

С.И. Кутукова^{1,2}, Г.М. Манихас^{1,2}, А.И. Яременко², Н.П. Беляк¹, С.С. Божор²

Роль концентрации С-реактивного белка плазмы крови в оценке тяжести течения и эффективности лечения у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта

¹ СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

² ГБОУ ВПО ПСПбГМУ имени И.П. Павлова Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

Цель исследования - определить прогностическую значимость динамики концентрации С-реактивного белка в плазме крови, как маркера прогрессирования плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

С января 2014 по август 2014 года под наблюдением находилось 35 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – первичные пациенты, у которых диагноз злокачественного поражения слизистой оболочки полости рта выявлен впервые (17 человек); 2 группа – пациенты с рецидивом заболевания (18 человек). Все 17 пациентов 1 группы получали индукционную полихимиотерапию по схеме PF, 18 пациентов 2 группы – лечебную ПХТ по схемам: PF, DCF, TC. Всем пациентам проводилась оценка уровня С-реактивного белка в сыворотке крови на этапе до начала лекарственного лечения и перед каждым последующим циклом химиотерапии.

Оценка уровня С-реактивного белка до начала лечения показала, что у 17 пациентов 1 группы уровень его находился в пределах нормы. Пациенты 2 группы имели повышенную концентрацию СРБ в плазме крови.

При изучении динамики уровня СРБ у 15 пациентов 1 группы, получавших индукционную ПХТ, концентрации СРБ не превышала верхнюю границу нормы; клиническая оценка опухолевого процесса позволяла говорить о регрессе опухолевого очага в среднем до 50%. У 2 пациентов 1 группы с III стадией заболевания после 2 и 3 циклов индукционной ПХТ отмечался рост показателя СРБ в 2 и 10 раз соответственно, что сопровождалось клинической картиной роста опухолевой инфильтрации до 10 и 35 %. У 3 пациентов с рецидивом заболевания (2 группа) динамика концентрации СРБ имела тенденцию к снижению на 10 – 40 мг/л, что сопровождалось клинической и рентгенологической картиной уменьшения опухолевых очагов вплоть до частичного ответа. У 4 пациентов со стабильной картиной опухолевых очагов уровень СРБ

варьировал незначительно. У 11 пациентов 2 группы отмечалось прогрессирование заболевания, а в анализе крови отмечался рост показателя С-реактивного белка в 3 – 5 раз (до 206,81 мг/л).

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, уровень С-реактивного белка следует возможно эффективно использовать, как прогностический маркер у больных с данной патологией.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, рецидивирование, прогностические факторы, С-реактивный белок

Хроническое воспаление очень часто ассоциируется с риском развития злокачественных новообразований. Еще в 1863 году Рудольф Вирхов выдвинул идею о том, что злокачественная опухоль развивается на месте хронического воспаления [4]. Белки острой фазы воспаления, в частности С-реактивный белок, являются общепризнанными маркерами течения воспалительного процесса и нередко изучаются при поиске факторов прогноза развития злокачественных новообразований различных локализаций, в том числе и плоскоклеточного рака головы и шеи.

В 1995 году Gallo O. с соавторами сравнили уровни IL-6 и некоторых белков острой фазы (в том числе и СРБ) у 18 пациентов в плоскоклеточным раком головы и шеи и здоровыми добровольцами, и установили их достоверно более высокий уровень в группе больных [6].

В 1997 году Tartour E. с соавторами выявили статистически достоверную прямую зависимость между распространенностью первичного опухолевого очага (критерий T) у 85 больных и уровнем С-реактивного белка [11].

Работа J. Kulpa с соавт. (2004), направленная на изучение связи стадии опухолевого процесса в рото- и гортаноглотке и уровня белков острой фазы воспаления не выявила достоверной их корреляции, однако при первичной опухоли T3-4 была отмечена достоверно более высокая концентрация СРБ [8].

A.L. Kruzse с соавт. (2010) изучали предоперационный уровень С-реактивного белка у 278 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта как маркер метастазирования опухоли в регионарные лимфатические узлы или ранний признак рецидивирования процесса. Их исследования не показали достоверной связи между уровнем СРБ и регионарным метастазированием или возникновением рецидива заболевания после проведенного хирургического лечения [7].

