

С. В. Скворцов, Н. Е. Кушлинский, З. Г. Кадагидзе

РАКОВО-ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ АНТИГЕН И α -ФЕТОПРОТЕИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НЕОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко,
НИИ клинической онкологии

Карбогидратный антиген СА-19-9 используется в онкологии для диагностики и мониторинга злокачественных новообразований билиопанкреатодуоденальной зоны [5], а также для мониторинга ряда других опухолей желудочно-кишечного тракта [4]. Некоторыми исследователями отмечено увеличение в крови по сравнению с нормой СА-19-9 у пациентов при таких неонкологических заболеваниях, как хронический панкреатит, цирроз печени, хронический гепатит, воспалительные заболевания легких [1—3].

Тактика врача при обнаружении высоких уровней опухолевого маркера (ОМ) в крови больных при неонкологических заболеваниях (группа риска) диктует необходимость повторного его определения или более тщательное обследование пациента с использованием дополнительных клинико-инструментальных методов на предмет выявления опухоли. В случае повторного выявления патологического уровня ОМ в крови пациента и отсутствия у него онкологического заболевания проводится контроль ОМ в динамике. Данных о ближайших результатах течения неонкологических заболеваний на фоне повышения в крови СА-19-9, а также связи этого ОМ с возникновением опухоли у лиц с повышенным онкологическим риском практически нет.

Цель настоящего исследования — выявление связи между патологическим содержанием в крови СА-19-9 у больных с повышенным риском возникновения онкологического заболевания и частотой появления у них злокачественной опухоли в течение 1 года наблюдения.

Материалы и методы. Проведены анализ историй заболевания и динамическое наблюдение в течение 1 года за 437 пациентами с повышенным содержанием в крови СА-19-9, у которых не было выявлено онкологического заболевания. Больные с учетом неонкологической патологии разделены на следующие группы:

1-я — болезни органов кровообращения. В эту группу вошло 76 больных (средний возраст 71,0 года) с инфарктом миокарда, гипертонической болезнью, кардиосклерозом, различными пороками сердца;

2-я — острые и хронические заболевания легких. Эту группу составили 53 пациента (средний возраст 64,5 года), страдавшие острой и хронической пневмонией, бронхиальной астмой, туберкулезом легких;

3-я — хронический гепатит. Обследовано 59 больных (средний возраст 52,1 года) с хроническим вирусным гепатитом В и С;

4-я — цирроз печени. В группу вошло 49 пациентов (средний возраст 59,9 года) с циррозом печени вирусной этиологии, билиарным и алкогольным циррозом;

5-я — язвенная болезнь желудка (38 больных; средний возраст 60,7 года);

6-я — желчнокаменная болезнь (39 больных; средний возраст 66,3 года);

7-я — хронический панкреатит (41 больной; средний возраст 57,2 года);

S. V. Skvortsov, N. E. Kushlinsky, Z. G. Kadagidze

SERUM CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN AND ALPHA-FETOPROTEIN IN NON-CANCER PATIENTS AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE

N.N.Burdenko Central Military Clinical Hospital, Research
Institute of Clinical Oncology

The carbohydrate antigen CA-19-9 is used in oncology to diagnose and monitor malignant biliopancreatoduodenal neoplasms [5], as well as to monitor some other gastrointestinal tumors [4]. Some investigators report of increased serum CA-19-9 in non-cancer patients with chronic pancreatitis, liver cirrhosis, chronic hepatitis, lung inflammation as compared to normal donors [1-3].

On detecting high levels of a tumor marker (TM) in blood of a non-cancer patient (risk group) the doctor has to repeat the test or to examine the patient more carefully using supplementary clinical instrumental techniques for detection of a tumor. If increased TM is found by retest and no cancer is detected, monitoring of changes in the TM concentration is carried out. There are practically no publications on immediate course of non-cancer disease against the background of increased serum CA-19-9 concentration, as well as on relation of the TM with tumor development in patients at high risk of cancer.

The purpose of this study was to discover relation of increased serum CA-19-9 and cancer development within 1 year of follow-up in patients at cancer risk.

