

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ БИЛИРУБИНА, СЫВОРОТОЧНОГО СА19-9 И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ФОНЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

А.А. Зенкевич

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень, Россия

DYNAMICS OF CHANGES IN THE LEVEL OF BILIRUBIN, SERUM CA19-9 AND C-REACTIVE PROTEIN IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF MALIGNANT AND BENIGN NEOPLASMS ON THE BACKGROUND OF MECHANICAL JAUNDICE

A.A. Zenkevich

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Сведения об авторе:

Зенкевич Алина Андреевна – врач-онколог (SPIN-код: 6548-4285; AuthorID: 1081214). Место работы и должность: ассистент кафедры паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Электронная почта: alinabelova1012@yandex.ru

Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных причин обструктивной желтухи на сегодняшний день является сложной клинической задачей, даже при наличии современных передовых методов визуализации и эндоскопии. Предоперационное гистологическое подтверждение злокачественности не всегда возможно из-за сложной региональной анатомии панкреатобилиарной системы. Наряду с эндоскопическим ультразвуковым исследованием, ЭРХПГ, радиологической визуализацией, во многих медицинских учреждениях для оценки состояния пациентов с подозрительными панкреатобилиарными поражениями обычно используется опухолевый маркер, такой как СА19-9 (углеводный антиген 19-9), уровень билирубина, С-реактивный белок (СРБ). Было показано, что эти показатели имеют определённую ценность для дифференциации доброкачественных и злокачественных заболеваний. Известно, что уровень СА19-9 повышается не только у больных раком поджелудочной железы или желчных протоков, но и при доброкачественных заболеваниях, которые могут сопровождаться желтухой, и поэтому часто вводит в заблуждение, значительно снижая диагностическую точность этого маркера. В настоящем обзоре проанализирована возможная связь между СА19-9, билирубином и воспалительной реакцией, изучалась прогностическая точность их уровней, чтобы определить, могут ли эти значения дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования.

Ключевые слова: билирубин, механическая желтуха, углеводный антиген 19-9 (СА19-9), злокачественные новообразования поджелудочной железы и желчных путей

СА19-9 – опухолевый маркер, широко используемый при заболеваниях желчевыводящих путей и поджелудочной железы для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений, оценки резектабельности опухоли, ответа на специфическое лечение и оценки прогноза выживаемости пациентов [1]. Тем не менее, результат измерения может фактически не отражать истинный уровень СА19-9, так как он повышается при холангите, желчнокаменной болезни или других доброкачественных состояниях, включая кисту яичников, сер-

дечную недостаточность, тиреоидит Хашимото и системных заболеваниях. Связь между СА19-9 и желтухой была проанализирована и изучена, чтобы найти возможные корректировки для повышения чувствительности, специфичности и прогностической ценности теста в дифференциальной диагностике гепатобилиарных заболеваний, связанных с желтухой [2, 3]. На текущий момент крайне важно прояснить клиническую интерпретацию повышенного уровня сывороточного СА19-9, с особым акцентом на сопутствующую механическую желтуху.

Цель исследования – систематический обзор результатов про- и ретроспективных исследований, изучающих прогностическую точность уровней билирубина, СА19-9 и СРБ у пациентов с механической желтухой, чтобы определить, могут ли эти значения дифференцировать доброкачественные и злокачественные заболевания.

Методы: изучена текстовая база данных медицинских научных публикаций PubMed, была использована для определения предположительно подходящих исследований, в которых авторы анализировали взаимосвязь между уровнями СА19-9, билирубина и СРБ для прогнозирования точности СА19-9 при злокачественной обструктивной желтухе.

