



На правах рукописи

Кишкина Анастасия Юрьевна

**КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И
ДООПЕРАЦИОННЫЙ ПРОГНОЗ ЛИМФОГЕННОГО
МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ I СТАДИИ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.12 — онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Томск — 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научные руководители:

Коломиец Лариса Александровна,
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки Российской Федерации

Научный консультант

Юнусова Наталья Валерьевна,
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:
Красильников Сергей Эдуардович

доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, профессор кафедры

Артымук Наталья Владимировна

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, заведующая кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (г. Санкт-Петербург).

Защита состоится «__» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, пер Кооперативный, 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2020г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор



Фролова И.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

На протяжении последних десятилетий заболеваемость раком эндометрия (РЭ) весьма заметно увеличивается [Sheikh M. A. et al., 2014]. Основными причинами роста заболеваемости рака эндометрия принято считать не только увеличение продолжительности жизни женщин, увеличение длительности репродуктивного периода, но и значительное увеличение частоты нейроэндокринных расстройств и «болезней цивилизации» [Берштейн Л. М., 2015]. Ещё в 1985 г. Бохман Я. В. предложил патогенетические варианты рака эндометрия, где I вариант был ассоциирован с ожирением и сахарным диабетом. [Бохман Я. В., 1989]. С тех пор все больше исследований выдвигают гипотезу о том, что метаболический синдром (МС) может быть важным этиологическим фактором развития некоторых видов рака [Capasso I. et al., 2014; Bhandari R. et al., 2014]. В мета-аналитическом исследовании Esposito K. с соавт. (2012) было показано, что у женщин МС чаще ассоциируется с РЭ, постменопаузальным раком молочной железы, колоректальным раком [Esposito K. et al., 2012; Yunusova N. V. et al., 2018]. По данным литературы рак эндометрия на фоне МС встречается в 70–80 % [Чернышова А. Л., 2013]. Ожирение связано с более ранним возрастом при постановке диагноза и с эндометриоидным типом рака эндометрия. Подобные ассоциации не наблюдаются при неэндометриоидном раке в соответствии с разными путями онкогенеза [Nevadunsky N. S. et al., 2014]. Потенциальная биологическая связь между раком эндометрия и МС не полностью изучена.

Многокомпонентность синдрома и свойства опухоли определяют такую особенность ассоциированных с МС злокачественных новообразований, что различные компоненты могут по-разному влиять на безрецидивную и общую выживаемость больных. В связи с этим в литературе представлены достаточно противоречивые данные о прогностической значимости МС как при РЭ, так и при других, ассоциированных с ожирением и МС опухолях [Nagle C. M. et al., 2019, Mauland K. K. et al., 2017].

Значимость жировой ткани в процессе развития, роста и метастазирования опухоли является относительно новой областью исследования. В 2005 году экспертами IDF consensus group была рекомендована оценка уровня гормонов жировой ткани в сыворотке или плазме крови в качестве дополнительных параметров, ассоциированных с МС, для определения его варианта и оптимизации стратегии лечения. Такие гормоны жировой ткани, как лептин, висфатин, резистин, адипонектин и другие, являются биологически активными веществами пептидной природы и их концентрация зависит от объёма жировой ткани и индекса массы тела. В литературе представлены данные об индуцированной лептином пролиферации, инвазии, чрезмерной подвижности клеток с образованием ламеллоподий через множественные сигнальные пути, включая активацию PI3K/Akt/mTOR. Напротив, адипонектин характеризуется не только как инсулинсенситизирующий, противодиабетический и антиатеросклеротический агент, но также как белок с противовоспалительной, антиангиогенной и антипролиферативной активностью, активирующий ряд внутриклеточных каскадов, участвующих в индукции апоптоза клетки [Yunusova N. V. et al., 2015]. В исследовании Ilhan T. T. et al. высокие уровни висфатина были связаны с глубиной инвазии РЭ в миометрий, а высокие уровни резистина были связаны с лимфогенным метастазированием [Ilhan T. T., 2015]. В работе Tian W. et al. (2013) продемонстрировано, что только высокая внутриопухолевая экспрессия висфатина ассоциировалась с более запущенной стадией по FIGO (2013) и более глубокой инвазией в миометрий, которые являются традиционными прогностическими признаками при РЭ [Tian W., 2013]. Таким образом, данные о влиянии гормонов жировой ткани на прогрессию РЭ весьма противоречивы.

В последнее время достаточно широко обсуждается сочетание рака эндометрия и миомы матки. Согласно данным отечественных авторов, частота сочетания рака

эндометрия и миомы матки по данным операционного материала колеблется от 16,2 % до 64 % [Линёва О. И., 2002, Мунтян А. Б., 2009].

