

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

РАКОВО-ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ АНТИГЕН, CA-19-9 И α -ФЕТОПРОТЕИН В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

Военно-медицинский госпиталь им. Н. Н. Бурденко;
НИИ клинической онкологии

Заболеваемость злокачественными новообразованиями билиопанкреатодуоденальной зоны, куда входят рак желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков, имеет постоянную тенденцию к повышению. Диагностика опухолей данной локализации трудна, так как в первом периоде болезнь протекает бессимптомно, маскируется хроническим панкреатитом или желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Только у 10% больных возможна радикальная операция, поскольку чаще всего процесс диагностируется в стадии генерализации [1]. На трудности диагностики рака внепеченочных желчных протоков указывает тот факт, что диагностическая чувствительность ретроградной панкреатохолангиографии и ультразвукового метода исследования составляет 94,3 и 83,3% соответственно [3]. До операции диагноз рака желчного пузыря возможно установить при помощи ультразвукового исследования только в 14–30% наблюдений [4]. Важность выявления злокачественных новообразований данной локализации обусловлена тем, что радикальное хирургическое лечение возможно провести тогда, когда опухоль не выходит за пределы органа и нет метастазов, а это составляет около 20% больных [2].

Использование опухолевых маркеров, таких, как углеводный антиген CA-19-9 и раково-эмбриональный антиген (РЭА), позволяет улучшить диагностику злокачественных опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны [6]. Данные об исследовании α -фетопротеина (АФП) в некоторых наблюдениях, даже без указания конкретной локализации опухоли и ее морфологии, могут указывать на метастатическое поражение печени [5]. Однако, по данным литературы, результаты комплексного использования вышеуказанных опухолевых маркеров при раке внепеченочных желчных путей и раке желчного пузыря немногочисленные.

Цель настоящего исследования — изучение возможности сочетанного использования CA-19-9, РЭА, АФП в диагностике и оценке степени распространения опухолевого процесса при раке внепеченочных желчных протоков и раке желчного пузыря.

Материалы и методы. Больные раком внепеченочных желчных протоков (35) и раком желчного пузыря (8) были объединены в общую группу больных раком внепеченочных желчных путей (43). Из них мужчин было 79,1%, женщин — 20,9%. Средний возраст пациентов составил 60,2 года. Диагноз рака внепеченочных желчных путей в 18 случаях был подтвержден на вскрытии, в 21 наблюдении — при биопсии во время хирургического вмешательства и у 4 больных диагноз основывался на данных ультразвукового и компьютерно-томографического методов исследований. У 14 (32,6%) больных процесс был локализованным, у 29 (67,4%) генерализованным. Группу

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

CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN, CA-19-9 AND α -FETOPROTEIN IN DIAGNOSIS OF CANCER OF THE GALL BLADDER AND EXTRAHEPATIC BILE DUCTS

N. N. Burdenko Military Hospital; Research Institute of Clinical Oncology

Incidence of biliopancreatoduodenal malignancies including cancer of the gall bladder and extrahepatic bile ducts is continuously rising. Tumors of this site are difficult to diagnose since early stage disease is mainly asymptomatic and often mistaken for chronic pancreatitis or cholelithiasis. Radical surgery may be performed in 10% of the cases only because the disease is mainly diagnosed in the stage of generalization [1]. The fact that respective sensitivities of retrograde pancreatochoangiography and ultrasound are 94.3% and 83.3% adds to the diagnosis difficulty [3]. Preoperative diagnosis of gall bladder cancer may be made in 14–30% of the cases only [4]. The detection of cancer of this site is also important because radical surgical treatment may be performed only if the tumor is limited to the site border-line and there are no metastasis, i.e. in 20% [2].

The use of tumor markers such as carbohydrate antigen CA-19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) may facilitate diagnosis of biliopancreatoduodenal tumors [6]. Measurement of α -fetoprotein (AFP) may be indicative of liver metastases even if tumor site and morphology are not taken into consideration [5]. However, there are few publications on the use of the above-mentioned tumor markers in the diagnosis of cancer of the gall bladder and extrahepatic bile ducts.