Materials and Methods. Analysis of case histories and 1 year follow-up were performed in 437 non-cancer patients with increased CA-19-9 level. The patients were stratified into several groups with respect to pathology, as follows:

group 1. Circulatory diseases: 76 patients (mean age 71.0 years) with myocardial infarction, hypertension, cardiosclerosis, various heart defects;

group 2. Acute and chronic lung lesions: 53 patients (mean age 64.5 years) with acute and chronic pneumonia, bronchial asthma, tuberculosis;

group 3. Chronic hepatitis: 59 patients (mean age 52.1 years) with chronic viral hepatitis B and C;

group 4. Liver cirrhosis: 49 patients (mean age 59.9 years) with cirrhosis of viral etiology, biliary and alcoholic cirrhosis.

group 5. Gastric ulcer: 38 patients (mean age 60.7 years);

group 6. Cholelithiasis: 39 patients (mean age 66.3 years);

group 7. Chronic pancreatitis: 41 patients (mean age 57.2 years);

group 8. Renal diseases: 32 patients (mean age 57.1 years) with chronic pyelonephritis and nephrolithiasis;

group 9. Endocrine diseases: 34 patients (mean age 71.0 years) with acute and chronic thyroiditis, diabetes mellitus;

group 10. Mental diseases: 27 males above 70 (mean age 87.6 years) free from the above-mentioned diseases or marked somatic pathology.

These patients were followed up for 1 year after first detection of increased serum CA-19-9. Besides CA-19-9 the patients were tested for carcinoembryonic antigen (CEA) and alpha-fetoprotein (AFP). Serum Ca-19-9, CEA and AFP were measured by immunoenzymometric assay using test kits supplied by the DiaPlus (Russia-Switzerland). The following reference values of TM concentration were used: CA-19-9 below 37 U/ml (mean 4.7 U/ml), CEA below 5ng/ml (mean 1.7 ng/ml), AFP below 10 IU/ml (mean 1.1 IU/ml).

Results and Discussion. Table 1 shows mean serum CA-19-9, CEA and AFP concentrations in patients tested.

Таблица 1

Table 1

Содержание СА-19-9, РЭА и АФП в крови неонкологических больных
Concentration of serum CA-19-9, CEA and AFP in non-cancer patients

Группа обследуемых	Число наблюдений	СА-19-9, ед/мл		РЭА, нг/мл		АФП, МЕ/мл	
		$\bar{X} \pm m$	<i>max</i>	$\bar{X} \pm m$	%	$\bar{X} \pm m$	%
1-я — болезни органов кровообращения 1, circulatory diseases	76	123,2 ± 14,1	874,9	3,5 ± 0,6	15,8	1,1 ± 0,2	0
2-я — острые и хронические заболевания легких 2, acute and chronic lung diseases	53	132,7 ± 27,7	889,9	3,7 ± 0,6	22,6	0,7 ± 0,1	0
3-я — хронический гепатит 3, chronic hepatitis	59	258,0 ± 43,7	1060,3	3,2 ± 0,4	11,9	5,9 ± 2,5	17
4-я — цирроз печени 4, liver cirrhosis	40	287,8 ± 56,1	1550,2	5,3 ± 0,8	32,5	54,7 ± 17,1	37,5
5-я — язвенная болезнь желудка 5, gastric ulcer	36	114,3 ± 18,9	465,4	4,3 ± 0,9	19,4	2,9 ± 1,5	5,6
6-я — желчнокаменная болезнь 6, cholelithiasis	39	173,2 ± 28,4	586,5	2,1 ± 0,3	10,3	1,9 ± 0,7	2,6
7-я — хронический панкреатит 7, chronic pancreatitis	41	82,3 ± 9,2	172,2	4,3 ± 1,0	14,6	1,9 ± 0,6	0
8-я — заболевания почек 8, renal lesions	32	138,8 ± 30,8	419,5	4,8 ± 2,1	12,5	2,2 ± 1,7	3,1
9-я — эндокринные заболевания 9, endocrine lesions	34	88,8 ± 17,1	248,3	3,3 ± 0,6	5,9	0,8 ± 0,3	0
10-я — психические заболевания 10, mental diseases	27	147,6 ± 35,3	380,5	11,0 ± 4,8	37,0	0,6 ± 0,1	0
Patients' group	No. of cases	Mean + SD	<i>max</i>	Mean + SD	%	Mean + SD	%
		CA-19-9, U/ml		CEA, ng/ml		AFP, IU/ml	

