

DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-3-60-67

УДК 616–091.811

14.03.02 – патологическая анатомия

© Коллектив авторов, 2021



Белок CDX2 как суррогатный маркер атрофии слизистой оболочки желудка

М. Н. Парыгина*, С. И. Мозговой, А. Г. Шиманская, А. В. Кононов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Цель – разработать подход к оценке выраженности атрофии слизистой оболочки желудка (СОЖ) на основе иммуногистохимического (ИГХ) метода для повышения качества диагностики стадии хронического гастрита (ХГ) и реализации предиктивной оценки в отношении риска развития рака желудка.

Материал и методы. Материал 155 случаев ХГ, взятых в соответствии с протоколом исследования Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) (по 2 фрагмента слизистой оболочки антрального отдела, 1 – угла и 2 – тела желудка), исследовали гистологическим и ИГХ (CDX2) методами. Для характеристики распределения, интенсивности и паттерна экспрессии CDX2 использовали индекс оценки. Методы статистической обработки включали расчет критериев Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, коэффициента корреляции Спирмена, построение моделей логистической регрессии.

Результаты. Установлено, что значение индекса CDX2, оцененного в пределах биоптата СОЖ, положительно коррелирует с градацией атрофии ($r=0.665$ ($p<0.001$)). Положительная корреляция сохраняется между значением индекса CDX2_{сумм}, рассчитанного путем суммирования значений индекса CDX2 в каждой из точек СОЖ, и стадией ХГ по классификации OLGA ($r=0.70$ ($p<0.01$)). При оценке вклада изменений в каждой точке взятия биоптатов и ретроспективном соотношении индекса CDX2 в двух точках СОЖ и стадий ХГ наибольшая корреляция выявлена для точек 3 (угол желудка) и 5 (большая кривизна тела желудка), в трех точках – для точек 1 (большая кривизна антрума), 3 и 5 ($r=0.592$ ($p<0.01$)). Для предикции стадии ХГ на основе индекса CDX2 в указанных сочетаниях точек были построены модели логистической регрессии. В качестве оптимальной выбрана модель, основанная на взятии биоптатов из трех точек (1, 3, 5) и оценке индекса CDX2 в них, с чувствительностью 80.4%, специфичностью 82.8% и диагностической точностью 83.9%.

Заключение. Полуколичественный индекс CDX2 может быть использован для оценки атрофии СОЖ. Проведенный регрессионный анализ демонстрирует его предиктивную роль. Построенная регрессионная модель, основанная на расчете полуколичественного индекса CDX2 в двух/трех точках СОЖ, позволяет повысить прогностическую ценность биопсийного исследования и точность стратифицированной оценки риска развития аденокарциномы желудка при ХГ.

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, стадия хронического гастрита, CDX2, канцерпредикация

CDX2 Protein as a Surrogate Marker of Gastric Mucosal Atrophy

© M. N. Parygina*, S. I. Mozgovoi, A. G. Shimanskaya, A. V. Kononov, 2021

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The aim of the study is to develop an approach to assess the severity of the gastric mucosa (GM) atrophy based on the immunohistochemical (IHC) technique to improve diagnostic quality of the stage of chronic gastritis (CG) and to implement predictive assessment of risk factors of gastric cancer development.

Material and methods. The study included 155 cases of CG selected in accordance with Operational Link for Gastritis Assessment (OLGA)-system (2 samples of antral gastric mucosa (GM), 1 sample of angular GM and 2 samples of corpus GM). All biopsy samples were examined using histological and IHC (CDX2) techniques. An expression semi-quantitative index was developed to characterize CDX2. The results obtained were statistically processed using the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests, the Spearman correlation coefficient, and the construction of logistic regression models.

Results. It was found that the value of the CDX2 index assessed within the GM biopsy samples positively correlates with the gradation of atrophy ($r=0.665$ ($p<0.001$)). A positive correlation remains between the CDX2_{sum} index, calculated by summing the CDX2 index values at each of the GM points, and the stage of chronic gastritis according to the OLGA classification ($r=0.70$ ($p<0.01$)). When assessing the contribution of changes at each point of biopsy sampling and retrospective correlation of the CDX2 index at two points of the GM and the stage of chronic gastritis, the greatest correlation was found for points 3 (stomach angle) and 5 (greater curvature of the gastric body), at three points – for points 1 (greater curvature antrum), 3 and 5 ($r=0.592$ ($p<0.01$)). Logistic regression models were built to predict the stage of chronic gastritis based on the CDX2 index in the specified combinations of points. The following model was chosen as the optimal one: to take biopsies at three points (1, 3, 5) and assess their CDX2 index, with sensitivity equal 80.4%, specificity equal 82.8% and diagnostic accuracy equal 83.9%.

Conclusion. The CDX2 semi-quantitative index can be used to evaluate GM atrophy. The performed regression analysis demonstrates its predictive role. The constructed regression model based on the CDX2

semi-quantitative index calculation at two/three points of GM allows increasing predictive value of biopsy investigations and accuracy of stratified assessment of the gastric adenocarcinoma risk development in patients with CG.

