

Debreceni Orvostudományi Egyetem Fül-orr-gégeklinika
(igazgató: Lampé István dr. egyetemi tanár) és
II. sz. Belklinikája (igazgató: Rák Kálmán dr. egyetemi tanár)

A fej-nyaki daganatok carcino-embryonalis antigén termeléséről*

TÓTH ÁGNES dr., **CSARKÓ PÉTER dr., LAMPÉ ISTVÁN dr.,
UDVARDY MIKLÓS dr., JUHÁSZ ENDRE dr.

Közlésre érkezett: 1983. december 30-án

A daganatos szövetekben az intenzív sejtszaporodás, fehérjeszintézis során az egyedfejlődés korábbi szakaszára jellemző proteinek is képződnek. Ezen tumorantigének kimutatása egyre nagyobb szerephez jut a daganatos betegek állapotának követésében. A szerzők fül-orr-gégészeti tumoros beteganyagban végzett CEA vizsgálati eredményekről számolnak be, melyet RIA módszerrel végeztek. Manifeszt tumorszövet jelenlétében 90%-ban kaptak emelkedett értéket. Ebből 60% kifejezett, 30% mérsékelt pozitívítást mutatott. A betegek 10%-nál a tumorszövet nem bizonyult CEA termelőnek. Szerzők az eljárást alkalmasnak tartják emelkedett értékek esetén a kezelés hatásosságának megítélésére, metastasis, recidiva korai kimutatására.

A halálozási statisztikák második helyén az érrendszeri megbetegedések után a rosszindulatú daganatos betegségek állnak. Érthető tehát az ezirányú intenzív kutató munka mind az alapkutatások, mind a klinikumok területén. A cél: minél korábban felismerni a daganatot, és így a gyógyítás reményében kezdődhet a kezelés. Nem kevésbé fontos a beavatkozás eredményességének, ablaszticitásának megítélése, vagy a recidiva, metastasisok felkutatása sem.

A fej-nyak területén keletkező malignomák viszonylag jól hozzáférhetők a vizsgálat számára, relatíve kis tömegűek a diagnosis felállításának idején, azonban gyakran már ekkorra túllépik a szerv határait, és csak súlyos csontoló műtéttel lehet megkíséríteni az eltávolítást. Éppen ezért indokolt minden próbálkozás, amely a tumordiagnosztikában akármilyen csekély előrelépést jelent.

A carcino-embryonalis antigént (CEA) Gold és Freedman írta le elsőként 1965-ben [3, 4]. A 180 000 molekulatömegű glycoprotein az embryonális tápcsatorna szövetében termelődik, de egészséges felnőttben már nem mutatható ki. Kóros körülmények között, intenzív sejtszaporodás és fehérjeszintézis során (pl. daganat), az egyedfejlődés korábbi szakaszára jellemző vegyület újra nagyobb mennyiségben termelődhet, és a sejtfelületi vedlés révén („shedding”) a véráramba kerülhet. Jelenlegi ismereteink szerint emelkedett értéket kaphatunk nemcsak a tápcsatorna, hanem a hörgők, emlő, nőgyógyászati szervek, here, pajzsmirigy és fej-nyak területi daganatok esetén is [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12].

A hazai fül-orr-gégészeti irodalomban ilyen tárgykörű közlés tudomásunk szerint eddig nem jelent meg. Más szakterületek eredményeiről előadást hallhattunk [2, 13, 15, 17]. Az alábbiakban saját tapasztalatainkról számolunk be.

*A Magyar Fül-Orr-Gégeorvosok Egyesülete XXXI., 50. éves Jubileumi Kongresszusán (Debrecen, 1983. VIII. 28–31.) elhangzott előadás alapján.

**4012. Debrecen, Fül-orr-gégeklinika.

Anyag és módszer

A vizsgálatokat kereskedelmi forgalmú radioimmúnassay kitékkel (CIS-CEAK-PR) végeztük. A készlet antitestje (human colon carcinoma máj-metastasisa ellen termeltetett) nem ad keresztreakciót a plazmafehérjékkel. Egyes szerzők 0,0–2,5 ng/ml közötti, mások az 5 ng/ml fölötti szintet tekintik kórosnak, amit mi is elfogadtunk. Betegeink a DOTE Fül-orr-gégeklinikán kezelt, malignus megbetegedésben szenvedő betegek közül kerültek ki. 73 beteg különböző lokalizációjú planocellularis carcinoma, 10 másféle szövettani szerkezetű daganatos betegség miatt feküdt benn, 8 beteg már kezelés, műtét után volt.

