

Гончикова Октябрина Васильевна

врач-ординатор

Ануфрак Ирина Александровна

врач-ординатор

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России

г. Томск, Томская область

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

***Аннотация:** авторы статьи отмечают, что в основу метода прогнозирования риска развития рака эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия на фоне метаболического синдрома, положена математическая модель, построенная методом дискриминантного анализа. На основании расчетов значений линейных дискриминантных функций (Y_1 и Y_2) с использованием значений наиболее информативных признаков исследуемого объекта (анамнестических, клинико-инструментальных, морфологических, гормональных, биохимических показателей) интерпретируется результат прогноза (благоприятный/неблагоприятный). Полученные прогностические сведения о высоком риске развития рака эндометрия позволяют индивидуализировать тактику дальнейшего лечения и динамического наблюдения за данной категорией больных, что способствует снижению риска малигнизации эндометрия.*

***Ключевые слова:** рак, эндометрий, прогнозирование, математическая модель.*

***Введение.** Рак эндометрия характеризуется гетерогенной природой, что проявляется на уровне как факторов риска, так и патогенеза. Вопрос о частоте метаболического синдрома у больных РЭ смыкается с целым рядом практических проблем: особенностями клинического течения РЭ (рецидивирование, выживаемость), влиянием на выбор тактики и эффективность лечения. По данным литературы метаболический синдром повышает частоту рецидивирования и снижает*

общую выживаемость при РЭ. Это связано с угнетением иммунологической реактивности, противоопухолевой резистентности, более выраженным повреждением ДНК, влиянием на процессы ангиогенеза и метастазирования, а также индукцией дополнительной, ассоциированной с нарушениями углеводного обмена, коморбидности, включая сердечно-сосудистую и почечную патологии [3; 4]. Не изучено влияние метаболического синдрома на особенности проведения комбинированного лечения больных. В то же время известно, что такой этап комбинированного лечения как лучевая терапия является потенциальным модификатором углеводного обмена вследствие усиления воспалительного и оксидантного стресса, гиперкоагуляции, вазоконстрикции. Заслуживают внимание факторы, ассоциированные с метаболическим синдромом, способные оказывать модифицирующее воздействие на прогноз больных РЭ, такие как гиперинсулинемия, избыток инсулиноподобных факторов роста (ИФР), гиперлептинемия, гиперлипидемия сочетающиеся часто с гиперэстрогенемией. Согласно ряду исследований имеется прямая зависимость между глубиной опухолевой инвазии в эндометрий и отношением эстрадиола в опухолевой ткани к уровню эстрадиола в нормальной ткани у постменопаузальных больных РЭ с нижним типом жировоголожения [8]. Аналогичная зависимость между тощачковой инсулинемией и степенью местного распространения высоко- и умереннодифференцированного РЭ была получена в других исследованиях [6]. Подобные наблюдения свидетельствуют, что те особенности, которые рассматриваются среди факторов повышенного онкологического риска, могут выступать в качестве модифицирующих факторов, оказывающих влияние на прогноз РЭ.

Сложный патогенез РЭ на фоне метаболического синдрома, доказанное модифицирующее действие самого метаболического синдрома на эффективность комбинированного лечения, отсутствие четких прогностических факторов для этой группы больных определило цель настоящего исследования – разработать математические модели прогноза течения РЭ как на фоне метаболического синдрома.

Материалы и методы исследования. Для оценки прогноза течения РЭ на фоне метаболического синдрома был проведен дискриминантный анализ, являющийся одним из методов решения задачи классификации – отнесения изучаемого объекта (например, больного) к одной из нескольких групп на основе измерения у него некоторого числа признаков [9]. Результатом дискриминантного анализа явилась статистическая модель, представленная набором линейных дискриминантных функций, определяющих границы принятия решения в пользу той или иной группы (класса). Количество линейных дискриминантных функций равно количеству групп. Всего было проанализировано 77 показателей. Исследование уровня гликемии в сыворотке капиллярной крови проводили глюкозооксидазным методом на анализаторе «ЭКСАН-Г». Исследование показателей липидного обмена включало оценку общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, которые определяли на биохимическом многоканальном анализаторе «Konelab 20, Konelab 21i» фирмы «Thermo Fisher Scientific Oy» (Финляндия) после 16 часового голодания, с использованием реактивов Human (Германия), International Bio-Analytic Industries (США).

