

# ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Юнусова, И.В. Кондакова**

ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск (директор — академик РАМН, профессор Е.Л. Чойнзон)в)

*В основу метода «Прогнозирование риска развития рака эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия на фоне метаболического синдрома» положена математическая модель, построенная путем 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.

## PROGNOSIS OF ENDOMETRIAL CANCER IN PATIENTS WITH METABOLOC SYNDROME

**A.L. Chernyshova, L.A. Kolomiets, N.V. Yunusova, I.V. Kondakova**

Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk (Director: Academician of RAMS, Professor E.L. Choinzonov)

*The method of predicting the risk of endometrial cancer in endometrial hyperplasia patients with metabolic syndrome is based on a mathematical model constructed by the method of discriminant analysis. According to the computed values of the linear discriminant functions ( $Y_1$  and  $Y_2$ ) with the use of values of the most informative signs of the studied object (anamnestic, clinical, morphological, hormonal and biochemical parameters), the prognosis outcome (favorable/unfavorable) is interpreted. The obtained prognostic data on high risk of endometrial cancer allow one to individualize the treatment policy and follow-up for these patients, thus contributing to a decreased risk of endometrial cancer.*

**Keywords:** cancer, endometrium, prognosis, mathematical model.

### Введение

У рака эндометрия гетерогенная природа, что проявляется на уровне как факторов риска, так и патогенеза. При этом влияния одних только эндокринных воздействий на этот процесс недостаточно, хотя их роль и немаловажна: лишь комплексное воздействие всех факторов, в том числе и молекулярно-генетических, может определять особенности формирования групп риска и путей профилактики рака эндометрия. Известно, что у значительной части больных рак эндометрия (РЭ) возникает на фоне метаболического синдрома. Сегодня уже сформулирована концепция метаболического синдрома, согласно которой ожирение, преимущественно андроида типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе становятся звеньями единой цепи обменных расстройств, ведущие элементы в которой — инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [1].

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. Как отмечается в специальной литературе, 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 дополнительной индукцией, ассоциированной с нарушениями углеводного обмена, коморбидности, включая сердечно-сосудистую и почечную патологии [3, 4]. Не изучено влияние метаболического синдрома на особенности комбинированного лечения больных, в то же время известно, что такой этап комбинированного лечения, как лучевая терапия — потенциальный модификатор 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, часто сочетающиеся с гиперэстрогемией.

В ряде исследований отмечается прямая зависимость между глубиной опухолевой инвазии в эндометрий и соотношением эстрадиола в опухолевой ткани к уровню эстрадиола в нормальной ткани у постменопаузальных больных РЭ с нижним типом жировоголожения [8]. В других исследованиях была получена зависимость между тощаковой инсулинемией и степенью местного распространения высоко- и умереннодифференцированного РЭ [6]. Наблюдения свидетельствуют, что те особенности, которые рассматриваются среди факторов повышенного онкологического риска, могут выступать и в качестве модифицирующих факторов, влияющих 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 определили цель настоящего исследования: разработать математические модели прогноза течения РЭ на фоне метаболического синдрома.

### Материалы и методы исследования

Для оценки прогноза течения РЭ на фоне метаболического синдрома был проведен дискриминантный анализ как один из методов решения задачи классификации — отнесения больной к одной из нескольких групп на основе измерения у неё некоторого числа признаков [9]. Результатом дискриминантного анализа стала 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.

Для разработки вероятного прогноза течения РЭ была проведена комплексная оценка основных клинико-морфологических показателей: стадии заболевания с оценкой глубины инвазии и распространения опухоли на цервикальный канал; гистотипа и степени дифференцировки опухоли; антропометрических параметров (индекс массы тела, окружность талии и бедер, сагитальный диаметр, объем и масса жировой ткани, объем висцеральной жировой ткани, объем подкожной висцеральной ткани [7]); клинико-анамнестических данных (возраст, возраст родителей при рождении, порядковый номер родов, масса при рождении, вид вскармливания, масса в пубертатном периоде, возраст начала полового развития, возраст менархе, длительность менструального цикла, возраст менопаузы и ее длительность, регулярность менструального цикла, количество беременностей, родов и аборт); показателей гормонального статуса (ЛГ, ФСГ, ЛГ/ФСГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, глобулин, связывающий половые стероиды, инсулин, в том числе гормонов энергетического обмена — лептина и грелина с использованием наборов для радиоиммунного («Immunotek» (Чехия)) и иммуноферментного анализа («CIS Bio Int.» (Франция)), выявление