Az egészséges kontroll csoport 63 tagból állt. (38 nő, 25 férfi, átlagéletkoruk 31 év). A CEA átlagértéke 3,36 ng/ml volt. Három erősen dohányzó egyénél találtunk 12–15 ng/ml közötti kóros eredményt [10].

Eredmények

73 betegnek planocellularis carcinomája volt, túlnyomórészt gége, hypopharynx folyamat, de volt közöttük orrgaratban, szájüregben elhelyezkedő is.

A daganat kiterjedése szerint „T. N. M.” osztályozást végeztünk (I. táblázat). Valamennyi beteg CEA eredményét figyelembe véve az átlagérték 19,83 ng/ml. A 0,0–

I. táblázat
Daganatos betegek CEA átlagértékei „T. N. M.” szerinti szabályozása
Histologiai diagnosis: carcinoma planocellulare

TNM beosztás	a betegek száma	átlag-életkor	nem		CEA átlag (ng/ml)	CEA szint (ng/ml)		
			férfi	nő		0–4,9 beteg-szám	5–9,9 beteg-szám	10– beteg-szám
T ₁ N ₀	6	65	6	–	13,53	–	3	3
T ₁ N ₁	1	49	1	–	12,4	–	–	1
T ₁ N ₂	3	58,7	3	–	15,61	–	–	3
T ₂ N ₀	9	58,4	9	–	15,45	1	3	5
T ₂ N ₁	1	57	1	–	54	–	–	1
T ₂ N ₂	1	40	1	–	6,6	–	1	–
T ₂ N ₃	2	60	2	–	12,5	–	–	2
T ₃ N ₀	26	57,3	24	2	19,47	3	7	16
T ₃ N ₁	3	47,3	3	–	13,23	–	2	1
T ₃ N ₂	3	55,7	2	1	28,33	–	1	2
T ₃ N ₃	18	55	16	2	27,12	2	5	11
	73	54,8	68	5	19,83	6 8,2%	22 30%	45 61,6%

4,9 ng/ml közötti szintet negatívnak tekintettük: ilyen 6 betegnél fordult elő (8,2%). Mérsékelt pozitivitást (5–9,9 ng/ml) 22 esetben észleltünk – 30,1%.

10 ng/ml fölötti, kifejezetten pozitív vizsgálat volt 45 betegnél – 61,6%.

Nyolc betegől vért csak a kezelés után vettünk. (Dg.: carcinoma planocellulare). Így nincs adatunk a kezdeti CEA pozitivitásra vagy negativitásra vonatkozóan. Az antigén-produkció változásának megítélésében a kontroll-vizsgálatok döntenek majd (II. táblázat). Az egyéb malignus betegcsoportba tartozik pl. a non Hodgkin lymphoma, lympho-epithelioma stb. – ilyen esetekben mérsékelt emelkedést észleltünk.

A III. táblázatunkon a klinikai kép változását hasonlítottuk össze a CEA eredményekkel. Párhuzamos mozgást észleltünk 16 betegnél. 2 betegnél a klinikai regressziót nem követte a CEA szint csökkenése. Itt a kezelés nem kielégítő voltának gyanúja merül fel, ezért fokozott observatio javasolt.

II. táblázat

Kezelt planocellularis carcinomás és egyéb malignus daganatos betegek CEA értékei

Klinikai kép	a betegek száma	átlag-életkor	nem férfi	nem nő	CEA átlag (ng/ml)	0–4,9 beteg-szám	5–9,9 beteg-szám	10– beteg-szám
kezelt tumoros beteg	8	56	8	–	6,13	3	4	1
egyéb malignus betegség	10	54,8	3	7	6,67	2	7	1

III. táblázat

A klinikai kép és a CEA szint összefüggése a kontroll vizsgálatoknál

Klinikai regressio + CEA csökkenés (változás > 2,5 ng/ml):	12 beteg
Klinikai progressio + CEA növekedés (változás > 2,5 ng/ml):	4 beteg
Klinikailag változás + CEA nem változik (változás < 2,5 ng/ml):	2 beteg

Megbeszélés

Jelenlegi körülményeink között a rákbetegség diagnosztikája igen sok energiát, türelmet, jelentős anyagi ráfordítást igénylő, ennek ellenére gyakran sikertelenül végződő orvosi tevékenység. A vizsgálok szeretnének egy megbízható, szűrővizsgálatra alkalmas módszert találni, amely lehetővé teszi a kérdés határozottabb eldöntését. Ilyen várákozás kísérte a CEA felfedezését is. Mai ismereteink szerint ezt az igényt a CEA mérés nem elégíti ki, de helye van a diagnosztikus eljárásban [14].