В опухолевой ткани определяли содержание ИФР-I; PAPP-A; IGFBP-3 методом твердофазного иммуноферментного анализа на ИФА-анализаторе «Anthos 2020» в соответствии с методическим указаниям к наборам (Human IGF-I Quantikine ELISA Kit, Human IGFBP-3 Quantikine ELISA Kit, Human Pappalysin-1/PAPPA-A Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, США). Содержание белка в супернатантах определяли по методу Лоури и выражали в мг/мл.

Были построены 2 прогностические модели: для группы больных РЭ с метаболическим синдромом (84 человека) и для группы РЭ без метаболического синдрома (62 человека). Согласно рекомендациям IDF (International Diabetes Federation) (2005) критерием включения больных в подгруппы с метаболическим синдромом явилось: центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии более 80 см для женщин европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из 4 факторов: повышение триглицеридов более 1,7 ммоль/л или специфическое

лечение дислипидемии; снижение липопротеидов высокой плотности менее 1,29 ммоль/л; повышение артериального давления: систолического более 130 мм рт.ст. или диастолического более 85 мм рт.ст. или антигипертензивная терапия; повышение глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или ранее выявленный сахарный диабет II типа [5]. Са in situ диагностирован у 15 больных первой группы и у 15 больных второй группы. Ib-II стадия диагностирована у 49 больных первой группы и 47 больных второй группы. Объемы диагностики и лечения больных РЭ соответствовали рекомендуемым алгоритмам объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований, утвержденных Министерством здравоохранения РФ. Средний возраст больных в первой группе составил $51,12 \pm 0,64$ лет, во второй группе – $54,65 \pm 1,60$ лет.

Все больные РЭ были распределены на 2 подгруппы (2 класса) – с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Критерием благоприятного прогноза было отсутствие рецидивов, метастазов или смерти больной в течение 60 месяцев от момента хирургического этапа лечения, а при меньшем сроке наблюдения – в течение всего срока наблюдения. Далее были рассчитаны линейные дискриминантные функции – линейные комбинации переменных (показателей), включенных в модель вида $Y = a * x + b$, где Y – значение линейной дискриминантной функции; x – определяющая переменная; a – коэффициент при определяющей переменной; b – независимая константа.

Процедуру отнесения объекта к классу проводили в 2 этапа:

1. Рассчитывали значения y_1 и y_2 с использованием значений признаков у исследуемого объекта.
2. Относили объект (больную РЭ) к одному из классов: если $y_1 > y_2$, то объект относится к первому классу (неблагоприятный исход); если $y_1 < y_2$, то – ко второму классу (благоприятный исход).

Кривые кумулятивной выживаемости (безрецидивной и общей) больных РЭ с метаболическим синдромом и без синдрома строились по методу Каплан-Майера. Значимость различий в выживаемости между группами оценена по критерию Гехана-Вилкоксона.

Результаты. Общая трехлетняя $97,7 \pm 3,8\%$ и безрецидивная $92,1 \pm 2,5\%$, а также общая пятилетняя выживаемость $79 \pm 3,3\%$ у больных РЭ на фоне метаболического синдрома достоверно не отличалась от больных РЭ без метаболических нарушений – $91,9\% \pm 6,4$; $82,9\% \pm 4,6$; $89 \pm 5,2\%$, соответственно. Безрецидивная пятилетняя выживаемость была достоверно хуже у больных РЭ на фоне метаболического синдрома $67,1 \pm 4,9\%$ по сравнению с больными РЭ без метаболических нарушений $78 \pm 4,5\%$, ($p < 0,05$). Таким образом, действительно у больных РЭ наличие метаболического синдрома ухудшает показатели безрецидивной выживаемости к пятому году наблюдений и, следовательно, в прогностическом плане эти две группы больных различаются, что диктует разные подходы к прогнозированию.

Процедура дискриминантного анализа включала следующие этапы: первичный отбор признаков для построения модели; набор обучающей выборки (группы пациентов, у которых регистрируются отобранные признаки); отбор информативных признаков и формирование на их основе группы дифференциальных функций; проверка качества полученной дискриминантной модели. Анализ проводили в программах Statistica 8.0 и SPSS 11.0. Показатели, включенные в математическую модель для оценки прогноза течения заболевания у больных РЭ на фоне метаболического синдрома. Были получены следующие линейные дискриминантные функции:

$$y_1 = 0,556 * X_1 + 2,774 * X_2 + 0,145 * X_3 + 13,438 * X_4 + 0,177 * X_5 + 6,526 * X_6 + 9,938 * X_7 + 36,150 * X_8 + (-0,881) * X_9 + 3,589 * X_{10} + 3,817 * X_{11} + 0,012 * X_{12} - 407,350;$$

$$y_2 = -2,179 * X_1 + 1,987 * X_2 + 0,186 * X_3 + 14,173 * X_4 + 0,027 * X_5 + 6,846 * X_6 + 9,622 * X_7 + 38,367 * X_8 + (-1,094) * X_9 + 1,756 * X_{10} + 3,399 * X_{11} + 0,005 * X_{12} - 416,584,$$