Результаты

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из самых агрессивных видов рака у человека и характеризуется быстрым распространением опухоли и неблагоприятным прогнозом [4]. К моменту постановки диагноза менее 15% пациентов могут получить адекватное лечение, и до 30% пациентов достигают летального исхода в течение 12 месяцев [5, 6]. Кроме того, сообщалось, что 5-летняя выживаемость пациентов с потенциально резектабельным РПЖ не превышает 20% [7]. На сегодняшний день несколько исследований сообщили, что уровень углеводного антигена СА19-9, который является опухолеассоциированным антигеном, для экспрессии которого требуется экспрессия сиалилированного антигена группы крови Льюиса, является полезным маркером при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы и желчных протоков [8-11].

Диагностическая роль СА19-9 как теста для выявления злокачественных новообразований поджелудочной железы и билиарной системы остаётся плохо определённой, поскольку, как и в других диагностических методах, полезность СА19-9 имеет несколько ограничений. Во-первых, ложноположительные результаты СА19-9 встречаются при доброкачественных состояниях, таких как склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, хронический гепатит, острая печёночная недостаточность, панкреатит [12-15]. Даже заболевания, не связанные с гепа-

тобилиарным трактом, такие как интерстициальное заболевание лёгких, коллагеновые сосудистые заболевания [16], предполагают, что СА19-9 может быть выражен как маркер системной воспалительной реакции. Кроме того, было показано, что СА19-9 также повышается при других злокачественных опухолях, включая рак желудка, яичников и колоректальный рак [17]. Однако наиболее распространённой причиной ложноположительного результата СА19-9 является механическая желтуха [15]. Физиологически билиарные эпителиальные клетки секретируют муцины, несущие эпитоп СА19-9, отсюда и высокий уровень СА19-9 в сыворотке во время желтухи, отражающий как воспалительную гиперсекрецию, так и попадание билиарных муцинов в сыворотку. Этот процесс может быть обращён путём разрешения желтухи, что часто связано с более выраженным падением СА19-9 при доброкачественных заболеваниях, чем при злокачественных заболеваниях [12, 13].

Во-вторых, на концентрацию этого опухолевого маркера в сыворотке может влиять секреторный статус пациента, поскольку пациенты, которые генотипически отрицательны по антигену группы крови Льюиса, примерно 4-15% от общей популяции, не синтезируют СА19-9 [18]. Более того, гипербилирубинемия может нивелировать клиническое значение СА19-9, так же как и воспаление может способствовать этому и играть свою роль. СРБ, синтезируемый в гепатоцитах, является одним из белков острой фазы, которые являются компонентами врождённых иммунных реакций, усиливающиеся после инфекций, травм, ожогов, воспалительного процесса и опухолей. В целом, повышенные уровни СРБ при злокачественных заболеваниях также могут быть вызваны воспалительной реакцией на инвазию опухоли [19].

Gaetano La Greca с коллегами [20], анализируя СРБ у пациентов с желтухой, обнаружили, что уровни СРБ в сыворотке выше при доброкачественной обструктивной желтухе, чем при злокачественной. Действительно, сообщается, что СРБ значительно выше у пациентов с желчнокаменной болезнью, чем у пациентов с РПЖ. В текущем исследовании 54,9% пациентов с доброкачественной жел-

тухой имели положительные уровни СА19-9 (пороговое значение 32 ед/мл), а 35,5% имели значение СА19-9 более 100 ед/мл. Для дальнейшего изучения различий лабораторных результатов между пациентами со злокачественными и доброкачественными новообразованиями и потенциальной связи между СА19-9 и этими показателями были собраны результаты исследования функции печени и обычных анализов крови у пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями. Количество эритроцитов и процент нейтрофилов имели статистические различия между двумя группами, так анемия чаще выявлялась в группе злокачественных образований, инфекционный статус был относительно равен в обеих группах, при этом общие ферменты, связанные с печенью и желчными протоками, не имели существенных различий между двумя группами пациентов. Было подтверждено, что значение СА19-9 больше коррелирует с тяжестью билиарной обструкции, при этом количество лейкоцитов и процент нейтрофилов имеют незначительную связь с СА19-9. После билиарной декомпрессии тенденция изменения СА19-9 у пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями была наглядно отображена на основе значения СА19-9 до и после стентирования желчных проходов у пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями. Уровни СА19-9 у большинства пациентов в группе с доброкачественными новообразованиями имели тенденцию к снижению, а у значительной части пациентов со злокачественными новообразованиями уровни СА19-9, напротив, не имели тенденции к снижению или даже повышались.

