

# C反应蛋白与前列腺癌经内分泌药物治疗期间关系的研究进展

吴克爽<sup>1</sup>, 任海林<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年9月21日; 录用日期: 2022年10月14日; 发布日期: 2022年10月25日

## 摘要

近些年来, 由于生活的改变, 工作寿命的拉长, 人体癌症的发病率也相应增加。越来越多的研究已经证实炎症因子对恶性肿瘤的发生发展起到了确定性作用。包括泌尿系统肿瘤。C反应蛋白是一种急性期反应物, 被认为是急性和慢性全身炎症的标志物, 且易于测量。本章将对炎症因子中最主要的C反应蛋白和泌尿系统肿瘤中前列腺癌的发展相关的最新进展作一简要综述。

## 关键词

前列腺癌, 内分泌治疗, C反应蛋白, 预后

# Research Progress on the Relationship between C-Reactive Protein and Prostate Cancer during Endocrine Drug Therapy

Keshuang Wu<sup>1</sup>, Hailin Ren<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Sep. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Oct. 14<sup>th</sup>, 2022; published: Oct. 25<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

In recent years, due to changes in life and longer working life, the incidence of cancer in the human body has increased accordingly. More and more studies have confirmed that inflammatory

factors play a deterministic role in the occurrence and development of malignant tumors, which include tumors of the urinary system. C-reactive protein, an acute phase reactant, is considered to be a marker of acute and chronic systemic inflammation and is easy to measure. In this chapter, we will briefly review the recent progress of C-reactive protein, the most important inflammatory factor, and the development of prostate cancer in urinary tumors.

## Keywords

Prostate Cancer, Endocrine Therapy, C-Reactive Protein, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

癌症是目前人们死亡的主要因素之一。伴随着人口增加、人口老龄化以及提高了癌症危险性的新生活方式行为, 预计癌症病例和死亡人数将迅速增长[1]。前列腺癌也是在老年男性中最普遍的肿瘤诊断之一, 在美国每年有超过 160,000 例新病例。尽管它通常有一种惰性的过程, 但前列腺癌依然是男性肿瘤中致死的三大因素[2]。但在中国, 前列腺癌(Prostate cancer)已变成男性中发病率和死亡比例增长最快的恶性肿瘤, 大部分的前列腺癌患者在初诊时已经处于疾病中晚期, 基本上每个病人在内分泌治疗后 14~30 个月后最终都将发展为去势对抗性前列腺癌(CRPC) [3], 这也高度引发了泌尿外科医生的关注。前列腺癌患者的预后怎样严重依赖于能否早期确诊、及早适当的处理局限于包膜内的前列腺癌, 病人经积极高效的处理后五年存活率可达到 90%以上, 而一旦发生转移后再进行处理, 5 年的存活率仅能达到 3%或者更低[4]。所以, 早期的主动检查和适时正确的处理对前列腺癌病人来说必不可少。PSA 一般出现在正常成年人的男子前列腺分泌物中, 其水平在前列腺癌病人中也经常显著增高[5] [6]。近些年来, 血清 PSA 水平已被用作前列腺癌生物标志物, PSA 筛查彻底改变了该疾病的临床管理[7]。但是, PSA 技术也存在着某些局限, 包括缺乏特异性, 导致了对前列腺癌的过量治疗和过分治疗[8]。因此, 对于临床医生来说, 集中精力积极寻找替代前列腺癌生物标志物, 特别是那些可以预测疾病的侵袭性并推动更好的治疗决策的生物标志物是当务之急[9]。癌症是涉及不受控制的细胞生长的任何病理, 当细胞复制时, 它们可以保留在特定组织中, 形成肿瘤块并改变它们的微环境, 或者它们可以在影响多个组织和器官的转移过程中扩散到全身。随着肿瘤的生长和转移, 它们会影响正常组织的完整性和体内平衡, 从而向身体发出信号以触发急性期炎症反应。C 反应蛋白(CRP)是急性期反应的主要蛋白; 长期以来, 它的血液水平一直被用作任何正在进行的炎症反应的微创指标, 包括发生在癌症中的炎症反应[10]。临床治疗上, CRP 容易检验, 且富有临床治疗实际可操作性, 是协助临床医生确诊前列腺癌并有利于进一步开展对前列腺癌病人预后评估的生物学指标[11]。如今, 更多的科学研究已经报道了 CRP 在前列腺癌发现进步中发挥了关键性重要角色。本章将对炎症因子中最主要的 C 反应蛋白和泌尿系统肿瘤中前列腺癌的发展相关的最新进展作一简要综述。