The purpose of this study was to assess the value of the associated CA-19-9, CEA and AFP tests as to diagnosis and staging of cancer of the gall bladder and extrahepatic bile ducts.

Materials and Methods. Patients with cancer of extrahepatic bile ducts (35) and gall bladder (8) were united in a common group of patients with cancer of extrahepatic bile ducts (43). There were 79.1% of males and 20.9% of females in this group. The patients' mean age was 60.2 years. The diagnosis of cancer of extrahepatic bile ducts was confirmed at postmortem examination in 18, by intraoperative biopsy in 21 and by ultrasound and computed tomography findings in 4 patients. 14 (32.6%) patients had local and 29 (67.4%) generalized disease. The control group consisted of 31 patients with cholelithiasis and obstructive jaundice lasting more than 1 week.

Measurement of serum CA-19-9, CEA, AFP was performed by enzyme immunoassay using test kits supplied by Roche, Switzerland. Normal serum levels of the above-mentioned markers were: CA-19-9 up to 37 U/ml; CEA up to 5.0 ng/ml, AFP up to 10.0 IU/ml. The measurements were analyzed by variation statistics methodology using a Statistica application program.

Results and Discussion. Table 1 summarizes mean values of serum tumor markers. All patients with cholelithiasis had normal marker values. Significant increase in serum CA-19-9 was found in locally advanced cancer of extrahepatic bile ducts as compared to cholelithiasis patients ($p < 0.01$). In metastasis-free pa-

Таблица 1

Table 1

Уровень в крови СА-19-9, РЭА, АФП в обследуемых группах ($\bar{X} \pm m$)
Serum CA-19-9, CEA, AFP in the groups studied (Mean $\pm$ SD)

Заболевание	Число обследованных	СА-19-9, ед/мл	РЭА, нг/мл	АФП, МЕ/мл
Локализованный рак внепеченочных желчных путей Local cancer of extrahepatic bile ducts	14	109,0 $\pm$ 34,3*	2,6 $\pm$ 0,8	1,1 $\pm$ 0,3
Генерализованный рак внепеченочных желчных путей Generalized cancer of extrahepatic bile ducts	29	612,8 $\pm$ 121,5**	34,1 $\pm$ 8,5*	18,1 $\pm$ 15,4
ЖКБ / Cholelithiasis	31	9,9 $\pm$ 2,4	1,4 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,9
Disease	No. of cases	CA-19-9, U/ml	CEA, ng/ml	AFP, IU/ml

Примечание. * $p < 0,01$ между отмеченными и неотмеченными звездочкой. ** $p < 0,05$ между отмеченными одной и двумя звездочками.
Note. *, $p < 0.01$ between values with and without *. **, $p < 0.05$ between values with * and with **.

сравнения составил 31 больной ЖКБ с синдромом обтурационной желтухи длительностью не более 1 нед.

В сыворотке крови определяли уровни СА-19-9, РЭА, АФП иммуноферментным методом при помощи тест-систем фирмы «Roche» (Швейцария). Нормальные уровни в сыворотке крови указанных выше опухолевых маркеров были следующие: СА-19-9 до 37 ед/мл, РЭА до 5,0 нг/мл, АФП до 10,0 МЕ/мл. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики при помощи прикладной программы Statistica.

Результаты и обсуждение. Средние значения опухолевых маркеров в сыворотке крови в обследованных группах представлены в табл. 1. Нормальные средние уровни всех исследованных опухолевых маркеров обнаружены у больных ЖКБ. Достоверное повышение уровня СА-19-9 в крови установлено при локализованном раке внепеченочных желчных путей по сравнению с больными ЖКБ ($p < 0,01$). При отсутствии метастазов у больных раком внепеченочных желчных путей уровень СА-19-9 не превышал 1000 ед/мл. Отмечено достоверное различие в уровне СА-19-9 ($p < 0,05$) между группой больных локализованным и генерализованным раком внепеченочных желчных путей. Достоверно высокие средние уровни РЭА относительно нормы наблюдались только при генерализованном раке внепеченочных желчных путей ($p < 0,01$). При локализованной форме болезни максимальное превышение нормы РЭА не достигало 20 нг/мл. Наиболее высокие средние значения АФП отмечались только при генерализованном раке внепеченочных желчных путей, но достоверных различий с другими группами в этих показателях не отмечено ($p > 0,05$).