инсулинорезистентности по уровню постпрандиальной гликемии [1]); лабораторных показателей, отражающих особенности липидного и углеводного обмена, уровня отдельных показателей системы инсулиноподобных факторов роста (ИФР) в опухолевой ткани (ИФР-I, основной белок, связывающий ИФР — IGFBP-3 и металлопротеиназа PAPP-A, которая является специфической протеиназой IGFBP-4 и IGFBP-5); а также основных иммуногистохимических параметров опухоли (рецепторы стероидных гормонов ER и PR, индекс пролиферации Ki67, маркер эндотелия сосудов CD31 и белки, ассоциированные с апоптозом и выживаемостью клеток — Bcl-2, p53 и PTEN).

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 методическими указаниями 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.

Имуногистохимическое исследование проводили пероксидазно-антипероксидазным методом по традиционной методике. Использовали антитела к рецепторам эстрогенов (фирма «Dako», клон 1D5<sup>1</sup>, готовые к применению, мышиные, демаскировка в цитратном буфере pH=6,0), к рецепторам прогестерона (фирма «Dako», клон PgR631<sup>1</sup>, готовые к применению, мышиные, демаскировка в цитратном буфере (pH=6,0)), bcl-2 (фирма «Новокастра», клон bcl-2\100\D5, разведение 1:80, мышиные, демаскировка в цитратном буфере (pH=6,0)), CD31 (фирма «Новокастра», клон 1A10, разведение 1:100, мышиные, демаскировка в цитратном буфере (pH=6,0)), p53 (фирма «Новокастра», клон CM1, разведение 1:150, кроличьи, демаскировка в цитратном буфере (pH=6,0)), Ki-67 (фирма «Дакон», клон MIB, готовое разведение, демаскировка в цитратном буфере (pH=6,0)), PTEN (фирма «Новокастра», рабочее разведение 1:200, демаскировка в цитратном буфере (pH=6,0)).

Использовали систему визуализации фирмы «Biogenex», Super Sensitive Nova-Biotin-HRP Detection System, в качестве хромогена — диаминобензидин. Рецептор-положительными считали опухоли, в которых выявлялось 5–10% четко окрашенных ядер. Цитоплазматическое

и мембранное окрашивание с антителами к Vcl-2 20% и более опухолевых клеток принимали за положительную реакцию. Опухоль считали положительной по экспрессии мутантного белка p53 при окрашивании более 25% ядер опухолевых клеток. После иммуногистохимической реакции с этим антителом в препаратах подсчитывали количество микрососудов в опухоли не менее чем в 10 полях зрения при увеличении 400. Подсчитывали число открытых концов микрососудов. Количество сосудов в опухоли менее 10 принимали за низкую плотность микрососудов, 10 и более относили к умеренной и высокой плотности сосудов в опухоли. Опухоль считали положительной по экспрессии PTEN при окрашивании более 20% опухолевых клеток.

Были построены две 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 стало: центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии более 80 см для женщин европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из четырех 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]. Cancer in situ диагностирован у 15 больных первой группы и у 15 больных второй группы. Ib-III 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 две подгруппы (два класса) — с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Критерий благоприятного прогноза — 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  $Y = a \times x + b$ , где  $Y$  — значение линейной дискриминантной функции;  $x$  — определяющая переменная;  $a$  — коэффициент при определяющей переменной;  $b$  — независимая константа.

Принадлежность к классу определяли в два этапа:

- рассчитывали значения  $y_1$  и  $y_2$  с использованием значений признаков у исследуемого объекта;
- анализировали полученные результаты: если  $y_1 > y_2$ ,

то больная РЭ 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 выживаемость всех исследуемых больных составила  $97,7 \pm 3,8\%$ , безрецидивная —  $92,1 \pm 2,5\%$ . Общая пятилетняя выживаемость больных РЭ на фоне метаболического синдрома соответствовала  $79 \pm 3,3\%$  и достоверно не отличалась от выживаемости 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 этапы: первичный выбор 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, представлены в таблице 1. Были получены следующие линейные дискриминантные функции:

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

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

где  $X_n$  — значения показателей, которые приведены в таблице 1.