8-я — заболевания почек — 32 пациента (средний возраст 57,1 года) с хроническим пиелонефритом, почечнокаменной болезнью;

9-я — эндокринные заболевания — 34 пациента (средний возраст 71,0 года) с острым и хроническим тиреоидитом, сахарным диабетом;

10-я — психические заболевания — 27 мужчин в возрасте старше 70 лет (средний возраст 87,6 года), которые не имели вышеперечисленных заболеваний, а также выраженной соматической патологии, существенно отражающейся на состоянии их здоровья.

За перечисленными группами пациентов наблюдали в динамике в течение года после первичного определения содержания СА-19-9 в крови. Наряду с СА-19-9 исследовали уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) и α -фетопroteина (АФП). Содержание в сыворотке крови СА-19-9, РЭА и АФП определяли иммуноферментным методом наборами фирмы «Диаплюс» (Россия — Швейцария). В качестве пороговых значений для нормального содержания ОМ в сыворотке крови были использованы следующие значения ОМ: СА-19-9 ниже 37 ед/мл (среднее значение 4,7 ед/мл), РЭА ниже 5 нг/мл (среднее значение 1,7 нг/мл), АФП ниже 10 МЕ/мл (среднее значение 1,1 МЕ/мл).

Результаты и обсуждение. В табл. 1 представлены средние значения патологического содержания СА-19-9 в крови обследованных групп пациентов, а также средние значения РЭА и АФП.

Максимально высокие уровни СА-19-9 в крови отмечены при циррозе печени и хроническом гепатите (1550,2 и 1060,3 ед/мл соответственно). Наибольшие средние значения СА-19-9 в крови пациентов были выявлены в 3 группах: при циррозе печени — $287,8 \pm 56,1$ ед/мл, хроническом гепатите — $258,0 \pm 43,7$ ед/мл, желчнокаменной болезни — $173,2 \pm 28,4$ ед/мл ($p < 0,05$).

Самые высокие средние уровни РЭА отмечены в крови мужчин, страдавших психическими заболеваниями.

Maximal CA-19-9 levels were found in patients with liver cirrhosis and chronic hepatitis (1550.2 and 1060.3 U/ml, respectively). Maximal mean CA-19-9 concentrations were detected in 3 groups with liver cirrhosis (287.8 ± 56.1 U/ml), chronic hepatitis (258.0 ± 43.7 U/ml) and cholelithiasis (173.2 ± 28.4 U/ml) ($p < 0.05$).

The highest CEA levels were found in males with mental diseases (11.0 ± 4.8 ng/ml, $p < 0.05$). The same group demonstrated the greatest deviation from the normal serum CEA level in 37% of patients. Considerable increase in serum CEA concentration was detected also in 32.5% of patients with liver cirrhosis and in 22.6% of cases with chronic pulmonary lesions.

Maximal mean serum AFP level was found in patients with liver cirrhosis (54.7 ± 17.1 IU/ml, $p < 0.05$), pathologic increase being detected in 37% of the patients only. In chronic hepatitis mean serum AFP concentration was mainly normal, though there was some increase in 17% of the cases. The remaining groups demonstrated normal mean serum AFP and inconsiderable percentage of cases with deviations from the normal levels.

Table 2 demonstrates cancer incidence and mortality among the patients during 1 year following first detection of increased serum CA-19-9. In the mental disease group there were 5 cancer cases (18.5%): pancreatic cancer (1), gastric cancer (1), lung cancer (2), prostatic cancer (1). In the gastric ulcer group 3 (8.3%) patients developed gastric cancer within 1 year of follow-up. In the cholelithiasis group there were 3 (7.7%) cancer cases including

ми, — $11,0 \pm 4,8$ нг/мл ($p < 0,05$). В этой же группе обнаружен и наибольший процент отклонения от нормы уровня РЭА в крови у 37% пациентов. Значительный процент патологического содержания РЭА в крови был отмечен при циррозе печени — 32,5 и при острых и хронических заболеваниях легких — 22,6.