D.V. Mann [13] обследовал 31 пациента с желтухой с высоким уровнем СА19-9 и обнаружил, что облегчение желтухи было связано со снижением уровня СА19-9 во всех доброкачественных случаях и в девяти из 15 случаев со злокачественными новообразованиями, а в случаях доброкачественной желтухи наблюдалась положительная корреляция между билирубином и повышением СА19-9. D. Marrelli получил схожие результаты и дополнительно пришел к выводу, что пороговое значение 90 Ед/мл должно быть

связано с улучшенной диагностической точностью после билиарного дренажа (чувствительность 61%, специфичность 95%). Предыдущие формулы коррекции, такие как СА19-9/билирубин и СА19-9/С-реактивный белок (СРБ), ограничивались статическим значением до или после билиарной декомпрессии, игнорируя динамический эффект [20].

Giuseppe Garcea и соавторы [21] обработали истории болезней более 1000 пациентов с обструктивной желтухой в период 2008–2010 гг. Желчнокаменная болезнь составила большинство пациентов с механической желтухой, вызванной доброкачественным заболеванием (83,8%). Второй по частоте причиной был хронический панкреатит (4,6%). Аденокарцинома поджелудочной железы была наиболее частым диагнозом у пациентов со злокачественным заболеванием (36,6%). Они демонстрируют чувствительность и специфичность билирубина в прогнозировании злокачественности у всех пациентов с обструктивной желтухой. Было обнаружено, что уровни билирубина 100 мкмоль/л на 71,9% чувствительны и на 86,9% специфичны для злокачественности. При более высоких пороговых значениях билирубина специфичность увеличивалась. Уровни билирубина >250 мкмоль/л на 97,1% специфичны для прогнозирования злокачественности. Группа доброкачественных заболеваний включала пациентов со стриктурами желчных протоков, вызванными различной этиологией. Значения 100 мкмоль/л были на 71,9% чувствительными и на 88,0% специфичными при обнаружении злокачественности. Значения >250 мкмоль/л были на 98,0% специфичными при обнаружении злокачественности. Результаты показывают, что уровни билирубина являются важным дискриминатором у пациентов с обструктивной желтухой. Хотя чувствительность неизбежно падает с повышением уровня билирубина, заметно повышенный билирубин (≥ 100 мкмоль/л) имеет важное положительное прогностическое значение для наличия злокачественного новообразования. Эти результаты подтверждаются другими работами, в которых изучались уровни билирубина при злокачественных заболеваниях. Предыдущие исследования так-

же показали, что билирубин вероятно показывает злокачественное новообразование со значениями 84 мкмоль/л (чувствительность и специфичность 98,6% и 59,3% соответственно) и 75 мкмоль/л [22, 23]. В предыдущем исследовании сообщалось, что у пациентов со злокачественной обструктивной желтухой средний уровень билирубина составляет 160 мкмоль/л, и только у 23% пациентов уровень билирубина составляет <100 мкмоль/л, а скорость повышения билирубина составляет 100 мкмоль/л в неделю [24]. В клинических условиях у пациента с желтухой уровень билирубина может представлять собой важный ранний индикатор вероятной причины механической желтухи. Очевидно, что уровень билирубина при гепатобилиарной патологии не может заменить тщательный клинический анамнез и инструментальную диагностику. Однако значения билирубина могут повлиять на последующее обследование пациента. Оп-

тимальная чувствительность и специфичность достигаются при уровне билирубина ≥ 100 мкмоль/л. Эти результаты подчеркивают необходимость применения мультимодального подхода при оценке состояния этих пациентов.