В 2012 году С. Machon с соавт. изучили уровень СРБ, IL-6, VEGF и про-оксидантных ферментов у 31 пациента с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, получавших химио-лучевую терапию, с целью контроля адекватности проводимой нутритивной поддержки. На этапе исходной оценки у всех пациентов были зарегистрированы повышенные уровни исследуемых показателей, к 5 дню проводимой терапии на фоне нутритивной поддержки отмечалось достоверное их снижение, а к завершению курса специализированного лечения ни у одного пациента не было зарегистрировано отклонений от референсных значений всех показателей, а также отсутствовали клинические признаки мукозитов [9].

Результаты аналогичного исследования были опубликованы D. Felekis с соавт. (2012). Однако, ими было показано, что специализированная периоперационная энтеральная диета с включением аргинина, RNA и ω -3-жирными кислотами у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта достоверно не влияет на уровень острофазных белков, в том числе и С-реактивного белка, у пациентов, получающих хирургическое лечение по поводу злокачественного образования при сравнении группы, получавших специализированное энтеральное питание, и группы без нутритивной поддержки [5].

К сожалению изучения корреляции уровня белков острой фазы с исходом заболевания в описанных двух исследованиях не проводилось.

F. Peter с соавт. (2013) ретроспективно оценили данные 261 пациента с первичной плоскоклеточной карциномой полости рта, рото- и гортаноглотки, и выявили что наиболее частым лабораторным отклонением у данной группы пациентов являлись повышенный уровень СРБ (66 %), лейкоцитоз (20 %) и анемия (10 %). Анализ общей выживаемости достоверно показал, что у пациентов с высоким уровнем С-реактивного белка и низким уровнем эритроцитов данный показатель ниже [10].

P.Y. Chang P.Y. с соавт. (2013) изучили 9 белков острой фазы воспаления (СРБ, металлопротеиназы 2 и 9, TGF- β 1, Е-селектин и др.) у 46 пациентов с лейкоплакией на слизистой оболочке полости рта и у 151 больного с вери-

фицированным плоскоклеточным раком головы и шеи. Статистический анализ показал, что пациенты с уровнем С-реактивного белка ≥ 2 мг/л и Е-селектина ≥ 85 нг/мл на визите исходной оценки имели достоверно более высокий риск развития рецидива заболевания [2].

2014 В.А. Anderson с соавт. (2014) опубликовали результаты своего исследования, в котором сравнили уровень IL-2, IL-6, GM-CSF, TNF- α и С-реактивного белка у 48 здоровых добровольцев и 100 пациентов, больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и выявили что практически у всех больных имелся достоверный повышенный уровень СРБ и TNF- α по сравнению с группой контроля, а сочетанное повышение уровня обоих маркеров достоверно коррелировало с более низкой выживаемостью пациентов [1].

Индийский исследователь В. Choudhury с соавт. (2014) исследовал плазму крови 80 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и 100 здоровых добровольцев с целью определения концентрации белков острой фазы воспаления, в том числе и С-реактивного белка, и выявили, статистически значимый более высокий уровень СРБ у пациентов исследуемой группы по сравнению со здоровыми испытуемыми [3].

Целью нашего исследования стала оценка прогностической и предиктивной значимости динамики концентрации С-реактивного белка в плазме крови пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, как маркера прогрессирования опухолевого процесса и показателя эффективности проводимого специализированного лечения.

Материалы и методы

С января 2014 по август 2014 года под наблюдением находилось 35 пациентов (20 мужчин и 15 женщин), госпитализированных в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с верифицированным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группу составили первичные пациенты, у которых диагноз злокачественного поражения слизистой оболочки полости рта выявлен впервые (17 человек); 2 группу – пациенты с зарегистрированным рецидивом заболевания после проведенного комплексного или комбинированного лечения в анамнезе (18 человек).

