

C-reaktivt protein, risiko for og overlevelse efter cancer – sekundærpublikation

Reservelæge Kristine H. Allin, afdelingslæge Stig E. Bojesen & professor Børge G. Nordestgaard

SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Herlev Hospital, Klinisk Biokemisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Østerbrounder-søgelsen, og Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet

RESUME

I alt 10.408 individer fra den almindelige danske befolkning, som havde fået målt C-reaktivt protein (CRP) ved studiestart blev fulgt i op til 16 år; i dette tidsrum udviklede 1.624 cancer, og af disse døde 998. Multifaktorielt justerede *hazard*-ratioer for den højeste versus den laveste kvintil for CRP var 1,3 (95%-konfidensinterval 1,0-1,6) for cancer af enhver type, 2,1 (1,2-3,8) for lungecancer, 1,7 (0,8-3,2) for kolorektalcancer, og 0,9 (0,5-1,7) for brystcancer. Multifaktorielt justeret *hazard*-ratio for tidlig død hos patienter med cancer var 1,8 (1,2-2,7) for CRP > 3 versus < 1 mg/l.

C-reaktivt protein (CRP) er en akutfasereaktant, som er forhøjet under bakteriel infektion, inflammatorisk sygdom, traumer, myokardieinfarkt, kirurgi og cancer. Der findes to hypoteser til at forklare sammenhængen mellem forhøjet CRP-niveau og cancer [1]. Ifølge den første hypotese skyldes det forhøjede CRP-niveau en underliggende cancer, hvorimod inflammation og CRP-forhøjelse ifølge den anden hypotese er kausal i karcinogenesen.

Case-kontrol-studier har vist, at mange patienter med cancer har et forhøjet CRP-niveau [2], men resultaterne fra prospektive studier er modstridende, og nogle af resultaterne peger på, at CRP er associeret med incident cancer [3-8]. Forhøjet CRP-niveau er også blevet associeret med tidlig død hos patienter med cancer, men der findes blot to studier med få deltagere, i hvilke man har målt CRP med et højsensitivt *assay* [5, 9]. Det er således uafklaret om – og i hvor høj grad – niveauet af CRP er associeret med incident cancer og med tidlig død hos patienter med cancer.

Vi testede hypotesen, at CRP-plasmaniveau i den almindelige danske befolkning er associeret med risiko for incident cancer, inklusive de tre hyppigste cancerformer i Danmark, nemlig lunge-, kolorektal- og brystcancer. Desuden testede vi hypotesen, at CRP-plasmaniveau er associeret med tidlig død hos patienter med cancer.

MATERIALE OG METODER

I studiet indgik deltagere i Østerbrounder-søgelsen, som er et prospektivt kohortestudie af den alminde-

lige danske befolkning, hvor deltagere på 20 år eller ældre blev udtrukket tilfældigt fra Det Centrale Personregister for København [10]. Deltagerne i dette studie er fra opfølgingsundersøgelsen i 1991-1994 og/eller 2001-2003. Analysen af CRP-niveau og incident cancer inkluderede 10.408 individer. Vi ekskluderede deltagere, for hvilke information om kovariater manglede samt deltagere, der var diagnosticeret med cancer, før studiestart. Deltagerne blev fulgt fra blodprøvetagning til juli 2007, og opfølgningen var 100% komplet. Cancerdiagnoser fra 1947 til juli 2007 blev indsamlet fra Cancerregisteret samt fra Landspatientregisteret. Individer, som blev diagnosticeret med cancer i opfølgningstiden (n = 1.624) blev fulgt fra diagnosedatoen og frem til juli 2007. Information om dødsdato blev indsamlet fra CPR-registeret.

Plasma-CRP blev målt med et højsensitivt *assay* på 8.778 deltagere fra undersøgelsen i 1991-1994 på plasma, der havde været opbevaret i 12-15 år, og på 5.931 deltagere fra undersøgelsen i 2001-2003 på friskt plasma ved at anvende turbidimetri eller nefelometri (Dako og Dade Behring).

Vi anvendte STATA 10.0 til at analysere data. A priori inddelte vi CRP-niveauerne i kvintiler samt i tre kategorier: lav (< 1,0 mg/l), middel (1,0-3,0 mg/l) og høj (> 3,0 mg/l) koncentration. Vi optegnede overlevelse som funktion af tid ved Kaplan-Meiers metode og anvendte Cox-regressionsmodeller til at estimere *hazard*-ratioer med 95%-konfidensintervaller for incident cancer og tidlig død efter en cancerdiagnose. *Hazard*-ratioer blev korrigeret for kendte confoundere samt for regressionsfortyndingsbias.

