

Пепсиноген биомаркерын ходоодны хорт хавдар ба ходоодны хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэх чадамж: мета-анализ

Д.Ганчимэг^{1,2}, Н.Баярмаа¹, Н.Отгонгэрэл², Б.Батболд²,
Б.Тэгшжаргал², Л.Содномцогт³, Л.Тулгаа²

¹АШУҮИС, АУС, Хоол боловсруулах эрхтэн судлалын тэнхим

²Анагаах ухааны хүрээлэн, Дотрын эмгэг судлалын сектор

³Шинжлэх ухааны академи, Тархи, сэтгэл судлалын хүрээлэн
Цахим шуудан: ganchimeg.ims@mnms.edu.mn, Утас: 91911401

Түлхүүр үг:

Хавдрын эрт
илрүүлэг
Хавдрын урьдал
эмгэг
Гастропанел
Мэдрэг чанар
Өвөрмөц чанар

Товч утга:

Үндэслэл: Оношилгооны нарийвчлал сайтай, инвазив бус арга хэрэгслийг хөгжүүлэх нь хорт хавдрын эрт илрүүлгийг сайжруулахад зайлшгүй чухал юм. Сүүлийн үеийн судалгаанууд цусны биомаркер суурилсан шинжилгээнүүд ходоодны хорт хавдрын эрт илрүүлэлтэд ач холбогдолтой байж болохыг харуулж байна. **Зорилго:** PGI, PGR биомаркеруудын ходоодны хорт хавдар ба ходоодны хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэх оношилгооны чадамжийг алтан стандарт буюу уян дуран ба эдийн шинжилгээтэй харьцуулан үнэлэх. **Арга, аргачлал:** Холбогдох судалгааг илрүүлэхдээ MEDLINE (PubMed) өгөгдлийн сангаас (((“Gastritis, Atrophic”[Mesh]) OR “Stomach Neoplasms”[Mesh]) AND “Pepsinogen A”[Mesh]) AND “Sensitivity and Specificity”[Mesh]) түлхүүр үгээр хайлт хийсэн. Оруулах болон хасах шалгуурт үндэслэн PRISMA удирдамжийн дагуу судалгааг сонгож, мета-анализ боловсруулалтыг Review Manager 5.4.1, STATA/IC 15.0 (StataCorp LLC, USA, 2017) программуудыг ашиглан хийж гүйцэтгэсэн. **Үр дүн:** Хайлтаар 98 бүтээл илэрсэн ба PRISMA удирдамжийн дагуу 18 судалгааг энэхүү мета-анализд хамрууллаа. Мета-анализ судалгааны үр дүнд ходоодны архаг хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэхэд PGI биомаркерын нэгтгэсэн мэдрэг чанар 58.5% (95% CI, 44.5-71.3), нэгтгэсэн өвөрмөц чанар 90.2% (95% CI, 68.4-97.5), DOR 13.0 (95% CI, 2.6-64.6); PGR нэгтгэсэн мэдрэг чанар 69.9% (95% CI, 58.1-79.5), нэгтгэсэн өвөрмөц чанар 80.9% (95% CI, 52.4-94.2), DOR 9.8 (95% CI, 2.6-36.9) байлаа. Харин ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэхэд PGI биомаркерын нэгтгэсэн мэдрэг чанар 72.6% (95% CI, 54.7-85.3), нэгтгэсэн өвөрмөц чанар 66.9% (95% CI, 52.5-78.7), DOR 5.4 (95% CI, 3.1-9.3); PGR нэгтгэсэн мэдрэг чанар 77.8% (95% CI, 64.4-87.4), нэгтгэсэн өвөрмөц чанар 65.0% (95% CI, 53.2-75.1), DOR 6.6 (95% CI, 3.7-11.7); PGI+PGR нэгтгэсэн мэдрэг чанар 62.3% (95% CI, 51.1-72.2), нэгтгэсэн өвөрмөц чанар 87.6% (95% CI, 78.0-93.3), DOR 11.6 (95% CI, 6.8-19.8) байлаа. **Дүгнэлт:** Ийлдсийн PGI, PGR биомаркеруудын оношилгооны өвөрмөц чанар өндөр боловч мэдрэг чанар хангалттай биш байна. Тиймээс энэхүү шинжилгээ нь дурангийн шинжилгээг орлох боломжгүй ч туслах шинжилгээний хэлбэрээр болон өндөр эрсдэлтэй хүн амыг сонгоход ашиглах боломжтой гэж үзэж байна.

Үндэслэл: Correa, P нар (2012) ходоодны хорт хавдар нь ихэвчлэн ходоодны хатангаршилт үрэвслийн суурин дээр гэдэсжих метаплази, дисплази үүсч, хавдарт шилждэг болохыг судлан тогтоосон.¹ *Helicobacter pylori* халдвар болон бусад эрсдэлт хүчин зүйлийн

улмаас ходоодны салст бүрхэвчийн гэмтэл, үрэвсэл үүсч, дархлааны хариу урвалыг өдөөдөг бөгөөд удаан хугацаанд архаг хэлбэрээр өрнөсөн үрэвслийн улмаас салстад хатангаршилт өөрчлөлт үүсдэг.² Эрсдэлт хүчин зүйлсээс сэргийлэх, *Helicobacter pylori*-ийг устгах

эмчилгээг үр дүнтэй хийх нь ходоодны хорт хавдрын эрсдэлийг бууруулж болох ч, хатангаршилт өөрчлөлт, гэдэсжих метаплази үүссэний дараа эрсдэл хэвээр үлддэг.³ Тиймээс судлаачид ходоодны хатангаршилт үрэвсэл, гэдэсжих метаплазитай хүмүүсийг илрүүлж, хянах нь хорт хавдар үүсэх магадлалыг бууруулахад чухал ач холбогдолтой гэж үзэж байна. Урьдал эмгэгийг оношилж, тогтмол хянах нь хорт хавдрын эрт илрүүлэг, амжилттай эмчилгээний үндэс болдог.⁴ Одоогийн байдлаар ходоодны хорт хавдар, түүний урьдал эмгэгийг илрүүлэх, оношлох алтан стандарт бол улаан хоолой, ходоодны уян дурангийн шинжилгээ ба эдийн шинжилгээ юм.⁵ Гэвч эдгээр аргууд нь инвазив бөгөөд зардал ихтэйгээс хүртээмжтэй байж чадахгүй байна. Тиймээс нарийвчлал сайтай, инвазив бус оношилгооны арга хэрэгслийг хөгжүүлэх нь эрт илрүүлгийг сайжруулахад зайлшгүй чухал юм. Сүүлийн үеийн судалгаанууд Гастропанел зэрэг цусны биомаркер суурилсан шинжилгээнүүд ходоодны хорт хавдрын эрт илрүүлэлтэд ач холбогдолтой гэдгийг харуулж байна.⁶⁻⁹ Гастропанел нь ийлдэст PGI (пепсиноген I), PGR (пепсиноген I/II харьцаа), гастрин-17 болон *Helicobacter pylori*-ийн эсрэгбие тодорхойлдог инвазив бус арга юм. Гэсэн хэдий ч эдгээр шинэ аргууд нь уламжлалт оношилгооны аргуудаас хангалттай нарийвчлалтай эсэх талаар судалгааны үр дүнгүүд нь харилцан адилгүй байгаа нь уг судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: PGI, PGR биомаркеруудын ходоодны хорт хавдар ба ходоодны хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэх оношилгооны чадамжийг алтан стандарт буюу уян дуран ба эдийн шинжилгээтэй харьцуулан үнэлэх.

