

Углеводный антиген 19-9 в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы и хронического панкреатита

S.-B. Su¹, S.-Y. Qin¹, W. Chen², W. Luo¹, H.-X. Jiang¹

¹Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China (Наньнин, Гуанси-Чжуанский автономный район, Китай)

²Department of Educational Administration, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China (Наньнин, Гуанси-Чжуанский автономный район, Китай)

Статья опубликована в журнале World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21, No 14. — P. 4323–4333.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, хронический панкреатит, углеводный антиген 19-9, диагностика, мета-анализ

Основная идея. Рак поджелудочной железы (ПЖ) и хронический панкреатит (ХП) имеют сходные клинические проявления. Дифференциальная диагностика рака ПЖ и ХП остается проблемой, особенно у пациентов с новообразованиями ПЖ, которые могут быть доброкачественными (воспалительными) или злокачественными. Определение уровня СА19-9 является многообещающим для дифференциальной диагностики этих заболеваний. В данном систематическом обзоре мы оценивали информативность (полезность) СА19-9.

Введение. Рак ПЖ является четвертой по частоте причиной смерти от рака в Соединенных Штатах [9]. В настоящее время наиболее эффективным методом лечения является хирургический [38, 44]. Тем не менее, примерно 80% опухолей неоперабельны на момент постановки диагноза, и у таких пациентов уровень 5-летней выживаемости составляет менее 5% [9]. Клинические проявления рака ПЖ сходны с ХП. Фактически, ХП является предраковым заболеванием. Например, у жителей южной части Индии с идиопатическим ХП, не связанным со злоупотреблением алкоголем, наблюдается высокая частота рака ПЖ [42].

Дифференциальная диагностика рака ПЖ и ХП остается проблемой, особенно у пациентов с новообразованиями ПЖ, которые могут быть доброкачественными (воспалительными) или злокачественными. Дифференциальная диагностика имеет важное значение для предупреждения ненужной резекции ПЖ у пациентов с воспалительными заболеваниями: у 5–10% пациентов, подвергнутых резекции ПЖ, в итоге выставляется диагноз панкреатита, а не рака ПЖ [55]. Дифференциальная диагностика также важна для ранней диагностики злокачественных образований ПЖ, что обеспечивает своевременное выполнение оперативного лечения.

Углеводный антиген 19-9 (СА19-9) является самым популярным сывороточным маркером в диагностике рака ПЖ и информативен для обнаружения рецидива заболевания после операции [11, 27]. Однако этот биомаркер имеет ограниченные диагностические возможности. Уровень СА19-9 может быть нормальным у пациентов с локальной опухолью, следовательно, его определение менее эффективно для скрининга ранней стадии рака ПЖ. Высокие уровни СА19-9 также могут регистрироваться при доброкачественных заболеваниях, в том числе при ХП и незлокачественной желтухе [11, 27, 49].

Диагностика рака ПЖ на ранней резектабельной стадии особенно трудна, когда пациент также одновременно страдает ХП [2, 37]. Таким образом, нам было интересно, может ли СА19-9 быть полезным в дифференциальной диагностике двух заболеваний. Мы провели систематический обзор и мета-анализ информативности (полезности) определения уровня СА19-9 в сыворотке крови в качестве маркера опухоли и его чувствительности и специфичности для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП.

Материалы и методы

Стратегии поиска. В июне 2013 года мы провели поиск в базах данных MEDLINE (с 1980 г. до мая 2013 г.), EMBASE (с 1980 г. до мая 2013 г.), Web of Science (с 1990 г. до мая 2013 г.) и Cochrane. Несмотря на отсутствие изначальных языковых ограничений, для полнотекстового обзора и окончательного анализа были включены только статьи на английском языке. Дополнительные статьи были найдены при помощи функции «Похожие статьи» (related articles) в PubMed и при помощи ручного поиска списков ссылок выявленных статей и обзоров. Для поиска

были использованы следующие ключевые слова: «рак поджелудочной железы» или «панкреатический рак», «хронический панкреатит», «антиген 19-9», «диагностика» или «чувствительность», или «специфичность». Мы связались с экспертами в данной области для консультации в отношении исследований, которые мы, возможно, пропустили в базах данных. Тезисы конференций и письма в редакцию были исключены из-за ограниченных содержащихся в них данных.

Критерии включения в настоящее исследование.

Включались такие статьи, которые представляли результаты изучения как чувствительности (частоты истинно положительных результатов), так и специфичности (частоты истинно отрицательных результатов) уровней СА19-9 в сыворотке крови для диагностики рака ПЖ или ХП у пациентов любого возраста. Статьи были также включены, если они содержали значения СА19-9 в формате графика рассеяния, что позволяло извлекать данные на уровне пациента. Статьи должны были включать, по крайней мере, данные о 10 пациентах с раком ПЖ или ХП для снижения систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, из-за небольшого количества участников. У пациентов должен был быть диагностирован рак ПЖ на основе цитологического и/или гистологического исследования ткани ПЖ, или ХП на основе только клинической информации или в комбинации с гистопатологической резекцией, радиологическим исследованием (эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией и компьютерной томографией) и/или эндоскопическим УЗИ. Два исследователя (S. B. Su и H. X. Jiang) независимо определяли пригодность исследования, а разногласия разрешались на основе консенсуса.

Извлечение данных и оценка качества. Эти же два автора независимо друг от друга подтверждали пригодность окончательного набора исследований и экстрагировали следующие данные: первый автор, год публикации, характеристики участников, методы анализа, чувствительность и специфичность данных, пороговые значения и методологическое качество. Сывороточные значения СА19-9, представленные в формате графика рассеяния, были извлечены путем размещения скалярной сетки на графике. Кривая зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений (ROC) была рассчитана для каждого исследования.

Для оценки методологического качества включенных исследований мы извлекали данные о следующих характеристиках дизайна исследования: (1) кросс-секционный дизайн или дизайн случай-контроль; (2) последовательная или случайная выборка пациентов; (3) слепая (простое или двойное) или не ослепленная интерпретация экспериментальных и контрольных измерений; (4) потенциальный или ретроспективный сбор данных. S. B. Su и H. X. Jiang независимо оценивали методологическое качество исследований с использованием рекомендаций Стандартов для отчетности диагностической точности (STARD) [57] (максимальная оценка 25) и Оценки качества исследований для диагностических инструментов точности (QUADAS) [18] (максимальная оценка 14). Средняя

согласованность между оценщиками по таблицам методологической достоверности составляет 0,96. Если первичные исследования не сообщали информацию, необходимую для оценки методологического качества, мы связывались с авторами в целях получения данных. Если авторы не отвечали, мы изменяли ответ на соответствующие пункты с «не сообщается» на «нет» на оценочных инструментах.

