plazmatické hladiny CRP tak může být použito nejen pro rozpoznání a sledování

Obr. 1. Dynamika hodnot CRP (mg/l) a CA 125 (kU/l)

dynamiky akutního zánětu, ale je také součástí některých prognostických skórovacích systémů – Glasgow prognostic score (GPS), které určuje prognózu pacientů s maligním nádorovým onemocněním pomocí CRP a albuminu, ev. mGPS – modifikované GPS, používající stejné hodnotící parametry jako originální GPS, ale ve výpočtu přikládá větší váhu zánětlivé komponentě (CRP). Tato modifikace vykazuje lepší korelaci s přežitím pacientů. V gynekologii se jako možný ukazatel pokročilosti nádorového onemocnění u pacientek s ovariálním karcinomem jeví poměr CRP/albumin. Hodnoty rovny či vyšší než 0,68 jsou spojeny s pokročilými stadii onemocnění, častějším pooperačním reziduem a nálezem ascitu (3). Samotné riziko vzniku nádorového onemocnění je pozitivně asociováno se zvýšenou koncentrací CRP – není tím myšleno CRP jako příčina kancerogeneze, ale pravděpodobně jako ukazatel chronického zánětu v mikroprostředí nádoru, který může hrát důležitou roli v rozvoji přinejmenším části ovariálních nádorů (4). U terminálně nemocných pacientů je zvýšená hladina CRP spojena s kratším přežitím po předělané systémové protinádorové léčbě (5).

Marker imunitní adaptivní odpovědi

Na základě předpokladu, že C-reaktivní protein lze užít jako biomarker adaptivní imunitní odpovědi u pacientek s gynekologickou malignitou, byla míra oscilace CRP studována k načasování aplikace chemoterapie (time based chemotherapy). Fluktuace hladin CRP v průběhu podávání chemoterapie naznačovala využitelnost tohoto cyklického procesu, ve kterém je aktivace imunitní odpovědi následována autoregulační imunosupresí – tedy změnou koncentrací regulačních a efektorových T lymfocytů, k naplánování

nejvhodnější doby pro podání chemoterapie. Bohužel v klinické praxi se tento postulat nepodařilo prokázat a oscilace hladin CRP nelze jako biomarker pro načasování chemoterapie (6) použít.

Další užívané markery

V nejčastější indikaci stanovení hladiny C-reaktivního proteinu: vyloučení akutní zánětlivé odpovědi organismu, bývá v indikovaných případech CRP doplněno o další marker – prokalcitonin. Prokalcitonin je prohormon kalcitoninu tvořený za normální situace v C-buňkách štítné žlázy. V případě zánětu (a to pouze akutního bakteriálního zánětu, sepse či syndromu multiorgánového selhání – MODS, nikoli chronického či lokálního zánětu) je dominantně produkován tkáněmi mimo štítnou žlázu. Dynamika změn hladin prokalcitoninu je rychlejší, než je tomu u CRP, maximální vzestup registrujeme za 6–14 hodin, biologický poločas je 25–30 h.

Při stanovení pooperačních koncentrací C-reaktivního proteinu u pacientek po onkogynekologických operacích je prokázána jasná korelace mezi rozsahem operace (tedy objemem traumatizované tkáně) a pooperační hladinou CRP. Nejsilněji je tato závislost patrna **druhý** pooperační den u pacientek bez klinických známek zánětu. U pacientek se rozvojem septického stavu hladiny obvykle stoupají do **čtvrtého** pooperačního dne, kdy dosahují maxima. Provedeme-li navíc vyšetření prokalcitoninu, bude jeho elevace (nad 2 ng/ml) prokazatelná již 2. pooperační den u pacientů s pooperační sepsí. Ani elevace prokalcitoninu však sama o sobě nedokáže s jistotou predikovat počínající, nebo rozvinutou sepsi. Vždyť 2/3 pacientek, hospitalizovaných pro pokročilé onkogynekologické onemocnění bez pooperačního vstupu, mají hladinu prokalcitoninu nad

2 ng/ml (7). Stejně tak bývají u těchto pacientek často výrazně elevované již vstupní hodnoty CRP.

Vyšetření dalších proteinů akutní fáze (alfa-1-antitrypsinu, orosomukoidu, transferinu, prealbuminu, alfa2-makroglobulinu, ceruloplazminu, sérového amyloidu A, hemopexinu, C3-složky komplementu a některých dalších parametrů) při známém CRP nepřináší žádné další informace potřebné pro běžnou diagnostiku akutního zánětu. Uplatňují se spíše v diferenciální diagnostice subakutních nebo chronických zánětů různé etiologie.

Výhodou oproti CRP přináší stanovení koncentrací některých prozánětlivých cytokinů, jako je interleukin-1, 6 a 8 (IL-1, IL-6, IL-8) a tumor nekrotizující faktor alfa (TNF-alfa), jejichž kinetika je výrazně pružnější a specifitější. Nevýhodou posledně zmíněných metod je jejich poměrně vysoká cena a dostupnost pouze v některých laboratořích. V běžné klinické praxi se proto, kromě některých případů intenzivní péče, zatím neužívají.