Арга, аргачлал: Судалгааг PRISMA удирдамжийн дагуу хийж гүйцэтгэв. Холбогдох судалгааг илрүүлэхдээ MEDLINE (PubMed) өгөгдлийн сангаас (((“Gastritis, Atrophic”[Mesh]) OR “Stomach Neoplasms”[Mesh]) AND “Pepsinogen A”[Mesh]) AND “Sensitivity and Specificity”[Mesh]) түлхүүр үгээр 2024 оны 3 сар хүртэл хугацаанд хэвлэгдсэн бүтээлийг хайлт хийв (Хүснэгт 1). Энэхүү системт тоймд дараах шалгуурт бүрэн нийцсэн судалгаануудыг хамрууллаа.

- Хүнийг хамруулсан ажиглалтын судалгаа
- Судалгааны хүн ам (P): ходоодны хорт хавдар, түүний урьдал эмгэг оношлогдсон хүмүүсийг хамруулсан,
- Индекс тест (I): пепсиноген I, пепсиноген II биомаркеруудыг судалсан,
- Харьцуулах буюу лавлах тест (C): улаан хоолой, ходоодны дурангийн шинжилгээ, эдийн шинжилгээтэй харьцуулсан
- Үр дүнгийн үзүүлэлт (O): оношилгооны мэдрэг, өвөрмөц чанарыг тодорхойлсон

Хайлтаар гарч ирсэн судалгаануудаас доорхи тохиолдолд (нэг нь илэрсэн) мета-анализаас хасав.

- Англи хэлнээс бусад хэл дээр бичигдсэн,
- Тохиолдол, тойм, мета-анализ, туршилт судалгаанууд
- Дан хеликобактерийн халдвартай өвчтөнүүдийг хамруулсан
- Дээрх маркеруудыг лавлах тест болгон бусад маркертай харьцуулсан
- Оношилгооны мэдрэг, өвөрмөц чанар болон бусад шаардлагатай өгөгдлүүд хангалтгүй
- Судалгаа бүрэн эхээр олох боломжгүй
- Жинхэнэ эерэг (TP), хуурамч эерэг (FP), хуурамч сөрөг (FN), жинхэнэ сөрөг (TN) үзүүлэлтүүдийн 2*2 хүснэгт тооцох боломжгүй.

Хүснэгт 1. Хайлт хийсэн MeSH түлхүүр үгс

Ходоодны хорт хавдар

“Neoplasm, Stomach” OR “Stomach Neoplasm” OR “Neoplasms, Stomach” OR “Gastric Neoplasms” OR “Gastric Neoplasm” OR “Neoplasm, Gastric” OR “Neoplasms, Gastric” OR “Cancer of Stomach” OR “Stomach Cancers” OR “Gastric Cancer” OR “Cancer, Gastric” OR “Cancers, Gastric” OR “Gastric Cancers” OR “Stomach Cancer” OR “Cancer, Stomach” OR “Cancers, Stomach” OR “Cancer of the Stomach” OR “Gastric Cancer, Familial Diffuse”

Ходоодны хатангаршилт үрэвсэл

“Atrophic Gastritides” OR “Atrophic Gastritis” OR “Gastritides, Atrophic”

Пепсиноген I, пепсиноген I/II

“Pepsinogen” OR “Pepsinogen I” OR “Uropepsinogen” OR “Pepsinogen 3, Group I” OR “Pepsinogen 5, Group I”

Мэдрэг, өвөрмөц чанар

“Sensitivity” AND “Specificity”

Оруулах болон хасах шалгуурын дагуу сонгогдсон судалгааг Review Manager 5.4.1 программ (RevMan Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020)-д оруулан QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2) асуумжийн дагуу арга аргачлалын үнэлгээг хийв. QUADAS-2 нь тухайн судалгааг нийт 15 асуултаар оролцогчийг сонгосон байдал, индекс тест, лавлах тестийг хийсэн байдал, судалгааны явц гэсэн дөрвөн чиглэлээр эрсдэл “Өндөр”, “Бага”, “Тодорхойгүй” хэмээн үнэлж, системт тойм болон мета-анализ судалгаанд оруулах боломжтой эсэхийг

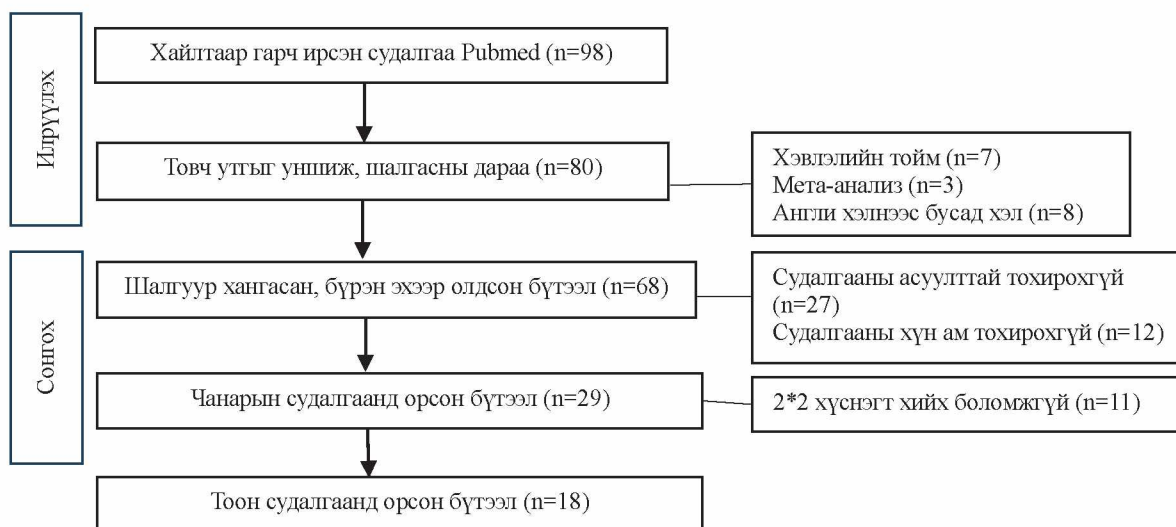
тодорхойлдог аргачлал юм.