Статистический анализ. Использовались стандартные методы, рекомендуемые для мета-анализа оценок диагностического теста [16]. Анализы были выполнены с использованием Meta-DiSc для ОС Windows (XI Cochrane Colloquium; Барселона, Испания) и Stata 12,0 (Stata Corporation, College Station, штат Техас, США). Были проанализированы следующие показатели точности испытаний для каждого исследования: чувствительность, специфичность, вероятность положительного результата исследования (PLR), вероятность отрицательного результата исследования (NLR) и диагностическое отношение шансов (DOR). Общая кривая ROC (SROC) [18] создавалась для каждого исследования, основанного на одном тестовом пороге для чувствительности и специфичности [16, 31]. Модель случайных эффектов была принята для расчета средней чувствительности, специфичности и других измерений в различных исследованиях [28, 59].

Для оценки влияния количества баллов STARD и QUADAS на диагностическую мощность СА19-9 мы включили их в качестве ковариат в одномерную обратную дисперсно взвешенную мета-регрессию. Мы также проанализировали воздействие других ковариат на DOR, таких как кросс-секционный дизайн, последовательная или случайная выборка пациентов, простая или двойная слепая интерпретации экспериментальных и контрольных измерений и перспективный или ретроспективный сбор данных. Относительное DOR (RDOR) рассчитывалось для анализа изменений диагностической точности в каждом исследовании на единицу увеличения ковариаты [54, 60]. Значение $p < 0,05$ считалось показателем со статистической значимостью.

Неоднородность или изменчивость по исследованиям оценивали для статистической значимости с использованием критериев точности χ^2 и Фишера. Ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов, может создать проблемы для мета-анализа диагностических исследований, поэтому мы проверили возможное присутствие данной ошибки с помощью воронкообразного графика и критерия Эггера [4].

Результаты

Выбор и обобщение исследований. Мы выявили с помощью электронного поиска 345 работ, и 106 были взяты для детального анализа (рис. 1). Из них 47 исследований были исключены из-за несоответствия критериям включения и еще 17 были исключены из-за невозможности предоставления достаточной информации для мета-анализа. Пять исследований дублировались. Две статьи являлись мета-анализом, и одна была исключена из-за включения менее 10 участников. Таким образом, в анализ были включены 34 публикации [21–54] с участием 3125 пациентов с раком

ПЖ и 2061 пациентом с ХП. Средний размер выборки исследований составлял 153 пациента (диапазон: 24–941). В табл. 1 приведены клинические характеристики участников в каждом исследовании, количество истинно положительных, ложноположительных, ложноотрицательных и истинно отрицательных результатов, количество баллов STARD и QUADAS.

Методологическое качество включенных исследований. Из 34 исследований, включенных в мета-анализ, 30 имели оценки STARD ≥ 13 и 29 имели оценки QUADAS ≥ 10 . Во всех исследованиях собирали данные последовательных пациентов с использованием перспективного дизайна. Ни одно исследование не включало интерпретацию измерений СА19-9, в котором бы не были известны пороговые значения (табл. 2).

Диагностическая точность. Как показано на рис. 2, форест-диаграмма уровней СА19-9 в сыворотке крови во всех 34 включенных исследованиях показала, что чувствительность данного биомаркера в дифференциальной диагностике рака ПЖ и ХП колебалась от 0,44 до 0,96 (среднее значение 0,81, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,80–0,83; $\chi^2=77,23$, $p<0,001$), в то время как специфичность варьировала от 0,50 до 1,0 (среднее значение 0,81, 95% ДИ: 0,79–0,82; $\chi^2=111,98$, $p<0,001$). PLR составляла 4,08 (95% ДИ: 3,39–4,91; $\chi^2=113,62$, $p<0,001$), NLR составляла 0,24 (95% ДИ: 0,21–0,28; $\chi^2=86,13$, $p<0,001$) и DOR составляло 19,31 (95% ДИ: 14,4–25,9; $\chi^2=94,02$, $p<0,001$). Эти значения χ^2 P-величины указывают на значительную гетерогенность среди исследований.



Рис. 1. Схема отбора исследований.

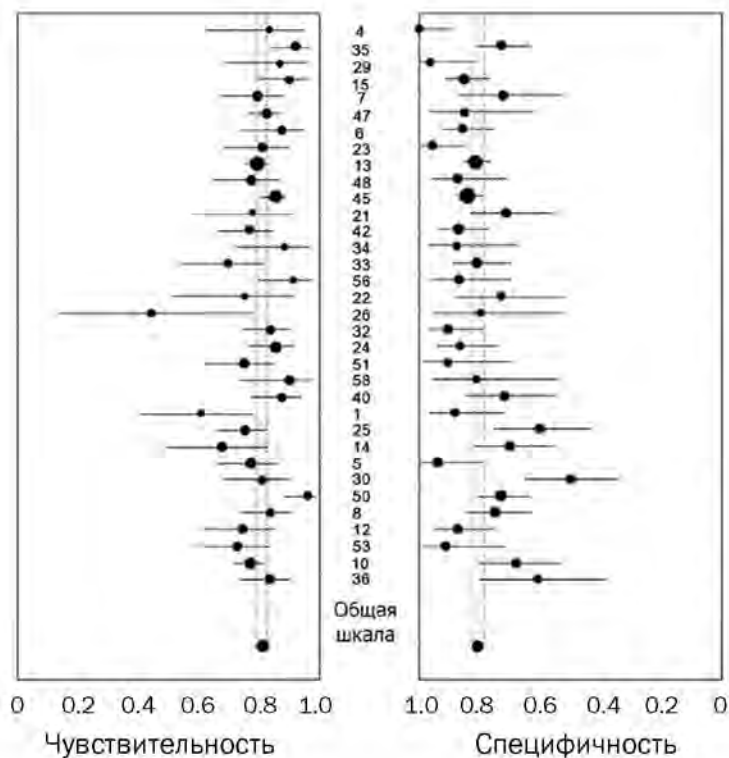


Рис. 2. Форест-диаграмма, показывающая чувствительность и специфичность СА19-9 в диагностике рака ПЖ. Точечная оценка чувствительности и специфичности в каждом исследовании показана в виде отдельных кружков. Горизонтальные планки погрешности показывают 95% ДИ. Числа между графиками указывают ссылку. Обобщенные оценки для уровня СА19-9 в сыворотке крови составляли 0,81 для чувствительности (95% ДИ: 0,80–0,83) и 0,81 для специфичности (95% ДИ: 0,79–0,82).