Key words: chronic atrophic gastritis, chronic gastritis stage, CDX2, cancer prediction.

***Автор для переписки:**

Парыгина Мария Николаевна
Омский государственный медицинский университет, ул.
Ленина, 12, г. Омск, 644099, Российская Федерация

***Corresponding author:**

Mariya Parygina
Omsk State Medical University, ul. Lenina, 12, Omsk, 644099,
Russian Federation

E-mail: mariyakern@gmail.com

Введение

Рак желудка является пятой по частоте злокачественной опухолью в мире [7]. Наиболее частым его вариантом выступает аденокарцинома (рак желудка кишечного типа), развивающаяся в результате прогрессии каскада предопухолевых изменений – каскада Р. Correa [4]. Одним из компонентов каскада является атрофия СОЖ – дефицит желез собственной пластинки, развивающийся вследствие замещения желез экстрацеллюлярным матриксом (абсолютная атрофия) или замены железистого эпителия, присущего в норме исследуемому отделу желудка, эпителием иного типа (метапластическая атрофия). Совокупная выраженность абсолютной и метапластической атрофии определяет стадию ХГ, на основании которой судят о риске развития у пациента аденокарциномы желудка: стадии I–II маркируют низкий риск канцерогенеза, стадии III–IV – высокий [9, 10].

Оценка стадии ХГ невозможна при нарушении протокола взятия гастробиоптатов с получением меньшего числа фрагментов СОЖ. Однако, несмотря на это, на практике протокол исследования соблюдается лишь в 3–4% случаев [3, 10], что означает, что 96–97% пациентов по итогам биопсийного исследования не получают персонализированного прогноза. Возможным подходом, позволяющим повысить информативность биопсийного исследования, может служить дополнительное использование ИГХ метода. Наибольшую валидность в качестве ИГХ маркера атрофии демонстрирует белок кишечной дифференцировки CDX2, с высокой надежностью определяемый в ядрах эпителиоцитов в очагах кишечной метаплазии [2]. Однако его потенциальная роль в диагностике ХГ этим не ограничивается, поскольку экспрессия CDX2 отмечается и за пределами участков метапластической атрофии в ядрах клеток желудочного эпителия [2]. Это может указывать на более универсальную роль маркера в диагностике ХГ.

Цель исследования – разработать способ суррогатной оценки стадии ХГ с помощью

ИГХ маркера CDX2 в условиях дефицита исследуемого материала.

Материал и методы исследования

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», одобрена этическими комитетами вуза (протокол № 107 от 2 октября 2018 года). В качестве материалов исследования использовали фрагменты СОЖ, полученные в ходе фиброзофагогастродуоденоскопии (ФГДС) от 155 пациентов, предъявлявших диспептические жалобы. По протоколу рекомендаций OLGA каждый из случаев включал пять фрагментов СОЖ: 2 – из антрального отдела, 2 – из тела, 1 – из угла. После взятия биоптаты (n=775) ориентировали путем размещения на специализированной ориентационной подложке [6], после чего фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 часов, проводили обезвоживание и пропитку парафином, заливку в парафин по общепринятой методике. В процессе заливки фрагмента СОЖ в парафин адгезивную полоску ориентировали перпендикулярно поверхности среза.

Из полученных парафиновых блоков с использованием метода tissue microarray формировали мультиблоки (тканевые матрицы) по разработанной методике [8]. С изготовленных мультиблоков формировали серийные срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Также на полученных срезах осуществляли детекцию экспрессии ИГХ маркера CDX2 (клон EPR2764Y (Cell Marque, США) в разведении RTU (ready to use – готовые к использованию)). Демаскировку антигенов проводили в цитратном буфере (pH=6.0) при кипячении на водяной бане в течение 1 часа. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 30 секунд – 2 минут.

Для оценки белка CDX2 пользовались разработанным полуколичественным индексом, учитывающим процент CDX2-позитивных ядерных меток, интенсивность окраски ядер и паттерн экспрессии CDX2, и рассчитываемым по формуле:

$$ИЭ_{CDX2} = ПЭ + ПМ \times ИМ,$$

где ИЭ_{CDX2} – индекс экспрессии белка CDX2, ПЭ – паттерн экспрессии: разрозненные позитивно окрашенные ядра клеток (до трех рядом расположенных клеток) – 1 балл, очаговая экспрессия более чем в трех рядом расположенных клетках без экспрессии во всех клетках железы и соответствующей ей

зоны покровно-ямочного эпителия – 2, линейная сплошная экспрессия во всей железе и соответствующей ей зоне покровно-ямочного эпителия – 3 балла; ПМ – протяженность метки (процент CDX2-позитивных клеток в биоптате): экспрессия отсутствует (0%) – 0 баллов, экспрессия очаговая (1–5%) – 1 балл, фокальная (5–25%) – 2 балла, мультифокальная (25–50%) – 3 балла, распространенная (более 50%) – 4 балла; ИМ – интенсивность метки: отсутствие метки – 0 баллов; слабая интенсивность (светло-коричневое окрашивание ядра) – 1 балл; выраженная интенсивность (темно-коричневое окрашивание ядра) – 2 балла. При сочетании паттернов и/или вариантов интенсивности окрашивания ядра расчет индекса CDX2 проводили по преобладающему компоненту.