Статистик боловсруулалт: Мета-анализ судалгааны статистик боловсруулалтыг Review Manager 5.4.1, STATA/IC 15.0 (StataCorp LLC, USA, 2017) программуудыг ашиглан хийж гүйцэтгэсэн. Судалгаануудын TP, FP, FN, TN үзүүлэлтүүдийг тооцон 2*2 хүснэгтийг Review Manager 5.4.1 программд оруулж, судалгаа тус бүрийн биомаркеруудын мэдрэг, өвөрмөц чанарыг 95% итгэх интервалтай тооцоолж, SROC (Summary Receiver Operating Characteristic) муруйг байгуулав. SROC муруйн нийлмэл мэдрэг, өвөрмөц чанар, DOR (Diagnostic

Odds Ratio), эерэг магадлалын харьцаа (LR+, positive Likelihood Ratio), сөрөг магадлалын харьцаа (LR-, negative Likelihood Ratio) үзүүлэлтүүдийг STATA/IC 15.0 (StataCorp LLC, USA, 2017) программаар тооцож гаргалаа.

Үр дүн:

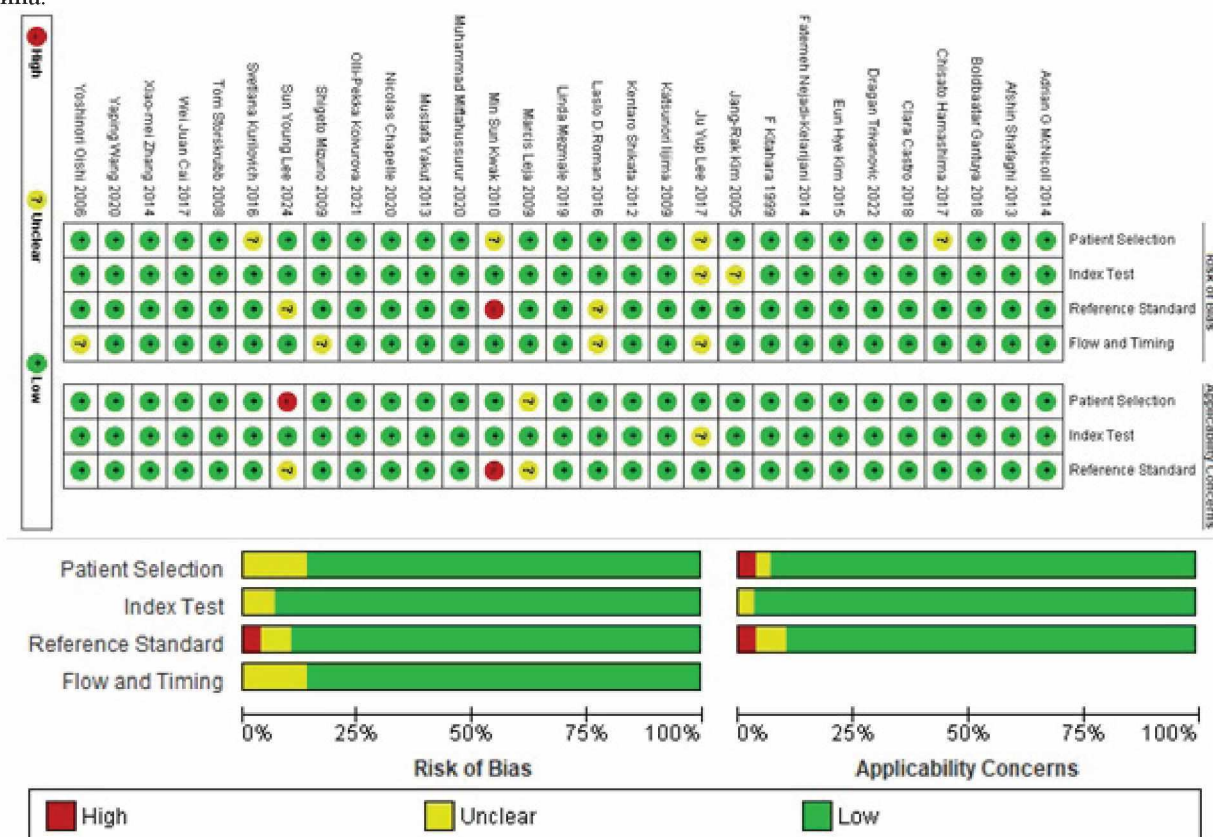
Хайлтын үр дүн: MeSH түлхүүр үгийн хайлтаар нийт 98 бүтээл илэрсэн.



Зураг 1. Судалгааны PRISMA бүдүүвч

PRISMA удирдамжийн дагуу биомаркеруудын ходоодны хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэх чадамжийг судалсан 6, ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх чадамжийг судалсан 15 буюу давхардаагүй тоогоор 18 судалгааг энэхүү мета-анализд хамрууллаа (Зураг 1). Эдгээр судалгаа 1999-2022 оны хооронд хийгдсэн, Ази болон Европын 13 орны судалгаанууд байна.

Сонгогдсон судалгааны онцлогууд, эрсдлийн үнэлгээ: PRISMA удирдамжаар чанарын судалгаанд үлдсэн 29 судалгаа тус бүрийн арга аргачлал хэсгээс оролцогчийг сонгосон байдал, индекс тест, лавлах тестийг хийсэн арга, судалгааны явцыг QUADAS-2 асуумжаар үнэлсэн үр дүнг зураг 2-т харуулав.



Зураг 2. Судалгааны арга аргачлалыг QUADAS-2 асуумжаар үнэлсэн байдал.

А) Судалгаа тус бүрээр, Б) Нэгтгэсэн байдлаар

QUADAS үнэлгээ хийгдсэн 29 судалгаанаас 2*2 хүснэгт хийх боломжтой 18 судалгаа буюу мета-анализ хийх боломжтой судалгааны ерөнхий мэдээллийг Хүснэгт 2-т харуулав. Судалгааны загварын хувьд 10 агшингийн судалгаа, 3 тохиолдол-хяналтын судалгаа, 5 когорт судалгаа байна. Индекс тестийн хувьд авч үзэхэд 5 судалгаа Гастропанел шинжилгээг багцаар нь, бусад нь ийлдсийн PGI, PGII, PGR биомаркеруудыг

судалжээ (Хүснэгт 2). Судалгааны арга, аргачлал тус бүрийг хянасны үр дүнд судалгаанд оролцогчийг сонгосон байдлаар нэг судалгаа “Тодорхойгүй”, нэг судалгаа “Өндөр” эрсдэлтэй, индекс тестийг хийсэн, тайлбарласан байдлаар нэг судалгаа “Тодорхойгүй”, лавлах тестийг хийсэн, тайлбарласан байдлаар хоёр судалгааг “Тодорхойгүй”, нэг судалгаа “Өндөр” эрсдэлтэй гэж үзлээ.