Таблица 1

Обобщение методов количественного определения СА19-9, результаты исследований, общее методологическое качество включенных исследований

Ссылка	Кол-во пациентов	Метод анализа	Пороговые значения для повышенного уровня СА19-9 (Ед/мл)	Результаты количественного определения				Количество баллов качества	
				ИП	ЛП	ЛО	ИО	STARD	QUADAS
T. H. Wang et al., 1986 [34]	58	РИА	37	20	0	4	34	15	10
F. Safi et al., 1987 [29]	191	РИА	37	80	28	7	76	16	10
K. Sakamoto et al., 1987 [15]	57	РИА	37	26	1	4	26	18	12
H. Friess et al., 1993 [7]	154	ИФА (ELISA)	37	53	14	6	81	17	11
M. A. Rothlin et al., 1993 [47]	97	РИА	37	54	8	14	21	17	12
C. Haglund et al., 1994 [6]	199	РИА	37	148	3	31	17	16	11
N. Kuno et al., 1994 [23]	117	РИА	37	41	10	6	60	19	13
C. Pasquali et al., 1994 [13]	103	РИА	37	47	2	11	43	12	9
K. Satake et al., 1994 [48]	941	РИА	37	454	56	118	244	19	13
J. Hamori et al., 1997 [45]	94	РИА	37	48	4	14	28	11	7
F. Safi et al., 1997 [20]	647	РИА	37	296	48	51	252	18	12
T. Hayakawa et al., 1999 [42]	76	РИА	37	21	14	6	35	16	11
H. J. Kim et al., 1999 [34]	160	ИФА (ELISA)	37	69	9	21	61	19	13
G. Manes et al., 1999 [33]	58	РИА	37	30	3	4	21	17	11
B. Slesak et al., 2000 [56]	122	ЛИА	37	32	14	14	60	18	12
F. Maire et al., 2002 [22]	78	ИФА (ELISA)	37	43	4	4	27	17	11
T. Akashi et al., 2003 [26]	46	РИА	37	15	7	5	19	12	9
D. Q. Mu et al., 2003 [32]	24	РИА	37	4	3	5	12	15	10
G. Cwik et al., 2004 [24]	150	РИА	37	82	5	16	47	16	11
J. T. Jiang et al., 2004 [51]	148	ИФА (ELISA)	37	82	7	14	45	17	12
M. Ventrucci et al., 2004 [58]	81	ИФА	60	45	2	15	19	18	12
N. Teich et al., 2005 [40]	59	ИФА (ELISA)	22	27	3	3	13	12	9
M. C. Chang et al., 2007 [1]	111	ИФА (ELISA)	37	63	11	9	28	18	12
		ИФА (ELISA)	100	57	7	15	32	18	12
K. F. Kuhlmann et al., 2007 [25]	62	ИФА	37	17	4	11	30	16	11
Q. Liao et al., 2007 [14]	150	ИФА (ELISA)	37	84	15	28	23	15	10
M. M. Bedi et al., 2009 [5]	84	ИФА (ELISA)	37	23	15	11	35	17	12
		ИФА (ELISA)	100	14	7	20	43	17	12
M. A. Firpo et al., 2009 [30]	107	ИФА (ELISA)	37	58	2	17	30	18	12
W. C. Liao et al., 2009 [50]	102	РИА	37	47	22	11	22	16	10
G. Morris-Stiff et al., 2009 [8]	188	ИФА (ELISA)	37	70	31	3	84	19	13
R. Talar-Wojnarowska et al., 2010 [12]	157	ИФА (ELISA)	37	71	18	14	54	17	12
E. Zapico-Muniz et al., 2010 [53]	102	ЛИА	100	35	7	12	48	16	11
H. W. Chung et al., 2011 [10]	78	НС	30	40	2	15	21	12	9
D. V. Gold et al., 2013 [36]	284	ИФА	37	180	16	54	34	18	11
S. Kaur et al., 2013 [39]	114	РИА	37	76	9	15	14	17	11

Примечания: СА19-9 — углеводный антиген 19-9; ИФА — иммуноферментный анализ; ИФА (ELISA) — твердофазный иммуноферментный анализ; ЛО — ложноотрицательный; ЛП — ложноположительный; ЛИА — люминесцентный иммунологический анализ; НС — не сообщалось; РИА — радиоиммунологический анализ; ИО — истинно отрицательный; ИП — истинно положительный.

Таблица 2
Дополнительные характеристики пациентов и методологии во включенных исследованиях

Ссылка	Страна / регион	Рак ПЖ / ХП, n	Рак ПЖ, ссылка	Кросс-секционный дизайн	Последовательный или случайный отбор	«Слепой» дизайн	Проспективный дизайн
T. H. Wang et al., 1986 [34]	Тайвань	24/34	Гис или Цит	Нет	Да	Нет	Да
F. Safi et al., 1987 [29]	Германия	87/104	Гис	Да	Да	Нет	Да
K. Sakamoto et al., 1987 [15]	Япония	30/27	Гис	Нет	Да	Нет	Да
H. Friess et al., 1993 [7]	Германия	59/95	Гис	Да	Да	Нет	Да
M. A. Rothlin et al., 1993 [47]	Швейцария	68/29	Гис	Нет	Да	Нет	Да
C. Haglund et al., 1994 [6]	Финляндия	179/20	Гис	Нет	Да	Нет	Да
N. Kuno et al., 1994 [23]	Япония	47/70	Гис	Да	Да	Нет	Да
C. Pasquali et al., 1994 [13]	Италия	58/45	Гис	Нет	Да	НС	Да
K. Satake et al., 1994 [48]	Япония	641/300	Гис	Да	Да	Нет	Да
J. Hamori et al., 1997 [45]	Венгрия	62/32	Гис	Нет	Да	Нет	Да
F. Safi et al., 1997 [20]	Германия	347/300	Гис или Био	Да	Да	Нет	Да
T. Hayakawa et al., 1999 [42]	Япония	27/49	Гис (Био, Аут)	Нет	Да	Нет	Да
H. J. Kim et al., 1999 [34]	Корея	90/70	Гис	Да	Да	Нет	Да
G. Manes et al., 1999 [33]	Италия	34/24	Гис или Цит	Да	Да	Нет	Да
B. Slesak et al., 2000 [56]	Польша	48/74	Гис	Нет	Да	Нет	Да
F. Maire et al., 2002 [22]	Франция	47/31	Гис или Цит	Нет	Да	Нет	Да
T. Akashi et al., 2003 [26]	Япония	20/26	Гис или Аут	Нет	Да	Нет	Да
D. Q. Mu et al., 2003 [32]	Китай	9/15	Гис или Цит	Нет	Да	Нет	Да
G. Cwik et al., 2004 [24]	Люблин	98/52	Гис	НС	Да	НС	Да
J. T. Jiang et al., 2004 [51]	Китай	96/52	Гис	Да	Да	Нет	Да
M. Ventrucci et al., 2004 [58]	Италия	60/21	Гис	Да	Да	Нет	Да
N. Teich et al., 2005 [40]	Германия	30/16	Гис	Нет	Нет	Нет	Да
M. C. Chang et al., 2007 [1]	Тайвань	72/39	Гис	Да	Да	Нет	Да
	Нью-Йорк, США	28/34	Гис	Нет	Да	НС	Да
K. F. Kuhlmann et al., 2007 [25]	Китай	112/38	Гис	Нет	Да	Нет	Да
Q. Liao et al., 2007 [14]	Индия	34/50	Гис или Био	Да	Да	Нет	Да
M. M. Bedi et al., 2009 [5]	США	75/32	Гис или Цит	Да	Да	Нет	Да
	Тайвань	58/44	Гис	Да	Да	Нет	Да
M. A. Firpo et al., 2009 [30]	Великобритания	73/115	Гис	Да	Да	Нет	Да
W. C. Liao et al., 2009 [50]	Польша	85/72	Гис	Да	Да	Нет	Да
G. Morris-Stiff et al., 2009 [8]	Испания	47/55	Гис	Да	Да	Нет	Да
R. Talar-Wojnarowska et al., 2010 [12]	Корея	55/23	Гис	Да	Да	Нет	Да
E. Zapico-Muñiz et al., 2010 [53]	Нью-Йорк, США	234/50	Гис или Цит	Да	Да	Нет	Да
H. W. Chung et al., 2011 [10]	Германия	91/23	Гис	Нет	Да	Нет	Да

Примечания: Аут — аутопсия; Био — биопсия; Цит — цитология; Гис — гистология; НС — не сообщается.