Анализируя полученные данные, следует сделать вывод, что определение уровня СА-19-9 в крови позволяет проводить дифференциальную диагностику между двумя группами пациентов, а именно в группе больных ЖКБ и раком внепеченочных желчных путей. По данным анализа показателей СА-19-9 и РЭА, можно говорить об имеющем место метастазировании в группе больных раком внепеченочных желчных путей. Так, например, при диагностированном раке внепеченочных желчных путей и значении СА-19-9 в крови больного более 1000 ед/мл или РЭА более 20 нг/мл можно предполагать генерализацию опухолевого процесса.

tients with cancer of extrahepatic bile ducts CA-19-9 level was under 1000 U/ml. There was a statistically significant difference ($p < 0.05$) in serum CA-19-9 between cases with locally advanced and generalized cancer of extrahepatic bile ducts. Significant increase in serum CEA was discovered only in generalized cancer of extrahepatic bile ducts ($p < 0.01$). In cases with the local disease maximal CEA content was not higher than 20 ng/ml. Mean serum AFP levels were the highest in cases with generalized cancer of extrahepatic bile ducts, though the difference with other subgroups was not statistically significant ($p > 0.05$).

These findings suggest that measurement of serum CA-19-9 facilitates differentiation between cholelithiasis and cancer of extrahepatic bile ducts. CA-19-9 and CEA tests may be indicative of metastasis in patients with cancer of extrahepatic bile ducts. For instance, CA-19-9 levels above 1000 U/ml or CEA above 20 ng/ml are suggestive of disease generalization.

Table 2 presents percentage of cases with increased tumor marker levels in the subgroups studied. Among cholelithiasis cases the rate of increased CA-19-9 measurements was 3%, while CEA and AFP contents were not elevated in any of the cases.

Diagnostic sensitivity of the CA-19-9 test in patients with cancer of extrahepatic bile ducts was 77% (71% in locally advanced and 79% in generalized disease). Pathological increase in CEA was observed in 66% of patients with generalized cancer of extrahepatic bile ducts while in those with local disease the diagnostic sensitivity of CEA test was low.

In spite of the fact that AFP was increased only in those patients with cancer of extrahepatic bile ducts who had liver metastases, this marker was of no diagnostic value in this cancer type because elevated AFP was discovered only in 4 (21%) of 19 patients with liver metastases.

Simultaneous elevation in more than one marker was observed in 69% of cases with generalized disease versus 7% in local disease, the elevation degree being small, while in metastatic cases at least one marker was elevated by several tens of times. The simultaneous

В табл. 2 представлена частота повышенных уровней опухолевых маркеров в обследуемых группах. В группе пациентов с ЖКБ уровень СА-19-9 был повышен в 3% случаев, а РЭА и АФП не были увеличены ни в одном наблюдении.

В общей группе больных раком внепеченочных желчных путей диагностическая чувствительность СА-19-9 имела значение, равное 77% (71% при локализованной форме и 79% при генерализованной форме).

Высокий процент «патологических» показателей РЭА отмечался при генерализованной форме рака внепеченочных желчных путей (66%), однако при локализованной форме этого рака диагностическая чувствительность РЭА была низкой.

Несмотря на то что уровень АФП при раке внепеченочных желчных путей был повышен только при метастатическом поражении печени, при данном виде рака этот опухолевый маркер не имеет диагностического значения: так, из 19 больных, которые имели метастазы в печени, уровень АФП был повышен только у 4 (21%) пациентов.