Миома матки (ММ) традиционно рассматривается как доброкачественная опухоль женской половой сферы, она, так же как и пролиферативные процессы в эндометрии, сопровождается рядом эндокринно-метаболических сдвигов, а пик её заболеваемости приходится на перименопаузальный возраст [Клинические рекомендации Минздрава, 2015]. Нерегрессирующая в течение первых 2 лет постменопаузы миома матки ассоциирована с повышенным риском возникновения РЭ, яичников, саркомы матки [Буянова С. Н., 2015, Мунтян А. Б., 2009]. Полагают, что онкологическую настороженность должны вызывать женщины, вступающие в менопаузу с большими размерами опухоли, узлами субмукозной локализации или с центрипетальным ростом, с рецидивирующей и атипической гиперплазией эндометрия, при сочетании миомы матки и аденомиоза II–III степени, при отсутствии регресса миомы, существующей на фоне длительной возрастной инволюции матки [Клинические рекомендации Минздрава, 2015]. В то же время, многие аспекты сочетания миомы матки и РЭ на фоне МС детально не изучены.

На протяжении нескольких десятилетий не прекращаются дискуссии о клинической значимости внутриматочной спирали (ВМС) в развитии патологических изменений эндометрия. Особенно широко обсуждают взаимосвязь между использованием ВМС и развитием рака эндометрия. Однако совершенно отсутствуют данные об использовании ВМС больными с МС. Внутриматочные спирали рассматривают как долговременные, широкораспространённые и обратимые контрацептивы, вызывающие ряд иммунологических и биохимических изменений в среде матки, которые могут повлиять на риск развития РЭ, однако в мета-аналитическом исследовании 2008 г. отмечена негативная ассоциация между использованием ВМС, длительностью использования и риском развития РЭ [ESHRE Capri Workshop Group, 2008], причём детального объяснения общего протективного действия ВМС, особенно у женщин с ожирением и МС, практически нет.

Эффективным методом лечения РЭ независимо от стадии следует считать хирургический как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами. Стандартным хирургическим лечением при начальной стадии РЭ является тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоовариоэктомией с или без лимфаденэктомии. [Benedetti P. P. et al., 2008; Kitchener H. et al., 2009; RUSSCO, 2019]. Неоднозначным остаётся вопрос о лимфодиссекции у больных раком эндометрия I стадии промежуточного риска [ESGO, ESMO, ESTRO, 2014], где выполнение или невыполнение лимфодиссекции остаётся на усмотрение врача. Учитывая, что больные раком эндометрия в большинстве случаев имеют выраженную сопутствующую патологию: ожирение, СД II типа и гипертоническую болезнь, выполнение лимфаденэктомии сопряжено с пери- и послеоперационными осложнениями: лимфедемы, лимфокисты, неврологические осложнения [Biglia N. et al., 2015; Yost K. J. et al., 2014], также увеличивает продолжительность операции и кровопотеря, частота повреждений мочевых путей [Налбандян А. В., 2006]. Однако выживаемость больных, у которых не удалось удалить макроскопически изменённые лимфатические узлы, ниже выживаемости больных, которым в аналогичной ситуации выполнена лимфаденэктомия. Макроскопическая остаточная опухоль в лимфатических узлах являлась значимым фактором, повышающим вероятность смерти от РЭ в 6,85 раза. [Налбандян А. В., 2006]. В связи с этим достаточно остро встаёт проблема дооперационного прогнозирования лимфогенного метастазирования у больных РЭ с I клинической стадией, особенно на фоне выраженной сопутствующей патологии, такой, как ожирение и МС, для оптимизации объёма хирургического лечения.

Учитывая существенную распространённость МС в общей популяции (60 %), продолжающийся рост показателей заболеваемости РЭ как в Российской Федерации, так и

в мире в целом, существенную распространённость МС среди больных РЭ, изучение отдельных аспектов патогенеза сочетания РЭ и МС, использование метаболических факторов в качестве предикторов при дооперационном прогнозировании риска лимфогенного метастазирования, уточнение прогностической значимости МС и метаболических нарушений у больных РЭ представляются актуальными как с научной, так и с практической точек зрения.

Целью исследования является выявление клинико-гормональных особенностей у больных раком эндометрия I клинической стадии на фоне МС с оптимизацией дооперационного прогнозирования риска лимфогенного метастазирования.