Эти оценки информативности СА19-9 в дифференциальной диагностике варьировали в зависимости от методов его определения и значений, принятых в качестве пороговых (табл. 3). Результаты 11 исследований, которые опирались на метод твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) и включали 1396 пациентов, дали чувствительность 0,83 и специфичность 0,79. Данные 17 исследований с использованием метода радиоиммунологического анализа с участием 3074 пациентов дали чувствительность 0,82 и

специфичность 0,81. Данные трех исследований, в которых использовали иммуноферментный анализ, показали чувствительность 0,75 и специфичность 0,79. Данные 30 исследований (4879 пациентов), в которых использовали пороговый уровень 37 Ед/мл, дали чувствительность 0,82 и специфичность 0,80. Результаты трех исследований с использованием порогового значения 100 Ед/мл дали соответствующие показатели 0,69 и 0,85. Эти вариации не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$, табл. 3). Можно

предположить, что высокие значения порогового уровня, такие как 100 Ед/мл, могут увеличить специфичность для дифференциальной диагностики рака ПЖ.

Вместо оценки диагностической информативности с использованием традиционного графика ROC мы рассчитали график SROC, чтобы выявить влияние изменения пороговых значений на чувствительность и специфичность в каждом исследовании. В этом графике различные исследования выступают как различные точки данных, что позволяет SROC обеспечить глобальное обобщение диагностического значения теста и иллюстрацию «компромисса» между чувствительностью и специфичностью. На рис. 3 показана кривая SROC для частот истинных положительных и ложноположительных результатов, полученных при анализе CA19-9 в отдельных исследованиях. Из данного участка мы выделили значение Q,

которое определялось в качестве точки пересечения кривой SROC с диагональной линией, проходящей от верхнего левого угла до правого нижнего угла графика. Значение Q указывает на наибольшее одинаковое значение чувствительности и специфичности, выступая тем самым в качестве общей меры дискриминационной информативности теста. Наша кривая SROC была целесообразно расположена рядом в левом верхнем углу, а максимальное совместное значение чувствительности и специфичности составляло 0,81. Площадь под кривой (AUC) составляла 0,88 (рис. 3А), что указывает на высокую общую точность. Графики SROC различались в зависимости от метода анализа CA19-9 и пороговых значений, но все графики были расположены рядом в левом верхнем углу со значениями AUC примерно 0,88 (рис. 3В–F), снова указывая на высокую общую точность.

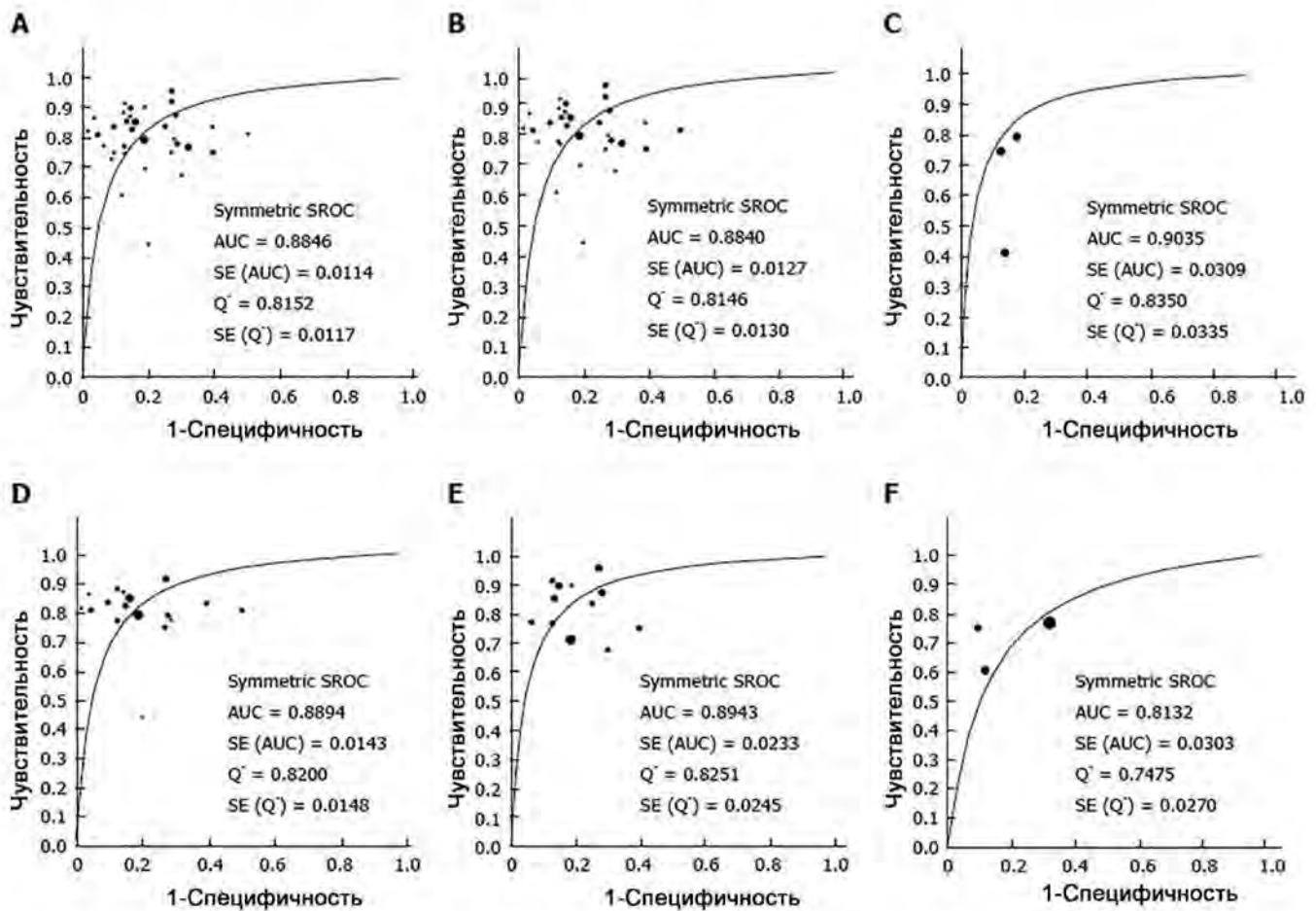


Рис. 3. Обобщенные кривые зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений по CA19-9 для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП. Кружочки представляют каждое исследование, включенное в мета-анализ, с размером окружности, пропорциональным количеству участников исследования. SROC обобщает общую диагностическую точность для всех включенных исследований (А), исследований с использованием порогового значения 37 Ед/мл CA19-9 (В), исследований с использованием порогового значения 100 Ед/мл CA19-9 (С), исследований, основанных на методе радиоиммунологического анализа CA19-9 (D), исследований, основанных на методе твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (E), и исследований, основанных на методе иммуноферментного анализа (F). ИФА — иммуноферментный анализ; Symmetric SROC — симметрический обобщенный график зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений; AUC — площадь под кривой; Q — наибольшее одинаковое значение чувствительности и специфичности; SE — стандартная ошибка.