Медиана возраста пациентов составила 52 года. У 17 пациентов было поражение языка, у 2 – десны, у 3 – щеки, у 12 – дна полости рта и у 1 – ретро-молярной области. Первичный опухолевый очаг у 11 пациентов расценивался как T1, у 6 – T2, у 10 – T3 и у 8 – T4. У 18 пациентов регионарные лимфатические узлы были интактны (N0), у 2 пациентов был поражен только 1 лимфатический узел (N1) и у 15 – в 2 и более лимфатических узла соответственно (N2). В зависимости от стадии заболевания все пациенты разделились следующим образом: 3 пациента 1 группы имели I стадию заболевания, 4 пациента – II стадию, 11 пациентов – III стадию опухолевого процесса; все пациенты 2 группы имели IV стадию опухолевого процесса, причем 15 из них – IVA и IVB, а 2 – IVC (отдаленные метастазы в легкие были зарегистрированы

у 1 пациента, сочетанное поражение легких и костей наблюдалось у 1 пациентки).

Все 17 пациентов 1 группы в плане I этапа комплексного лечения получали неоадьювантную полихимиотерапию по схеме PF (цисплатин 100 мг/м.кв внутривенно капельно в 1 день + 5-фторурацил 1000 мг/м.кв. внутривенно капельно, 24-часовая инфузия, с 1 по 4 день); в зависимости от эффективности лечения пациенты получали от 2 до 4 циклов лекарственной терапии 1 раз в 21 или 28 дней. 18 пациентов 2 группы в рамках 1 или 2 линии терапии рецидива заболевания, возникшего после радикального курса лечения, получали лечебную ПХТ по схемам: PF (цисплатин 100 мг/м.кв внутривенно капельно в 1 день + 5-фторурацил 1000 мг/м.кв. внутривенно капельно, 24-часовая инфузия, с 1 по 4 день), DCF (доцетаксел 75 мг/м.кв внутривенно капельно в 1 день, цисплатин 75 мг/м.кв внутривенно капельно в 1 день + 5-фторурацил 750 мг/м.кв. внутривенно капельно, 24-часовая инфузия, с 1 по 4 день), ТС (паклитаксел 175 мг/м.кв внутривенно капельно в 1 день, карбоплатин в дозе из расчета на AUC5); все пациенты получили в среднем от 3 до 8 циклов в зависимости от эффекта терапии и ее переносимости.

С целью определения прогностической или предиктивной значимости С-реактивного белка (СРБ) всем пациентам была проведена оценка его уровня в сыворотке или плазме крови на этапе визита исходной оценки (до начала лекарственного лечения) и перед каждым последующим циклом химиотерапии. Для количественного определения концентрации СРБ проводили иммуноферментный тест плазмы или сыворотки крови hsCRP ELISA («С-реактивный белок высокочувствительный»).

Оценку местного статуса, а также стандартные лабораторные тесты (исследование количества лейкоцитов, нейтрофилов, гемоглобина и эритроцитов, тромбоцитов) проводили на визите исходной оценки и далее не позднее, чем за 1 сутки до начала очередного цикла ПХТ: ни у одного пациента из обеих групп не было зарегистрировано развития инфекционно-воспалительных процессов в области опухолевых очагов или других органов.

Результаты и обсуждение

Оценка уровня С-реактивного белка до начала лечения показала, что у 17 первичных пациентов 1 группа с I – III стадией средний его показатель составил $2,19 \pm 1,22$ мг/л. Причем, следует отметить, что только у 2 пациентов из 17 уровень СРБ превышал верхнюю границу нормы (5 мг/л) и составил максимально 6,89 мг/л; у остальных 15 человек концентрация исследуемого показателя находилась на нижней границе нормы и не превысила 0,74 мг/л (минимальное значение – 0,38 мг/л).

Практически все пациенты 2 группы имели повышенную концентрацию СРБ в плазме крови в 4 и более раз превышающую референсные значения: его средний групповой уровень составил $24,69 \pm 11,98$ мг/л и варьировал в пределах от 1,33 до 84,56 мг/л. Только у 2 пациентов 2 группы показатель С-реактивного белка на визите исходной оценки находился в пределах нормы и составил 1,33 и 2,5 мг/л соответственно.