Хүснэгт 2. Мета-анализд хамрагдсан судалгааны ерөнхий мэдээлэл

Судалгаа (хийгдсэн улс)	Судалгааны загвар (оролцогчийн тоо)	Индекс тест	дундаж нас, жилээр	Хүйс, эрэгтэй	H. pylori эерэг (%)
Olli-Pekka Koivurova 2021 (Финланд) ¹⁰	Агшингийн (522)	Гастропанел	55.7±15.4	33.3%	
Afshin Shafaghi 2013 (Иран) ¹¹	Олон төвт, агшингийн (1390)	PGI, PGII, G-17	61.76±9.02	49.2%	66.6%
Mustafa Yakut 2013 (Турк) ¹²	Тохиолдол хяналтын (162)	Гастропанел	54.14±11.79	46.3%	60.5%
Nicolas Chapelle 2020 (Франц) ⁶	Олон төвт, агшингийн (344)	Гастропанел	58.8±14.2	45%	13.4%
Xiao-mei Zhang 2014 (Хятад) ¹³	Агшингийн (282)	PGI, PGII, PGR	Эрүүл 52.4±15.1, хавдартай 52.3±12.3	64.5%	-
Boldbaatar Gantuya 2018 (Монгол) ¹⁴	Олон төвт агшингийн (812)	PGI, PGII, HP-ab	Хавдаргүй 44±13.8, Хавдартай 53.8±12.1	Хавдаргүй 31.4%, Хавдартай 84%	Хавдаргүй 77%, Хавдартай 54%
Chisato Hamashima 2017 (Япон) ¹⁵	Тохиолдол хяналтын (994)	PGI, PGII, PGR	57.5±7.2	66.40%	-
Clara Castro 2018 (Португал) ¹⁶	Проспектив когорт (5913)	PGI, PGR	-	38.17%	-
Dragan Trivanovic 2022 (Хорват) ¹⁷	Агшингийн (116)	PGI, PGII, PGR	68.34±13.93	60.3%	-
F Kitahara 1999 (Япон) ¹⁸	Агшингийн (5113)	PGI, PGII, PGR	52.5	48%	-
Fatemeh Nejadi-Kelarijani 2014 (Иран) ¹⁹	Агшингийн (234)	Гастропанел	48.5	49.1%	-
Jang-Rak Kim 2005 (Өмнөд Солонгос) ²⁰	Проспектив когорт (43)	PGI, PGII, PGR, хинин	Эрүүл 33.4, хатангаршилт үрэвсэлтэй 47.8, Хавдартай 57		-
Ju Yup Lee 2017 (Өмнөд Солонгос) ²¹	Ретроспектив (104)	PGR, TFF3	Эрүүл 56±26, Хавдартай 54±24	Эрүүл 48%, Хавдартай 53.2%,	Хавдартай 43.9%
Kentaro Shikata 2012 (Япон) ²²	Проспектив когорт (2446)	PGI, PGII, PGR	57.3±11.4	41.50%	72%
Svetlana Kurilovich 2016 (Орос) ²³	Тохиолдол хяналтын (156)	Гастропанел	Эрүүл 59.8±7.4, Хавдартай 60.2±7.5,	61.5%	-
Wei Juan Cai 2017 (Казакстан) ²⁴	Агшингийн (464)	PGI, PGII	53.3±13.8	61.3%	-
Yaping Wang 2020 (Хятад) ²⁵	Агшингийн (949)	PGI, PGII, PGR	49.83±8.40	46.7%	-
Yoshinori Oishi 2006 (Япон) ²⁶	Когорт (2446)	PGI, PGII, PGR	Эрэгтэй 57, эмэгтэй 59	41.5%	71.3%

PGI, PGR биомаркеруудын ходоодны архаг хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэх чадамж: Ходоодны архаг хатангаршилт үрэвслийг илрүүлсэн 6 судалгаа тус бүрийн TP, FP, FN, TN үзүүлэлтүүдийг тооцоолох

боломжтой байсан тул эдгээр судалгаанд мета-анализ боловсруулалт хийж, нэгтгэсэн мэдрэг, өвөрмөц чанар, эерэг болон сөрөг магадлалын харьцааг тооцож гаргалаа. Зураг 3-т мета-анализ судалгааны форест

плот зураглалыг харуулав. PGI биомаркерын ходоодны хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэх мета-анализд 5 судалгаа хамрагдсан бөгөөд нийт хүн ам 2369 байлаа. Форест плот зураглалаас харахад PGI биомаркерын ходоодны архаг хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэх мэдрэг чанар тус бүр 38-77%, өвөрмөц чанар тус бүр 63-99% хэлбэлзэж байсан ба нэгтгэсэн мэдрэг чанар 58.5% (95% CI, 44.5-71.3), нэгтгэсэн өвөрмөц чанар 90.2% (95% CI, 68.4-97.5) байлаа. PGI биомаркерын ходоодны архаг хатангаршилт илрүүлэх DOR буюу оношилгооны магадлалын харьцаа 13.0 (95% CI, 2.6-64.6) буюу архаг хатангаршилт үрэвсэлтэй хүн болон эрүүл хүнийг зөв ялгаж таних магадлал 13

дахин их байна (Хүснэгт 3). Харин PGR үзүүлэлтийн ходоодны хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэх мета-анализд 6 судалгаа хамрагдсан бөгөөд нийт хүн ам 3171 байлаа. PGR үзүүлэлтийн ходоодны архаг хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэх мэдрэг чанар тус бүр 50-90%, өвөрмөц чанар тус бүр 38-99% хэлбэлзэж байсан ба нэгтгэсэн мэдрэг чанар 69.9% (95% CI, 58.1-79.5), нэгтгэсэн өвөрмөц чанар 80.9% (95% CI, 52.4-94.2) байлаа. PGR үзүүлэлтийн ходоодны архаг хатангаршилт илрүүлэх DOR буюу оношилгооны магадлалын харьцаа 9.8 (95% CI, 2.6-36.9) байна (Хүснэгт 3).

