

МОДЕЛЬ ПРЕДИКЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ

Рубцов В.А.¹, Поморгайло Е.Г.¹, Мозговой С.И.¹, Федотова Ю.А.¹, Шиманская А.Г.¹,
Иванов М.К.², Титов С.Е.², Кононов А.В.¹

¹—федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

²—АО «Вектор-Бест», 630117, г. Новосибирск, Россия

Автор, ответственный за переписку:

Рубцов Вячеслав Александрович, ассистент кафедры патологическая анатомия
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
rubtsov.omgmu@mail.ru, 8 (3812)23-48-30

Резюме

Цель. Оценить возможность использования экспрессии miR-21 в качестве маркера в системе предикции риска развития аденокарциномы желудка. **Материал и методы.** Основная группа: 60 желудков, резецированных по поводу аденокарциномы – 1 фрагмент аденокарциномы и по 4 фрагмента слизистой оболочки желудка дистантной зоны (2 – антрального отдела и 2 – тела желудка на расстоянии более 10 мм от границы инвазивного роста). Группа сравнения: 62 случая биопсийного исследования слизистой оболочки желудка, с забором материала из 5 точек. Забор образцов в обоих случаях проводился с учетом рекомендаций системы OLGA. Оценка стадии хронического гастрита, выраженности воспаления для определения индекса преобладания гастрита тела проводилась на основании визуально-аналоговых шкал Российского пересмотра Международной классификации хронического гастрита OLGA. Экспрессия miR-21 оценивалась полуколичественной полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени, с нормализацией на малую ядерную РНК U6 методом $2^{-\Delta Cq}$. Для оценки предиктивного потенциала переменных и построения номограммы оценки риска развития рака желудка использовался регрессионный анализ с построением модели множественной логистической регрессии. Аналитическая статистика выполнялась в пакете программ STATISTIKA 10.0. **Результаты.** По

результатам проведения множественной логистической регрессии статистически значимую положительную ассоциацию с наличием аденокарциномы желудка продемонстрировали все оцениваемые предикторные переменные – для стадии хронического гастрита по системе OLGA значение Отношение шансов (ОШ)=8,07 (доверительные интервалы (ДИ) от 1,52 до 42,85, $p=0,013$), индекса преобладания гастрита тела желудка ОШ=11,77 (ДИ=от 2,59 до 53,6, $p=0,001$). Низкий уровень $-2 \text{ Log likelihood}=58,3$ и высокий – критерия согласия $\chi^2(3)=110,84$ ($p=0,00001$) позволяет утверждать достаточный уровень качества модели, модель соответствует исходным данным, диагностической точность равна 92%. Площадь под кривой AUC по результатам ROC-анализа равна 0,97. С использованием показателей модели и вычисления уровня риска при различных значениях переменных была построена номограмма, позволяющая провести стратифицированную оценку риска ассоциации хронического гастрита с аденокарциномой желудка. **Заключение.** Предиктивная статистическая модель и номограмма, основанные на множественной логистической регрессии, включающие стадию хронического гастрита, индекс преобладания гастрита тела желудка и уровень тканевой экспрессии miR-21, позволяют с высокой валидностью проводить стратифицированную оценку риска развития аденокарциномы желудка.

Ключевые слова: хронический гастрит, аденокарцинома желудка, miR-21, предикция аденокарциномы желудка

Список сокращений

ДИ – доверительные интервалы

ОТ-ПЦР – полуколичественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

ОШ – отношение шансов

H. pylori – *Helicobacter pylori*

OLGA – Operative Link on Gastritis Assessment

Введение

Рак желудка занимает пятое место по заболеваемости и четвертое по уровню смертности среди злокачественных опухолей в мире [15]. При спорадическом раке инициация канцерогенеза, ассоциирована с хроническим воспалением слизистой оболочки желудка, самой частой причиной которого является *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). Длительное течение воспаления приводит к прогрессирующей атрофии желез и кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка, у 1-2% пациентов в финале развивается интраэпителиальная неоплазия/дисплазия и аденокарцинома. Данная последовательность морфологических этапов изменений в слизистой оболочке желудка получила название каскада P. Correa [13].

Подходом, направленным на увеличение эффективности персонифицированной предикции аденокарциномы желудка, является определение молекулярных маркеров, играющих важную роль в канцерогенезе. В качестве которых можно рассматривать микроРНК – класс некодирующих РНК, эпигенетически подавляющих экспрессию генов за счет связывания и/или разрушения соответствующих мРНК. Аберрантная экспрессия микроРНК является причиной нарушений в эпигенетической регуляции воспаления, пролиферации, дифференцировки, апоптоза и других биологических процессов клетки [1, 6, 7, 19]. При этом в отношении предикции (предсказания) риска развития аденокарциномы желудка наиболее перспективным маркером представляется miR-21 [11; 14, 17, 20].