После подсчета дискриминантных функций 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

Показатели, включенные в модель для оценки прогноза течения заболевания у больных РЭ с метаболическим синдромом

n	Показатели	Wilks' Lambda	Toler.	p-level
1	Инсулинорезистентность	0,651378	0,773460	0,000153
2	Уровень триглицеридов сыворотки крови	0,591913	0,830851	0,005892
3	Уровень SHBG сыворотки крови	0,616382	0,772004	0,001234
4	Возраст начала полового развития	0,576981	0,885732	0,016197
5	Уровень PAPP-A в опухоли	0,562838	0,903369	0,044656
6	Возраст менопаузы	0,596578	0,798199	0,004338
7	Возраст начала половой жизни	0,541650	0,921207	0,249479
8	Наличие первичного бесплодия	0,569659	0,732736	0,027156
9	Длительность нарушений менструального цикла	0,561624	0,785721	0,048885
10	Стадия заболевания	0,571804	0,773251	0,023302
11	Объем висцеральной жировой ткани	0,555440	0,903599	0,078353
12	Уровень эстрадиола сыворотки крови	0,553291	0,864200	0,092782
Wilks' Lambda: 0,53156				

Примечание: n- порядковый номер показателя; Wilks' Lambda (Лямбда Уилкса) — величина, отвечающая за выполнение условий о правомерности включения показателя в модель и значимости различий значений дискриминантной функции в группах, что является необходимым условием при создании модели; Toler. (толерантность) — величина, отражающая информативность переменной, которая является необходимым условием для включения переменной в модель; P-level — уровень значимости, или вероятности ошибки, например при  $p < 0,05$  вероятность ошибки вклада показателя в модель прогноза равна 5%. При расчете дискриминантных функций качественные показатели имели следующую градацию:  $X_1$  — инсулинорезистентность (1 — инсулинорезистентность есть, 2 — инсулинорезистентности нет);  $X_8$  — наличие первичного бесплодия (1 — бесплодия нет, 2 — бесплодие есть);  $X_{10}$  — стадия заболевания (1 — Ca in situ, IA или IB стадия, 2 — IC, II или III стадия).

$p < 0,05$ . Это означает, что возможность плохого исхода у этой больной составляет 95%. Если  $y_1 < y_2$ , то больная относится ко второму классу (благоприятный прогноз) с уровнем значимости  $p < 0,05$ . Это значит, что риск благоприятного исхода составляет 95%. Оценку качества полученных функций проводили на 20 пациентках, 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 без метаболических нарушений, представлены в таблице 2. Линейные дискриминантные функции имели следующий вид:

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

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

где  $X_n$  — значения показателей, которые приведены в таблице 2.

Процедуру отнесения больных РЭ без метаболического синдрома к тому или иному классу проводили аналогичным образом. Чувствительность и специфичность разработанной математической модели составили 87% и 89% соответственно.

Клиническими примерами использования модели для прогнозирования течения РЭ на фоне метаболического синдрома могут служить наблюдения.

**Пример 1.** Больная С., 61 год, поступила в отделение гинекологии НИИ онкологии СО РАМН в 2002 г. с диагнозом «метроррагия в постменопаузе», подозрение на РЭ, в связи с чем пациентке была проведена гистероскопия с биопсией эндометрия. Гистологическое заключение: умереннодифференцированная аденокарцинома. Больной проведено комбинированное лечение в объеме: операция экстирпации матки с придатками, с последующим курсом сочетанной лучевой терапии по радикальной программе: дистанционная гамма-терапия (ДГТ), суммарная очаговая доза (СОД) — 46Гр, внутритоплотная лучевая терапия, СОД — 25Гр. Гистологическое заключение: умереннодифференцированная аденокарцинома эндометрия с распространением процесса до внутреннего зева и инвазией в миометрий 7 мм (более 5 толщины миомет-

Показатели, включенные в модель для оценки прогноза течения заболевания у больных РЭ без метаболического синдрома