PGI

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Fatemeh Nejadi-Kelarijani 2014	24	20	7	54	0.77 [0.59, 0.90]	0.73 [0.61, 0.83]		
Olli-Pekka Koivurova 2021	38	3	15	456	0.72 [0.58, 0.83]	0.99 [0.98, 1.00]		
Mustafa Yakut 2013	28	22	17	95	0.62 [0.47, 0.76]	0.81 [0.73, 0.88]		
Afshin Shafaghi 2013	188	315	206	537	0.48 [0.43, 0.53]	0.63 [0.60, 0.66]		
Nicolas Chapelle 2020	56	8	92	188	0.38 [0.30, 0.46]	0.96 [0.92, 0.98]		

PGR

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Fatemeh Nejadi-Kelarijani 2014	28	46	3	28	0.90 [0.74, 0.98]	0.38 [0.27, 0.50]		
Olli-Pekka Koivurova 2021	41	4	12	455	0.77 [0.64, 0.88]	0.99 [0.98, 1.00]		
Afshin Shafaghi 2013	290	364	104	488	0.74 [0.69, 0.78]	0.57 [0.54, 0.61]		
Boldbaatar Gantuya 2018	34	293	16	459	0.68 [0.53, 0.80]	0.61 [0.57, 0.65]		
Mustafa Yakut 2013	26	12	19	105	0.58 [0.42, 0.72]	0.90 [0.83, 0.95]		
Nicolas Chapelle 2020	74	32	74	164	0.50 [0.42, 0.58]	0.84 [0.78, 0.89]		

Зураг 3. Форест плот: PGI, PGR биомаркерын ходоодны архаг хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэх чадамж

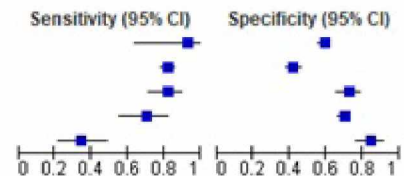
PGI, PGR үзүүлэлтийн ходоодны архаг хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэх чадамжийг харьцуулсан SROC муруйг Зураг 5А-д харууллаа.

PGI, PGR биомаркеруудын ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх чадамж: PGI биомаркер ба PGR үзүүлэлтийн ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх чадамжийг тодорхойлсон 15 судалгаа хамрагдсан. PGI биомаркерын ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх мета-анализд 5 судалгаа хамрагдсан бөгөөд нийт хүн ам 3159 байлаа. Форест плот зураглалаас харахад PGI биомаркерын ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх мэдрэг чанар тус бүр 35-92%, өвөрмөц чанар тус бүр 42-85% хэлбэлзэж байсан (Зураг 4) ба нэгтгэсэн мэдрэг чанар 72.6% (95% CI, 54.7-85.3), нэгтгэсэн өвөрмөц чанар 66.9% (95% CI, 52.5-78.7) байлаа. PGI биомаркерын ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх DOR 5.4 (95% CI, 3.1-9.3) байна (Хүснэгт 3). Харин PGR үзүүлэлтийн ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх мета-анализд 8

судалгаа хамрагдсан бөгөөд нийт хүн ам 8489 байлаа. PGR үзүүлэлтийн ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх мэдрэг чанар тус бүр 38-100%, өвөрмөц чанар тус бүр 38-84% хэлбэлзэж байсан ба нэгтгэсэн мэдрэг чанар 77.8% (95% CI, 64.4-87.4), нэгтгэсэн өвөрмөц чанар 65.0% (95% CI, 53.2-75.1) байлаа. PGR үзүүлэлтийн ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх DOR 6.6 (95% CI, 3.7-11.7) байна (Хүснэгт 3). Судлаачид ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэхдээ PGI болон PGR хослуулан оношилгооны чадамжийг тодорхойлсон байна. Энэхүү мета-анализд 9 судалгаа хамрагдсан бөгөөд судалгааны нийт хүн ам 28721 байлаа. Форест плот зураглалаас харахад PGI+PGR ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх мэдрэг чанар тус бүр 37-88%, өвөрмөц чанар тус бүр 69%-96% хэлбэлзэж байсан ба нэгтгэсэн мэдрэг чанар 62.3% (95% CI, 51.1-72.2), нэгтгэсэн өвөрмөц чанар 87.6% (95% CI, 78.0-93.3) байлаа. PGI+PGR хослолын ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх DOR 11.6 (95% CI, 6.8-19.8) байна (Хүснэгт 3).

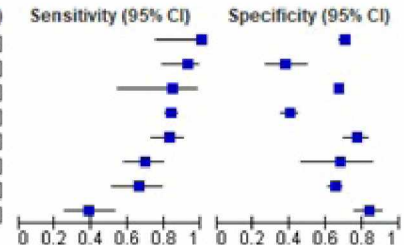
PGI

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Yaping Wang 2020	12	384	1	552	0.92 [0.64, 1.00]	0.59 [0.56, 0.62]
Chisato Hamashima 2017	407	288	90	209	0.82 [0.78, 0.85]	0.42 [0.38, 0.47]
Xiao-mei Zhang 2014	67	48	15	128	0.82 [0.72, 0.89]	0.73 [0.66, 0.79]
Boldbaatar Gantuya 2018	35	226	15	526	0.70 [0.55, 0.82]	0.70 [0.67, 0.73]
Svetlana Kurilovich 2016	18	16	34	88	0.35 [0.22, 0.49]	0.85 [0.76, 0.91]



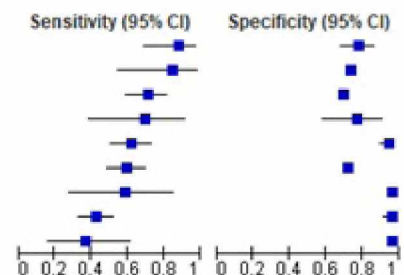
PGR

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Yaping Wang 2020	13	277	0	659	1.00 [0.75, 1.00]	0.70 [0.67, 0.73]
Fatemeh Nejadi-Kelarijani 2014	36	46	3	28	0.92 [0.79, 0.98]	0.38 [0.27, 0.50]
F Kitahara 1999	11	1673	2	3427	0.85 [0.55, 0.98]	0.67 [0.66, 0.68]
Chisato Hamashima 2017	417	299	80	198	0.84 [0.80, 0.87]	0.40 [0.36, 0.44]
Xiao-mei Zhang 2014	68	41	14	135	0.83 [0.73, 0.90]	0.77 [0.70, 0.83]
Ju Yup Lee 2017	55	8	24	17	0.70 [0.58, 0.79]	0.68 [0.46, 0.85]
Boldbaatar Gantuya 2018	33	262	17	490	0.66 [0.51, 0.79]	0.65 [0.62, 0.69]
Svetlana Kurilovich 2016	20	17	32	87	0.38 [0.25, 0.53]	0.84 [0.75, 0.90]