Широко известной молекулярной системой предикции рака желудка является система, основанная на расчете отношения пепсиногена I и пепсиногена II в сочетании с определением антител к *H. pylori* [18]. Несмотря на высокую чувствительность, данный метод отличается низкой предиктивной точностью и специфичностью, не превышающей 22% [8]. Для оценки риска (но не риска развития) аденокарциномы желудка на основании базы данных «Атласа ракового генома»

(The Cancer Genome Atlas) также была предложена система расчета уровня риска по формуле, учитывающей профиль экспрессии трех молекулярно-генетических маркеров: CLDN11, APOD и CHRDL1, имеющих ключевое значение в регуляции процессов, участвующих в канцерогенезе. Значение риска = $\beta_{\text{ген1}} \times \text{expr}_{\text{ген1}} + \beta_{\text{ген2}} \times \text{expr}_{\text{ген2}} + \beta_{\text{ген3}} \times \text{expr}_{\text{ген3}}$, где β представляет коэффициент риска, а expr – уровень экспрессии соответствующего гена (мРНК) пациенты разделялись на группу низкого и высокого риска по медианному значению полученного показателя [9]. При этом система оценки риска направлена на прогноз общей выживаемости при уже состоявшейся аденокарциноме. Оценка экспрессии на основании уровней мРНК целевых генов предъявляет высокие требования к условиям забора и хранения исследуемых образцов. В систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном H.G. van den Boorn и соавт. [16] отмечено, что большинство существующих прогностических моделей, основанных на молекулярных маркерах, фокусируются только на оценке выживаемости после радикальной резекции, что имеет значение для ограниченного числа пациентов, и при этом отмечается низкий уровень валидации моделей.

Цель. Оценить возможность использования экспрессии miR-21 в качестве маркера в системе предикции риска развития аденокарциномы желудка.

Материал и методы

Дизайн исследования

Объектами исследования являлись фрагменты слизистой оболочки желудка. Основная группа – фрагменты слизистой оболочки 60 желудков, резецированных в объеме 2/3 по Бильрот-II по поводу аденокарциномы. Эпидемиологическая оценка группы: 39 мужчин, 21 женщина, средний возраст – 64 ± 9 года. Для проведения исследования проводился забор по 1 фрагменту ткани аденокарциномы и по 4 фрагмента слизистой оболочки желудка дистантной зоны (не менее 10 мм

от гистологически подтвержденной границы инвазивного роста): 2 – антрального отдела и 2 – тела желудка [2]. Исключались из исследования дискогезивный и перстневидноклеточный варианты карциномы, карцинома с лимфоидной стромой.

Группа сравнения – 62 случая биопсийного исследования слизистой оболочки желудка пациентов с диспептическими жалобами, которым было показано проведение фиброгастродуоденоскопии с биопсией с забором материала из 5 точек. Эпидемиологическая оценка группы: 35 мужчин, 27 женщин, средний возраст составил 51 ± 14 год. При этом фрагменты дистантной зоны основной группы и образцы группы сравнения для исследования выбирались в соответствии с критериями исключения и локализацией зон забора материала, рекомендованных системой классификации хронического гастрита OLGA [12]. Во всех случаях было получено информированное согласие пациентов, исследование было одобрено локальным этическим комитетом ОмГМУ.

Гистологические методы исследования

Гистологическая проводка образцов, заливка и формирование парафиновых блоков, приготовление срезов и окраска гематоксилином-эозином проводилась по общепринятой методике. Правильная ориентировка образцов обеспечивалась при помощи ориентационных кассет Paraforn (Sakura, Япония). Оценка стадии (суммарная выраженность атрофии) хронического гастрита, выраженности воспаления для определения индекса преобладания гастрита тела в случаях группы сравнения и дистантной зоны основной группы проводилась на основании визуально-аналоговых шкал Российского пересмотра Международной классификации хронического гастрита OLGA [3].

Стадия хронического гастрита III-IV, преобладала в основной группе и была представлена в 33 случаях (55%), низкое

значение стадии 0-II выявлено в 27 случаях (45%). В группе сравнения III-IV стадия была обнаружена в 8 случаях, а 54 случая (87%) имели стадию 0-II. При этом более высокое значение стадии хронического гастрита в случаях основной группы продемонстрировало статистически достоверную разницу при сопоставлении со случаями группы сравнения (точный критерий Фишера, $p=0,00004$). Значение индекса преобладания гастрита тела определялось на основании оценки выраженности воспаления, вычисленной по визуально-аналоговой шкале, в случае, если в теле желудка она превосходила единицу и при этом была выше или равна эквивалентной оценке антрального отдела, заявлялось наличие индекса преобладания гастрита тела (значение – 1), в противном случае – его отсутствие (значение – 0) [4]. В основной группе положительному индексу преобладания гастрита тела желудка соответствовали 35 случаев, отрицательному – 25 случаев. В группе сравнения индекс преобладания гастрита тела выявлен в 10 случаях, а отсутствовал – в 52 случаях. При сравнении индекс преобладания гастрита тела статистически достоверно чаще был выявлен в основной группе (точный критерий Фишера, $p=0,0001$).