При изучении динамики уровня СРБ были получены следующие результаты. У 15 пациентов 1 группы, получавших предоперационную ПХТ, концентрация СРБ не превышала верхнюю границу нормы на всех этапах лекарственного лечения и варьировала в пределах 0,55 до 0,64

мг/л. Кроме того, анализ динамики уровня протеина у этих 15 пациентов показал уверенную тенденцию к его снижению от цикла к циклу. Клиническая оценка опухолевого процесса позволяла говорить о регрессе опухолевого очага в среднем до 50%.

У 2 же пациентов 1 группы с III стадией заболевания после 2 и 3 циклов неоадьювантной ПХТ отмечался рост показателя СРБ в 2 и 10 раз соответственно, что сопровождалось клинической картиной роста опухолевой инфильтрации до 10 и 35 %. Учитывая тенденцию к росту маркера и отрицательную динамику со стороны местного статуса, данным пациентам хирургический этап комплексного лечения был проведен сразу после регистрации неудовлетворительных исследуемых показателей.

Анализ динамики уровня С-реактивного белка у пациентов 2 группы (с рецидивом заболевания) позволил выявить следующие закономерности. У 3 пациентов данной группы концентрация СРБ имела тенденцию к снижению в среднем на 10 – 40 мг/л, что сопровождалось клинической и рентгенологической картиной уменьшения опухолевых очагов вплоть до частичного ответа. У 4 пациентов со стабильной картиной опухолевых очагов уровень СРБ по сравнению с его первоначальным показателем варьировал незначительно, а клиническая картина опухолевого процесса укладывалась в рамки стабилизации процесса.

У 5 пациентов 2 группы отмечено прогрессирование заболевания в ходе лечения, подтвержденное клиническими данными и рентгенологическими исследованиями, а в анализе крови отмечался рост показателя С-реактивного белка в 3 – 5 раз от первоначальной его концентрации: максимальное повышение было зарегистрировано до уровня 206,81 мг/л с 50,93 мг/л, а наиболее интенсивный рост - с 17,66 до 70,24 мг/л в течение 3 недель после начала предыдущего цикла химиотерапии. У 9 пациентов отмечался рост концентрации СРБ без корреляции с клинической и рентгенологической картиной заболевания: иными словами, повышение уровня сывороточного протеина на 15 – 20 мг/л опережало инструментальную регистрацию прогрессирования на срок от 3 (1 цикл лечения) до 8 недель (2 цикла).

Заключение

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что первоначальная концентрация С-реактивного белка в крови у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, оцениваемая на этапе исходной оценки пациента, может косвенно свидетель-

ствовать о степени агрессивности опухолевого процесса и позволяет индивидуализировать подход к выбору тактики лечения каждого конкретного пациента и определить наиболее оптимальную схему комплексного или комбинированного лечения.

Кроме того, полученные результаты позволяют предположить, что оценка динамики уровня СРБ дает возможность оценить эффективность проводимого лечения и определить первые признаки роста опухолевого образования даже без клинических и рентгенологических местных проявлений увеличения очагов. Данный анализ целесообразно проводить на этапе предоперационной ПХТ, поскольку регистрация роста уровня протеина (при отсутствии воспалительного компонента), может быть аргументом для завершения лекарственного этапа и скорейшего проведения оптимального хирургического удаления первичного очага и путей регионарного метастазирования (в зависимости от стадии опухолевого процесса). Появление отрицательной динамики С-реактивного белка в ходе лечебного ПХТ-лечения является показателем неэффективности выбранной схемы, и может являться показанием к проведению дополнительного обследования пациента с целью определения ответа опухоли на лечение, а также смены линии терапии (при регистрации прогрессирования заболевания).

Таким образом, уровень С-реактивного белка возможно использовать, как прогностический маркер у больных с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта на этапе планирования и осуществления лечения, что побуждает нас к проведению дальнейшего исследования данного вопроса.