Задачи:

1. Выявить частоту встречаемости и особенности клинического течения РЭ при трёх-, четырёх- и пятикомпонентном метаболическом синдроме.
2. Выявить особенности уровней гормонов жировой ткани в крови у больных РЭ с метаболическим синдромом, без метаболических нарушений и на фоне миомы матки.
3. Разработать математическую модель дооперационного прогнозирования риска лимфогенного метастазирования рака эндометрия I клинической стадии с учётом гормонально-метаболических особенностей.
4. Провести анализ отдалённых результатов лечения больных РЭ в зависимости от гормонально-метаболических параметров.

Научная новизна:

У больных РЭ на основании результатов антропометрических, лабораторных исследований впервые выявлена частота встречаемости трёх- четырёх- и пятикомпонентного МС. Наиболее частой формой МС была 3-х компонентная. Выявлена частота встречаемости основных компонентов МС у больных РЭ. Наиболее часто встречались АГ и ХС ЛПВП — в 95,7 % и 74,2 % соответственно, а также повышенный уровень глюкозы плазмы крови натощак и повышенный уровень триглицеридов. Показано, что у больных РЭ с МС в 68,5 % наблюдается умеренно-дифференцированная аденокарцинома. Низкодифференцированная аденокарцинома чаще наблюдается при 4-х компонентном МС. Впервые выявлено, что больные РЭ на фоне МС с миомой и без миомы матки имеют различный профиль гормонов жировой ткани. Уровень адипонектина был статистически значимо выше у больных РЭ на фоне МС с миомой матки по сравнению без миомы. Выявлен разнонаправленный характер изменений висфатина и адипонектина у больных РЭ с МС в зависимости от количества миоматозных узлов. При наличии множественных миоматозных узлов уровень адипонектина снижен по сравнению с больными с единичными узлами, в то время как уровень висфатина при наличии множественных миоматозных узлов статистически значимо повышен.

Показано, что ВМС в анамнезе была выявлена у половины больных РЭ с метаболическим синдромом. Максимальное время использования ВМС $132,0 \pm 12,9$ месяцев было выявлено у пациенток с пятикомпонентным МС, $p < 0,05$.

Впервые выявлены дополнительные гормонально-метаболические предикторы дооперационного прогнозирования лимфогенного метастазирования у больных РЭ: гормоны жировой ткани лептин и висфатин, ХС ЛПВП, возраст и ИМТ. Оценка отдалённых результатов лечения больных РЭ показала, что двухлетняя безрецидивная выживаемость у больных I клинической стадией на фоне МС составила $73,3 \pm 2,02$ %, без метаболических нарушений — $92,2 \pm 1,08$ %, у пациентов с МЗО — 100 %, $p < 0,05$. Показано, что факторами высокого риска рецидива у РЭ в течение двух лет после комбинированного лечения являются дооперационный уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л и уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

Теоретическая и практическая значимость:

Полученные результаты позволяют расширить представления о гормонально-метаболических особенностях у больных РЭ на фоне МС как в клиническом аспекте, так в прогностической значимости лимфогенного метастазирования. Показано, что структурные особенности МС ассоциированы с умеренно-дифференцированной аденокарциномой и 2-х летней безрецидивной выживаемостью. Впервые показано, что больные РЭ неоднородны по уровню гормонов жировой ткани (лептина, висфатина, адипонектина и резистина). Максимальный уровень адипонектина и минимальный уровень висфатина в плазме крови был выявлен у больных РЭ без МС. Получены данные о взаимосвязи уровней гормонов жировой ткани с риском лимфогенного метастазирования, что позволяет обосновать их значение в качестве дополнительных факторов дооперационного лимфогенного метастазирования.

Оценка взаимосвязи особенностей миомы матки с липидным и гормональным профилем у пациенток с МС позволяет выявить дополнительные факторы риска развития РЭ.

Разработанная модель дооперационного прогнозирования риска лимфогенного метастазирования у больных РЭ I клинической стадии, которая кроме общепринятых факторов риска (степень дифференцировки и глубина инвазии опухоли в миометрий) включала выявленные дополнительные гормонально-метаболические параметры, позволяет персонализировать объём оперативного лечения у больных РЭ I стадии промежуточного риска на фоне метаболического синдрома. Чувствительность и специфичность разработанной модели составили 83,3 % и 97,9 %.