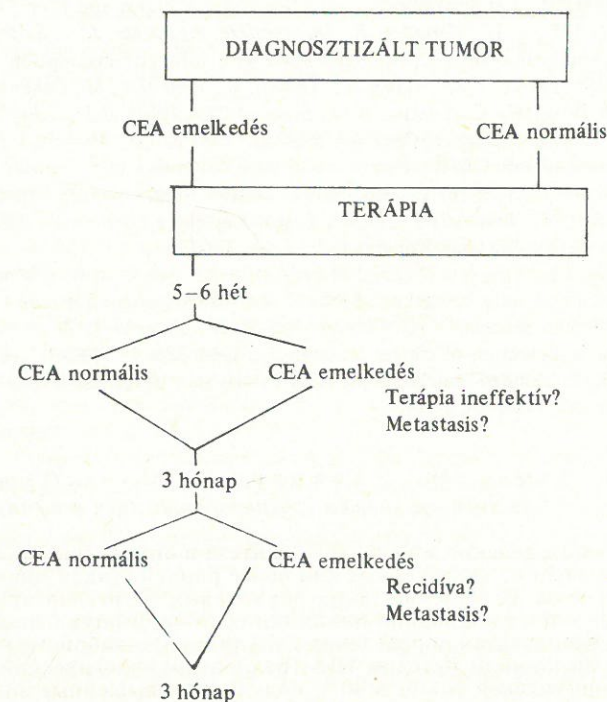
A Hoffmann–La Roche cég [1] több mint 9000 betegnél elvégzett vizsgálatai közül idéznék néhányat: pancreas carcinoma 90%-a, colorectalis tumor 72%-a, gyomor carcinoma 61%-a, tüdő carcinoma 75%-a, fej-nyaki carcinoma 51%-a, alkoholos máj-cirrrosis 71%-a, erős dohányosok 31%-a adott emelkedett CEA értéket.

Az al negatív és pozitív esetek előfordulása óvatosabb fogalmazást tesz szükségessé. Számos kutató figyelme fordult ezek után a követéses vizsgálatok felé. Az emelkedett CEA produkcióval bíró betegeknél a kezelés után elvégzett ismételt vizsgálat a beavatkozás eredményességére, recidiva vagy metastasis keletkezésére jó információt szolgáltat. Colorectalis tumorokról [5, 11, 12, 16], mamma carcinomáról [7], bronchus carcinomáról [9], nőgyógyászati tumorokról [8] is jelentek meg ilyen jellegű közlemények. Az antigén felezési ideje mintegy 3 hét. A magas antigén szinttel bíró betegek hatásos sebészi, irradiációs, cytostatikus kezelése után a vizsgálat negatívvá válik. A csökkenő, de 20–30 ng/ml körül stagnáló szint metastasis lehetőségére utal [5]. A korábban megszűnt antigén-produkció ismételt kimutathatósága, fokozatos emelkedése recidiva, metastasis mellett szól. Különösen a nehezen vizsgálható hasi tumoroknál hasznos ez az eljárás, mert 1–2 évvel is megelőzheti a daganat recidiva más módszerekkel való kimutathatóságát [16].

A fej-nyaki malignomák ilyen irányú vizsgálatát elsőként Grossenbacher végezte el [6]. 65 malignus folyamatban szenvedő beteg 30%-ánál észlelték emelkedést, míg 15 nem malignus betegségben szenvedő egyén közül ötnek az eredménye szintén kóros volt. Ebből azt a következtetést vonják le, hogy a fenti módszer nem alkalmazható a fej-nyaki tumorok diagnosztikájában.

Követési séma

IV. táblázat



Saját eredményeink birtokában arra a következtetésre jutottunk, hogy a gégeszeti laboratóriumokban is helyük van a CEA kiteknek. A mérsékelt és kifejezett pozitivitás együtt 90%-ot tett ki. Valódi jelentőségét azonban a terápia hatékonyságának megállapításában látjuk, amint ezt *III. táblázatunk* is igazolja.

A betegek monitorozására sémát javasoltunk (*IV. táblázat*). Amennyiben az első meghatározás normális CEA értéket ad, a további vizsgálatból kizárjuk. Ellenkező esetben a kezelés után 5–6 héttel, ill. három havonta kontrolláljuk az antigén produkciót.