Studiet er godkendt af de etiske komiteer KF100.2039/91 og KF01-144/01. Alle deltagere gav skriftligt, informeret samtykke.

RESULTATER

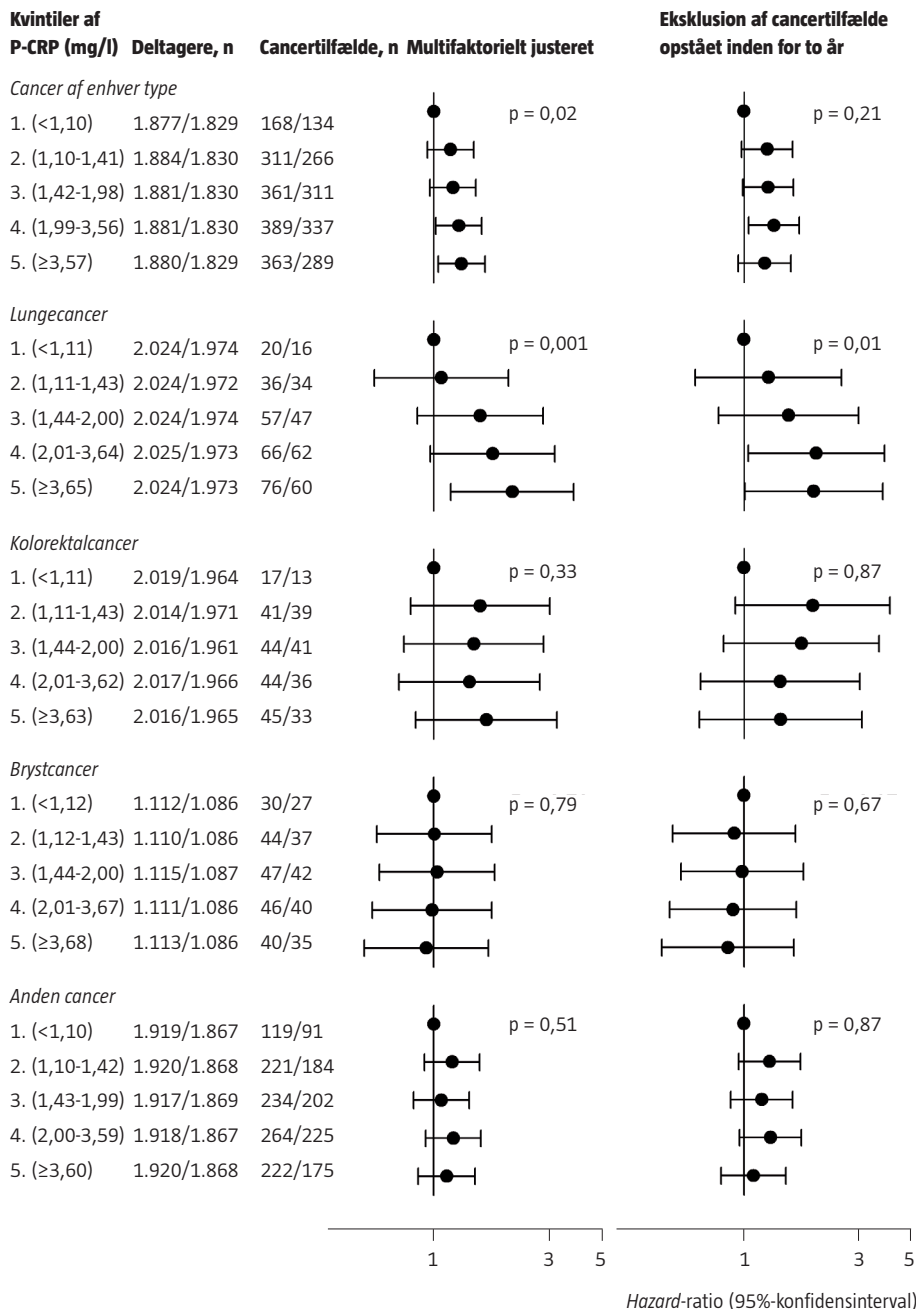
Cancer af enhver type

Stigende niveau af CRP i kvintiler var associeret med stigende risiko for cancer, og en lignende tendens sås for CRP i kategorier; p for tendens = 0,02 og 0,06 (Figur 1). Multifaktorielt justerede *hazard*-ratioer var 1,3 (95%-konfidensinterval 1,0-1,6) for den højeste versus den laveste kvintil og 1,3 (1,0-1,6) for CRP > 3 versus < 1 mg/l.