Метод оценки экспрессии miR-21

Экспрессия miR-21 в образцах оценивалась при помощи полуколичественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени. В основной группе оценка относительного уровня экспрессии miR-21 в каждом случае проводилась в 1 образце ткани аденокарциномы и 1 фрагменте слизистой оболочки антрального отдела желудка дистантной зоны. В группе сравнения в качестве исследуемого образца также использовался фрагмент слизистой оболочки антрального отдела. Малая ядерная РНК U6 выступала в роли внутреннего контроля, нормализация количественных значений выполнялась с использованием метода

$2^{\Delta Cq}$ с по формуле: $\Delta Ct = 2^{(Ct_{U6} - Ct_{miR21})}$, где Ct_{U6} – значение порогового цикла малой РНК U6, Ct_{miR21} – значение порогового цикла miR-21.

Методы статистической обработки данных

Для формирования описательной статистики использовался пакет анализа данных MS Office Excel. Описательная статистика количественных данных в случае распределения, соответствующего нормальному, была представлена в виде среднеарифметического \pm стандартное отклонение; в случае отличия распределения количественных переменных от нормального – в виде медианы, 25 и 75 персентиля, максимального и минимального значения. Описательная статистика порядковых переменных (менее 10 возможных вариант) и номинальных данных демонстрировалась в виде процентной доли.

Программный пакет Statistika 10.0 применялся для формирования аналитической статистики. Достоверность различий между частотами встречаемости порядковых данных (менее 10 возможных вариант) при малом количестве случаев в одной и более вариант определяли при помощи точного критерия Фишера. В качестве критерия сравнения непрерывных переменных при отличии распределения от нормального был использован критерий Краскела–Уоллиса с апостериорным попарным сравнением с использованием U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Нулевой считалась гипотеза о совпадении медианных значений двух независимых групп. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез при сравнении двух групп принимали $p \leq 0,05$, трех - $p = 0,017$.

Множественный регрессионный анализ применялся в качестве метода оценки предиктивного потенциала исследуемых показателей, для оценки достоверности модели и влияния предикторных переменных на переменную отклика модели использовались критерий согласия χ^2 , p-

значение критерия Вальда χ^2 , показатель аналога R^2 для логистической регрессии критерий Хосмера-Лемешова (рассчитываемый как частное от деления χ^2 итоговой модели на $-2 \log$ Likelihood базовой модели), анализ остатков модели, чувствительность и специфичность модели, диагностическая точность модели, ROC-анализ, отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) [27].

Результаты исследования Экспрессия miR-21 при хроническом гастрите и аденокарциноме

В группе сравнения отмечалось отсутствие повышения экспрессии miR-21: медиана составила 42, интерквартильная широта – от 33 до 83. В основной группе, в образцах дистантной зоны вне опухолевого роста miR-21 демонстрировала aberrантное повышение уровня экспрессии: медиана – 158, интерквартильная широта – от 105 до 269. Образцы ткани аденокарциномы желудка основной группы характеризовались максимальным уровнем экспрессии miR-21: медиана – 270, интерквартильная широта – от 130 до 385.

Сравнение исследуемых групп по уровню экспрессии miR-21 с использованием критерия Краскела-Уоллиса демонстрирует наличие статистически достоверных отличий ($p = 0,0007$). При апостериорном попарном сравнении с использованием U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений (критический уровень значимости $p = 0,017$) в образцах слизистой оболочки дистантной зоны основной группы относительный уровень экспрессии miR-21 был статистически достоверно ($p = 0,0006$) выше аналогичного показателя группы сравнения. Образцы аденокарциномы основной группы, имеющие наибольший уровень экспрессии miR-21, также статистически значимо отличалась по этому показателю от группы сравнения ($p = 0,0014$), но при сопоставлении с группой слизистой оболочки дистантной зоны операционного материала разница в уровнях экспрессии miR-21 оказалась статистически незначимой, $p = 0,2$ (рисунок 1).