Расчет индекса CDX2 проводили для каждого биоптата СОЖ и для случая в целом (CDX2_{сумм}): суммарный индекс CDX2_{сумм}, характеризующий интегральную выраженность атрофии, рассчитывали путем простой суммации индексов CDX2 в каждом из биоптатов, входящих в случай.

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществлялось на микроскопе AxioSkor40 с набором различных увеличений (об. 40, об. 100, об. 200, об. 400) с использованием камеры AxioCam MRc5 («Carl Zeiss», Германия).

Для формирования описательной статистики использовали пакет анализа Microsoft Office Excel-2010. Описательная статистика номинальных и порядковых переменных включала расчет процентных долей (%). Для описательной статистики нормально распределенных количественных переменных определяли среднеарифметическое ± стандартное отклонение; при обработке количественных переменных с распределением, отличным от нормального, и порядковых данных – медиану, 25-й и 75-й перцентили, максимальное и минимальное значения. При формировании аналитической статистики использовали пакет программы IBM SPSS Statistics (23-я версия). Для оценки соответствия распределения переменных критериям нормального применяли критерий Колмогорова–Смирнова. При сравнении двух независимых выборок порядковых и количественных данных использовали критерий Манна–Уитни (U-критерий), для трех и более независимых выборок – критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони на множественные сравнения (для сравнения четырех групп $p=0.008$, пяти – $p=0.005$). Для оценки корреляции между порядковыми данными рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r): $r=0$ – отсутствие связи, $0<r<0.3$ – слабая связь, $0.3<r<0.7$ – связь умеренной силы, $0.7<r\leq 1$ – выраженная связь между перемен-

ными. Для определения прогностического и диагностического потенциала исследуемых показателей использовали метод простой логистической регрессии с расчетом критерия согласия χ^2 , p -значения критерия Вальда χ^2 , R^2 Найджелкерка. Для определения диагностической точности модели (Ac) применяли четырехпольные таблицы, чувствительности (Se) и специфичности (Sp) – ROC-анализ с расчетом показателя площади под кривой (AUC) и оценкой порога отсечения для расчета оптимальных параметров ($p<0.05$).

Результаты и их обсуждение

Описание гистологических признаков в биоптатах осуществляли на основании визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) модифицированной Сиднейской системы (1996). В каждом гастробиоптате проводили полуколичественную оценку выраженности воспаления, его активности, наличия атрофии, кишечной метаплазии и степени обсемененности *Helicobacter pylori* [5]. Выраженность морфологических изменений СОЖ ранжировали с применением шкалы: 0 – отсутствие признака; 1 – слабая; 2 – умеренная; 3 – выраженная степень признака; оценку геликобактерной колонизации проводили бинарно по принципу наличия или отсутствия *H. pylori* в исследуемом материале. Степень и стадию ХГ оценивали согласно ВАШ Российского пересмотра Международной классификации ХГ OLGA [1]. Усредненную выраженность воспалительных и атрофических изменений во фрагментах СОЖ антрального отдела и тела сравнивали с пиктограммами ВАШ, а затем на пересечении полученных столбцов и строк определяли суммарную характеристику ХГ. К I стадии ХГ по классификации OLGA отнесли 47 случаев, ко II стадии – 53 случая, к III стадии – 33 случая, к IV стадии – 22 случая. Соответственно, 100 случаев (стадии I–II ХГ по OLGA-system) были включены в группу низкого риска развития аденокарциномы желудка, 55 случаев (стадии III–IV ХГ по OLGA-system) – в группу высокого риска. Распределение случаев соответствовало критериям нормального (критерий Колмогорова–Смирнова $\lambda=0.22$ ($p<0.01$)).

Индекс CDX2 в биоптатах СОЖ принимал значения от 0 до 11 (среднее значение – 2.5 ($se=0.12$, $Sd=3.3$, $D=11$)) (рис. 1). Значения индекса умеренно положительно коррелировали с градацией атрофии в биоптате (значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена $r=0.665$ ($p<0.001$)). При расчете критерия Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони было получено значение χ^2 , равное 359.29 ($p=0.008$); при апостериорном попарном сопоставлении индекса CDX2 в парах «атрофии нет – слабая атрофия», «слабая атрофия – умеренная атрофия» и «умеренная