FIGUR 1

Risiko for cancer som funktion af niveau af C-reaktivt protein (CRP). *Hazard*-ratioer er justeret for alder, køn, rygning (aldrig, tidligere, nuværende), rygedosis (cigaretter pr. dag), alkoholindtagelse (kvinder ≤ 168 eller > 168 g pr. uge; mænd ≤ 252 eller > 252 g pr. uge), *body mass index* (< 18,5, 18,5-24,9, 25-29,9 eller ≥ 30,0 kg/m²) og for kvinder også for p-pille-forbrug, menopausestatus og hormonbehandling. Med *p*-værdien for tendenstest undersøgtes, hvorvidt et stigende niveau af CRP var associeret med stigende *hazard*-ratioer.

Reprinted with permission. © 2008 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved. The editors, and ASCO are not responsible for errors or omissions in translations.



LUNGECANCER

Stigende niveau af CRP – i kvintiler og kategorier – var associeret med stigende risiko for lungecancer; *p* for tendens = 0,001 og 0,008 (Figur 1). Multifaktorielt justerede *hazard*-ratioer var 2,1 (1,2-3,8) for den højeste versus den laveste kvintil og 2,2 (1,0-4,6) for CRP > 3 versus < 1 mg/l.

KOLOREKTALCANCER

CRP-niveau – i kvintiler og kategorier – var ikke asso-

ciert statistisk signifikant med risiko for kolorektalcancer; *p* for tendens = 0,33 og 0,10 (Figur 1). Multifaktorielt justerede *hazard*-ratioer var 1,7 (0,8-3,2) for den højeste versus den laveste kvintil og 1,9 (0,8-4,6) for CRP > 3 versus < 1 mg/l.