Разработка статистической модели предикции аденокарциномы желудка при хроническом гастрите

Для построения статистической модели предикции риска развития аденокарциномы желудка и оценки значимости предикторных переменных был использован метод множественной логистической регрессии. В качестве независимых предикторов выступали широко принятые морфологические системы предикции стадии хронического гастрита по системе OLGA и индекс преобладания гастрита тела желудка, а также уровень относительной экспрессии miR-21, которые показали статистически достоверные отличия между группой образцов слизистой оболочки желудка дистантная зона основной группы, ассоциированных с реализовавшимся риском возникновения аденокарциномы желудка, и группы сравнения, где такой ассоциации не было. Была проведена проверка на мультиколлинеарность предикторных переменных, по результатам которой, согласно корреляционной матрице, сильных корреляционных связей между исследуемыми показателями обнаружено не было (таблица 1).

Так как группа высокого риска, согласно системе оценки хронического гастрита OLGA, выделяется на основании обнаружения выраженной атрофии слизистой оболочки желудка, соответствующей стадии III-IV, а к группе низкого риска при этом относятся лица со стадией 0-II, то перед проведением регрессионного анализа переменная была трансформирована в бинарную: стадия 0-II соответствовала категории «0», а стадия III-IV – категории «1». Уровень экспрессии miR-21 был преобразован в порядковую переменную, с учетом ограниченного количества случаев в исследуемых группах, с интервалом между категориями в 50 единиц уровня экспрессии miR-21: таким образом «0» соответствовал уровню экспрессии от 0 до 50,0; «1» – от 50,1 до 100,0; «2» – от 100,1 до 150,0; и так далее. По результатам проведения множествен-

ной логистической регрессии статистически значимую положительную ассоциацию с наличием аденокарциномы желудка продемонстрировали все оцениваемые предикторные переменные – для стадии хронического гастрита по системе OLGA значение ОШ=8,07 (ДИ от 1,52 до 42,85, $p=0,013$), индекса преобладания гастрита тела желудка ОШ=11,77 (ДИ=от 2,59- до 53,6, $p=0,001$) и наибольшую предиктивную значимость, в соответствии с полученными значениями отношения шансов, продемонстрировала экспрессия miR-21: ОШ=13,56 (ДИ=4,6-40,04, $p=0,000002$) (таблица 2).

Для предварительной оценки качества модели был проведен анализ остатков, по результатам которого модель показала достаточный уровень достоверности: гистограмма остатков соответствовала нормальному распределению, при построении графика нормально-вероятностных остатков систематических отклонений фактических данных от теоретической нормальной прямой не наблюдалось, зависимости остатков от предсказанных значений модели регрессии значений отклика не обнаружено.

Для определения того, какой объем вариабельности зависимого признака «ассоциация с аденокарциномой желудка» обусловлен предикторами, был использован показатель аналога R^2 критерий Хосмера-Лемешова, рассчитанный как частное от деления хи-квадрат (итоговая модель) на $-2\log$ Likelihood (базовая модель):

$$R^2 \text{ Hosmer\&Lemeshow} = \frac{110,8}{169,09} = 0,66$$

При этом значение аналога коэффициента детерминации R^2 – критерий Хосмера-Лемешова модели, равное 0,66, свидетельствует о способности комбинации предикторных переменных моделей предсказать 66% вариабельности переменной отклика, что значительно превышает аналогичные индивидуальные показатели предикторных переменных. Низкий уровень $-2 \text{ Log likelihood}=58,3$ и высокий – критерия согласия χ^2

(3)=110,84 (p=0,00001) также подтверждает достаточный уровень качества модели.

При проверке соответствия модели исходным данным предсказанная принадлежность образца слизистой оболочки желудка группе операционного материала, ассоциированного с состоявшейся аденокарциномой желудка, совпадала с фактическими данными в 93% случаев, в группе биопсийного материала, не связанного с наличием аденокарциномы, принадлежность образца группе совпадала с фактическими данными в 90% случаев. Построенная модель значимо лучше (ОШ 216,3) соответствует фактическим данным, чем случайное распределение образцов в группу операционного материала, ассоциированную с наличием аденокарциномы желудка, либо в группу сравнения, диагностическая точность достигла 92% (таблица 4).

С использованием значений константы Во и коэффициентов регрессии предикторных переменных было сформулировано уравнение множественной логистической регрессии:

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(-4,5+2,1 \times x_1 + 2,5 \times x_2 + 2,6 \times x_3)}}$$

Где:

P(Y) – вероятность принадлежности к группе, ассоциированной с аденокарциномой желудка; e – основание натурального логарифма;

x_1 – значение категории стадии хронического гастрита;

x_2 – значение индекса преобладания гастрита тела;

x_3 – значение категории уровня относительной экспрессии miR-21.

По результатам проведенного ROC-анализа, оптимальный порог отсечения составил 0,51 (вероятность положительного исхода модели, соответствующая максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели), этой величине соответствовала чувствительность 93%, специфичность – 90%. площадь под кривой AUC - 0,97. (рисунок 2).