Было отмечено, что одновременное превышение нормы более одного опухолевого маркера отмечалось при генерализованной форме рака внепеченочных желчных путей — 69%, при локализованной форме только в 7% наблюдениях, при этом уровень опухолевых маркеров был повышен незначительно, тогда как при метастазах уровень хотя бы одного опухолевого маркера был повышен в десятки раз. Одновременное превышение нормы более чем одного опухолевого маркера указывало на плохой прогноз для жизни при раке внепеченочных желчных путей.

Комплексное использование опухолевых маркеров при раке внепеченочных желчных путей повышало диагностическую чувствительность по сравнению с использованием только одного СА-19-9 или РЭА. Так, при локализованной форме заболевания диагностическая чувствительность СА-19-9 + РЭА составила 85,7%, при генерализованной форме — 89,7%, а комплекс опухолевых маркеров СА-19-9 + РЭА + АФП выявил патологические результаты в 93,0% наблюдений.

Таким образом, СА-19-9 служит надежным критерием в дифференциальной диагностике рака внепеченочных желчных путей и ЖКБ. О генерализации рака внепеченочных желчных путей свидетельствует увеличение уровня в крови СА-19-9 более 1000 ед/мл, а РЭА более 20 нг/мл или одновременное превышение нормы более чем одного опухолевого маркера. Сочетанное использование СА-19-9 и РЭА повышает диагностическую чувствительность при раке внепеченочных желчных путей по сравнению только с одним опухолевым маркером.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Доценко А. П., Чинченко Е. И. Рак желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков. — Киев, 1985.
2. Журавлев В. А., Агалохов В. И. // Вестн. хир. — 1992. — № 7—12. — С. 271—276.

Таблица 2

Table 2

Частота повышения уровней опухолевых маркеров в обследуемых группах
Rates of cases with elevated tumor markers

Заболевание	СА-19-9	РЭА	АФП
Рак внепеченочных желчных путей Cancer of extrahepatic bile ducts	33/77	20/51	4/9
Локализованный рак внепеченочных желчных путей Local cancer of extrahepatic bile ducts	10/71	2/14	0
Генерализованный рак внепеченочных желчных путей Generalized cancer of extrahepatic bile ducts	23/79	19/66	4/14
ЖКБ / Cholelithiasis	1/3	0	0
Disease	CA-19-9	CEA	AFP

Примечание. В числителе — абсолютное число; в знаменателе — процентное соотношение.

Note. Numbers in the numerator demonstrates absolute number of cases, numbers in the denominator indicates their percentage.

elevation of more than one marker against the normal level was indicative of poor prognosis in cancer of extrahepatic bile ducts.

Complex tumor marker tests in cancer of extrahepatic bile ducts demonstrated increase diagnostic sensitivity as compared to individual CA-19-9 or CEA testing. Diagnostic sensitivity of CA-19-9 + CEA test was 85.7% for local and 89.7% for generalized disease, while the complex CA-19-9 + CEA + AFP made the pathological discoveries in 93.0% of the cases.

Thus, CA-19-9 is a reliable test in differential diagnosis of cancer of extrahepatic bile ducts and cholelithiasis. Elevation in serum CA-19-9 up to 1000 U/ml and higher and CEA up to 20 ng/ml and higher or simultaneous elevation against the normal level of more than one marker is evidence of generalized cancer of extrahepatic bile ducts. Associated Ca-19-9 and CEA test demonstrates increased diagnostic sensitivity in cancer of extrahepatic bile ducts as compared to testing for each of the markers separately.

3. Рябцев В. Г., Мысловский Б. С., Кирилов Ю. М. и др. // Хирургия. — 1986. — № 7. — С. 32—38.
4. Стручкова Т. Я., Ветшев П. С., Лотов А. Н. и др. // Там же. — С. 63—67.
5. Bates S. E., Longo D. L. // Cancer Treat. Rev. — 1985. — Vol. 12. — P. 163—207.
6. Molina L. M., Dies M., Cova M. T. et al. // Int. J. Biol. Markers. — 1990. — Vol. 5, N 3. — P. 127—132.