Таблица 3

Двумерные оценки диагностической точности, основанные на различных методах анализа СА 19-9 и различных пороговых значениях

Метод анализа или пороговое значение	Кол-во исследований	Кол-во участников	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	PLR (95% ДИ)	NLR (95% ДИ)	DOR (95% ДИ)
ИФА (ELISA)	11	1396	0,83 (0,80–0,86)	0,79 (0,75–0,82)	3,97 (2,96–5,33)	0,20 (0,15–0,28)	22,64 (12,44–41,22)
РИА	17	3074	0,82 (0,80–0,84)	0,81 (0,79–0,83)	4,16 (3,09–5,60)	0,23 (0,19–0,27)	20,14 (13,27–30,55)
ИФА	3	427	0,75 (0,70–0,80)	0,79 (0,70–0,86)	3,84 (1,82–8,10)	0,34 (0,27–0,43)	10,29 (4,96–21,34)
ЛИА	2	224	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
Пороговое значение 37 Ед/мл	30	4879	0,82 (0,80–0,83)	0,80 (0,78–0,82)	3,94 (3,24–4,78)	0,24 (0,21–0,28)	18,79 (13,67–25,82)
Пороговое значение 100 Ед/мл	3	297	0,69 (0,61–0,76)	0,85 (0,79–0,91)	4,35 (2,86–6,61)	0,38 (0,18–0,77)	11,53 (4,47–29,77)
Все исследования	34	5115	0,81 (0,80–0,83)	0,81 (0,79–0,82)	4,08 (3,39–4,91)	0,24 (0,21–0,28)	19,31 (14,40–25,90)

Примечания: DOR — диагностическое соотношение шансов; ИФА — иммуноферментный анализ; ИФА (ELISA) — твердофазный иммуноферментный анализ; ЛИА — люминесцентный иммунологический анализ; НВ — не выполнялось; PLR — вероятность положительного результата исследования; NLR — вероятность отрицательного результата исследования; РИА — радиоиммунологический анализ.

Таблица 4

Взвешенная мета-регрессия эффектов дизайна исследования, качества методологии и параметров анализа на диагностическую информативность СА19-9

Ковариата	Количество исследований	Коэффициент	RDOR (95% ДИ)	Значение p
Дизайн и качество исследования				
STARD ≥ 13	30	0,564	1,76 (0,14–22,68)	0,652
QUADAS ≥ 10	29	–0,666	0,51 (0,06–4,11)	0,514
Последовательный или случайный дизайн	32	0,924	2,52 (0,26–24,68)	0,411
Кросс-секционный дизайн	18	–0,512	0,60 (0,28–1,28)	0,178
«Слепой» дизайн	0	НВ	НВ	НВ
Проспективный дизайн	34	НВ	НВ	НВ
Метод анализа или пороговое значение				
РИА	17	–0,619	0,54 (0,12–2,51)	0,413
ИФА (ELISA)	11	–0,737	0,48 (0,10–2,26)	0,336
ИФА	3	0,425	1,53 (0,29–8,14)	0,604
Пороговое значение 37 Ед/мл	30	0,553	1,74 (0,36–8,36)	0,474
Пороговое значение 100 Ед/мл	3	0,890	2,43 (0,72–8,26)	0,146

Примечания: ИФА — иммуноферментный анализ; ИФА (ELISA) — твердофазный иммуноферментный анализ; РИА — радиоиммунологический анализ; НВ — не выполнялось; STARD — стандарты для отчетности диагностической точности; QUADAS — оценка качества исследований для диагностических инструментов точности.

Множественный регрессионный анализ и ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. Оценки качества, основанные на рекомендациях STARD [57] и QUADAS [18], были получены для каждого исследования на основе названия и вступления, методов, результатов и обсуждения (табл. 1). Эти оценки были использованы в мета-регрессии для оценки влияния качества исследования на RDOR CA19-9 в дифференциальной диагностике рака ПЖ и ХП. Исследования высокого качества (количество баллов STARD ≥ 13 ; QUADAS ≥ 10) предоставляли значения RDOR, аналогичные исследованиям низкого качества. Кроме того, значения RDOR существенно не отличались в зависимости от «слепого», кросс-секционного дизайна или дизайна типа случай-контроль, последовательной или случайной выборки, проспективного или ретроспективного дизайна, способа анализа CA19-9 или пороговых значений ($p > 0,05$). Эти результаты показывают, что дизайн исследования существенно не влияет на диагностическую точность, а риск ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, был низким.

Критерий Эггера не показал достоверного доказательства ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования в отчетах по анализу CA19-9 для дифференциальной диагностики рака ПЖ ($p = 0,944$).

Обсуждение

Своевременная и точная диагностика рака ПЖ имеет решающее значение для прогноза, но она остается проблемой, так как симптомы рака ПЖ имеют значительное сходство с ХП. Усугубляет эту проблему тот факт, что ХП увеличивает риск рака ПЖ, а также то, что рак может вызвать вторичные воспалительные процессы. В данном систематическом обзоре мы нашли доказательства, что, хотя только показатели CA19-9 сами по себе недостаточны для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП, повышение уровня CA19-9 может дополнять результаты других исследований для подтверждения диагноза рака ПЖ.

CA19-9 является сialiрированным антигеном группы крови Льюиса (Lea), который был впервые идентифицирован как лиганд, связанный с моноклональными антителами 1116 NS-19-9 [52]. Уровни CA19-9 повышены у более чем 80% пациентов с раком ПЖ [40]. Тем не менее, до 40% пациентов с ХП также имеют повышенные уровни CA19-9. Следовательно, повышенные уровни CA19-9 не являются надежными для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП [45]. В отличие от этих более ранних данных, наш мета-анализ показывает, что средняя чувствительность показателя CA19-9 составляет 0,81, а средняя специфичность — 0,81, максимальное совместное значение чувствительности и специфичности — 0,81, AUC — 0,88. Эти результаты указывают на высокую общую точность. Данные значения чувствительности и специфичности близки к соответствующим значениям 0,79–0,81 и 0,82–0,90, зарегистрированным в двух предыдущих мета-анализах [3, 27].

Интересно, что оба предыдущих мета-анализа исследовали возможность использования уровня CA19-9 в сыворотке крови для дифференцирования рака ПЖ и доброкачественных заболеваний ПЖ в целом, а не конкретно ХП.

DOR является показателем точности исследований, который сочетает в себе чувствительность и специфичность данных в одном показателе [20]. DOR — отношение шансов положительных результатов у пациента с заболеванием по отношению к шансам положительных результатов у пациента без заболевания. Таким образом, более высокие значения DOR указывают на большую дискриминационную информативность теста. Среднее значение DOR в нашем исследовании составляло 19,31. Это означает, что уровень CA19-9 может быть полезен в диагностике рака ПЖ.