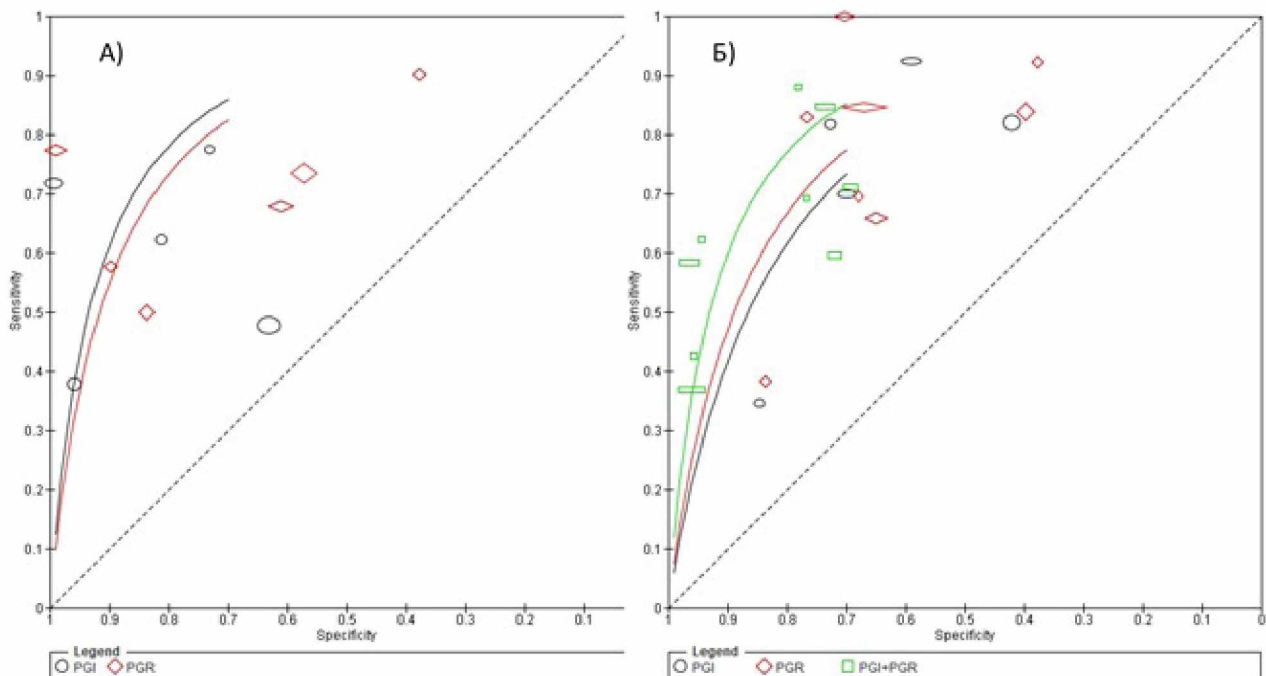
PGI+PGR

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Dragan Trivanovic 2022	22	20	3	71	0.88 [0.69, 0.97]	0.78 [0.68, 0.86]
F Kitahara 1999	11	1352	2	3748	0.85 [0.55, 0.98]	0.73 [0.72, 0.75]
Kentaro Shikata 2012	49	732	20	1645	0.71 [0.59, 0.81]	0.69 [0.67, 0.71]
Jang-Rak Kim 2005	9	7	4	23	0.69 [0.39, 0.91]	0.77 [0.58, 0.90]
Xiao-mei Zhang 2014	51	10	31	166	0.62 [0.51, 0.73]	0.94 [0.90, 0.97]
Yoshinori Oishi 2006	53	661	36	1696	0.60 [0.49, 0.70]	0.72 [0.70, 0.74]
Clara Castro 2018	7	218	5	5683	0.58 [0.28, 0.85]	0.96 [0.96, 0.97]
Wei Juan Cai 2017	45	7	61	153	0.42 [0.33, 0.52]	0.96 [0.91, 0.98]
Shigeto Mizuno 2009	7	486	12	11615	0.37 [0.16, 0.62]	0.96 [0.96, 0.96]



Зураг 4. Форест плот: PGI, PGR биомаркерын ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх чадамж

PGI, PGR, PGI+PGR үзүүлэлтийн ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх чадамжийг харьцуулсан SROC муруйг Зураг 5Б-д харууллаа.



Зураг 5. Нэгтгэсэн ROC муруй.

А) Ходоодны архаг хатангаршилт үрэвслийн үед, Б) Ходоодны хорт хавдрын үед

Ү тэнхлэгт - мэдрэг чанар, Х тэнхлэгт - өвөрмөц чанар. Хар дугуй, улаан ромбо, ногоон дөрвөлжин дүрсээр тухайн биомаркерыг судалсан судалгаа тус бүрийн үр дүнг харуулав. Дүрсийн хэмжээ

тухайн судалгааны хүн амын тоог илэрхийлнэ. Хар муруй PGI, улаан муруй PGR, ногоон муруй PGI+PGR үзүүлэлтүүдийн SROC-г харуулж байна.

Хүснэгт 3. Пепсиноген биомаркерын ходоодны архаг хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэх чадамж

Үзүүлэлт	Судалгааны тоо/нийт оролцогчдын тоо	Мэдрэг чанар (95% CI)	Өвөрмөц чанар (95% CI)	Эерэг магадлалын харьцаа (95% CI)	Сөрөг магадлалын харьцаа (95% CI)	DOR (95% CI)
Ходоодны архаг хатангаршилт үрэвсэл						
PGI	5/2369	58.5 (44.5-71.3)	90.2 (68.4-97.5)	6.0 (1.5-23.0)	0.5 (0.3-0.7)	13.0 (2.6-64.6)
PGR	6/3171	69.9 (58.1-79.5)	80.9 (52.4-94.2)	3.7 (1.3-10.6)	0.4 (0.3-0.5)	9.8 (2.6-36.9)
Ходоодны хорт хавдар						
PGI	5/3159	72.6 (54.7-85.3)	66.9 (52.5-78.7)	2.2 (1.6-2.9)	0.4 (0.3-0.6)	5.4 (3.1-9.3)
PGR	8/8489	77.8 (64.4-87.4)	65.0 (53.2-75.1)	2.2 (1.7-2.9)	0.3 (0.2-0.5)	6.6 (3.7-11.7)
PGI+PGR	9/28721	53.8 (27.5-78.2)	91.4 (75.7-97.3)	6.3 (3.1-12.5)	0.5 (0.3-0.8)	12.4 (7.2-21.3)