Novinkou, která je zatím stále ve stadiu výzkumu, je stanovení povrchových buněčných antigenů (exprese povrchových znaků CD 11b a CD 64 neutrofilů), které jsou detekovatelné do několika minut po kontaktu s infekčním agens a jejichž senzitivita a specifita je 96–100 %.

Kazuistika

Pacientka ve věku 68 let byla odeslána ze zdravotnického zařízení okresního typu ke konziliárnímu vyšetření do onkogynekologické ambulance s podezřením na tumor pánve. V symptomatologii převažovaly příznaky související s objemnou nádorovou masou v pánevi a s akumulací ascitu (tenzní bolesti břicha, nauzea a poruchy pasáže gastrointestinálním traktem). Při měření fyzikálních funkcí byla zjištěna subfebrilie 37,8 °C. Pacientka byla odeslána k laboratornímu vyšetření. Výsledky parametrů zánětu byly překvapivě vysoké: hodnota CRP 387 mg/l, prokalcitonin (PCT) 20 ng/ml. Takto vysoké hodnoty nekořespondovaly s klinickým stavem pacientky, pacientka nejevila klinické symptomy svědčící pro sepsi, kromě břišního dyskomfortu se cítila dobře. Uvedené vysoké hodnoty parametrů zánětu a febrilní špičky se ukázaly jako charakteristické pro manifestaci pokročilého nádorového onemocnění u této pacientky, zejména pak je nápadná diskrepance mezi laboratorními hodnotami a klinickým stavem po celou dobu, co je tato nemocná v péči našeho zařízení (od března 2017 dosud).

Vzhledem k septickým hodnotám parametrů zánětu a febrilním špičkám byla pacientka ihned z ambulantního vyšetření odeslána na oddělení k příjmu a hospitalizaci. Byly odebrány materiály ke kultivačnímu vyšetření (moč, hemokultury, stěry z naso- a orofaryngu, z konečníku), byla provedena punkce ascitu a provedeno cytologické a kultivační vyšetření volné tekutiny z dutiny břišní. Empiricky byla zavedena terapie antibiotiky i.v. ve dvojkombinaci. Cytologickým vyšetřením a později i odběrem biotického vzorku tumoru pánevní intervečním radiologem pod CT kontrolou byl verifikován high grade karcinom ovaria. Stagingovými vyšetřeními bylo vyjádřeno podezření na diseminaci nádorového procesu v dutině břišní, vzdálené metastázy nebyly shledány. Na základě onkologické rozvahy bylo rozhodnuto zahájit onkologickou léčbu podáváním neoadjuvantní chemoterapie v režimu paclitaxel/karboplatina v rozsahu 4 série a byl naplánován operační vstup (IDS: interval debulking surgery). Všechna provedená kultivační vyšetření neprokázala infekční příčinu elevace parametrů zánětu, zobrazovacími metodami nebylo prokázáno ložisko podezřelé z abscesu (CT břicha a hrudníku), RTG snímek hrudníku byl opakovaně negativní, klinická vyšetření neprokázala podezření na probíhající infekci.

V průběhu aplikace chemoterapie s frekvencí 3 týdny měla pacientka téměř vždy subfebrilie, nejnižší monitorovaná tělesná teplota byla 37,0 °C, hodnoty CRP oscilovaly, avšak jistá dynamika směrem k nižším hodnotám byla evidentní (obr. 1). Klinicky obtížné situace nastávaly při rozvoji sekundární anémie po chemoterapii, kdy bylo třeba podat erymasy k substituci. Vzhledem k tomu, že pacientka byla vždy subfebrilní, byly krevní převody podány a monitorována tělesná teplota s ohledem na subfebrilie před podáním. Pro tuto pacientku byla nastavena jiná „cut off“ hranice pro elevaci tělesné teploty. Komplikace při aplikaci transfuzí nenastaly. Stejně tak diferenciálně diagnosticky byly nepříjemné situace, kdy vznikla neutropenie po chemoterapii, která bývala u pacientky doprovázena febrilními