Несмотря на то, что SROC и DOR мета-анализов свидетельствуют о том, что CA19-9 может помочь дифференцировать рак ПЖ и ХП, эти диагностические показатели трудно интерпретировать и на них трудно полагаться в клинической практике. Таким образом, мы рассмотрели информативность CA19-9 в дифференциальной диагностике с помощью клинически более значимого отношения правдоподобия [17]. PLR и NLR > 10 или $< 0,1$ указывают на высокую точность. Общее значение PLR в нашем мета-анализе составляло 4,08. Это указывает, что пациенты с раком ПЖ приблизительно в 4 раза более вероятно имеют повышенный уровень CA19-9, чем пациенты с ХП. С другой стороны, показатель NLR в нашем мета-анализе составлял 0,24. Это означает, что пациенты без повышенного уровня CA19-9 будут по-прежнему иметь 24% вероятность рака ПЖ или что 24% пациентов с раком ПЖ не имеют повышенного уровня CA19-9. Этот процент является слишком высоким, чтобы исключить рак ПЖ у пациентов без повышенного уровня CA19-9. Следовательно, уровни CA19-9 в сыворотке крови сами по себе не следует считать достаточными для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП. Лучший подход может заключаться в сочетании со стратегией диагностики, которая опирается на клинические данные, а также результаты цитологического и гистологического исследования ткани ПЖ, радиологических исследований и/или эндоскопического УЗИ.

Настоящий мета-анализ имел несколько ограничений. Во-первых, исключение тезисов конференций, писем в редакцию и исследований не на английском языке, возможно, привело к ошибке, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, хотя наш анализ показывает, что такая ошибка не являлась серьезной проблемой. Во-вторых, может присутствовать неслучайная систематическая ошибка классификации, учитывая, что различные исследования использовали различные подходы для диагностики ХП, в том числе гистологическое исследование ткани ПЖ, радиологическое исследование, эндоскопическое УЗИ и/или только клинические данные. В-третьих, CA19-9 не является рутинным исследованием при обращении пациентов с ХП, поэтому в нашем мета-анализе не может быть полностью представлена данная популяция

пациентов. В-четвертых, у 5–10% пациентов отсутствовал фермент Льюиса, фукозилтрансфераза, и поэтому у них не мог быть повышенным уровень СА19-9 даже при высокой опухолевой нагрузке. Наконец, мы не выявили крупные слепые рандомизированные контролируемые исследования, которые удовлетворяли критериям включения.

В заключение, наш мета-анализ показывает, что, хотя СА19-9 имеет высокие чувствительность и специфичность для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП, относительно высокая NLR означает, что уровни СА19-9 сами по себе имеют недостаточную диагностическую точность. В то же время повышенный уровень СА19-9 увеличивает подозрение на рак ПЖ и может дополнять другие клинические и гистологические данные для подтверждения диагноза рака ПЖ.

Литература:

1. Adiponectin as a potential differential marker to distinguish pancreatic cancer and chronic pancreatitis / M. C. Chang, Y. T. Chang, T. C. Su [et al.] // *Pancreas*. — 2007. — Vol. 35. — P. 16–21.
2. Agarwal B. Survival in pancreatic carcinoma based on tumor size / B. Agarwal, A. M. Correa, L. Ho // *Pancreas*. — 2008. — Vol. 36. — P. e15–e20.
3. Ballehaninna U. K. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal / U. K. Ballehaninna, R. S. Chamberlain // *J. Gastrointest. Oncol.* — 2012. — Vol. 3. — P. 105–119.
4. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test / M. Egger, G. Davey Smith, M. Schneider, C. Minder // *BMJ*. — 1997. — Vol. 315. — P. 629–634.
5. CA 19-9 to differentiate benign and malignant masses in chronic pancreatitis: is there any benefit? / M. M. Bedi, M. D. Gandhi, G. Jacob [et al.] // *Indian J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 28. — P. 24–27.
6. CA 242, a new tumour marker for pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9, CA 50 and CEA / C. Haglund, J. Lundin, P. Kuusela, P. J. Roberts // *Br. J. Cancer*. — 1994. — Vol. 70. — P. 487–492.
7. CA 494 — a new tumor marker for the diagnosis of pancreatic cancer / H. Friess, M. Büchler, B. Auerbach [et al.] // *Int. J. Cancer*. — 1993. — Vol. 53. — P. 759–763.
8. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreaticobiliary disease / G. Morris-Stiff, M. Teli, N. Jardine, M. C. Puntis // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2009. — Vol. 8. — P. 620–626.
9. Cancer statistics, 2008 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* — 2008. — Vol. 58. — P. 71–96.
10. Chung H. W. Clinical significance of serum levels of immune-associated molecules, uric acid and soluble MHC class I chain-related molecules A and B, as diagnostic tumor markers for pancreatic ductal adenocarcinoma / H. W. Chung, J. B. Lim // *Cancer Sci*. — 2011. — Vol. 102. — P. 1673–1679.
11. Clinical value of serum CA19-9 levels in evaluating resectability of pancreatic carcinoma / S. Zhang, Y. M. Wang, C. D. Sun [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 3750–3753.
12. Clinical value of serum neopterin, tissue polypeptide-specific antigen and CA19-9 levels in differential diagnosis between pancreatic cancer and chronic pancreatitis / R. Talar-Wojnarowska, A. Gasiorowska, M. Olakowski [et al.] // *Pancreatol.* — 2010. — Vol. 10. — P. 689–694.
13. Clinical value of serum TAG-72 as a tumor marker for pancreatic carcinoma. Comparison with CA 19-9 / C. Pasquali, C. Sperti, A. A. D'Andrea [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 1994. — Vol. 15. — P. 171–177.
14. Combined detection of serum tumor markers for differential diagnosis of solid lesions located at the pancreatic head / Q. Liao, Y. P. Zhao, Y. C. Yang [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2007. — Vol. 6. — P. 641–645.
15. Comparative effectiveness of the tumour diagnostics, CA 19-9, CA 125 and carcinoembryonic antigen in patients with diseases of the digestive system / K. Sakamoto, Y. Haga, R. Yoshimura [et al.] // *Gut*. — 1987. — Vol. 28. — P. 323–329.
16. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines / W. L. Devillé, F. Buntinx, L. M. Bouter [et al.] // *BMC Med. Res. Methodol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 9.
17. Deeks J. J. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests / J. J. Deeks // *BMJ*. — 2001. — Vol. 323. — P. 157–162.
18. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews / P. Whiting, A. W. Rutjes, J. B. Reitsma [et al.] // *BMC Med. Res. Methodol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 25.
19. Diagnosing acute cardiac ischemia in the emergency department: a systematic review of the accuracy and clinical effect of current technologies / J. Lau, J. P. Ioannidis, E. M. Balk [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* — 2001. — Vol. 37. — P. 453–460.
20. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance / A. S. Glas, J. G. Lijmer, M. H. Prins [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 56. — P. 1129–1135.
21. Diagnostic value of CA 19-9 in patients with pancreatic cancer and nonspecific gastrointestinal symptoms / F. Safi, W. Schlosser, G. Kolb, H. G. Beger // *J. Gastrointest. Surg.* — 1997. — Vol. 1. — P. 106–112.
22. Differential diagnosis between chronic pancreatitis and pancreatic cancer: value of the detection of KRAS2 mutations in circulating DNA / F. Maire, S. Micard, P. Hammel [et al.] // *Br. J. Cancer*. — 2002. — Vol. 87. — P. 551–554.
23. Effectiveness of multivariate analysis of tumor markers in diagnosis of pancreatic carcinoma: a prospective study in multiinstitutions / N. Kuno, K. Kurimoto, M. Fukushima [et al.] // *Pancreas*. — 1994. — Vol. 9. — P. 725–730.
24. Elevated tumor marker CA 19-9 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions / G. Cwik, G. Wallner, T. Skoczylas [et al.] // *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska Med.* — 2004. — Vol. 59. — P. 213–218.
25. Evaluation of matrix metalloproteinase 7 in plasma and pancreatic juice as a biomarker for pancreatic cancer / K. F. Kuhlmann, J. W. van Till, M. A. Boermeester