## 2. CRP 与前列腺癌的研究性进展

现如今, 越来越多的证据表明炎症在前列腺癌(PCa)的发病机制中的作用。炎症在 PCa 中的作用具有多种可能的机理, 比如对细菌和基因组破坏、细胞更新、促进细胞再复制、血栓形成, 以及组织再修复

的环境的促进[12][13] CRP 是一类多肽分子, 隶属于五羟色胺家族, 其相应分子质量为 120,000 [14], 由五种大小相似的亚基所组成, 每个亚基中包含约 206 个氨基酸, 它一般是由肝脏细胞在一些促炎因子的影响下组成的。CRP 目前已被普遍认为是一类调节组织对宿主防御反应的重要蛋白质, 它在调节先天免疫力、补体活性以及与免疫球蛋白受体融合等方面都起到了重要意义[15]。S Sevcenco 等回顾性分析了在五个机构接受 RP 治疗的临床局限性前列腺癌(PCa)的 7426 名患者的数据, 评估术前 24 小时内的血清 CRP 水平。CRP 水平  $> 0.5 \text{ mg/dl}$  被认为是升高的, 与没有这些特征的患者相比, 术前 CRP 升高的患者更可能发生包膜外延伸、精囊侵犯、淋巴结转移、手术切缘阳性和生化复发。与 CRP 正常的患者相比, CRP 升高的患者的 5 年 BCR 生存率较低(分别为 55%和 76%,  $P < 0.0001$ ) [16]。William A Hall 等对总共有 206 名接受前列腺癌放射治疗的患者在随访中检测到至少 1 个 CRP 并进行了分析。主要结果是无生化失败的生存率, 在单变量分析中, 对于接受根治性前列腺切除术后接受放射治疗的患者, 较高的 CRP 水平与较短的无生化失败生存期显著相关。对于仅接受根治性放射治疗的患者, 单变量和多变量分析显示, 较高的 CRP 水平也与较短的无生化失败生存期显著相关(风险比, 2.03; 95%置信区间, 1.19~3.47;  $P = 0.009$ ) [17]。这也从一方面说明了高循环 CRP 水平可能与前列腺癌的发生发展有一定的关系。然而, Mieke Van Hemelrijck 等对 17,937 名男性研究发现 CRP 和 PCa 风险之间没有关联。通过使用其他常用的炎症标志物和代谢状态分层, 更详细地评估了炎症与 PCa 之间的联系。但结果并未显示所研究的任何标志物与 PCa 风险之间的联系[18]。因此, 尽管 CRP 和 PCa 结局之间存在一些独立关联, 但在 PCa 中使用的多种其他预后因素的情况下, CRP 是否对预后有意义的贡献尚不确定, 对于循环 CRP 水平能否用于预测前列腺癌的发生发展仍不太明确, 仍然需要更多的研究进行讨论。