Показатели	Wilks' Lambda	Toler.	p-level
Вид вскармливания	0,548585	0,803249	0,000765
Возраст менархе	0,444441	0,741523	0,488252
Обхват бедер	0,524347	0,852054	0,002704
Уровень триглицеридов сыворотки крови	0,522243	0,779525	0,003029
Количество абортотв	0,529269	0,708315	0,002079
Возраст	0,500702	0,734219	0,010085
Уровень PAPP-A в опухоли	0,502695	0,861402	0,008991
Гистотип и степень дифференцировки опухоли	0,498034	0,773743	0,011773
Уровень пролактина сыворотки крови	0,473786	0,736880	0,052067
Wilks' Lambda: 0,44031			

Примечание:  $n$  — порядковый номер показателя; Wilks' Lambda (Лямбда Уилкса) - величина, отвечающая за выполнение условий о правомерности включения показателя в модель и значимости различий значений дискриминантной функции в группах, что является необходимым условием при создании модели; Toler. (толерантность) — величина, отражающая информативность переменной, которая является необходимым условием для включения переменной в модель; P-level — уровень значимости, или вероятности ошибки, например при  $p < 0,05$  вероятность ошибки вклада показателя в модель прогноза равна 5%. При расчете дискриминантных функций качественные показатели имели следующую градацию:  $X_1$  — вид вскармливания (1 — грудное, 2 — искусственное);  $X_8$  — степень дифференцировки опухоли (1-низкая или опухоль неэндометриоидной гистоструктуры, 2 — умеренная, 3 — высокая).

рия). У пациентки выявлены признаки метаболического синдрома: сахарный диабет II типа, ожирение II степени, гипертоническая болезнь II стадии. По разработанной формуле (для больных РЭ с метаболическим синдромом) был рассчитан прогноз течения РЭ. На первом этапе производился подсчет дискриминантных функций  $y_1$  и  $y_2$  с учетом индивидуальных показателей:

$$y_1 = 0,556 \times 2 + 2,774 \times 2,24 + 0,145 \times 43,98 + 13,438 \times 12 + 0,177 \times 15,94 + 6,526 \times 54 + 9,938 \times 20 + 36,150 \times 2 + (-0,881) \times 6 + 3,589 \times 2 + 3,817 \times 9 + 0,012 \times 227,8 - 407,350 = 432,872;$$

$$y_2 = -2,179 \times 2 + 1,987 \times 2,24 + 0,186 \times 43,98 + 14,173 \times 12 + 0,027 \times 15,94 + 6,846 \times 54 + 9,622 \times 20 + 38,367 \times 2 + (-1,094) \times 6 + 1,756 \times 2 + 3,399 \times 9 + 0,005 \times 227,8 - 416,584 = 429,731,$$

где  $X_1$  — наличие инсулинорезистентности — нет = 2;  $X_2$  — уровень триглицеридов сыворотки крови = 2,24 ммоль/л;  $X_3$  — уровень SHBG сыворотки крови = 43,98 нмоль/л;  $X_4$  — возраст начала полового развития = 12 лет;  $X_5$  — уровень PAPP-A в опухолевой ткани = 15,94 нг/мг белка;  $X_6$  — возраст менопаузы = 54 года;  $X_7$  — возраст начала половой жизни = 20 лет;  $X_8$  — наличие первичного бесплодия — нет = 2;  $X_9$  — длительность нарушения менструального цикла = 6 лет;  $X_{10}$  — стадия заболевания — IIА = 2;  $X_{11}$  — объем висцеральной жировой ткани = 9 л;  $X_{12}$  — уровень эстрадиола сыворотки крови = 227,8 нмоль/л.

Таким образом, оказалось, что  $y_1 > y_2$ . Это значит, что больная относится к первому классу (неблагоприятный прогноз) с уровнем значимости  $p < 0,05$ , а риск развития неблагоприятного исхода составляет 95%.

При очередном контрольном обследовании через 12 месяцев было выявлено объемное образование в области культи влагалища — размером до 4 мм, морфологически — аденокарцинома. Больной был проведен курс ДГТ, СОД 44 Гр. Через 18 месяцев у пациентки появились жалобы на боли в правом тазобедренном суставе. При рентгенографии, сцинтиграфии костей таза были выявлены метастазы в бедренной кости правой конечности, в связи с чем был проведен курс ДГТ (локально) на область правого бедра, СОД 36 Гр. В январе 2009 г. больная не явилась на контрольное обследование, так как в связи с тяжелым состоянием, обусловленным прогрессирующим опухолевым процессом, находилась на симптоматической терапии в хосписе. Срок динамического наблюдения — 73 мес.