Наибольший средний уровень АФП в крови выявлен в группе больных с циррозом печени — $54,7 \pm 17,1$ МЕ/мл ($p < 0,05$), а патологические уровни его отмечались только в 37,5% наблюдений. При хроническом гепатите средний уровень АФП в крови был нормальным, однако в 17% наблюдений он превышал норму. В остальных обследуемых группах пациентов средние значения АФП в крови были нормальными и процент патологического отклонения был незначительным.

В табл. 2 представлены данные о частоте выявления злокачественных новообразований и показатели летальности среди пациентов в течение 1 года после первичного определения повышенного уровня СА-19-9 в крови. Злокачественные новообразования в группе больных с психическими заболеваниями возникли в течение года у 5 человек (18,5%): из них рак поджелудочной железы — у 1, рак желудка — у 1, рак легких — у 2, рак предстательной железы — у 1. В группе с язвенной болезнью желудка у 3 (8,3%) больных в первый год выявлен рак желудка. В группе больных с желчнокаменной болезнью злокачественные новообразования обнаружены у 3 (7,7%) пациентов, из них рак желчного пузыря — у 1, рак внепеченочных желчных протоков — у 2. Гепатоцеллюлярный рак в группе больных с циррозом печени выявлен у 1 (2,5%) пациента, в группе больных с острыми и хроническими заболеваниями легких у 1 (1,9%) диагностирован рак легких. В этих же группах в течение 1 года наблюдения от возникших опухолей умерли: в группе психических заболеваний — 3 больных; в группе язвенной болезни желудка — 1 больной; в группе цирроза печени — 1 больной. В остальных обследуемых группах не отмечено случаев возникновения злокачественных новообразований в течение 1 года наблюдения.

Наибольший показатель летальности имел место при циррозе печени — 27,5% (из них 1 больной умер от гепатоцеллюлярного рака), болезнях органов кровообращения — 13,2%, язвенной болезни желудка — 11,1% (из них 1 больной умер от рака желудка), психических заболеваниях — 11,1% (из них все умерли от онкологических заболеваний). Отмечено также, что во всех обследуемых группах лица, умершие как от основного (неонкологического) заболевания или его осложнений, так и от возникшей опухоли, имели значительный патологический уровень в крови СА-19-9 (более чем в 10 раз выше нормы), или одновременное патологическое отклонение показателей СА-19-9 и РЭА либо СА-19-9 и АФП. При этом динамическое исследование СА-19-9 в крови показало, что в случае неблагоприятного течения заболевания его уровень не снижался, а, как правило, увеличивался. Так, например, у 6 (10,2%) больных с хроническим гепатитом уровень СА-19-9 в крови в динамике повышался, в течение года у них возник цирроз печени, и 2 из них умерли. При циррозе печени у 7 из

Таблица 2

Table 2

Онкологические заболевания и общая летальность в обследуемых группах
Cancer incidence and general mortality in groups studied

Группа обследуемых	Число наблюдений	Злокачественные новообразования		Летальность	
		абс.	%	абс.	%
1-я — болезни органов кровообращения 1, circulatory diseases	76	0	0	10	13,2
2-я — острые и хронические заболевания легких 2, acute and chronic lung diseases	53	1	1,9	2	3,8
3-я — хронический гепатит 3, chronic hepatitis	59	0	0	2	3,4
4-я — цирроз печени 4, liver cirrhosis	40	1	2,5	11	27,5
5-я — язвенная болезнь желудка 5, gastric ulcer	36	3	8,3	4	11,1
6-я — желчнокаменная болезнь 6, cholelithiasis	39	3	7,7	3	7,7
7-я — хронический панкреатит 7, chronic pancreatitis	41	0	0	1	2,4
8-я — заболевания почек 8, renal lesions	32	0	0	2	6,3
9-я — эндокринные заболевания 9, endocrine lesions	34	0	0	1	2,9
10-я — психические заболевания 10, mental diseases	27	5	18,5	3	11,1
Patients' group	No. of cases	No.	%	No.	%
		Cancer incidence		Mortality	