### 3. 前列腺癌内分泌的研究进展

当前, 内分泌疗法仍是所有进展期以及转移性前列腺癌的首选治疗方法, 不过部分转移型激素敏感前列腺癌(mHSPC)患者治疗后会发展为转移型去势对抗性前列腺(mCRPC) mCRPC 阶段的治疗难度将增加, 患者生存期也大幅缩短, 所以让患者得到更好的治疗是当务之急。作为一种内分泌用药阿比特龙和恩扎卢胺, Karim Fizazi [19]等将 1199 例病人, 随机安排在接受雄激素水平剥夺疗法后加醋酸阿比特龙或泼尼松, 或雄激素水平剥夺疗法加双安慰剂。二个主要终点的总生存时间和影像学无进展生存时间, 实验得出的结果是雄激素剥夺疗法中加入醋酸阿比特龙和泼尼松, 可显著提高新诊断的转移性去势敏感性前列腺癌男性的总生存期和影像学无进展生存期。Ian D Davis [20]等将 1125 例 mHSPC (其中 17.0%的患者既往接受过多西他赛化疗, 42.3%的患者为复发, 61.0%的患者为新发转移灶)随机分为 ADT + 恩扎卢胺组和 ADT + 比卡鲁胺组, 结果显示恩扎卢胺组与比卡鲁胺组相比不论肿瘤负荷的高低患者都有明显的 OS 获益(3 年生存率分别为 80%和 72%,  $P = 0.002$ ), PSA 和临床无进展生存期(PFS)也有明显改善。上述结果给临床医生们提供了更好的药物选择方案。但是, 阿比特龙与恩扎卢胺的副作用也比较明显, 阿比特龙组的 3 级高血压和低钾血症发生率较高(10%和 0.8%), 服用恩扎卢胺的患者也会有癫痫的发作可能性(发生率约 1%) [19] [20]。现在, 又有许多新的药品被临床医师所选用, 如 Darolutamide (达鲁酰胺), 一种结构独特的雄激素受体拮抗剂, 目前适用于非转移型去势对抗性前列腺癌(nmCRPC)。Karim Fizazi [21]等人开展了一个随机、双盲、安慰剂对照的三期实验, 对象包括了具有非转移性、去势耐受性前列腺癌以及前列腺特异性抗原加倍持续时间不大于十个月的男性。本次研究中一共有 1509 患者, 进行了随机分组(955 名患者接受达鲁酰胺组, 554 名患者接受安慰剂组)。在对 437 个主要终点事故发生后进行的初步分析中, 达鲁酰胺组的中位或无转化存活期比是 40.4 个月, 而安慰剂组为十八点四个月(达鲁酰胺组的转移或死亡风险比为 0.41; 95%可信区间为 0.34 至 0.50;  $P < 0.001$ )。在非转移型、去势或耐受性前列腺癌病人中, 达鲁酰胺组的无转化存活期明显长于安慰剂组。现如今, 可供临床医生的选择的治疗前列腺癌

的药物越来越多,但是,药物的治疗最佳顺序尚无明确的定论,如何为患者提供更好的治疗选择,让患者收益,也是临床医生需要去考虑的事情。

#### 4. 关于 C 反应蛋白与前列腺癌及经内分泌治疗之间的关系的研究进展

前列腺癌是指发生在前列腺的上皮性恶性肿瘤,是老年男性中最常见的癌症诊断之一。而血清 CRP 是一种敏感的炎症生物标志物。健康患者的高基线 CRP 会增加未来癌症发展的风险,尽管尚未明确表明泌尿生殖系统癌症与 CRP 显著相关,但关于癌症发病机制中 CRP 升高存在两个主要假设:一种假设表明 CRP 升高继发于肿瘤生长的炎症,而第二种假设表明 CRP 升高是由肿瘤本身引起的[22]。ADT 一直是前列腺癌病人的基石疗法。ADT 是指使用手术方式或药物去势抑制雄激素的产生,既可以使用睾丸切除术,也可以使用促性腺激素释放激素(GnRH)激动药物以及 GnRH 抑制药[23]。所以,内分泌治疗期间前列腺癌患者的 CRP 水平似乎也有助于预测患者的预后。Peter A McArdle [24]等人在评价了一组 62 名接受雄激素剥夺疗法的转移性前列腺癌病人时说,同时评估了 CRP 和 PSA;较高水平的 CRP 和 PSA 是较差癌症特异性生存率的独立预测因子。CRP 和 PSA 的值显著相关,进一步证实了预后潜力。Jun Nakashima [25]等对接受内分泌治疗的 126 名转移性前列腺癌患者中使用 Cox 比例风险模型分析评估血清 CRP 以及肿瘤组织学、骨扫描疾病程度(EOD)、血清前列腺特异性抗原(PSA)和碱性磷酸酶(ALP)和血红蛋白水平,结果:随著 EOD 等级的提高,血清 CRP、PSA 和 ALP 水平显著升高,血红蛋白显著降低。单变量分析表明,EOD、CRP、PSA、ALP、血红蛋白和肿瘤组织学与疾病特异性生存显著相关。多因素分析表明血清 CRP 和 EOD 是重要的预后因素。综上,目前的部分研究结果表明降低循环 CRP 水平和炎症反应的药物使用,与前列腺癌的转移和前列腺癌病人的高死亡率成负相关[26],而化学预防的干预措施是否可提供显著的益处,目前尚不确定。此外,还应研究可能干扰炎症途径的高收益风险比的生活方式干预措施,以及炎症在其他癌症中的作用。