**Пример 2.** Пациентка Л., 67 лет, поступила в отделение гинекологии НИИ онкологии СО РАМН в 2005 г. с диагнозом «рак эндометрия». При поступлении жаловалась на мажущие кровянистые выделения из половых путей в течение четырех месяцев на фоне менопаузы (16 лет). В женской консультации по месту жительства было выполнено раздельное диагностическое вмешательство. Гистологическое заключение: умереннодифференцированная аденокарцинома эндометрия. Было проведено комбинированное лечение: операция — экстирпация матки с придатками и курс сочетанной

лучевой терапии по радикальной программе: ДГТ СОД 44 Гр, внутрисполостная ЛТ СОД 25 Гр. Гистологическое заключение послеоперационного материала: высоко- и умереннодифференцированная аденокарцинома эндометрия с инвазией в миометрий до 8 мм, с распространением процесса до внутреннего зева. У пациентки признаки метаболического синдрома: гипертоническая болезнь II стадии, ожирение II степени, сахарный диабет II типа, поэтому для прогноза заболевания была использована разработанная математическая модель.

С учетом индивидуальных показателей был проведен расчет значений  $y_1$ ,  $y_2$ :

$$y_1 = 0,556 \times 1 + 2,774 \times 3,45 + 0,145 \times 50,69 + 13,438 \times 13 + 0,177 \times 0,63 + 6,526 \times 50 + 9,938 \times 19 + 36,150 \times 2 + (-0,881) \times 7 + 3,589 \times 2 + 3,817 \times 6 + 0,012 \times 102,31 - 407,350 = 397,49386;$$

$$y_2 = -2,179 \times 1 + 1,987 \times 3,45 + 0,186 \times 0,69 + 14,173 \times 13 + 0,027 \times 0,63 + 6,846 \times 50 + 9,622 \times 19 + 38,367 \times 2 + (-1,094) \times 7 + 1,756 \times 2 + 3,399 \times 6 + 0,005 \times 102,31 - 416,584 = 400,3981,$$

где  $X_1$  — наличие инсулинорезистентности — есть = 1;  $X_2$  — уровень триглицеридов сыворотки крови = 3,45 ммоль/л;  $X_3$  — уровень SHBG сыворотки крови = 50,69 нмоль/л;  $X_4$  — возраст начала полового развития = 13 лет;  $X_5$  — уровень RAPP-A в опухоли = 0,63 нг/мг белка;  $X_6$  — возраст менопаузы = 50 лет;  $X_7$  — возраст начала половой жизни = 19 лет;  $X_8$  — наличие первичного бесплодия — нет = 2;  $X_9$  — длительность нарушения менструального цикла = 7 лет;  $X_{10}$  — стадия заболевания — ПА = 2;  $X_{11}$  — объем висцеральной жировой ткани = 6 л;  $X_{12}$  — уровень эстрадиола сыворотки крови = 102,31 нмоль/л.

Оказалось, что  $y_1 < y_2$ . Это означает, что объект относится ко второму классу (благоприятный прогноз) с уровнем значимости  $p < 0,05$ , т.е. возможность благоприятного исхода составляет 95%. Больная находится под динамическим наблюдением в течение шести лет без признаков прогрессирования заболевания.

### Обсуждение

Анализ информативных критериев, включенных в математическую модель прогноза течения заболевания, показал, что для больных РЭ с метаболическим синдромом характерно наличие в формуле показателей, являющихся или непосредственными критериями метаболического синдрома, или тесно связанных 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, а для группы больных РЭ без метаболического синдрома — гистотип и степень дифференцировки опухоли. Возможно, это связано с тем, что именно в этой группе значительно

чаще встречаются опухоли неэндометриоидной структуры. Значение возраста как прогностического показателя при РЭ и признается, и оспаривается [2]. 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]. В то же время роль пролактина как прогностического маркера при РЭ до сегодняшнего дня в литературе не описана, однако есть данные в отношении рака молочной железы и колоректального рака [15, 16].