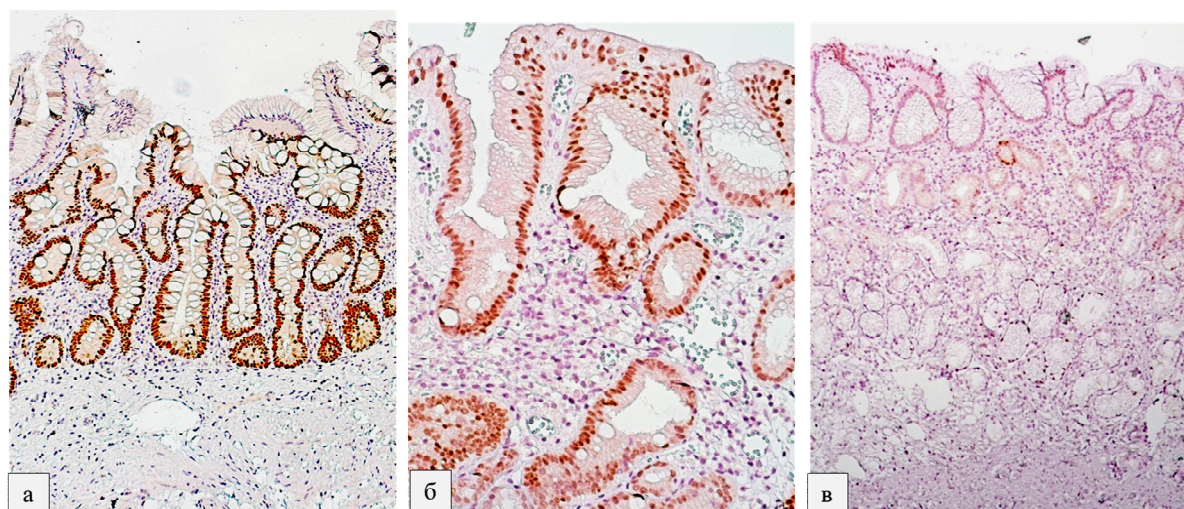


Рис. 1. Варианты расчета индекса CDX2 во фрагментах СОЖ антрального отдела. Обозначения: а – фрагмент СОЖ антрума с наличием распространенной полной (тип I) кишечной метаплазии. CDX2-позитивные метки преимущественно представлены во всей железе и соответствующей ей зоне покровно-ямочного эпителия (ПЭ=3), окрашено 75% ядер (ПМ=4), интенсивность ядерной метки равномерная и выраженная (ИМ=2); индекс экспрессии CDX2 равен $3+4 \times 2=11$. ИГХ окраска CDX2, об. 200; б – фрагмент СОЖ антрума с наличием распространенной неполной (тип II) кишечной метаплазии. CDX2-позитивные метки определяются во всей железе и соответствующей ей зоне покровно-ямочного эпителия (ПЭ=3), окрашено 100% ядер (ПМ=4), интенсивность ядерной метки равномерная и низкая (ИМ=1); индекс экспрессии CDX2 равен $3+4 \times 1=7$. ИГХ окраска CDX2, об. 200; в – фрагмент СОЖ антрума при поверхностном хроническом гастрите. CDX2-позитивные клетки располагаются в виде отдельного скопления по 3–5 клеток (ПЭ=2), окрашено около 2% ядер клеток (ПМ=1), интенсивность ядерной метки равномерная и низкая (ИМ=1); индекс экспрессии CDX2 равен $2+1 \times 1=3$. ИГХ окраска CDX2, об. 200.

атрофия – выраженная атрофия» и расчете критерия U Манна–Уитни были получены значения, указывающие на наличие достоверных различий в значении полуколичественного индекса CDX2 при разных градациях атрофических изменений (атрофия отсутствует, слабая, умеренная, выраженная атрофия) ($p < 0.001$).

Значения суммарного полуколичественного индекса CDX2_{сумм}, полученного за счет сложения индексов каждой точки диагностического случая, варьировали от 0 до 43 баллов (среднее значение – 12.5 (Se=0.91, Sd=11.3, D=128.5)). Распределение значений индекса CDX2_{сумм} соответствовало критериям нормального (критерий Колмогорова–Смирнова $\lambda=0.171$ ($p < 0.01$)). Распределение индекса CDX2_{сумм} при стадиях ХГ I–IV по OLGA-system отражено на рис. 2.

Значения индекса CDX2_{сумм} коррелировали со стадиями ХГ по OLGA-system (значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена $r=0.70$ ($p < 0.01$), что соответствует выраженной положительной корреляции). Расчет критерия Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони продемонстрировал достоверность различий между значениями индекса CDX2_{сумм} при ХГ стадий I–IV ($\chi^2=79.07$ при $p=0.005$). При сопоставлении значений полуколичественного индекса CDX2_{сумм} в парах «OLGA стадия I – OLGA стадия II», «OLGA стадия II – OLGA стадия III» и «OLGA стадия III – OLGA стадия IV» и расчете U-критерия Манна–Уитни были получены значения кри-