#### 5. 结语

前列腺癌是全世界男性中最常见的恶性肿瘤之一,如今由于中国经济社会的发展,在中国的发生率也呈现出了逐渐增加态势。前列腺癌一般起病较隐蔽,且 PSA 检测特异性不高,因此更多病人在初诊时就已经处于局部进展阶段,但伴随医学应用研究的进展,许多新因素不断发现,充实了前列腺癌的治疗方法。而 C 反应蛋白(CRP)为急性阶段反映的主要蛋白质,在一些研究中已被证明与前列腺癌的发生进展有一定的关联,但目前对 CRP 与前列腺癌的相关性研究仍然较少,而且 CRP 水平容易受一些因素的影响。随着对前列腺癌的深入研究,人们希望利用更多敏感性和特异性增强的生物标志物进行前列腺癌检测与治疗及预后分析,通过进一步探讨让前列腺癌的病人获得更加科学、精细化、个体化的治疗。

#### 参考文献

- [1] Torre, L.A., Siegel, R.L., Ward, E.M. and Jemal, A. (2016) Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **25**, 16-27. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0578>
- [2] Litwin, M.S. and Tan, H.J. (2017) The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA*, **317**, 2532-2542. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7248>
- [3] 尤祥云, 孙德明, 喻俊峰, 易成, 向振东. 前列腺癌双极雄激素治疗的研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2021, 36(12): 989-992.
- [4] 罗伟, 吴静, 方克伟. C-反应蛋白与前列腺癌相关性的研究进展[J]. 东南国防医药, 2020, 22(5): 516-520.
- [5] Lilja, H. (2008) Testing New PSA Subforms to Enhance the Accuracy of Predicting Cancer Risk and Disease Outcome in Prostate Cancer. *Clinical Chemistry*, **54**, 1248-1249. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.101204>
- [6] Lilja, H., Ulmert, D. and Vickers, A.J. (2008) Prostate-Specific Antigen and Prostate Cancer: Prediction, Detection and