где X_n – значения показателей, которые приведены в таблице 1. После подсчета дискриминантных функций объект (больную РЭ с метаболическим синдромом) относили к одному из классов. Если $y_1 > y_2$, то объект относится к первому классу (неблагоприятный прогноз) с уровнем значимости $p < 0,05$, что означает, что возможность развития плохого исхода у данной больной составляет 95%. Если $y_1 < y_2$, то объект относится ко второму классу (благоприятный прогноз) с уровнем значимости $p < 0,05$, что значит, что риск развития благоприятного исхода составляет 95%. Оценку качества полученных функций проводили на 20 пациентах, не включенных в основную выборку. Чувствительность и специфичность разработанной математической модели составили 78% и 83% соответственно.

Аналогичным образом была разработана математическая модель для больных РЭ без метаболического синдрома. Показатели, включенные в математическую модель прогноза течения заболевания у больных РЭ метаболических нарушений, представлены в таблице 2. Линейные дискриминантные функции имели следующий вид:

$$y_1 = 25,783 * X_1 + 38,864 * X_2 + 10,737 * X_3 + 11,402 * X_4 + 2,517 * X_5 + 1,259 * X_6 + 1,321 * X_7 + 6,434 * X_8 + 4,371 * X_9 - 893,598;$$

$$y_2 = 29,096 * X_1 + 39,324 * X_2 + 11,173 * X_3 + 13,889 * X_4 + 3,132 * X_5 + 1,103 * X_6 + 0,649 * X_7 + 8,306 * X_8 + 3,883 * X_9 - 936,867,$$

где X_n – значения показателей, которые приведены в таблице 2. Процедуру отнесения объекта (больную РЭ без метаболического синдрома) к тому или иному классу проводили в аналогичным образом. Чувствительность и специфичность разработанной математической модели составили 87% и 89% соответственно.

Обсуждение. Анализ информативных критериев, включенных в математическую модель прогноза течения заболевания, показал, что для больных РЭ с ме-

таболическим синдромом характерно наличие в формуле показателей, являющихся или непосредственными критериями метаболического синдрома или показателями, тесно связанными с метаболическим синдромом клинически (наличие инсулинорезистентности, уровень триглицеридов, наличие первичного бесплодия). Интересно, что в модель для больных РЭ с метаболическим синдромом вошел такой показатель, как стадия заболевания, для группы больных РЭ без метаболического синдрома – гистотип и степень дифференцировки опухоли, что, возможно, связано с тем, что именно в этой группе значительно чаще встречаются опухоли неэндометриоидной структуры. Значимость возраста как прогностического показателя при РЭ и признается и оспаривается [2; 22; 23]. Наши исследования показали, что этот фактор важен преимущественно для больных без метаболического синдрома. Доказано, что уровень пролактина наряду с другими опухолевыми маркерами может использоваться для дифференциальной диагностики РЭ [17; 30], в то же время о роли пролактина как прогностического маркера при РЭ нет данных, однако есть данные в отношении рака молочной железы и колоректального рака [15; 16; 26; 27].

Необходимо так же отметить, что в целом модели для прогнозирования РЭ с метаболическим синдромом и без метаболических нарушений существенно различаются, однако есть и общие моменты. Одними из определяющих прогностических факторов в обеих моделях являются уровень триглицеридов в сыворотке крови и уровень PAPPA в опухоли. В отношении PAPPA можно отметить, что эта секретируемая металлопротеиназа обладает иммуносупрессивными свойствами, и ранее считалось, что PAPPA продуцируется исключительно клетками трофобласта. Однако дальнейшие исследования показали, данный белок обладает свойствами специфической протеиназы IGFBP-4 и -5, секретируется не только клетками трофобласта, но и обнаруживается в фолликулярной жидкости, в семенной и простатической жидкости, продуцируется стромальными клетками нормального, гиперплазированного и малигнизированного эндометрия, а также

рядом опухолей эпителиального происхождения [11; 12; 13; 29]. Причем в малигнизированном эндометрии уровень экспрессии RAR-А был значительно выше по сравнению с гиперплазированным (иммуногистохимическое исследование) [12; 22], что созвучно полученным нами данным. В тоже время в нашем исследовании показано, что в части опухолей RAR-А не продуцируется. В плане прогноза в обеих группах высокий уровень RAR-А в опухоли ассоциировался с неблагоприятным прогнозом.