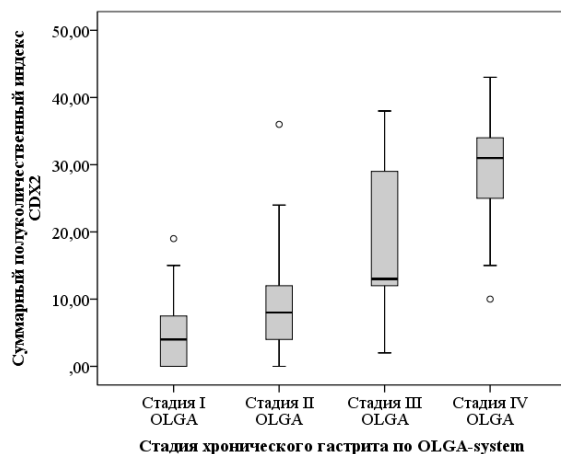
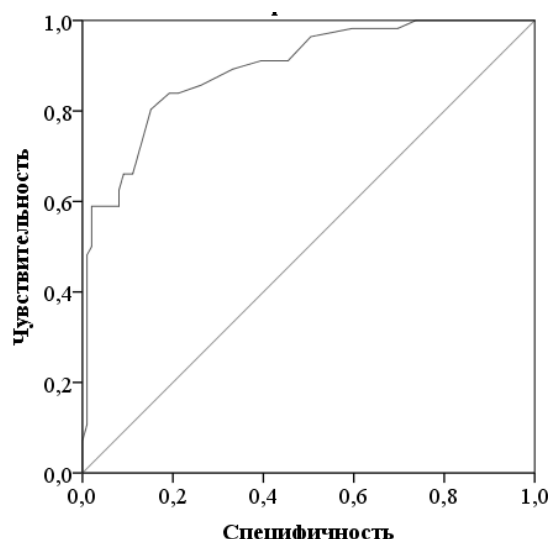
терия, равные 838.0 ($p=0.004$), 342.0 ($p < 0.001$) и 160.0 ($p < 0.001$) соответственно. Таким образом, можно говорить о достоверных различиях в значениях индекса CDX2_{сумм} при разных стадиях ХГ по системе OLGA. Выраженные колебания значений индекса CDX2_{сумм} в пределах одной стадии ХГ могут отражать гетерогенность атрофических изменений СОЖ, связанных как с абсолютной, так и с метапластической атрофией. Вклад последней в интегральную выраженность атрофии СОЖ возрастает по мере увеличения стадии ХГ, в свете чего возрастание значений полуколичественного индекса CDX2_{сумм} – маркера кишечной дифференцировки – является ожидаемым.

Для уточнения возможности использования индекса CDX2_{сумм} в диагностике ХГ был проведен ROC-анализ, по результатам которого значение индекса CDX2_{сумм}, позволяющее с чувствительностью 73.6% и специфичностью 85.7% диагностировать ХГ любой градации (стадии I–IV по OLGA-system) составило 4 балла (значение площади под кривой (AUC) – 0.836 [ДИ 0.773; 0.887]). Однако поскольку наибольшей диагностической ценностью обладает выявление случаев ХГ стадий III–IV по OLGA-system (случаев высокого риска развития аденокарциномы желудка), ROC-анализ провели повторно и в качестве переменной отклика использовали стадии III–IV хронического гастрита. Значение площади под кривой (AUC) составило 0.893 [ДИ 0.842; 0.945]; порог отсечения, соответствующий значению

Таблица 1

Пороговые величины оцениваемых показателей по результатам ROC-анализа

| Целевой критерий | Порог | Чувствительность (Se) | ДИ | Специфичность (Sp) | ДИ |
|---|-------|-----------------------|------------|--------------------|------------|
| Se _{max} | 0 | 100% | 93.6–100.0 | 26.3% | 17.9–36.1 |
| Sp _{max} | 36 | 7.2% | 2.0–17.3 | 100% | 96.3–100.0 |
| Суммарная Se _{max} и Sp _{max} | 12 | 80.4% | 67.6–89.8 | 84.8% | 76.2–91.3 |

Рис. 2. Распределение суммарного индекса CDX2_{сумм} при стадиях ХГ I–IV по OLGA-system.Рис. 3. ROC-кривая; переменная отклика – принадлежность к стадиям III–IV по системе OLGA, предикторная переменная – полуколичественный ИГХ индекс белка CDX2_{сумм}.

полуколичественного ИГХ индекса CDX2_{сумм}, позволяющего с максимальной чувствительностью и специфичностью диагностировать стадии ХГ III и IV, составил 12 баллов (рис. 3, табл. 1).

Однако описанные диагностические возможности индекса CDX2_{сумм} реализуются лишь при соблюдении протокола взятия биопсийного материала. Вместе с тем, в рутинной практике протокол эндоскопического исследования СОЖ нарушается в 96–97% случаев, что делает необходимой разработку алгоритма исследования состояния СОЖ на основании меньшего числа исследуемых фрагментов.