Для визуализации модели была построена номограмма, позволяющая провести стратифицированную оценку риска ассоциации хронического гастрита с аденокарциномой желудка с использованием показателей переменных и вычисления уровня риска при различных значениях предиктивных переменных (рисунок 3). При соединении прямой линией значения стадии хронического гастрита на правой оси с уровнем экспрессии miR-21 на левой оси номограммы точка, где проводимая линия пересекает среднюю ось – «1» в случае наличия индекса преобладания гастрита тела и «0» – при его отсутствии, указывает на риск развития рака желудка.

Обсуждение

Отсутствие достоверных различий при оценке экспрессии miR-21 между тканями аденокарциномы и образцами слизистой оболочки дистантной зоны желудка согласуется с теорией опухолевого поля, предполагающей накопление аберраций в механизмах эпигенетической регуляции, в том числе экспрессии микроРНК, параллельно во многих участках слизистой оболочки желудка [5, 10]. Это свидетельствует о наличии предиктивного потенциала экспрессии miR-21. С данной точки зрения, предиктивную значимость miR-21 в отношении риска развития аденокарциномы желудка также подтверждает значимо больший уровень miR-21 в образцах дистантной зоны основной группы при сопоставлении с группой сравнения. Таким образом, можно высказать предположение, что аберрантная экспрессия miR-21 позволяет указать на высокий риск рака желудка до возникновения морфологически выявляемых выраженных предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

Одновременное применение в построенной модели морфологических показателей (стадия хронического гастрита, индекс преобладания гастрита тела) и тканевой экспрессии miR-21 позволяет дать стратифицированную оценку риска развития аденокарциномы желудка при хроническом гастрите. Точность модели

значительно превышает точность таких предиктивных показателей: стадия хронического гастрита, индекс преобладания гастрита тела желудка и выделить как наиболее значимую уровень аберрантной экспрессии miR-21. (таблица 5). При этом наибольшей предсказательной способностью и значимостью в составе построенной модели обладает предиктор уровень аберрантной экспрессии miR-21. Таким образом, модель множественной логистической регрессии с предикторными переменными уровень аберрантной экспрессии miR-21, стадия хронического гастрита, индекс преобладания гастрита тела показала достаточно высокий уровень чувствительности и специфичности, превышающий 90%, в отношении разделения образцов слизистой оболочки желудка, ассоциированных с аденокарциномой (дистантная зона основной группы), и сопоставимых с ними по морфологическим признакам образцов слизистой оболочки желудка без такой ассоциации (группа сравнения).

Заключение

Аберрантная экспрессия miR-21 позволяет констатировать высокий риск развития аденокарциномы желудка, до проявления гистологических признаков интраэпителиальной неоплазии. При этом в образцах слизистой оболочки желудка, ассоциированных с аденокарциномой (дистантная зона), аберрантная экспрессия miR-21 не имеет статистически значимых ($p=0,2$) отличий от экспрессии

miR-21 в тканях опухоли и начинает регистрироваться на этапе хронического гастрита без атрофических и метапластических изменений (стадия 0-I), что позволяет рассматривать ее в качестве фактора ранней предикции аденокарциномы желудка.

По результатам оценки предикторных переменных построенной модели аберрантный уровень экспрессии miR-21 продемонстрировал способность указывать на повышение риска ассоциации с раком желудка в 13 раз при повышении экспрессии miR-21 на каждые на 50 единиц. Таким образом, с учетом разницы между значениями медианы группы сравнения и фрагментов дистантной зоны основной группы экспрессия miR-21 может свидетельствовать о более чем в 40 раз увеличенном риске развития рака желудка, тогда как при аналогично проведенном сопоставлении групп наличие индекса преобладания гастрита тела желудка и III-IV стадии хронического гастрита может указывать лишь на увеличение риска в менее чем 14 и 8 раз соответственно.

Разработанная статистическая модель и номограмма, учитывающие уровень экспрессии miR-21 в слизистой оболочке желудка и морфологические системы предикции (стадия хронического гастрита по OLGA-system, индекс преобладания гастрита тела) позволяют с высокой валидностью (диагностическая точность 92%, критерий согласия $\chi^2=110,84$; $p=0,00001$) проводить стратифицированную оценку риска развития аденокарциномы желудка.