Интересно, что ни в одну модель в качестве наиболее информативных признаков не вошли иммуногистохимические параметры, однако при создании аналогичной модели для прогнозирования течения гиперпластических процессов эндометрия на фоне метаболического синдрома и оценки риска развития РЭ у этих больных, наряду с другими показателями уровень экспрессии PTEN явился значимым признаком, что согласуется с данными ряда авторов о постепенной утрате экспрессии этого онкосупрессора, в значительной степени блокирующего проведение сигнала с активированного рецептора ИФР 1 типа, преимущественно в эндометриоидных карциномах [10; 14; 24; 25]. Таким образом, прогнозирование течения РЭ у больных с метаболическим синдромом представляет важную клиническую задачу, позволяющую вместе с тем решить ряд вопросов, касающихся патогенеза и, в частности, биологического поведения опухоли с выявлением, возможно, новых факторов прогноза.

Список литературы

1. Белобородова Э.И. Структурно-функциональное поражение миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом / Э.И. Белобородова, И.П. Челнова, Е.В. Белобородова, В.Г. Челнов, Л.И. Тюкалова, И.Л. Пурлик, Д.В. Чвырина, С.Г. Шкорлупа // Сибирский медицинский журнал. – Томск, 2010. – Т. 25. – №3–1. – С. 33–38.

2. Бочкарева Н.В. Роль инсулиноподобных факторов роста и связывающих их белков в патогенезе и прогнозе рака эндометрия / Н.В. Бочкарева, И.В. Кондакова, Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова // Российский онкологический журнал. – 2009. – №3. – С. 46–50.
3. Вершинина Е.О. Качество жизни пациентов с электрокардиостимуляторами, имплантированными по поводу брадиаритмий / Е.О. Вершинина, А.Н. Репин, С.В. Попов, Л.И. Тюкалова // Вестник аритмологии. – 2010. – №60. – С. 54–58.
4. Кравец Е.Б. Метаболический синдром – взгляд эндокринолога / Е.Б. Кравец, Л.И. Тюкалова, Н.П. Гарганеева, Ю.Г. Самойлова, В.А. Столярова, Г.И. Цыров, Т.В. Саприна, В.Н. Латыпова. – Томск, 2008.
5. Кобалава Ж.Д. Результаты Российской научно-практической программы Аргус 2: возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевальде, Е.И. Баранова, Р.С. Богачев, Н.И. Волкова, С.И. Дроздецкий, О.А. Кисляк, Н.А. Козиолова, И.Г. Колина, Ю.Н. Краснова, Ю.М. Лопатин, В.В. Максименко, С.В. Недогода, Е.И. Тарловская, Л.И. Тюкалова, Р.А. Хохлов, М.А. Фрейдлина, О.Н. Серебренникова // Лечебное дело. – 2007. – №3. – С. 60–67.
6. Кондакова И.В. Химотрипсинподобная активность и субъединичный состав протеасом в злокачественных опухолях человека / И.В. Кондакова, Л.В. Спирина, В.Д. Коваль, Е.Е. Шашова, Е.Л. Чойнзонов, Э.В. Иванова, Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова, Е.М. Слонимская, Е.А. Усынин, С.Г. Афанасьев // Молекулярная биология. – 2014. – Т. 48. – №3. – С. 444.
7. Мамонтова Н.С. Определение активности каталазы у больных хроническим алкоголизмом / Н.С. Мамонтова, Э.И. Белобородова, Л.И. Тюкалова // Терапевтический архив. – 1994. – Т. 66. – №2. – С. 60–63.

8. Посохов И.Н. Вероятность тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами по ретроспективной клинической оценке / И.Н. Посохов, Л.И. Тюкалова, Е.Е. Васильченко, О.Н. Видишева, Е.Р. Джураева, С.В. Попов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2005. – Т. 25. – №3. – С. 14–17.