1 gallbladder cancer and 2 cancers of extrahepatic bile ducts. Hepatocellular carcinoma was detected in 1 (2.5%) cirrhotic patient and lung cancer was diagnosed in 1 (1.9%) patient from the lung pathology group. The following cancer mortality was recorded within 1 follow-up year: 3 patients with mental diseases, 1 patient with gastric ulcer, 1 patient with liver cirrhosis. There were no cancer cases detected within 1 follow-up year in the remaining groups.

The highest lethality was recorded among patients with liver cirrhosis (27.5%) with 1 death from hepatocellular carcinoma, circulatory diseases (13.2%), gastric ulcer (11.1%) with 1 death from gastric cancer, mental diseases (11.1%) with all of the patients dying from cancer. In all groups studied every patient dying from principal (non-cancer) disease, its complications or from cancer had a considerable (10-fold as compared to the normal level) increase in serum CA-19-9 level or a pathological deviation from the normal concentration in CA-19-9 and CEA or in CA-19-9 and AFP. In cases with poor disease course the marker level was as a rule

11 умерших больных отмечалось одновременное превышение нормального содержания в крови СА-19-9, РЭА и АФП, у 4 — СА-19-9 и АФП. У остальных больных этой группы, имевших одновременное патологическое содержание в крови более чем одного ОМ, отмечалось ухудшение состояния.

Таким образом, повышение уровня СА-19-9 в крови у лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и желчнокаменная болезнь), а также у лиц пожилого возраста (старше 70 лет) может служить одним из маркеров наличия злокачественного новообразования в организме пациента. ОМ можно также использовать, помимо их прямого предназначения, как прогностические факторы при таких заболеваниях, как цирроз печени, хронический гепатит и болезни органов кровообращения. Значительное повышение в крови уровня СА-19-9 или одновременное повышение относительно нормальных величин СА-19-9 и РЭА или СА-19-9 и АФП является признаком вероятного развития опухоли или неблагоприятного исхода хронического заболевания в течение года после первичного определения повышенного уровня ОМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Резников Ю. П., Ульянов В. И., Варюхин А. С. и др. // *Вопр. онкол.* — 1988. — № 1. — С. 51—56.
2. Яльченко Н. А., Лагутин В. Д. // *Лаб. дело.* — 1991. — № 11. — С. 48—52.
3. Humphrey P. A. // *Semin Surg. Oncol.* — 1989. — Vol. 5, N 3. — P. 186—193.
4. Juhl H. // *Hepato-gastroenterology.* — 1989. — Vol. 36, N 1. — P. 27—32.
5. Molina L. M., Diez M., Cava M. T. et al. // *Int. J. Biol. Markers.* — 1990. — Vol 5, N 3. — P. 127—132.

Поступила 29.01.96 / Submitted 29.01.96

increasing. For instance, 6 (10.2%) patients with chronic hepatitis demonstrated increasing CA-19-9 during the follow-up. All these patients developed liver cirrhosis and 2 of them died. Increased CA-19-9, CEA and AFP were detected in 7 and increased CA-19-9 and AFP in 4 of 11 death cases with liver cirrhosis. Aggravation of disease course was found in the other patients with increased concentration of more than one TM.

Thus, increased serum CA-19-9 in patients with gastrointestinal lesions (gastric ulcer, cholelithiasis) and persons with advanced age (above 70) may be a marker of malignant tumor. The TMs can also be used as prognostic factors in liver cirrhosis, chronic hepatitis and circulatory diseases. A considerable increase in CA-19-9 or associated elevation in CA-19-9 and CEA or CA-19-9 and AFP is a sign of tumor development or poor outcome of chronic disease during 1 year after first detection of the increased TM.



Pharmacia
&Upjohn