- [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2007. — Vol. 16. — P. 886–891.
26. Expression and diagnostic evaluation of the human tumor-associated antigen RCAS1 in pancreatic cancer / T. Akashi, H. Oimomi, K. Nishiyama [et al.] // *Pancreas.* — 2003. — Vol. 26. — P. 49–55.
27. Goonetilleke K. S. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer / K. S. Goonetilleke, A. K. Siriwardena // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 33. — P. 266–270.
28. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests / L. Irwig, A. N. Tosteson, C. Gatsonis [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 120. — P. 667–676.
29. High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings / F. Safi, R. Roscher, R. Bittner [et al.] // *Pancreas.* — 1987. — Vol. 2. — P. 398–403.
30. Improved diagnosis of pancreatic adenocarcinoma using haptoglobin and serum amyloid A in a panel screen / M. A. Firpo, D. Z. Gay, S. R. Granger [et al.] // *World J. Surg.* — 2009. — Vol. 33. — P. 716–722.
31. Moses L. E. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations / L. E. Moses, D. Shapiro, B. Littenberg // *Stat. Med.* — 1993. — Vol. 12. — P. 1293–1316.
32. Mu D. Q. p53 protein expression and CA19.9 values in differential cytological diagnosis of pancreatic cancer complicated with chronic pancreatitis and chronic pancreatitis / D. Q. Mu, G. F. Wang, S. Y. Peng // *World J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 9. — P. 1815–1818.
33. Neopterin serum levels in pancreatic adenocarcinoma / G. Manes, O. A. Spada, P. G. Rabitti [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 1999. — Vol. 25. — P. 31–37.
34. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve / H. J. Kim, M. H. Kim, S. J. Myung [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 1941–1946.
35. Noninvasive diagnosis of advanced pancreatic cancer by real-time ultrasonography, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9 / T. H. Wang, J. T. Lin, D. S. Chen [et al.] // *Pancreas.* — 1986. — Vol. 1. — P. 219–223.
36. PAM4 enzyme immunoassay alone and in combination with CA19-9 for the detection of pancreatic adenocarcinoma / D. V. Gold, J. Gaedcke, B. M. Ghadimi [et al.] // *Cancer.* — 2013. — Vol. 119. — P. 522–528.
37. Pancreatic cancer / D. Li, K. Xie, R. Wolff, J. L. Abbruzzese // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 1049–1057.
38. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database / S. F. Sener, A. Fremgen, H. R. Menck, D. P. Winchester // *J. Am. Coll. Surg.* — 1999. — Vol. 189. — P. 1–7.
39. Potentials of plasma NGAL and MIC-1 as biomarker(s) in the diagnosis of lethal pancreatic cancer / S. Kaur, S. Chakraborty, M. J. Baine [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8. — P. e55171.
40. The presence of the proteolysis-inducing factor in urine does not predict the malignancy of a pancreatic tumour / N. Teich, J. Kleeff, H. Lochs [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 5. — P. 20.
41. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer / S. Boeck, P. Stieber, S. Holdenrieder [et al.] // *Oncology.* — 2006. — Vol. 70. — P. 255–264.
42. A prospective multicenter trial evaluating diagnostic validity of multivariate analysis and individual serum marker in differential diagnosis of pancreatic cancer from benign pancreatic diseases / T. Hayakawa, S. Naruse, M. Kitagawa [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 1999. — Vol. 25. — P. 23–29.
43. Ramesh H. Surgery in tropical pancreatitis: analysis of risk factors / H. Ramesh, P. Augustine // *Br. J. Surg.* — 1992. — Vol. 79. — P. 544–549.
44. Resected adenocarcinoma of the pancreas 616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators / T. A. Sohn, C. J. Yeo, J. L. Cameron [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2000. — Vol. 4. — P. 567–579.
45. The role of different tumor markers in the early diagnosis and prognosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis / J. Hamori, P. Arkosy, A. Lenkey, P. Sapy // *Acta Chir. Hung.* — 1997. — Vol. 36. — P. 125–127.
46. Rosty C. Early detection of pancreatic carcinoma / C. Rosty, M. Goggins // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* — 2002. — Vol. 16. — P. 37–52.
47. Rothlin M. A. CA 242 is a new tumor marker for pancreatic cancer / M. A. Rothlin, H. Joller, F. Largiader // *Cancer.* — 1993. — Vol. 71. — P. 701–707.
48. Satake K. Comparison of CA19-9 with other tumor markers in the diagnosis of cancer of the pancreas / K. Satake, T. Takeuchi // *Pancreas.* — 1994. — Vol. 9. — P. 720–724.
49. Sawabu N. Serum tumor markers and molecular biological diagnosis in pancreatic cancer / N. Sawabu, H. Watanabe, Y. Yamaguchi // *Pancreas.* — 2004. — Vol. 28. — P. 263–267.
50. Serum heat shock protein 27 is increased in chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma / W. C. Liao, M. S. Wu, H. P. Wang [et al.] // *Pancreas.* — 2009. — Vol. 38. — P. 422–426.
51. Serum level of TSGF, CA242 and CA19-9 in pancreatic cancer / J. T. Jiang, C. P. Wu, H. F. Deng [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 10. — P. 1675–1677.
52. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma / H. Koprowski, M. Herlyn, Z. Steplewski, H. F. Sears // *Science.* — 1981. — Vol. 212. — P. 53–55.
53. Standardized peptidome profiling of human serum for the detection of pancreatic cancer / E. Zapico-Muniz, A. Farre-Viladrich, N. Rico-Santana [et al.] // *Pancreas.* — 2010. — Vol. 39. — P. 1293–1298.
54. Suzuki S. The conditional relative odds ratio provided less biased results for comparing diagnostic test accuracy in meta-analyses / S. Suzuki, T. Moro-oka, N. K. Choudhry // *J. Clin. Epidemiol.* — 2004. — Vol. 57. — P. 461–469.
55. Taylor B. Carcinoma of the head of the pancreas versus chronic pancreatitis: diagnostic dilemma with