9. Тюкалова Л.И. Роль описторхоза в развитии вторичной нейроциркуляторной дистонии и метаболических изменений миокарда / Л.И. Тюкалова, И.Н. Посохов, Э.И. Белобородова, А.С. Алексеева // Терапевтический архив. – 2001. – Т. 73. – №11. – С. 81–83.

10. Тюкалова Л.И. Структурно-функциональное поражение сердечно-сосудистой системы при хроническом описторхозе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 1999.

11. Чернышова А.Л. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева, О.Н. Асадчикова // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – №5. – С. 68–74.

12. Чернышева А.Л. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.Г. Крицкая, И.В. Суходоло // Российский онкологический журнал. – 2005. – №3. – С. 22–25.

13. Чернышова А.Л. Апудоциты при пролиферативных процессах эндометрия / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.Г. Крицкая, И.В. Суходоло // Сибирский научный медицинский журнал. – 2005. – Т. 25. – №3. – С. 37–40.

14. Чернышова А.Л. Прогноз и особенности клинического течения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – Томск, 2009.

15. Чернышова А.Л. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, С.Э. Красильников // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – №2. – С. 72–78.

16. Чернышова А.Л. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки / А.Л. Чернышова, А.Ю. Ляпунов, Л.А. Коломиец, В.И. Чернов, И.Г. Синилкин // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – №3. – С. 28–33.

17. Чернышова А.Л. Прогноз и особенности клинического течения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома: Дис. ... д-ра мед. наук / ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН». – Томск, 2009.

18. Чернышова А.Л. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева, Н.Г. Крицкая // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №1. – С. 79–84.

19. Чернышова А.Л. Апудоциты при пролиферативных процессах эндометрия / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.Г. Крицкая, И.В. Суходоло // Сибирский научный медицинский журнал. – 2005. – Т. 25. – №3. – С. 37–40.

20. Чернышова А.Л. Роль опухолевого маркера СА-125 в выявлении рецидива рака яичников и определения тактики лечения / А.Л. Чернышова, О.Н. Чуруксаева // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №3. – С. 34–37.

21. Чернышова А.Л. Оптимизация выбора адъювантной лучевой терапии у больных раком тела матки I стадии / А.Л. Чернышова, Ж.А. Старцева, А.А. Затолокина // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – №6. – С. 54–59.

22. Чернышова А.Л. Выбор адъювантной лучевой терапии у больных раком тела матки I стадии / А.Л. Чернышова, Ж.А. Старцева, А.А. Затолокина // Сибирский научный медицинский журнал. – 2014. – Т. 34. – №5. – С. 67–72.

23. Чернышова А.Л. Новые подходы к лечению предрака и рака шейки матки / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, О.Н. Чуруксаева, А.А. Литвин // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8. – №1. – С. 51–53.

24. Чернышова А.Л. Особенности гормонального и энергетического баланса у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне

метаболического синдрома / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева, И.В. Кондакова // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. – №1. – С. 65–71.

25. Чернышова А.Л. Возможности лечения HPV-ассоциированного предрака и рака шейки матки препаратом «Гроприносин» / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец // РМЖ. – 2012. – Т. 20. – №1. – С. 11–15.

26. Чернышова А.Л. Выбор объема хирургического лечения у больных раком шейки матки / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, И.Г. Синилкин, В.И. Чернов, А.Ю. Ляпунов // Злокачественные опухоли. – 2015. – №2 (13). – С. 64–70.

27. Чернышова А.Л. Оптимизация объема хирургического лечения у больных раком шейки матки / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, И.Г. Синилкин, В.И. Чернов, О.В. Панкова, А.Ю. Ляпунов // Сибирский научный медицинский журнал. 2015. Т. 35. №4. С. 9–14.

28. Юнусова Н.В. Связь экспрессии металлопротеиназы RARР-А с экспрессией ростовых и транскрипционных факторов при раке эндометрия / Н.В. Юнусова, Л.В. Спирина, И.В. Кондакова, Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова, В.Д. Коваль, В.В. Недосеков, О.В. Савенкова // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2013. – №3. – С. 284.

29. Юнусова Н.В. Адипокины и их рецепторы у больных раком эндометрия и ободочной кишки: связь с инвазией и метастазированием / Н.В. Юнусова, И.В. Кондакова, Л.А. Коломиец, С.Г. Афанасьев, А.Л. Чернышова, О.В. Шатохина, А.Е. Фролова, Zh. Zhiwei, W. Wei // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – №4. – С. 619–623.