Заключение

Таким образом, в клинических условиях у пациента с желтухой уровни билирубина и С-реактивного белка могут представлять собой важные ранние индикаторы причин обструктивной желтухи. В настоящем обзоре сообщается о корректировке соотношения СА19-9/СРБ и уровня билирубина в качестве диагностического инструмента у пациентов с холестатической желтухой. Это простое соотношение может значительно повысить специфичность и положительную прогностическую ценность СА19-9 в дифференциальной диагностике между злокачественной и доброкачественной желтухой.

Литература / References:

1. Goonetilleke K.S., Siriwardena A.K. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007; 33: 266–270.
2. Kang C.M., Kim J.Y., Choi G.H., Kim K.S., Choi J.S., Lee W.J., Kim B.R. The use of adjusted preoperative CA 19-9 to predict the recurrence of resectable pancreatic cancer. *J Surg Res.* 2007; 140: 31–35.
3. Ortiz-González J., Alvarez-Aguila N.P., Medina-Castro J.M. Adjusted carbohydrate antigen 19-9. Correlation with histological grade in pancreatic adenocarcinoma. *Anti-cancer Res.* 2005; 25: 3625–3627.
4. Luo J., Xiao L., Wu C., Zheng Y., Zhao N. The incidence and survival rate of population-based pancreatic cancer patients: shanghai cancer registry 2004-2009. *PLoS One.* 2013; 4: 76–79.
5. Pannala R., Basu A., Petersen G.M., Chari S.T. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 88–95.
6. Barugola G., Partelli S., Marcucci S., Sartori N., Capelli P., Bassi C., Pedersoli P., Falconi M. Resectable pancreatic cancer: who really benefits from resection? *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 3316–3322.
7. De La Cruz M.S., Young A.P., Ruffin M.T. Diagnosis and management of pancreatic cancer. *Am Fam Physician.* 2014; 89: 626–632.
8. Kobayashi M., Mizuno S., Murata Y., Kishiwada M., Usui M., Sakurai H., Tabata M., Ii N., Yamakado K., Inoue H., Shiraishi T., Yamada T., Isaji S. Gemcitabine-based chemoradiotherapy followed by surgery for borderline resectable and locally unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma: significance of the CA19-9 reduction rate and intratumoral human equilibrative nucleoside transporter 1 expression. *Pancreas.* 2014; 43: 350–360.
9. Tempero M.A., Uchida E., Takasaki H., Burnett D.A., Steplewski Z., Pour P.M. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 1987; 47: 5501–5503.
10. Berger A.C., Meszoely I.M., Ross E.A., Watson J.C., Hoffman J.P. Undetectable preoperative levels of serum CA 19-9 correlate with improved survival for patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11: 644–649.
11. Distler M., Pilarsky E., Kersting S., Grützmann R. Preoperative CEA and CA 19-9 are prognostic markers for survival after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas - a retrospective tumor marker prognostic study. *Int J Surg.* 2013; 11: 1067–1072.
12. Marrelli D., Caruso S., Pedrazzani C., Neri A., Fernandes E., Marini M., Pinto E., Roviello F. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg.* 2009; 198: 333–339.
13. Mann D.V., Edwards R., Ho S., Lau W.Y., Glazer G. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol.* 2000; 26: 474–479.
14. Patel A.H., Harnois D.M., Klee G.G., LaRusso N.F., Gores G.J. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 204–207.
15. Ong S.L., Sachdeva A., Garcea G., Gravante G., Metcalfe M.S., Lloyd D.M., Berry D.P., Dennison A.R. Elevation of carbohydrate antigen 19.9 in benign hepatobiliary conditions and its correlation with serum bilirubin concentration. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 3213–3217.
16. Kodama T., Satoh H., Ishikawa H., Ohtsuka M. Serum levels of CA19-9 in patients with nonmalignant respiratory diseases. *J Clin Lab Anal.* 2007; 21: 103–106.
17. Morris-Stiff G., Teli M., Jardine N., Puntis M.C. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malign-