Хэллэмж: Бид энэхүү мета-анализ судалгаагаар PGI биомаркер болон PGR үзүүлэлтийн ходоодны хорт хавдар болон түүний урьдал эмгэг болох ходоодны архаг хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэх чадамжийг илрүүллээ. Судалгааны дүнд ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэхэд PGI биомаркерын нэгтгэсэн мэдрэг чанар 72.6%, нэгтгэсэн өвөрмөц чанар 66.9%, PGR үзүүлэлтийн нэгтгэсэн мэдрэг чанар 77.8%, нэгтгэсэн өвөрмөц чанар 65.0%, PGI+PGR нэгтгэсэн мэдрэг чанар 62.3%, нэгтгэсэн өвөрмөц чанар 87.6% байлаа. Харин ходоодны архаг хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэхэд PGI нэгтгэсэн мэдрэг чанар 58.5%, нэгтгэсэн өвөрмөц чанар 90.2%, PGR үзүүлэлтийн нэгтгэсэн мэдрэг чанар 69.9%, нэгтгэсэн өвөрмөц чанар 80.9% байлаа. 2019 онд хэвлэгдсэн Bang нарын мета-анализ судалгаагаар ходоодны архаг хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэх мэдрэг чанар 59%, өвөрмөц чанар 89% байсан бол ходоодны хорт хавдрын хувьд мэдрэг чанар 59%, өвөрмөц чанар 73% байсан нь бидний мета-анализын үр дүнтэй ойролцоо байна.²⁷ Мөн R.M.Zagari нарын (2017) 20 судалгааны 4241 хүнд хийсэн судалгаагаар гастропанел (PGI, PGR, G-17, H.pylori IgG) шинжилгээний ходоодны хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэх мэдрэг чанар 74.7%, өвөрмөц чанар 95.6% байгааг тогтоож, PGI ≤70 нг/мл ба PGR ≤3 нь ходоодны хатангаршилт үрэвсэл болон ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх өндөр өвөрмөц чанартай болохыг харуулсан.²⁸ Түүнчлэн ийлдсийн пепсиногенийг грелин, гастрин зэрэг бусад биомаркерын шинжилгээтэй хослуулан ашиглах нь оношилгооны мэдрэг, өвөрмөц чанарыг нэмэгдүүлэх боломжтой гэж үзсэн судалгаанууд ч байна.²⁹⁻³¹

Бидний судалгаагаар ходоодны архаг хатангаршилт үрэвслийг илрүүлэхэд PGI биомаркерын DOR буюу оношилгооны магадлалын харьцаа 13.0 (95% CI, 2.6-64.6), PGR үзүүлэлтийн DOR 9.8 (95% CI, 2.6-36.9) буюу харьцангуй өндөр байна. Энэ нь тухайн оношилгооны тестээр өвчтэй хүн болон эрүүл хүнийг зөв ялгаж таних магадлал 9 ба 13 дахин их гэсэн үг юм. Гэсэн хэдий ч 95% итгэх интервал өргөн байгаа нь судалгаануудын хоорондын зөрүү их байгааг буюу судалгаануудын өгөдлийн хэлбэлзэл өндөр байгааг илтгэж байна. Харин ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэхэд PGI биомаркерын DOR 5.4 (95% CI, 3.1-9.3), PGR үзүүлэлтийн DOR 6.6 (95% CI, 3.7-11.7),

PGI+PGR хослолын DOR 11.6 (95% CI, 6.8-19.8) байгаа нь өгөгдлийн хэлбэлзэл бага ажиглагдаж байна.

Өндөр тархалттай улс орнуудад ходоодны хорт хавдрыг уян дурангийн шинжилгээгээр эрт илрүүлэг хийх нь ач холбогдолтой бол өвчлөл, тархалт бага улс орнуудад уян дурангийн шинжилгээгээр илрүүлэг хийх нь зардал ихтэй, үр дүн муутай байгаа юм. Манай улс хэдийгээр ходоодны хорт хавдрын тархалтаар дэлхийд тэргүүлдэг ч хүн амын нягтрал бага, алсмагдмал, хөдөө орон нутагт дурангийн багаж болон хүний нөөц дутмаг, шинжилгээг хийх үед хүнд таагүй мэдрэмж төрүүлдэг, инвазив зэрэг шалтгаанаар хүн амд суурилсан уян дурангийн эрт илрүүлэг хийхэд хүндрэлтэй байдаг тул ийлдсийн биомаркерт суурилсан илрүүлэг хийж болох юм.

Дүгнэлт: Ийлдсийн PGI, PGR биомаркеруудын оношилгооны өвөрмөц чанар өндөр боловч мэдрэг чанар хангалттай биш байна. Өмнө хийгдсэн ажиглалтын болон мета-анализ судалгааны үр дүнгүүд ойролцоо, тогтвортой байгаа ч уян дурангийн шинжилгээтэй харьцуулахад оношилгооны мэдрэг чанарыг нэмэгдүүлэх шаардлагатай хэвээр байна. Тиймээс ийлдсийн пепсиноген дурангийн шинжилгээг орлох боломжгүй ч туслах шинжилгээний хэлбэрээр болон өндөр эрсдэлтэй хүн амыг сонгоход ашиглах боломжтой гэж үзэж байна.

Ном зүй:

1. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *Journal of digestive diseases*. 2012;13(1):2-9.
2. Chiba T, Marusawa H, Seno H, Watanabe N. Mechanism for gastric cancer development by *Helicobacter pylori* infection. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(8 Pt 1):1175-1181.
3. Battista S, Ambrosio MR, Limarzi F, Gallo G, Saragoni L. Molecular Alterations in Gastric Preneoplastic Lesions and Early Gastric Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(13).
4. Akbari A, Ashtari S, Tabaiean SP, et al. Overview of epidemiological characteristics, clinical features, and risk factors of gastric cancer in Asia-Pacific region. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2022;18(6):493-505.
5. Hamashima C, Systematic Review G, Guideline Development Group for Gastric Cancer Screening G. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(7):673-683.
6. Chapelle N, Petryszyn P, Blin J, et al. A panel of stomach-specific biomarkers (GastroPanel(R)) for the diagnosis of atrophic gastritis: A prospective, multicenter study in a low gastric cancer inci-