Таблица 1 – Корреляционная матрица предикторных переменных: стадия хронического гастрита, индекс преобладания гастрита тела желудка, уровень относительной экспрессии miR-21

	Стадия хронического гастрита	Индекс преобладания гастрита тела	Уровень относительной экспрессии miR-21

Стадия хронического гастрита	1,00	-0,09	0,31
Индекс преобладания гастрита тела	-0,09	1,00	0,38
Уровень относительной экспрессии miR-21	0,31	0,38	1,00

Таблица 2 – Модель множественной логистической регрессии, переменная отклика – ассоциация с аденокарциномой желудка, предикторные переменные: стадия хронического гастрита, индекс преобладания гастрита тела желудка, уровень экспрессии miR-21

Параметры модели: -2 Log likelihood=58,3; критерий согласия χ^2 (3)=110,84; $p=0,00001$; R^2 Хосмера-Лемешова=0,66				
	Константа (Bo)	Стадия хронического гастрита	Индекс преобладания гастрита тела	Уровень экспрессии miR-21
Коэффициент (β)	-4,46	2,09	2,47	2,6
Стандартная ошибка	0,83	0,84	0,77	0,55
p-значение	0,00001	0,015	0,0016	0,000005
Критерий Вальда χ^2	28,97	6,13	10,38	22,72
p-значение	0,00001	0,013	0,001	0,000002
Отношение шансов	0,012	8,07	11,77	13,56
-95%ДИ	0,002	1,52	2,59	4,6
+95%ДИ	0,06	42,85	53,6	40,04
R^2 Хосмера-Лемешова	-	0,20	0,14	0,49

Таблица 3 – Результаты сопоставление предсказанных значений с исходными данными

Диагностическая точность – 91,8%

Фактическая группа	Прогнозируемая группа		Процент совпадения
	Сравнения	Основная, дистантная зона	
Сравнения	56	6	90,3%
Основная, дистантная зона	4	56	93,3%

Таблица 4 – Сравнительная характеристика показателей модели множественной логистической регрессии и предикторных переменных

Предикторные переменные модели	Критерий качества модели						
	R ² Хосмера-Лемешова	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %	ОШ	-95% ДИ	+95% ДИ
Уровень экспрессии miR-21, индекс преобладания гастрита тела желудка, стадия хронического гастрита	0,66	0,97	93	90	-	-	-
Уровень экспрессии miR-21	0,49	0,90	77	100	13,6	4,6	40,1
Стадия хронического гастрита	0,20	-	65	85	8,1	1,5	42,8
Индекс преобладания гастрита тела желудка	0,14	-	58	84	11,8	2,6	53,6

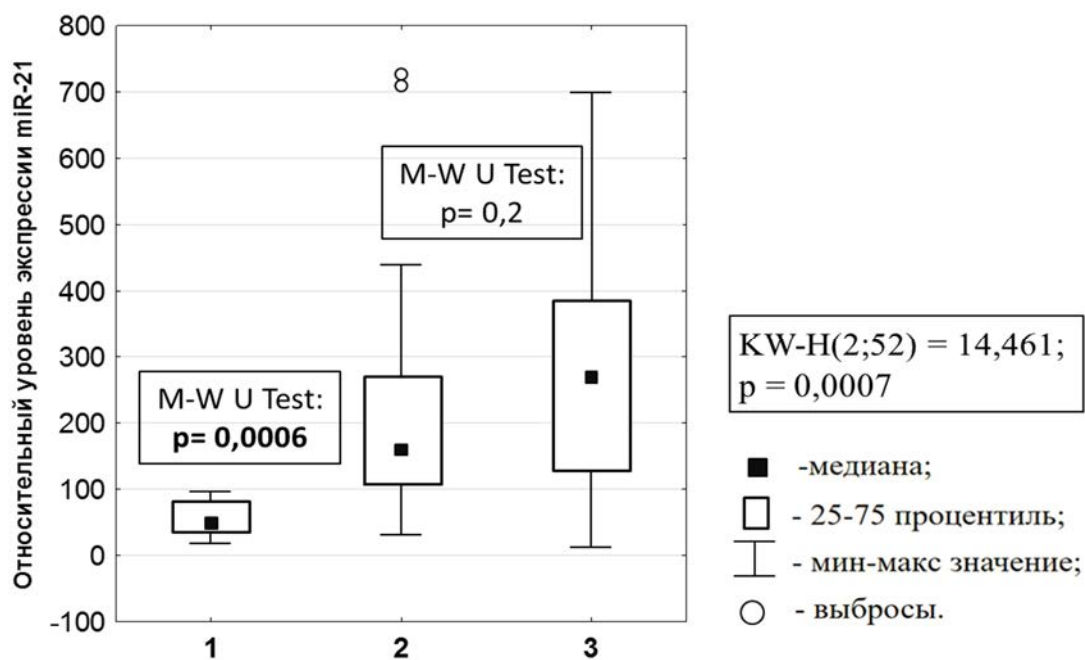


Рисунок 1 – Распределение экспрессии miR-21 в тканях исследуемых групп:

1 – группа сравнения,

2 – дистантная зона основной группы, 3 – ткань аденокарциномы основной группы

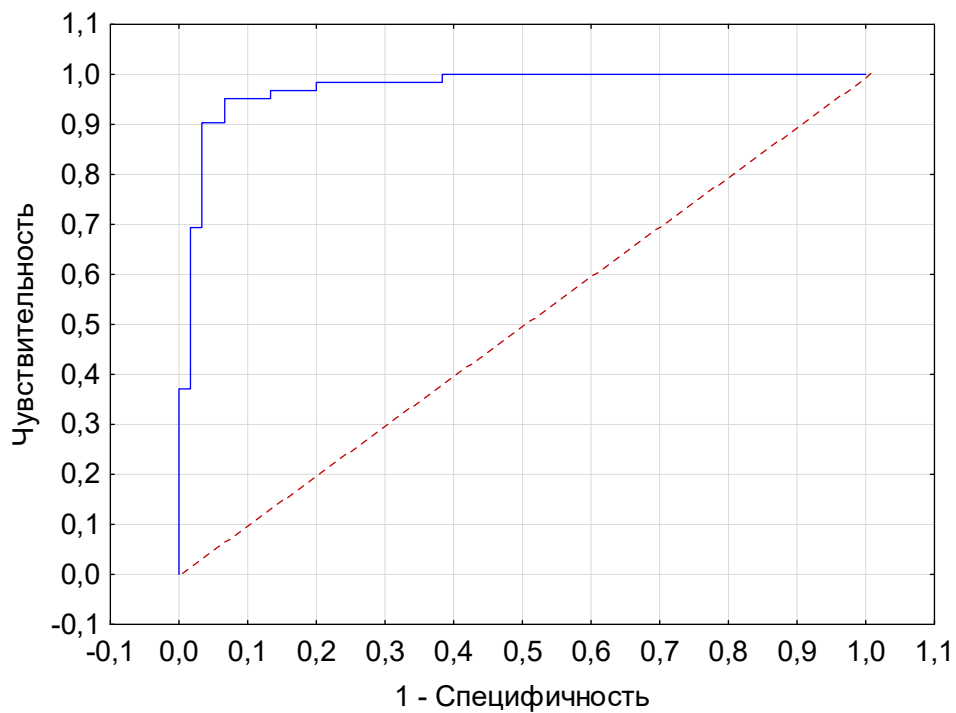


Рисунок 2 – ROC-кривая модели множественной логистической регрессии

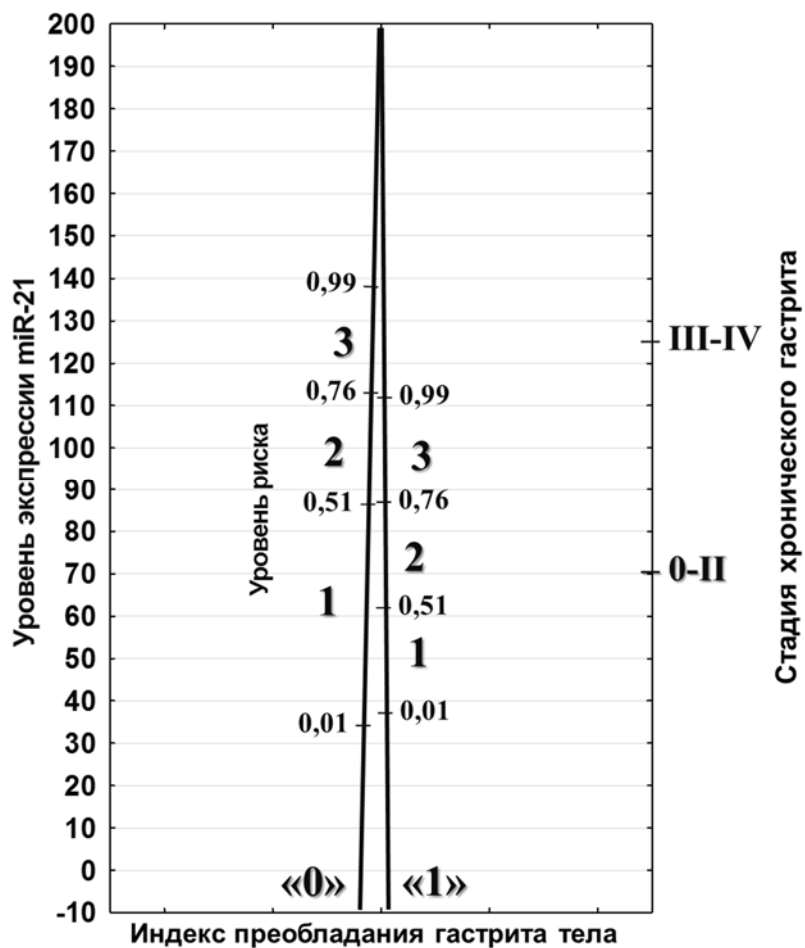


Рисунок 3 – Номограмма предикции аденокарциномы желудка при хроническом гастрите. Ось уровня риска «1» используется при наличии индекса преобладания гастрита тела, «0» – при его отсутствии; зоны уровня риска на оси, разделенные пограничными значениями уровня риска (в долях от единицы): 1 – низкий риск, 2 – высокий риск, 3 – очень высокий риск