- nant pancreaticobiliary disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009; 8: 620–626.
18. Vestergaard E.M., Hein H.O., Meyer H., Grunnet N., Jørgensen J., Wolf H., Orntoft T.F. Reference values and biological variation for tumor marker CA 19-9 in serum for different Lewis and secretor genotypes and evaluation of secretor and Lewis genotyping in a Caucasian population. *Clin Chem.* 1999; 45: 54–61.
 19. Morley J.J., Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1982; 389: 406–418.
 20. Gaetano L.G., Maria S., Rosario L., et al. Adjusting CA19-9 values to predict malignancy in obstructive jaundice: influence of bilirubin and C-reactive protein. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 4150–4155.
 21. Giuseppe Garcea, Wee Ngu, Christopher P. Neal, Ashley R. Dennison, David P. Berry Bilirubin levels predict malignancy in patients with obstructive jaundice. *Oxford.* 2011; 13 (6): 426-430.
 22. Al-Mofleh I.A., Aljebreen A.M., Al-Amri S.M., Al-Rashed R.S., Al-Faleh F.Z., Al-Freihi H.M., et al. Biochemical and radiological predictors of malignant biliary strictures. *World J Gastroenterol.* 2004; 10: 1504–1507.
 23. Bain V.G., Abraham N., Janghri G.S. Prospective study of biliary strictures to determine predictors of malignancy. *Can J Gastroenterol.* 2000; 14: 397–402.
 24. Mansfield S.D., Sen G., Oppong K., Jacques B.C., O'Suilleabhain C.B., Manas D.M., et al. Increase in serum bilirubin levels in obstructive jaundice secondary to pancreatic and periampullary malignancy – implications for timing of resectional surgery and use of biliary drainage. *HPB.* 2006; 8: 442–445.

DYNAMICS OF CHANGES IN THE LEVEL OF BILIRUBIN, SERUM CA19-9 AND C-REACTIVE PROTEIN IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF MALIGNANT AND BENIGN NEOPLASMS ON THE BACKGROUND OF MECHANICAL JAUNDICE

A.A. Zenkevich

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; alinabelova1012@yandex.ru

Abstract:

Differential diagnosis of benign and malignant causes of obstructive jaundice is currently a difficult clinical task, even in the presence of modern advanced imaging techniques and endoscopy. Preoperative histologic confirmation of malignancy is not always possible due to the complex regional anatomy of the pancreatobiliary system. Along with endoscopic ultrasound, ERCPG, and radiologic imaging, tumor marker such as CA19-9 (carbohydrate antigen 19-9), bilirubin levels, and C-reactive protein (CRP) are commonly used in many medical institutions to evaluate patients with suspicious pancreatobiliary lesions; these parameters have been shown to have some value in differentiating benign from malignant disease. CA19-9 levels are known to be elevated not only in patients with pancreatic or bile duct cancer, but also in benign diseases that may present with jaundice, and therefore are often misleading, significantly reducing the diagnostic accuracy of this marker. The present review analyzed the possible relationship between CA19-9, bilirubin and inflammatory response, examining the prognostic accuracy of their levels to determine whether these values can differentiate between benign and malignant neoplasms.

Keywords: bilirubin, mechanical jaundice, carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), pancreatic and biliary malignancies

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 19.09.2024. Принята к публикации / Accepted for publication: 18.10.2024.

Для цитирования: Zenkevich A.A. Динамика изменения уровня билирубина, сывороточного CA19-9 и С-реактивного белка в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных новообразований на фоне механической желтухи. *Академический журнал Западной Сибири.* 2024; 20 (3): 48-52.
DOI: 10.32878/sibir.24-20-03(104)-48-52

For citation: Zenkevich A.A. Dynamics of changes in the level of bilirubin, serum CA19-9 and C-reactive protein in differential diagnostics of malignant and benign neoplasms on the background of mechanical jaundice. *Academic Journal of West Siberia.* 2024; 20 (3): 48-52. (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.24-20-03(104)-48-52