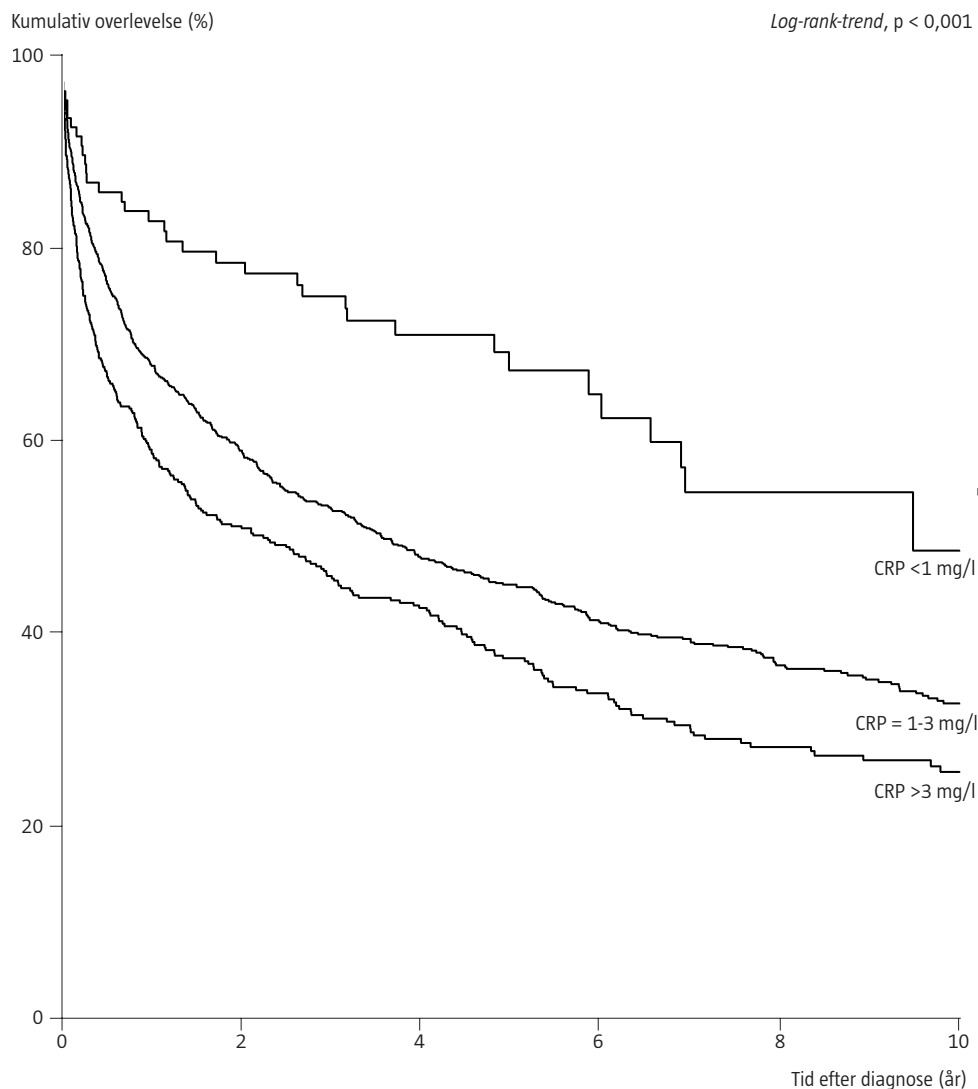
BRYSTCANCER

CRP-niveau – i kvintiler og kategorier – var ikke associeret med risiko for brystcancer; *p* for tendens = 0,79 og 0,40 (Figur 1). Multifaktorielt justerede

FIGUR 2

Overlevelse efter en cancerdiagnose som funktion af niveau af C-reaktivt protein. Med p-værdien for *log-rank-trend*-testen undersøges, hvorvidt et stigende niveau af C-reaktivt protein er associeret med faldende overlevelse. Resultaterne er ujusterede. Multifaktoriel justerede *hazard*-ratioer er angivet under figuren. Multifaktoriel justering inkluderer justering for alder på diagnosetidspunkt, køn, cancerstype, cancerstadium, cancerhistologi og tid mellem blodprøvetagning og diagnose. Med p-værdien for tendestest undersøges, hvorvidt stigende niveau af C-reaktivt protein var associeret med faldende overlevelse.

Reprinted with permission. © 2008 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved. The editors, and ASCO are not responsible for errors or omissions in translations.



CRP = C-reaktivt protein; KI = konfidensinterval.

P-CRP, mg/l	Hazard-ratio (95% KI)	P, tendens	Antal i risiko, år efter diagnose						
			CRP, mg/l	0	2	4	6	8	10
<1	1		<1	106	71	49	28	17	9
1-3	1,5 (1,0-2,2)		1-3	1.050	565	417	288	193	119
>3	1,8 (1,2-2,7)	0,002	>3	468	218	162	107	69	41

hazard-ratioer var 0,9 (0,5-1,7) for den højeste versus den laveste kvintil og 0,7 (0,4-1,4) for CRP > 3 versus < 1 mg/l.

SENSITIVITETSANALYSER

For at eliminere en effekt af okkult cancer på CRP-niveauet ekskluderede vi cancertilfælde, som blev diagnosticeret inden for to år efter blodprøvetagning, hvilket medførte en svækkelse af associationen mel-

lem CRP-niveau og cancer (Figur 1). Den gennemsnitlige tid fra blodprøvetagning til diagnose var 6,3 år for alle deltagere og 5,8 år for individer med CRP > 3 mg/l. For at undersøge, om CRP er associeret med cancer i forskellige stadier på diagnosetidspunktet, stratificerede vi for lokaliseret cancer og metastaseret cancer. Stigende niveau af CRP i kategorier var associeret med stigende risiko for cancer af enhver form med metastaser samt lunge- og kolorektalcancer.

cer med metastaser; p for tendens = 0,003, 0,04 og 0,02. Tilsvarende multifaktorielt justerede *hazard*-ratioer var 2,3 (1,3-4,0), 4,4 (1,1-18) og 10,4 (0,9-118) for CRP > 3 versus < 1 mg/l. CRP-niveauet var ikke associeret med risiko for lokaliseret cancer.

OVERLEVELSE EFTER EN CANCERDIAGNOSE

Overlevelse efter en cancerdiagnose, ujusteret for *confoundere*, faldt med stigende niveau af CRP ved *baseline*; *log-rank-trend-test* $p < 0,001$ (Figur 2). Multifaktorielt justerede *hazard*-ratioer var 1,8 (1,2-2,7) for CRP > 3 versus < 1 mg/l og 1,4 (1,1-1,7) for den højeste versus den laveste kvintil; p for tendens = 0,002 og 0,002. Når vi stratificerede for cancer-type, -stadium og -histologi samt for tid mellem blodprøvetagning og diagnose, fandt vi, at forhøjet CRP-niveau var associeret med tidlig død hos patienter med lokaliseret cancer; *hazard*-ratio 2,5 (1,2-5,3) for CRP > 3 versus < 1 mg/l, men ikke hos patienter med metastaser; p for interaktion = 0,03. Derimod var forhøjet CRP-niveau associeret med tidlig død uafhængigt af cancer-type og -histologi samt tid mellem blodprøvetagning og diagnose.