ЛИТЕРАТУРА

1. Kipkeeva F.M., Muzaffarova T.A., Nikulin M.P. et al. A Group of miRNA as Candidates for Prognostic Biomarkers of Gastric Cancer Metastasis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2020;169(1):77–80. doi: 10.1007/s10517-020-04828-3. Russian (Кипкеева Ф.М., Музаффарова Т.А., Никулин М.П. и соавт. Группа микроРНК в качестве кандидатов в прогностические биомаркеры метастазирования рака желудка. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2020;1(169):84-7).
2. Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Pomorgailo E.G. et al. Molecular and cellular basis in prediction of gastric cancer: a multidisciplinary research experience. *URMJ* 2011;4(73):52–6. Russian (Кононов А.В., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г. и соавт. Молекулярно-клеточные основы предикции рака желудка. Опыт мультидисциплинарного исследования. *Уральский мед. журнал.* 2017;4(148):9-18).
3. Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Shimanskaya A.G. Intravital pathological diagnostics of diseases of the digestive system (class XI ICD-10). М.: Practical medicine; 2019. Russian (Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. Прижизненная патолого-анатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (класс XI МКБ-10). М.: Практическая медицина; 2019).
4. Cheng H.C., Tsai Y.C., Yang H.B. et al. The corpus-predominant gastritis index can be an early and reversible marker to identify the gastric cancer risk of *Helicobacter pylori*-infected nonulcer dyspepsia. *Helicobacter* 2017; 22(4):12385.
5. de Assumpcao P.P., Dos Santos S.E., Dos Santos A.K., et al. The adjacent to tumor sample trap. *Gastric Cancer* 2016;19(3):1024-5. doi: 10.1007/s10120-015-0539-3.
6. Farazi M.T.A., Hoell J.I., Morozov P. et al. MicroRNAs in human cancer. *Adv Exp Med Biol* 2013;774:1–20.
7. Ganji M., Omrani M.D., Alipoor B. et al. Gastric Cancer MicroRNAs Meta-signature. *Int J Mol Cell Med* 2019;8(2):94–102.
8. Hamashima C., Sasazuki S., Inoue M. et al. Receiver operating characteristic analysis of prediction for gastric cancer development using serum pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody tests. *BMC Cancer* 2017;17(1):183. doi: 10.1186/s12885-017-3173-0.
9. Hu C., Zhou Y., Liu C. et al. A novel scoring system for gastric cancer risk assessment based on the expression of three CLIP4 DNA methylation-associated genes. *Int J Oncol.* 2018;53(2):633-43. doi: 10.3892/ijo.2018.4433.
10. Pereira A.L., Magalhaes L., Moreira F.C. et al. Epigenetic Field Cancerization in Gastric Cancer: microRNAs as Promising Biomarkers. *Cancer* 2019; 10(6):1560-9.
11. Ren J., Kuang T.H., Chen J. et al. The diagnostic and prognostic values of microRNA-21 in patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(1):120–130.
12. Rugge M., Correa P., Mario F. Di et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008;40(8):650-8.
13. Rugge M., Genta R.M., Graham D.Y. et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut* 2016;65(5):721-5.
14. Stojanovic J., Tognetto A., Tiziano D.F. et al. MicroRNAs expression profiles as diagnostic biomarkers of gastric cancer: a systematic literature review. *Biomarkers* 2019;24(2)110-9.
15. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;68(2):1–41.
16. van den Boorn H.G., Engelhardt E.G., van Kleef J. et al. Prediction models for patients with esophageal or gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(2):e0192310. doi: 10.1371/journal.pone.0192310.
17. Xiao T., Jie Z. MiR-21 Promotes the Invasion and Metastasis of Gastric Cancer Cells by Activating Epithelial-Mesenchymal Transition. *Eur Surg Res* 2019;60(6):208–218.
18. Zhang X., Xue L., Xing L., et al. Low serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio and *Helicobacter pylori* infection are associated with increased risk of gastric cancer: 14-year follow up result in a rural Chinese community. *Int J Cancer* 2012;130(7):1614-9. doi:10.1002/ijc.26172.
19. Zheng Q., Chen C., Guan H. et al. Prognostic role of microRNAs in human gastrointestinal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;28(8):46611-23
20. Zhou H., Liu H., Jiang M. et al. MicroRNA-21 Suppresses Gastric Cancer Cell Proliferation and Migration via PTEN/Akt Signaling Axis. *Oncol Rep* 2019;28(3):306-317