- dence area. *Helicobacter*. 2020;25(5):e12727.
7. Liu L, Deng W. Gastric Cancer: Innovations in Screening, Diagnosis and Treatment. *Journal of personalized medicine*. 2023;13(1).
 8. Jiang T, Mei L, Yang X, Sun T, Wang Z, Ji Y. Biomarkers of gastric cancer: current advancement. *Heliyon*. 2022;8(10):e10899.
 9. Tu H, Sun L, Dong X, et al. A Serological Biopsy Using Five Stomach-Specific Circulating Biomarkers for Gastric Cancer Risk Assessment: A Multi-Phase Study. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(5):704-715.
 10. Koivurova OP, Koskela R, Blomster T, et al. Serological Biomarker Panel in Diagnosis of Atrophic Gastritis and *Helicobacter pylori* Infection in Gastroscopy Referral Patients: Clinical Validation of the New-Generation GastroPanel® Test. *Anticancer research*. 2021;41(11):5527-5537.
 11. Shafaghi A, Mansour-Ghanaei F, Joukar F, et al. Serum gastrin and the pepsinogen I/II ratio as markers for diagnosis of premalignant gastric lesions. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2013;14(6):3931-3936.
 12. Yakut M, Örmeci N, Erdal H, et al. The association between precancerous gastric lesions and serum pepsinogens, serum gastrin, vascular endothelial growth factor, serum interleukin-1 Beta, serum toll-like receptor-4 levels and *Helicobacter pylori* Cag A status. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2013;37(3):302-311.
 13. Zhang XM, Li JX, Zhang GY, Li XH, Gu H. The value of serum pepsinogen levels for the diagnosis of gastric diseases in Chinese Han people in midsouth China. *BMC gastroenterology*. 2014;14:3.
 14. Ganthuya B, Bolor D, Oyuntsetseg K, et al. New observations regarding *Helicobacter pylori* and gastric cancer in Mongolia. *Helicobacter*. 2018;23(4):e12491.
 15. Hamashima C, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S, Group JS. Receiver operating characteristic analysis of prediction for gastric cancer development using serum pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody tests. *BMC Cancer*. 2017;17(1):183.
 16. Castro C, Dinis-Ribeiro M, Rodrigues ANG, et al. Western long-term accuracy of serum pepsinogen-based gastric cancer screening. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018;30(3):274-277.
 17. Trivanovic D, Plestina S, Honovic L, Dobrila-Dintinjana R, Vlasic Tanaskovic J, Vrbanc D. Gastric cancer detection using the serum pepsinogen test method. *Tumori*. 2022;108(4):386-391.
 18. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Araki T, Fujino MA. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut*. 1999;44(5):693-697.
 19. Nejadi-Kelarijani F, Roshandel G, Semnani S, et al. Diagnostic values of serum levels of pepsinogens and gastrin-17 for screening gastritis and gastric cancer in a high risk area in northern Iran. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15(17):7433-7436.
 20. Kim JR, Lee K, Jung WT, et al. Validity of serum pepsinogen levels and quininium resin test combined for gastric cancer screening. *Cancer detection and prevention*. 2005;29(6):570-575.
 21. Lee JY, Park KS, Lee HG, et al. Comparison of serum trefoil factor 3 with the pepsinogen test for the screening of diffuse-type gastric cancer. *Clinical and experimental medicine*. 2017;17(3):403-410.
 22. Shikata K, Ninomiya T, Yonemoto K, et al. Optimal cutoff value of the serum pepsinogen level for prediction of gastric cancer incidence: the Hisayama Study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(6):669-675.
 23. Kurilovich S, Belkovets A, Reshetnikov O, et al. Stomach-specific Biomarkers (GastroPanel) Can Predict the Development of Gastric Cancer in a Caucasian Population: A Longitudinal Nested Case-Control Study in Siberia. *Anticancer research*. 2016;36(1):247-253.
 24. Juan Cai W, Yin L, Kang Q, Chen Zeng Z, Liang Wang S, Cheng J. The Serum Pepsinogen Test as a Predictor of Kazakh Gastric Cancer. *Sci Rep*. 2017;7:43536.
 25. Wang Y, Zhu Z, Liu Z, et al. Diagnostic value of serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin-17 levels for population-based screening for early-stage gastric cancer. *The Journal of international medical research*. 2020;48(3):300060520914826.
 26. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *American journal of epidemiology*. 2006;163(7):629-637.
 27. Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Prediction of Chronic Atrophic Gastritis and Gastric Neoplasms by Serum Pepsinogen Assay: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *J Clin Med*. 2019;8(5).
 28. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Vestito A, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(7):657-667.
 29. Zhao J, Tian W, Zhang X, et al. The diagnostic value of serum trefoil factor 3 and pepsinogen combination in chronic atrophic gastritis: a retrospective study based on a gastric cancer screening cohort in the community population. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2024;29(6):384-392.
 30. Chen H, Xu H. Effect of Gastrin G-17 Combined with Pepsinogen PGI and PGII on the Early Screening of Gastric Cancer in the Department of Gastroenterology. *Alternative therapies in health and medicine*. 2024;30(9):141-145.
 31. Eun Bae S, Hoon Lee J, Soo Park Y, et al. Decrease of serum total ghrelin in extensive atrophic gastritis: comparison with pepsinogens in histological reference. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2016;51(2):137-144.

The diagnostic value of pepsinogen in atrophic gastritis and gastric cancer: meta-analysis

Ganchimeg D^{1,2}, Bayarmaa N¹, Otgongerel N², Batbold B², Tegshjargal B², Sodnomtsogt³, Tulgaa L²

¹The Department of Gastroenterology, School of Medicine, MNUMS

²The Department of Internal Medicine, Institute of Medical Sciences

³Brain and mind research institute, Mongolian Academy of Sciences

E-mail: ganchimeg.ims@mnumns.edu.mn, Tel: +976-91911401

Background: The development of accurate and non-invasive diagnostic tools is essential for improving early detection of cancers. Recent studies have shown that serum biomarkers may be useful for early detection of gastric cancer.

Aim: We aimed to evaluate the diagnostic accuracy of PGI and PGR biomarkers for detection of the gastric cancer and atrophic gastritis.

Materials and Methods: To identify relevant studies, the MEDLINE (PubMed) database was searched using the keywords ((("Gastritis, Atrophic"[Mesh]) OR "Stomach Neoplasms"[Mesh]) AND "Pepsinogen A"[Mesh]) AND "Sensitivity and Specificity"[Mesh]). Based on the inclusion and exclusion criterias, studies were selected according to the PRISMA guidelines. Meta-analysis was performed using Review Manager 5.4.1 and STATA/IC 15.0 (StataCorp LLC, USA, 2017).

Results: According to the PRISMA guidelines, we selected a total of 18 studies in this meta-analysis. The meta-analysis results showed that the sensitivity of the PGI for the detection of atrophic gastritis was 58.5% (95% CI, 44.5-71.3), specificity was 90.2% (95% CI, 68.4-97.5), and DOR was 13.0 (95% CI, 2.6-64.6); the sensitivity of the PGR was 69.9% (95% CI, 58.1-79.5), specificity was 80.9% (95% CI, 52.4-94.2), and DOR was 9.8 (95% CI, 2.6-36.9). However, the sensitivity of the PGI biomarkers for detecting gastric cancer was 72.6% (95% CI, 54.7-85.3), specificity was 66.9% (95% CI, 52.5-78.7), DOR was 5.4 (95% CI, 3.1-9.3); PGR sensitivity was 77.8% (95% CI, 64.4-87.4), specificity was 65.0% (95% CI, 53.2-75.1), DOR was 6.6 (95% CI, 3.7-11.7); PGI+PGR sensitivity was 62.3% (95% CI, 51.1-72.2), specificity was 87.6% (95% CI, 78.0-93.3), DOR was 11.6 (95% CI, 6.8-19.8).

Conclusion: PGI and PGR tests demonstrated high specificity but moderate sensitivity. Although serum pepsinogen cannot replace endoscopy, it is considered to be an additional test and can be used to select high-risk populations.

Keywords: Cancer screening, Precancerous lesions, Gastropanel, Cancer biomarkers, Stomach neoplasms