При формировании диагностического алгоритма, призванного решить задачу сохранения приемлемого уровня диагностической валидности биопсийного исследования в условиях дефицита исследуемого материала, целесообразно учитывать морфологические изменения в минимум двух фрагментах СОЖ с разной топографической принадлежностью. Для определения сочетаний точек взятия биопсийного материала, морфологические изменения в которых вносят наибольший вклад в суммарную градацию атрофии, была проведена серия расчетов коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r -Spearman's), отражающих взаимосвязи между индексом CDX2 в некотором сочетании фрагментов СОЖ и стадией ХГ по OLGA-system.

Показатели, полученные при оценке корреляционных взаимосвязей между выраженностью атрофии в двух точках получения гастробиоптатов и стадией ХГ по классификации OLGA, отражены в табл. 2.

При оценке корреляции между выраженностью атрофических изменений в трех точках взятия биопсийного материала СОЖ и стадией ХГ по классификации OLGA наиболее высокий показатель коэффициента Спирмена был выявлен для точек 1+3+5 (табл. 3).

Таким образом, в соответствии с проведенными расчетами при отнесении диагностического случая ХГ к группе высокого риска развития аденокарциномы желудка наибольшее значение имеет детекция белка CDX2 в точках 3 и 5 (при получении материала из двух точек исследования) или в точках 1, 3 и 5 (при получении материала из трех точек).

Для определения значений индекса CDX2, являющихся порогом отсека, достаточным для диагностики III–IV стадий ХГ, был построен ряд моделей простой логистической регрессии, где в качестве независимой переменной выступал индекс белка CDX2, а в качестве зависимой переменной – стадии III–IV ХГ по классификации OLGA.

В рамках первой построенной модели (Модель 1) каждый случай был представлен двумя биоптатами СОЖ от одного и того же пациента, полученными из точек 3 (угол желудка) и 5 (тело желудка по большой кривизне). Бинарная переменная отклика принимала значение 1 для стадий III–IV ХГ по OLGA и 0 – для стадий I–II ХГ по OLGA, в качестве предикторной переменной использовался индекс белка CDX2. Основными параметрами

Таблица 2

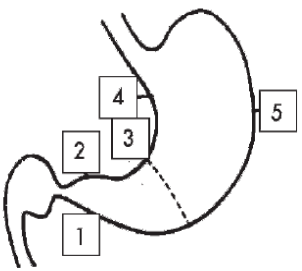
Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) для сочетания индекса CDX2 в двух точках взятия биопсийного материала по протоколу OLGA и стадий III–IV ХГ по рекомендациям OLGA

| | Точка 1 | Точка 2 | Точка 3 | Точка 4 |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| Точка 1 | | | | |
| Точка 2 | 0.266* | | | |
| Точка 3 | 0.451* | 0.285* | | |
| Точка 4 | 0.349* | 0.184 | 0.362* | |
| Точка 5 | 0.590* | 0.523* | 0.624* | 0.466* |

Примечание: * – корреляции значимы при $p < 0.01$

Таблица 3

Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) для сочетания индекса CDX2 в трех точках взятия биопсийного материала по протоколу OLGA и стадий III–IV ХГ по рекомендациям OLGA

| | | |
|---|-------------|---------|
|  | Точки 1+2+3 | 0.364* |
| | Точки 1+2+4 | 0.271** |
| | Точки 1+2+5 | 0.511* |
| | Точки 1+3+4 | 0.428* |
| | Точки 1+3+5 | 0.592* |
| | Точки 1+4+5 | 0.487* |
| | Точки 2+3+4 | 0.316** |
| | Точки 2+3+5 | 0.531* |
| | Точки 2+4+5 | 0.426* |
| | Точки 3+4+5 | 0.574* |

Примечание: * – корреляции значимы при $p < 0.01$; ** – корреляции значимы при $p < 0.05$.

Таблица 4

Модель простой логистической регрессии 1

| N=155 | Во | Индекс CDX2 |
|-------------------------|---------|----------------|
| Коэффициент (β) | -2.435 | 0.373 |
| SE | 0.358 | 0.058 |
| χ^2 | 46.189 | 41.081 |
| p | <0.0001 | <0.0001 |
| OR | 0.088 | 1.452 |
| ДИ | | [1.295; 1.627] |

Таблица 5

Пороги отсекация по результатам ROC-анализа в зависимости от целевого критерия

| Значения | Порог | Чувствительность (Se) | ДИ | Специфичность (Sp) | ДИ |
|---|-------|-----------------------|-----------|--------------------|------------|
| Se _{max} | 0 | 94.64% | 85.1–98.9 | 54.55% | 44.2–64.6 |
| Sp _{max} | 14 | 21.43% | 11.6–34.4 | 100% | 96.3–100.0 |
| Суммарная Se _{max} и Sp _{max} | 5 | 73.21% | 59.7–84.2 | 89.90% | 82.2–95.0 |

модели 1 являлись следующие значения: логарифмическое правдоподобие: 124.419; χ^2 (1)=78.369; $p < 0.0001$. В соответствии с моделью, при увеличении значения индекса CDX2 на 1 балл вероятность диагностики ХГ стадий III–IV повышается в 0.7 раз (ОШ=1.45, 95% ДИ= [1.295-1.627]; Критерий Вальда χ^2 =78.369, $p < 0.0001$) (табл. 4).