- Monitoring. *Nature Reviews Cancer*, **8**, 268-278. <https://doi.org/10.1038/nrc2351>
- [7] Cary, K.C. and Cooperberg, M.R. (2013) Biomarkers in Prostate Cancer Surveillance and Screening: Past, Present, and Future. *Therapeutic Advances in Urology*, **5**, 318-329. <https://doi.org/10.1177/1756287213495915>
- [8] 文锐, 马可为, 黄翔华, 乔建坤, 云志中. 前列腺癌早期诊断相关生物标志物的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2022, 54(7): 821-824+828.
- [9] Saini, S. (2016) PSA and Beyond: Alternative Prostate Cancer Biomarkers. *Cellular Oncology*, **39**, 97-106. <https://doi.org/10.1007/s13402-016-0268-6>
- [10] Hart, P.C., Rajab, I.M., Alebraheem, M. and Potempa, L.A. (2020) C-Reactive Protein and Cancer-Diagnostic and Therapeutic Insights. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 595835. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595835>
- [11] Stikbakke, E., Richardsen, E., Knutsen, T., Wilsgaard, T., Giovannucci, E.L., McTiernan, A., Eggen, A.E., Haugnes, H.S. and Thune, I. (2020) Inflammatory Serum Markers and Risk and Severity of Prostate Cancer: The PROCA-Life Study. *International Journal of Cancer*, **147**, 84-92. <https://doi.org/10.1002/ijc.32718>
- [12] De Nunzio, C., Kramer, G., Marberger, M., Montironi, R., Nelson, W., Schröder, F., Sciarra, A. and Tubaro, A. (2011) The Controversial Relationship between Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer: The Role of Inflammation. *European Urology*, **60**, 106-117. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.055>
- [13] Sciarra, A., Gentilucci, A., Salciccia, S., Pierella, F., Del Bianco, F., Gentile, V., Silvestri, I. and Cattarino, S. (2016) Prognostic Value of Inflammation in Prostate Cancer Progression and Response to Therapeutic: A Critical Review. *Journal of Inflammation*, **13**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s12950-016-0143-2>
- [14] Ablj, H. and Meinders, A. (2002) C-Reactive Protein: History and Revival. *European Journal of Internal Medicine*, **13**, 412-422. [https://doi.org/10.1016/S0953-6205\(02\)00132-2](https://doi.org/10.1016/S0953-6205(02)00132-2)
- [15] Moutachakir, M., Lamrani Hanchi, A., Baraou, A., Boukhira, A. and Chellak, S. (2017) Immunoanalytical Characteristics of C-Reactive Protein and High Sensitivity C-Reactive Protein. *Annales de Biologie Clinique*, **75**, 225-229. <https://doi.org/10.1684/abc.2017.1232>
- [16] Sevcenco, S., Mathieu, R., Baltzer, P., Klatter, T., Fajkovic, H., Seitz, C., Karakiewicz, P.I., Rouprêt, M., Rink, M., Kluth, L., Trinh, Q.D., Loidl, W., Briganti, A., Scherr, D.S. and Shariat, S.F. (2016) The Prognostic Role of Preoperative Serum C-Reactive Protein in Predicting the Biochemical Recurrence in Patients Treated with Radical Prostatectomy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, **19**, 163-167. <https://doi.org/10.1038/pcan.2015.60>
- [17] Hall, W.A., Nickleach, D.C., Master, V.A., Prabhu, R.S., Rossi, P.J., Godette, K., Cooper, S. and Jani, A.B. (2013) The Association between C-Reactive Protein (CRP) Level and Biochemical Failure-Free Survival in Patients after Radiation Therapy for Nonmetastatic Adenocarcinoma of the Prostate. *Cancer*, **119**, 3272-3279. <https://doi.org/10.1002/cncr.28185>
- [18] Van Hemelrijck, M., Jungner, I., Walldius, G., Garmo, H., Binda, E., Hayday, A., Lambe, M., Holmberg, L. and Hammar, N. (2011) Risk of Prostate Cancer Is Not Associated with Levels of C-Reactive Protein and Other Commonly Used Markers of Inflammation. *International Journal of Cancer*, **129**, 1485-1492. <https://doi.org/10.1002/ijc.25773>
- [19] Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A., Alekseev, B.Y., Özgüroğlu, M., Ye, D., Feyereabend, S., Protheroe, A., De Porre, P., Kheoh, T., Park, Y.C., Todd, M.B., Chi, K.N. and LATITUDE Investigators (2017) Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, **377**, 352-360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174>
- [20] Davis, I.D., Martin, A.J., Stockler, M.R., Begbie, S., Chi, K.N., Chowdhury, S., Coskinas, X., Frydenberg, M., Hague, W.E., Horvath, L.G., Joshua, A.M., Lawrence, N.J., Marx, G., McCaffrey, J., McDermott, R., McJannett, M., North, S.A., Parnis, F., Parulekar, W., Pook, D.W., Reaume, M.N., Sandhu, S.K., Tan, A., Tan, T.H., Thomson, A., Tu, E., Vera-Badillo, F., Williams, S.G., Yip, S., Zhang, A.Y., Zielinski, R.R., Sweeney, C.J. and ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (2019) Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, **381**, 121-131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835>
- [21] Fizazi, K., Shore, N., Tammela, T.L., Ulys, A., Vjaters, E., Polyakov, S., Jievalt, M., Luz, M., Alekseev, B., Kuss, I., Kappeler, C., Snapir, A., Sarapohja, T., Smith, M.R. and ARAMIS Investigators (2019) Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, **380**, 1235-1246. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815671>
- [22] O'Brian, D., Prunty, M., Hill, A. and Shoag, J. (2021) The Role of C-Reactive Protein in Kidney, Bladder, and Prostate Cancers. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 721989. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.721989>
- [23] 胡志全, 甘家骅, 田继华. 转移性前列腺癌新型内分泌药物治疗进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2021, 42(Z2): 3-6.
- [24] McArdle, P.A., Mir, K., Almushat, A.S., Wallace, A.M., Underwood, M.A. and McMillan, D.C. (2006) Systemic Inflammatory Response, Prostate-Specific Antigen and Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Urologia Internationalis*, **77**, 127-129. <https://doi.org/10.1159/000093905>

- [25] Nakashima, J., Kikuchi, E., Miyajima, A., Nakagawa, K., Oya, M., Ohigashi, T. and Murai, M. (2008) Simple Stratification of Survival Using Bone Scan and Serum C-Reactive Protein in Prostate Cancer Patients with Metastases. *Urologia Internationalis*, **80**, 129-133. <https://doi.org/10.1159/000112601>
- [26] Liu, Y., Chen, J.Q., Xie, L., Wang, J., Li, T., He, Y., Gao, Y., Qin, X. and Li, S. (2014) Effect of Aspirin and Other Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Prostate Cancer Incidence and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Medicine*, **12**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-55>