Ennek az ideális tervnek azonban van néhány buktatója. A RIA módszer elég költséges, feltételezi egy izotóplabor meglétét, a kitek programozott, egyenletes időközönként való behozatalát, a serumok megfelelő gyűjtését, tárolását, és elég nagyszámú betegcsoportot ahhoz, hogy minden kit felhasználásra kerülhessen. Végeredményben nagyobb kórházakban, tumor centrumokban lehet gazdaságosan kihasználni.

Közleményünket kezdeti tapasztalataink összegzésének szántuk.

IRODALOM: 1. CEA Roche-Test. Basel: F. Hoffmann – La Roche A. G. in: Grossenbacher, R.: Arch. Otorhinolaryngol. 222, 23 (1979). – 2. Fekete B., Tomcsány A., Kertész L., Jákó J., Schweiger O.: CEA, β -2 microglobulin és immunkomplex vizsgálatok tüdőrákos betegek szérumban. Előadás. Magyar Immunológiai Társaság Vándorgyűlése. Budapest, 1978. – 3. Gold, P., Freedman, S. O.: Demonstration of tumorspecific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. J. Exp. Med. 121, 439 (1965). – 4. Gold, P., Freedman, S. O.: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J. Exp. Med. 122, 467 (1965). – 5. Goldenberg, D. M.: Carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. Acta Hepato-Gastroenterol. 26, 1 (1979). – 6. Grossenbacher, R.: Stellenwert des CEA-Testes bei Malignomen im ORL-Bereich. Arch. Otorhinolaryngol. 222, 23 (1979). – 7. Healy, J. B., Breslin, B. K.: The CEA test in breast cancer. Irish Medical Journal 74, 203 (1981). – 8. Khoo, S. K., McKay E. V.: Carcinoembryonic antigen by radioimmunoassay in the detection of recurrence during longterm follow up of female genital cancer. Cancer, 34, 542 (1974). – 9. Krebs, B., Turichi, P., Bonet, C., Schneider, M., Lalanne, C. M., Namer, M.: Carcinoembryonic antigen assay in breast and bronchus cancers. Europ. J. Cancer. 13, 375 (1977). – 10. Meriadec, B., Ducimetiere, P., Richar, J. L., Salard, J., Henry, R.: Variations in carcinoembryonic antigen levels correlated with tobacco consumption in normal subjects. Biomedicine, 25, 197 (1976). – 11. Midiri, G., Amanti, C., Benedetti, M., Caliento, D., Consorti, F., Del Buono, S., Di Paola, M.: Correlation between serial CEA levels and surgery in patients with colorectal carcinoma. Journal of Surgical Oncology 17, 341 (1981). – 12. Minton, J. P., James, K. K., Hurtubise, P. E.: The use of serial carcinoembryonic antigen determinations to predict recurrence of carcinoma of the colon and the time for a second-look operation. Surg. Gynecol. Obstet. 147, 208 (1978). – 13. Ősz E., Rahóty P., Besznyák I.: A CEA vizsgálat értéke a colorectalis rákos beteganyagunkban. Előadás. Magyar Sebész Társaság Kongresszusa. Szeged, 1980. szept. 3–5. – 14. Petrányi Gy.: Funkcionális rákdiagnosztika. Orv. Hetil. 123, 131 (1982). – 15. Solymos A., Csömör S., Karlinger, K., Pulay T.: A CEA méhnyakrákos betegeknél. Előadás. Magyar Onkológus Társaság 12. Kongresszusa. 1977. okt. 24–26. – 16. Sorokin, J. J., Sugarbaker, P. H., Zamcheck, N.: Serial carcinoembryonic antigen assays: use in detection of cancer recurrence. JAMA 228, 49 (1974). – 17. Szilvási I., Baenkler H. W., Wolf F.: Különböző májcarcinoma CEA és máj scintigráfiás vizsgálata. Előadás. Nukleáris Orvostani Konferencia Budapest, 1978.

А., Тот, П., Чарко, И., Лампе, М., Удварди, Э. Юхас.: О продукции карцино-эмбриональных антигенов опухолями, располагающимися в шейно-головой области

В ходе интенсивного клеточного деления и белкового синтеза в опухолевых тканях вырабатываются также протеины, характерные для более ранней стадии индивидуального развития (онтогенеза). Выявление таких опухолевых антигенов приобретает все большее значение в прослеживании динамики состояния опухолевых больных. Авторы сообщают о результатах определения СЕА (карцино-эмбриональных антигенов), которое они выполнили методом RIA (радио-иммунологический). В присутствии выраженной опухолевой ткани в 90 % получили повышенные зна-

чения. Из них 60 % показали выраженную положительность, 30 % — умеренную. Опухолевая ткань у 10 % больных не вырабатывала СЕА. Авторы считают используемый ими способ пригодным для оценки эффективности лечения в случае повышенных значений СЕА, а также для раннего выявления метастазов и рецидивов.