ЛИТЕРАТУРА

- Andersson B.A., Lewin F., Lundgren J. et al. Plasma tumor necrosis factor- α and C-reactive protein as biomarker for survival in head and neck squamous cell carcinoma // J Cancer Res Clin Oncol. - 2014. - Vol. 140 (3). - P. 515-519.
- Chang P.Y., Kuo Y.B., Wu T.L. et al. Association and prognostic value of serum inflammation markers in patient with leukoplakia and oral cavity cancer // Clin Chem Lab Med. - 2013. - Vol. 51(6). - P. 1291-1300.
- Choudhury B., Srivastava S., Choudhury H. et al. Arginase and C-reactive protein as potential serum-based biomarker of head and neck squamous cell carcinoma patients of north east India // Tumour Biol. - 2014. - Vol. 35 (7). - P. 6739-6748.
- Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer // Nature. - 2002. - Vol. 420. - P. 860-867.
- Felekis D., Eleftheriadou A., Papadakis G. et al. Effect of perioperative immuno-enhanced enteral nutrition on inflammatory response, nutritional status, and outcomes in head and neck cancer patient undergoing major surgery // Nutr Cancer. - 2010. - Vol. 62 (8). - P. 1105-1112.
- Gallo O., Gori A.M., Attanasio M. et al. Interleukin-6 and acute-phase proteins in head and neck cancer // Eur Arch Otorhinolaryngol. - 1995. - Vol. 252 (3). - P. 159-162.
- Kruzhe A., Luebbbers H., Gratz K. C-reactive protein levels: a prognostic marker for patients with head and neck cancer? // Head Neck Oncol. - 2010. - Vol. 2. - P. 21.
- Kulpa J., Stasik Z., Skolyszewski J. et al. Predictive value of SCC-Ag, CYFRA 21-1 and selected acute phase proteins in radiotherapy of pharyngeal and laryngeal cancer // A preliminary report.
- Machon C., Thezenas S., Dupuy A.M. et al. Immunonutrition before and during radiochemotherapy: improvement of inflammatory parameters in head and neck cancer patients // Support Care Cancer. - 2012. - Vol. 20 (12). - P. 3129-3135.
- Peter F., Wittekindt C., Finkensieper M. et al. Prognostic impact of pretherapeutic laboratory values in head and neck cancer patient // J Cancer Res Clin Oncol. - 2013. - Vol. 139 (1). - P. 171-178.
- Tartour E., Deneux L., Mosseri V. et al. Soluble interleukin-2 receptor serum level as a predictor of locoregional control and survival for patients with head and neck carcinoma: results of a multivariate prospective study // Cancer. - 1997. - Vol. 79 (7). - P. 1401-1408.

Поступила в редакцию 10.12.2014 г.

*S.I.Kutukova^{1,2}, G.M.Manikhas^{1,2}, A.I.Yaremenko²,
N.P.Belyak¹, S.S.Bozhor²*

Role of C-reactive protein concentration of blood plasma in assessment of the severity and the effectiveness of treatment in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity mucosa

¹City Clinical Oncology Dispensary
²I.P.Pavlov First State Medical University
St. Petersburg

The purpose of this study was to determine the prognostic significance of dynamics of C-reactive protein concentration in blood plasma as a marker for the progression of squamous cell carcinoma of the oral cavity mucosa. From January 2014 to August 2014 there were under the observation 35 patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity mucosa. All patients were divided into 2 groups: group 1 - primary patients who had been diagnosed with malignant lesions of the oral cavity mucosa for the first time (17 people); group 2 - patients with recurrent disease (18 people). All 17 patients of group 1 received induction polychemotherapy by PF scheme and 18 patients of group 2 - curative polychemotherapy by the following schemes: PF, DCF, TC. In all patients there was performed an assessment of the level of C-reactive protein in blood serum at the stage prior to drug treatment and before each subsequent cycle of chemotherapy. An assessment of the level of C-reactive protein before treatment showed that in 17 patients of group 1 its level was in the normal range. Patients of group 2 had an increased concentration of C-reactive protein in blood plasma. Analysis of obtained data allows concluding that the level of C-reactive protein may be effectively used as a prognostic marker in patients with this pathology.

Key words: squamous cell carcinoma of the oral cavity mucosa, recurrence, prognostic factors, C-reactive protein