DISKUSSION

I dette prospektive kohortestudie af ca. 10.000 individer, som blev fulgt i op til 16 år, fandt vi, at stigende niveau af CRP var associeret med stigende risiko for incident cancer af enhver type, lungecancer og muligvis kolorektalcancer, hvorimod forhøjet CRP-niveau ikke var associeret med brystcancer. Endvidere fandt vi, at et forhøjet CRP-niveau var associeret med tidlig død efter en cancerdiagnose.

I dette associationsstudie kan vi ikke skelne mellem, hvorvidt forhøjet CRP er en markør for okkult cancer, eller hvorvidt inflammation og forhøjet CRP er kausale i carcinogenesis. Imidlertid var den gennemsnitlige tid mellem blodprøvetagning og diagnose 5,8 år i CRP-kategorien > 3 mg/l, hvilket peger på, at et forhøjet CRP-niveau kan være mere end blot en markør for okkult cancer. På den anden side blev associationen mellem forhøjet CRP-niveau og cancer svækket, når vi ekskluderede cancertilfælde, der var diagnosticeret inden for to år efter blodprøvetagning. Til støtte for hypotesen om, at CRP er en markør for okkult cancer, fandt vi, at forhøjet CRP-niveau var associeret med metastaseret incident cancer, men ikke med incident lokaliseret cancer.

Vores resultater peger på, at den prognostiske værdi af CRP primært er til stede hos patienter med tilsyneladende lokaliseret cancer på diagnosetidspunktet. CRP synes derfor ikke blot at være en surrogatmarkør for kendt metastasering på diagnosetidspunktet, men kan muligvis bidrage med selvstændig

prognostisk information udover cancer-type, -stadium og -histologi. Fremtidige studier må vise, om et forhøjet CRP-niveau på diagnosetidspunktet kan bruges til at indikere behov for yderligere *staging* for at finde eventuelle metastaser.

Der er visse begrænsninger ved vores studie. Selv om vi inkluderede flere vigtige *confoundere* i Cox-regressionsmodellerne, kan vi naturligvis ikke udelukke alle tænkelige *confoundere* og den mulighed, at CRP kan være en surrogatmarkør for ufuldstændigt målte riskofaktorer for cancer. Fortolkningen af associationen mellem et forhøjet CRP-niveau og tidlig død efter en cancerdiagnose begrænses af heterogeneciteten af cancerdiagnoserne og af mangel på information omkring behandling.

Vi har vist, at et forhøjet CRP-niveau hos raske individer er associeret med en øget risiko for incident cancer af enhver type, lungecancer og muligvis med kolorektalcancer. Desuden har vi vist, at et forhøjet CRP-niveau er associeret med tidlig død efter en cancerdiagnose, især hos patienter uden metastaser på diagnosetidspunktet.

KORRESPONDANCE: Børge G. Nordestgaard, Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: brno@heh.regionh.dk

ANTAGET: 13. juni 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSER: Vi takker Anja Jochumsen for teknisk assistance. Studiet er støttet af Hjerteforeningen, Forskningsrådet for sundhed og sygdom og Forskningsrådet på Herlev Hospital.

This article is based on a study first reported in *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:2217-24.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

1. Siemes C, Visser LE, Coebergh JW et al. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. *J Clin Oncol* 2006;24:5216-22.
2. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Commun Health* 2007;61:824-33.
3. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N et al. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA* 2004;291:585-90.
4. Heikkilä K, Harris R, Lowe G et al. Associations of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with cancer risk: findings from two prospective cohorts and a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2009;20:15-26.
5. Il'yasova D, Colbert LH, Harris TB et al. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14:2413-18.
6. Tsilidis KK, Branchini C, Guallar E et al. C-reactive protein and colorectal cancer risk: a systematic review of prospective studies. *Int J Cancer* 2008;123:1133-40.
7. Zhang SM, Buring JE, Lee IM et al. C-reactive protein levels are not associated with increased risk for colorectal cancer in women. *Ann Intern Med* 2005;142:425-32.
8. Zhang SM, Lin J, Cook NR et al. C-reactive protein and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:890-4.
9. Heikkilä K, Ebrahim S, Rumley A et al. Associations of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with survival in women with and without cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1155-9.
10. Schnohr P, Jensen JS, Scharling H et al. Coronary heart disease risk factors ranked by importance for the individual and community. A 21 year follow-up of 12 000 men and women from The Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2002;23:620-6.