Á. Tóth, P. Csarkó, I. Lampé, M. Udvardy, E. Juhász: Carcinoembryonal antigen production of tumors in the cephalic-cervical region

In tumorous tissues proteins characteristic of an earlier phase of ontogeny are developing too in the course of intensive cell proliferation, protein synthesis. The demonstration of these tumor antigens plays an increasingly important role in following up the state of the tumorous patient. The authors present their CEA examination results obtained with RIA method with the tumorous patient material of the oto-rhino-laryngological department. In the presence of manifested tumor tissue elevated values were obtained in 90%, of which 60% showed expressed positivity and 30% moderate positivity. In 10% of the patients the tumor tissue failed to produce CEA. In the case of elevated values the authors consider this technique suitable for judging the efficacy of the therapy and for the demonstration of metastasis and early recurrences.

Á. Tóth, P. Csarkó, I. Lampé, M. Udvardy und É. Juhász: Über die carcino-embryonale Antigenproduktion der Tumoren der Kopf-Hals-Region.

Bei der intensiven Zellwucherung und Eiweissynthese in den Tumorgeweben bilden sich auch Proteine, die für die frühere Phase der individuellen Entwicklung charakteristisch sind. Der Nachweis dieser Tumorantigene spielt eine immer grössere Rolle in der Tumor-Verlaufsdiagnostik. Verff. berichten über ihre Ergebnisse mit CEA-Untersuchungen an Patienten mit Hals-Nasen-Ohren-Tumoren. Als Methode wurde das RIA-Verfahren angewandt. Bei manifestem Tumoren waren die Werte in 90% erhöht, in 60% stark, in 30% mässig. 10% der Tumorgewebe produzierten kein CEA. Verff. halten das Verfahren für geeignet, um im Falle erhöhter Werte die Wirksamkeit der Behandlung zu beurteilen bzw. Metastasen und Rezidive frühzeitig nachzuweisen.

KÖNYVISMERTETÉS

The Physiological Basis of Hearing. W. D. Kandel, S. Kallert, M. Korth. Special Editor L. Humes. 1983. 262 old. 146 ábra. DM. 68. Thieme-Stratton, New York-Stuttgart. TSI ISBN 0-86 577-072-7 GTV ISBN 3-13-63 5801-5

A nürnbergi hármast, vagyis az Élettani és biokibernetikai tanszék professzora és munkatársai a Tennessee-beli Vanderbilt egyetem professzorának szerkesztésében New Yorkban jelentette meg a Thieme kiadásában a hallásélettan könyvet. Szerzők akaratuk szerint áttekintést adnak a hallásélettan kutatás legújabb eredményeiről.

A könyv három részre tagolódik: I. A belső fül élettana, II. A hallópályák élettana, III. Kiváltott potenciálok (objektív audiometria-ERA, Bera). A mű végén igen bőséges, 1269 irodalmi hivatkozás található és regiszter segít a téma gyors felkeresésében.

Szerényebb kereteket kapott a belsőfül élettana és bőségesen tárgyalják a hallópályákat. Ezt mindenképpen indokolja az, hogy a belsőfülben végbemenő folyamatok, azok mechanikája, az ingertranszformáció módja régebben ismert. Kimerítően foglalkoznak szerzők a külső és belső szőrsejtek működésének élettanával, és további vizsgálatokat tartanak szükségesnek néhány kérdőjel magyarázatára.

Igen részletes áttekintést adnak Szerzők a centrális hallópályákról. Az anatómia vázolója után külön részletesen foglalkoznak a hallóideggel a cochlearis magvak, az oliva és lemniscus lateralis magjai, a colliculus inf., a corpus geniculatum med. végül a hallókéreg microelektronikai módszerekkel feltárt funkcióival. A könyv végén rövid fejezetben az ún. lassú kiváltott potenciált tárgyalják. A lassú megjelölés itt arra vonatkozik, hogy e potenciálok, illetve változások lassúbbak mint az akciós potenciál változásai.

A szép kiállítású és igen didaktikus ábrákkal ellátott könyv jó összefoglalást ad a hallásélettanról, így aki e témában dolgozni, kutatni óhajt egy helyen megtalálja a legfrissebb eredményeket. De nemcsak kutató orvosok számára, hanem a gyakorló fül-orr-gégészeknek is hasznos olvasmány e könyv.

Draskovich Éva dr.