Для определения эффективности модели был проведен ROC-анализ, по результатам которого площадь под кривой AUC составила 0.884 [ДИ 0.823; 0.930], а белок CDX2 как маркер ХГ имел чувствительность 73.2%, специфичность 89.9%, диагностическую точность 88.1% при значении индекса, равном 5 (рис. 4, табл. 5).

В рамках второй модели (Модель 2) каждый случай был представлен тремя биопта-

тами СОЖ, полученными из точек 1 (анtrum по большой кривизне), 3 (угол желудка) и 5 (тело желудка по большой кривизне). Бинарная переменная отклика принимала значение 1 для стадий III–IV ХГ по OLGA и 0 – для стадий I–II ХГ по OLGA, предикторной переменной выступал индекс белка CDX2. Основными параметрами модели 2 являлись следующие значения: логарифмическое правдоподобие: 118.589; критерий χ^2 (1)=84.200; $p < 0.0001$. В соответствии с моделью, при увеличении значения индекса CDX2 на 1 балл вероятность диагностики ХГ стадий III–IV по системе OLGA повышается в 0.8 раза (ОШ=1.34, 95% ДИ=[1.219-1.471]; Критерий Вальда χ^2 84.200, $p < 0.0001$) (табл. 6).

По результатам ROC-анализа площадь под кривой AUC составила 0.895 [ДИ 0.836;

Таблица 6

Модель простой логистической регрессии 1

| N=155 | Во | Индекс CDX2 |
|---------------------|---------|----------------|
| Коэффициент β | -3.104 | 0.292 |
| SE | 0.457 | 0.048 |
| χ^2 | 46.214 | 37.024 |
| p | <0.0001 | <0.0001 |
| OR | 0.045 | 1.339 |
| ДИ | | [1.219; 1.471] |

Таблица 7

Пороги отсечения по результатам ROC-анализа в зависимости от целевого критерия

| Значения | Порог | Чувствительность (Se) | ДИ | Специфичность (Sp) | ДИ |
|---|-------|-----------------------|------------|--------------------|------------|
| Se _{max} | 0 | 100% | 93.6–100.0 | 30.3% | 21.5–40.4 |
| Sp _{max} | 16 | 50% | 36.3–63.7 | 100% | 96.3–100.0 |
| Суммарная Se _{max} и Sp _{max} | 7 | 80.36% | 67.6–89.8 | 82.83% | 73.9–89.7 |

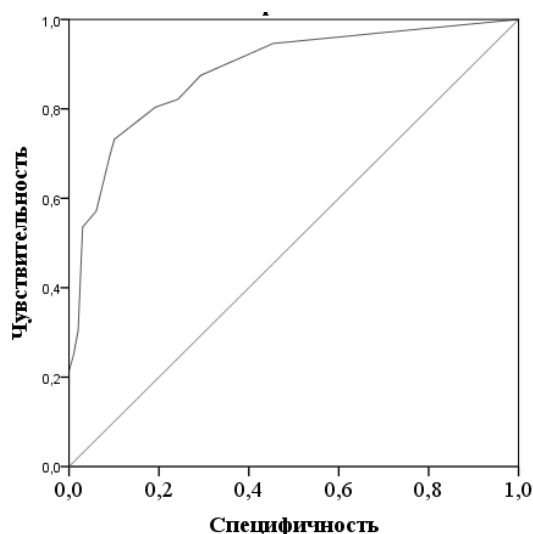


Рис. 4. ROC-кривая; переменная отклика – принадлежность к стадиям III–IV по системе OLGA, предикторная переменная – индекс полуколичественной ИГХ оценки белка CDX2 в точках 3 и 5 протокола забора биопсийного материала по системе OLGA.

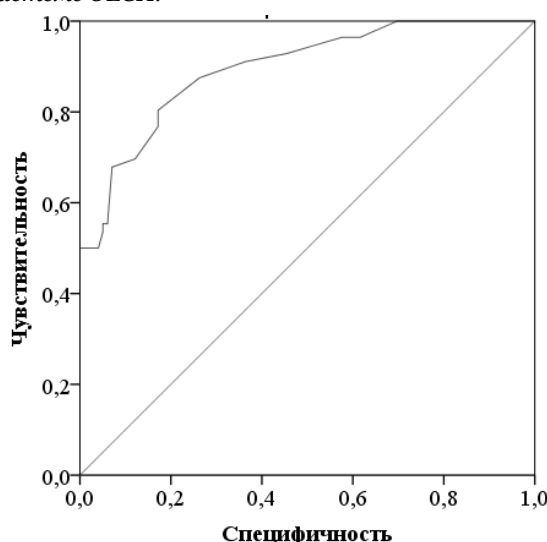


Рис. 5. ROC-кривая; переменная отклика – принадлежность к стадиям III–IV по системе OLGA, предикторная переменная – индекс полуколичественной ИГХ оценки белка CDX2 в точках 1, 3 и 5 протокола забора биопсийного материала по системе OLGA.