Модели для прогнозирования РЭ с метаболическим синдромом и без метаболических нарушений существенно различаются, однако есть и общие моменты. Одни из определяющих прогностических факторов в обеих моделях — уровень триглицеридов в сыворотке крови и уровень RAPP-A в опухоли. В отношении RAPP-A отметим, что эта секретируемая металлопротеиназа обладает иммуносупрессивными свойствами, и ранее считалось, что RAPP-A продуцируется исключительно клетками трофобласта. Однако дальнейшие исследования показали, что этот 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]. Причем в малигнизированном эндометрии уровень экспрессии RAPP-A был значительно выше по сравнению с гиперплазированным (иммуногистохимическое исследование) [12], что созвучно полученным нами данным. В то же время в нашем исследовании показано, что в части опухолей RAPP-A не продуцируется. В обеих группах высокий уровень RAPP-A 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 степени риска развития РЭ у этих больных наряду с другими показателями уровень экспрессии PTEN был значимым признаком, что согласуется с данными ряда авторов о постепенной утрате экспрессии этого онкосупрессора, в значительной степени блокирующего сигнал с активированного рецептора ИФР I типа, преимущественно в эндометриоидных карциномах [10, 14].

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.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Анцифиров М.Б. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет II типа. / М.Б. Анцифиров / Под ред. академика РАМН И. И. Дедова. М., 2000. С. 53–61.
2. Бочкарева Н.В. Особенности метаболизма и рецепции эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия : Дисс... д-ра мед. наук. Томск, 2007.
3. Васильев Д.А., Семенова Н.В., Берштейн Л.М. // Росс. онкол. журн. 2007. № 3. С. 25–28.
4. Гранов А.М. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / А.М. Гранов, В.Л. Винокуров. СПб.: Фолиант, 2002.
5. Задюченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы // Consilium medicum. Электр. журн. 2005. Т. 7(9). Режим доступа к журн.: <http://old.consiliummedicum.com/media/consilium/05>.
6. Качевская Ю.О. Особенности рака эндометрия при синдроме инсулинорезистентности: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. СПб., 2000.
7. Коломиец Л.А. Рак эндометрия и метаболический синдром [Текст]: Л.А.Коломиец, Н.В. Бочкарева, А.Л. Чернышова и др. Томск: «Иван Федоров», 2010.
8. Чернышова А.Л. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия [Текст]: Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева, О.Н. Асадчикова // Сибирский онкологический журнал. 2008. №5(29). С. 68–74.
9. Чернышова А.Л. Прогноз и особенности клинического течения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома [Текст] : Дисс. ... докт. мед. наук. Томск, 2009.
10. Чернышова А.Л. Рак эндометрия у больных с метаболическим синдромом [Текст]: Л.А.Коломиец, Н.В. Бочкарева. Медицина LAP LAMBERT Academic Publishing (2011-08-26) ISBN-13 : 978-3-8454-3012-6.
11. Чернобровкина А.Е. Клинико-патогенетическое значение содержания эстрогенов в ткани рака эндометрия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1999.
12. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований /В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. СПб: ВМедА, 2002.
13. Bilbao C., Rodriguez G., Ramirez R. et al. //Int. J. of cancer. 2006. Vol.119. P. 563–570.
14. Gudice L.C., Conover C.A., Bale L. et al. //J. of Clinical Endocrinology & Metabolism.-2002. Vol.87. P. 2359–2366.
15. Ikarashi T., Takeuchi S. // Nippon Sanka. 1987. Vol.39(9). P. 1634–1640.
16. Kalli K.R., Chen B.K., Bale L.K. et al. // Int.J. Cancer.2004/ Vol.110(5). P. 633–640.
17. Lacey J.V., George J., Mutter L. et al. // Cancer Res. 2008. Vol.68(14). P. 6014–6020.
18. Liby K., Nelther B., Mohamet L. et al. // Breast cancer research and treatment. 2003. Vol.79(2). P. 241–252.
19. Soroush A.R., Mahmood H., Moemeni M. et al. // BMC Cancer. 2004. Vol.4. P. 97–101.
20. Yuzkovetsky Z., Shiomo T., Steve S. et al. // Gynecologic oncology. 2007. Vol. 107 (1). P. 58–65.