špičkami. Hemokultury měla pacientka vždy negativní, avšak vždy byla zajištěna antibiotiky i.v. a byly podány růstové faktory bílé krevní řady. Plánovaný operační vstup proběhl ve stanoveném termínu bez nutnosti odkladu, před operací byla hodnota CRP jedna z nejnižších za celou dobu monitorování u popisované pacientky (140 mg/l). Operační výkon byl proveden v rozsahu abdominální radikální hysterektomie s oboustrannou adnexektomií, appendektomií, infrakolickou omentektomií. V dutině břišní byla přítomna mnohočetná metastatická ložiska vitálního vzhledu včetně oblasti obou bráničních kopulí. Pooperační průběh na JIP a na standardním lůžku oddělení gynekologické onkologie byl nekomplikovaný, pacientka brzy rehabilitovala, byla postupně zatížena stravou, operační rána se zahojila per primam, hodnota CRP se držela v rozmezí 80–140 mg/l. Dle definitivního histopatologického vyšetření nebyl zastižen efekt chemoterapie na nádorovou tkáň, tzn. nádor se jeví platina-refrakterní. Za tři týdny se pacientka dostavila k plánované aplikaci 5. série chemoterapie. V den přijetí byla opět febrilní, hodnota CRP byla 320 mg/l, veškerá kultivační vyšetření byla opět negativní, znovu byla nasazena antibiotická léčba a s dvoutýdenním odkladem při CRP 240 mg/l byla chemoterapie podána. Pacientka je nyní doma, další aplikace chemoterapie je plánovaná za 3 týdny. Hodnoty markeru CA 125 s trendem CRP vůbec nekorrespondují. Při přijetí měla pacientka hodnotu CA 125 547 kU/l, před operací 224 kU/l, poslední vyšetřená hodnota po operaci je 160 kU/l. Podle dynamiky markeru CA 125 lze usuzovat na zmenšující se aktivitu onemocnění.

V uvedené kazuistice autoři demonstrují, jak obtížné je rozlišit situaci významně elevovaných laboratorních parametrů zánětu, které jsou doprovázené subferbriemi a febriemi u pacientky s pokročilým onkologickým onemocněním. Oba popisované patologické jevy (CRP a tělesná teplota) mohou být vždy na vrub akutní sepsi stejně tak, jako jsou (chronickým) paraneoplastickým projevem. Prakticky při každé epizodě

významné elevace CRP a tělesné teploty byla vždy provedena kultivační vyšetření včetně hemokultury a teprve při negativním výsledku jsme uvedení stav uzavřeli jako charakteristický pro projev onkologického onemocnění u této konkrétní pacientky. Marker prokalcitonin tuto situaci neodlišil. Kromě nepochybně náročné stránky fyzické (invazivní vstupy a odběry, aplikace léčiv), organizační (izolační režimy) a ekonomické, je třeba ještě připomenout, že takový průběh onkologického onemocnění je pro pacientku velmi zatěžující i po psychické stránce. I hospitalizace pro aplikaci chemoterapie se obvykle protahuje minimálně na 10 dnů, než jsou všechna vyšetření provedena. S ohledem na průběh onemocnění u popisované pacientky a také v souladu s revidovanou literaturou (5) lze kontinuálně elevované CRP hodnotit spíše jako negativní prognostický marker.

Závěr

Stanovení hladiny C-reaktivního proteinu je využíváno především k odlišení akutního bakteriálního zánětu od nebakteriálních příčin klinických obtíží pacienta. Neustále jsou zkoumány další možnosti využití tohoto biomarkeru, ať už samotného, či ve spojení s vyhodnocením v kombinaci s dalšími molekulami. V onkogyneologii se určení hladiny C-reaktivního proteinu využívá v kombinaci s hladinou albuminu jako prognostického ukazatele v rámci modifikovaného Glasgow prognostic score. Ke zpřesnění diagnostiky akutního zánětu, zejména po rozsáhlých onkogynekologických operacích, je využívána kombinace zjištění hladiny CRP se stanovením koncentrace prokalcitoninu. Některé další možnosti využití CRP, jež se zdály být slibné (biomarker imunitní adaptivní odpovědi k načasování nejvhodnější doby aplikace chemoterapie), se bohužel pro klinickou praxi nepotvrdily jako využitelné. Velkou výhodou určování hladiny CRP je příznivá cena tohoto vyšetření, jeho rychlost a široká dostupnost diagnostických testů.

Tato práce byla podporována MZ ČR RVO (MOÚ, 00209805) a MŠMT-NPU I-LO1413.

LITERATURA

1. Laňková J, Brodská H, Springer D, et al. Diagnostika CRP. Ústav všeobecného lékařství, 1. LF UK v Praze, Dostupný z <https://www.euni.cz>.
2. Zima T. Laboratorní diagnostika. 2. vyd. Praha, Galén a Karolinum. 2007: 906 s.
3. Liu Y, Chen S, Zheng C, et al. The prognostic value of the preoperative c-reactive protein/albumin ratio in ovarian cancer.

BMJ Cancer. 2017; 17(1): 285.

4. McSorley MA, Alberg AJ, Allen DS, et al. C-reactive protein concentrations and subsequent ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol.* 2007; 109(4): 933–941.

5. Utsumi F, Kajiyama H, Niimi K, et al. Clinical significance and predicting indicators of post-cancer-treatment survival in terminally ill patients with ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43(2): 365–370.

6. Madondo MT, Tuytens S, Turnbull BB, et al. Variability in CRP, regulatory T cells and effector T cells over time in gynaecological cancer patients: a study of potential oscillatory behaviour and correlations. *J Transl Med.* 2014; 12: 179.

7. Gorisek B, Miksić NG, Krajnc P, et al. The role of procalcitonin in gynaecological surgery. *J Int Med Res.* 2009; 37(3): 918–926.