0.939]. Модель и белок CDX2 как маркер ХГ имел Se 80.4%, Sp 82.8%, Ac 83.9% при значении индекса, равном семи (рис. 5, табл. 7).

Таким образом, большую специфичность и диагностическую точность продемонстрировала схема взятия биопсийного материала из двух точек СОЖ (3 и 5) с последующим расчетом в них индекса CDX2. Однако большая чувствительность схемы, основанной на получении гастробиоптатов из трех точек (1, 3 и 5) и расчете в них индекса CDX2, делает ее использование более предпочтительным с позиций диагностики ХГ стадий III–IV по классификации OLGA.

Заключение

Полуколичественный индекс CDX2 может использоваться для оценки атрофических изменений СОЖ как в пределах одного биоптата, так и в рамках диагностического случая, и находится в прямой корреляционной связи с грацией атрофии ($r=0.665$, $p<0.001$) и стадией ХГ ($r=0.70$, $p<0.01$). Разработанная на основе индекса CDX2 суррогатная модель оценки стадии ХГ, подразумевающая получение биопсийного материала из трех точек СОЖ (№1, №3 и №5), обладает высокой чувствительностью (80.4%), специфичностью (82.8%) и диагностической точностью (83.9%). Модифицированный подход к диагностике стадии ХГ, основанный на разработанной модели, может использоваться в условиях нарушения протокола взятия гастробиоптатов OLGA, а также низкого качества диагностического материала (его фрагментации, отсутствия ориентировки и т.д.) и позволяет достоверно стратифицировать риск развития аденокарциномы желудка у конкретного пациента, повышая прогностическую ценность биопсийного исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Атрофический гастрит: проблемы обоснования морфологического диагноза (материалы к пересмотру международных классификаций – OLGA и ATROPHY CLUB). Актуальные вопросы патологической анатомии: материалы III съезда Российского общества патологоанатомов. 2009; 5–8 [Aruin LI, Kononov AV, Mozgovoi SI. Atroficheskii gastrit: problemy obosnovaniya morfologicheskogo diagnoza (materialy k peresmotru mezhdunarodnykh klassifikatsii – OLGA i ATROPHY CLUB). Aktual'nye voprosy patologicheskoi anatomii: materialy III s'ezda Rossiiskogo obshchestva patologoanatomov. 2009; 5–8] (in Russian).
2. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г., Маркелова М.В., Осинцева И.Л., и др. Российский пересмотр классификации хронического гастрита: воспроизводимость оценки патоморфологической картины. Архив патологии. 2011;4(73):52–6 [Kononov AV, Mozgovoy SI, Shimanskaya AG, Markelova MV, Osintseva IL, et al. The russian revision of chronic gastritis classification: reproducibility of the pathomorphologic picture. Archives of pathology. 2011;4(73):52–6] (in Russian).
3. Шиманская А.Г. Морфологические методы и экспертный подход при верификации атрофии слизистой оболочки желудка в биопсийной диагностике атрофического гастрита. Молодой ученый. 2012;4:496–505. [Shimanskaya AG. Morphological methods and expert approach for verification of gastric mucosa atrophy in biopsy diagnosis of atrophic gastritis. Young scientist. 2012;4:496–505] (in Russian).
4. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. J Dig Dis. 2012;13(1):2–9. doi:10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
5. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol. 1996 Oct;20(10):1161–81. doi: 10.1097/00000478-199610000-00001
6. Kononov AV. Patent RU № 188389; 2019 (in Russian).
7. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. J Epidemiol Glob Health. 2019;9(4):217–22. doi:10.2991/jege.k.191008.001
8. Mozgovoy SI. Patent RU № 2711621; 2020 (in Russian).
9. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial. Digestive and Liver Disease. 2008 Aug;40(8):650–8. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.030
10. Zhou Y, Li HY, Zhang JJ, Chen XY, Ge ZZ, Li XB. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer. World J Gastroenterol. 2016;22(13):3670–8. doi:10.3748/wjg.v22.i13.3670

Поступила в редакцию 14.06.2021

Received 14.06.2021

Принята в печать 28.08.2021

Accepted 28.08.2021

Для цитирования: Парыгина М.Н., Мозговой С.И., Шиманская А.Г., Кононов А.В. Белок CDX2 как суррогатный маркер атрофии слизистой оболочки желудка. Журнал анатомии и гистопатологии. 2021; 10(3): 60–67. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-3-60-67

For citation: Parygina M.N., Mozgovoi S.I., Shimanskaya A.G., Kononov A.V. CDX2 Protein as a Surrogate Marker of Gastric Mucosal Atrophy. Journal of Anatomy and Histopathology. 2021; 10(3): 60–67. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-3-60-67