- significant consequences / B. Taylor // World J. Surg. — 2003. — Vol. 27. — P. 1249–1257.
56. Tissue polypeptide specific antigen (TPS), a marker for differentiation between pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. A comparative study with CA 19-9 / B. Slesak, A. Harlozinska-Szmyrka, W. Knast [et al.] // Cancer. — 2000. — Vol. 89. — P. 83–88.
57. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group. / P. M. Bossuyt, J. B. Reitsma, D. E. Bruns [et al.] // Croat. Med. J. — 2003. — Vol. 44. — P. 635–638.
58. Tumor M2-pyruvate kinase, a new metabolic marker for pancreatic cancer / M. Ventrucchi, A. Cipolla, C. Racchini / Dig. Dis. Sci. — 2004. — Vol. 49. — P. 1149–1155.
59. Vamvakas E. C. Meta-analyses of studies of the diagnostic accuracy of laboratory tests: a review of the concepts and methods / E. C. Vamvakas // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1998. — Vol. 122. — P. 675–686.
60. Westwood M. E. How does study quality affect the results of a diagnostic meta-analysis? / M. E. Westwood, P. F. Whiting, J. Kleijnen // BMC Med. Res. Methodol. — 2005. — Vol. 5. — P. 20.

УДК 616.37–006.6–079.4:616.37–002.2]:616–097

RU Углеводный антиген 19-9 в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы и хронического панкреатита

S.-B. Su¹, S.-Y. Qin¹, W. Chen², W. Luo¹, H.-X. Jiang¹

¹Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China (Наньнин, Гуанси-Чжуанский автономный район, Китай)

²Department of Educational Administration, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China (Наньнин, Гуанси-Чжуанский автономный район, Китай)

Статья опубликована в журнале World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21, No 14. — P. 4323–4333.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, хронический панкреатит, углеводный антиген 19-9, диагностика, мета-анализ

Цель. Оценить использование углеводного антигена 19-9 (CA 19-9) в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы (ПЖ) и хронического панкреатита (ХП).

Методы. Мы провели поиск литературных данных в отношении исследований чувствительности, специфичности и других показателей информативности уровня CA19-9 в сыворотке крови для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП. Обобщенный анализ проводили с использованием модели случайных эффектов.

Результаты. В обзор было включено 34 исследования с участием 3125 пациентов с раком ПЖ и 2061 пациентов с ХП. Обобщенный анализ способности уровня CA19-9 дифференцировать рак ПЖ и ХП показал следующие оценки эффекта: чувствительность 0,81 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,80–0,83); специфичность 0,81 (95% ДИ: 0,79–0,82); отношение правдоподобности положительного результата исследования 4,08 (95% ДИ: 3,39–4,91); отношение правдоподобности отрицательного результата исследования 0,24 (95% ДИ: 0,21–0,28); диагностическое отношение шансов 19,31 (95% ДИ: 14,4–25,90). Не наблюдалось никакой существенной систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования.

Заключение. Повышение уровня CA19-9 само по себе недостаточно для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП, однако такое повышение увеличивает подозрение на рак ПЖ и может дополнить другие клинические данные.

УДК 616.37–006.6–079.4:616.37–002.2]:616–097

UA Вуглеводний антиген 19-9 в диференційній діагностиці раку підшлункової залози та хронічного панкреатиту

S.-B. Su¹, S.-Y. Qin¹, W. Chen², W. Luo¹, H.-X. Jiang¹

¹Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China (Наньнін, Гуансі-Чжуанський автономний район, Китай)

²Department of Educational Administration, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China (Наньнін, Гуансі-Чжуанський автономний район, Китай)

Стаття опублікована в журналі World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21, No 14. — P. 4323–4333.

Ключові слова: рак підшлункової залози, хронічний панкреатит, вуглеводний антиген 19-9, діагностика, мета-аналіз

Мета. Оцінити використання вуглеводного антигену 19-9 (CA 19-9) в диференційній діагностиці раку підшлункової залози (ПЗ) і хронічного панкреатиту (ХП). **Методи.** Ми провели пошук літературних даних щодо досліджень чутливості, специфічності та інших показників інформативності рівня CA19-9 в сироватці крові для диференційної діагностики раку ПЗ і ХП. Узагальнений аналіз проводили з використанням моделі випадкових ефектів.

Результати. В огляд було включено 34 дослідження за участю 3125 пацієнтів з раком ПЗ і 2061 пацієнтів з ХП. Узагальнений аналіз спроможності рівня CA19-9 диференціювати рак ПЗ і ХП показав наступні оцінки ефекту: чутливість 0,81 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,80–0,83); специфічність 0,81 (95% ДІ: 0,79–0,82); ставлення правдоподібності позитивного результату дослідження 4,08 (95% ДІ: 3,39–4,91); ставлення правдоподібності негативного результату дослідження 0,24 (95% ДІ: 0,21–0,28); діагностичне відношення шансів 19,31 (95% ДІ: 14,4–25,90). Не спостерігалось жодної істотної систематичної помилки, пов'язаної з кращою публікацією позитивних результатів дослідження.

Висновок. Підвищення рівня CA19-9 само собою недостатньо для диференційної діагностики раку ПЗ і ХП, проте таке підвищення збільшує підозру на рак ПЗ і може доповнити інші клінічні дані.

EN Carbohydrate antigen 19-9 for differential diagnosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis

S.-B. Su¹, S.-Y. Qin¹, W. Chen², W. Luo¹, H.-X. Jiang¹

¹Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

²Department of Educational Administration, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21, No 14. — P. 4323–4333.

Key words: pancreatic carcinoma, chronic pancreatitis, carbohydrate antigen, diagnosis, meta-analysis

Aim. To evaluate the utility of carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) for differential diagnosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis.

Methods. We searched the literature for studies reporting the sensitivity, specificity, and other accuracy measures of serum CA19-9 levels for differentiating pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. Pooled analysis was performed using random-effects models, and receiver operating characteristic (ROC) curves were generated. Study quality was assessed using Standards for Reporting Diagnostic Accuracy and Quality Assessment for Studies of Diagnostic Accuracy tools.

Results. A total of 34 studies involving 3125 patients with pancreatic carcinoma and 2061 patients with chronic pancreatitis were included. Pooled analysis of the ability of CA19-9 level to differentiate pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis showed the following effect estimates: sensitivity, 0.81 (95% CI: 0.80–0.83); specificity, 0.81 (95% CI: 0.79–0.82); positive likelihood ratio, 4.08 (95% CI: 3.39–4.91); negative likelihood ratio, 0.24 (95% CI: 0.21–0.28); and diagnostic odds ratio, 19.31 (95% CI: 14.40–25.90). The area under the ROC curve was 0.88. No significant publication bias was detected.

Conclusion. Elevated CA19-9 by itself is insufficient for differentiating pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis, however, it increases suspicion of pancreatic carcinoma and may complement other clinical findings to improve diagnostic accuracy.