Методология и методы исследования:

В основе методологии диссертационной работы — современные практические и теоретические представления о клинических особенностях у больных раком эндометрия на фоне метаболического синдрома. Диссертационная работа выполнялась с использованием диагностических, клинических, морфологических, аналитических и статистических методов. Исследование проводилось по специально разработанной анкете. Проводился анализ распространённости метаболического синдрома у больных раком эндометрия. Выделены клинические варианты метаболического синдрома у данной категории больных, выявлены клинико-морфологические особенности у больных раком эндометрия в зависимости от варианта метаболического синдрома. У больных раком эндометрия с метаболическим синдромом проводился анализ гормонов жировой ткани. Для выявления нормативных значений лептина, адипонектина, висфатина и резистина в плазме крови была сформирована группа с гиперпластическими процессами эндометрия на фоне МС. Проведён анализ взаимосвязи гормонов жировой ткани с клиническими особенностями рака эндометрия, лимфогенным метастазированием и отдалёнными результатами лечения. Полученные результаты были проанализированы и обработаны корректными методами статистического анализа. С учётом интраоперационных находок у больных раком эндометрия I клинической стадии во время проведения лимфаденэктомии разработана математическая модель для расчёта предоперационного риска лимфогенного метастазирования с целью оптимизации объёма хирургического лечения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Наличие МС и его гормонально-метаболические параметры ассоциированы со степенью дифференцировки аденокарциномы эндометрия и 2-х летней безрецидивной выживаемостью.
2. Группа больных раком эндометрия с метаболическими нарушениями неоднородна по уровню гормонов жировой ткани (лептина, висфатина, адипонектина и резистина).
3. Разработанная математическая модель оценки риска лимфогенного метастазирования, включающая кроме основных факторов риска, таких, как степень дифференцировки и глубина инвазии опухоли в миометрий, ещё и

выявленные дополнительные гормонально-метаболические параметры, позволяет повысить оценку риска лимфогенного метастазирования на дооперационном этапе у больных РЭ с первой клинической стадией промежуточного риска.

Степень достоверности результатов:

Достоверность проведённого исследования подтверждается современными высокоинформативными клиническими, диагностическими и патоморфологическими методами исследования. Обоснованность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой материала.

Апробация материалов диссертации:

Основные положения проведённого исследования доложены и обсуждены на Всероссийской конференции молодых учёных-онкологов, посвящённой памяти академика РАМН Н. В. Васильева (Томск, 2016, 2017 г.); Всероссийском конгрессе молодых учёных «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск, 2018).

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019620447 от 21.03.2019 г. «База данных анамнестических, клинико-морфологических и молекулярных параметров больных раком эндометрия с различными клиническими вариантами метаболического синдрома».

Личный вклад автора:

Личный вклад соискателя состоит в изучении и анализе литературы по теме диссертационного исследования, в определении дизайна исследования, наборе клинического материала, участии в лечении пациентов. Соискатель непосредственно участвовал в разработке математической модели риска лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I клинической стадии на фоне метаболического синдрома, выполнении статистической обработки материала и интерпретации полученных результатов, подготовке научных публикаций и оформлении диссертационной работы.

Объём и структура диссертации:

Диссертационная работа изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, трёх глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований), обсуждения полученных результатов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и указателя литературы, включающего 145 источников, из них 47 отечественных и 98 иностранных. Работа содержит 18 таблиц и 6 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 129 больных, из них 114 больных с морфологически верифицированным раком эндометрия I стадии ($T_1N_xM_0$) и 15 больных с гиперпластическими процессами эндометрия на фоне метаболического синдрома, находившихся на стационарном лечении в отделении гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2014 по 2019 гг., подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам с раком эндометрия было проведено оперативное лечение в объёме тотальной гистерэктомии с билатеральной сальпингоовариоэктомией и тазовой лимфодиссекции лапароскопическим доступом, с гистологическим исследованием операционного материала. Больным с гиперпластическими процессами эндометрия было проведено оперативное лечение в объёме тотальной гистерэктомии с билатеральной сальпингоовариоэктомией. Исследование проводилось по разработанной комплексной анкете, включающей клинические данные: сбор жалоб, анамнез (в том числе акушерско-гинекологический), оценка возраста, общесоматического и гинекологического

статуса, анализ сопутствующей гинекологической патологии и экстрагенитальных заболеваний. Кроме того, у больных дополнительно изучались уровни лептина, адипонектина, резистина и висфатина в плазме крови, собирались данные об использовании ВМС и наличии миомы матки в анамнезе. В зависимости от наличия метаболического синдрома или метаболических нарушений, больные РЭ были разделены на три группы: основная группа — больные раком эндометрия с МС — 70 (61,4 %) человек (средний возраст составил $59,1 \pm 1,1$), при этом IA стадия встречалась в 48 (68,5 %) случаях, IB стадия — 12 (17,1 %) случаях.

Дизайн исследования представлен на рис. 1

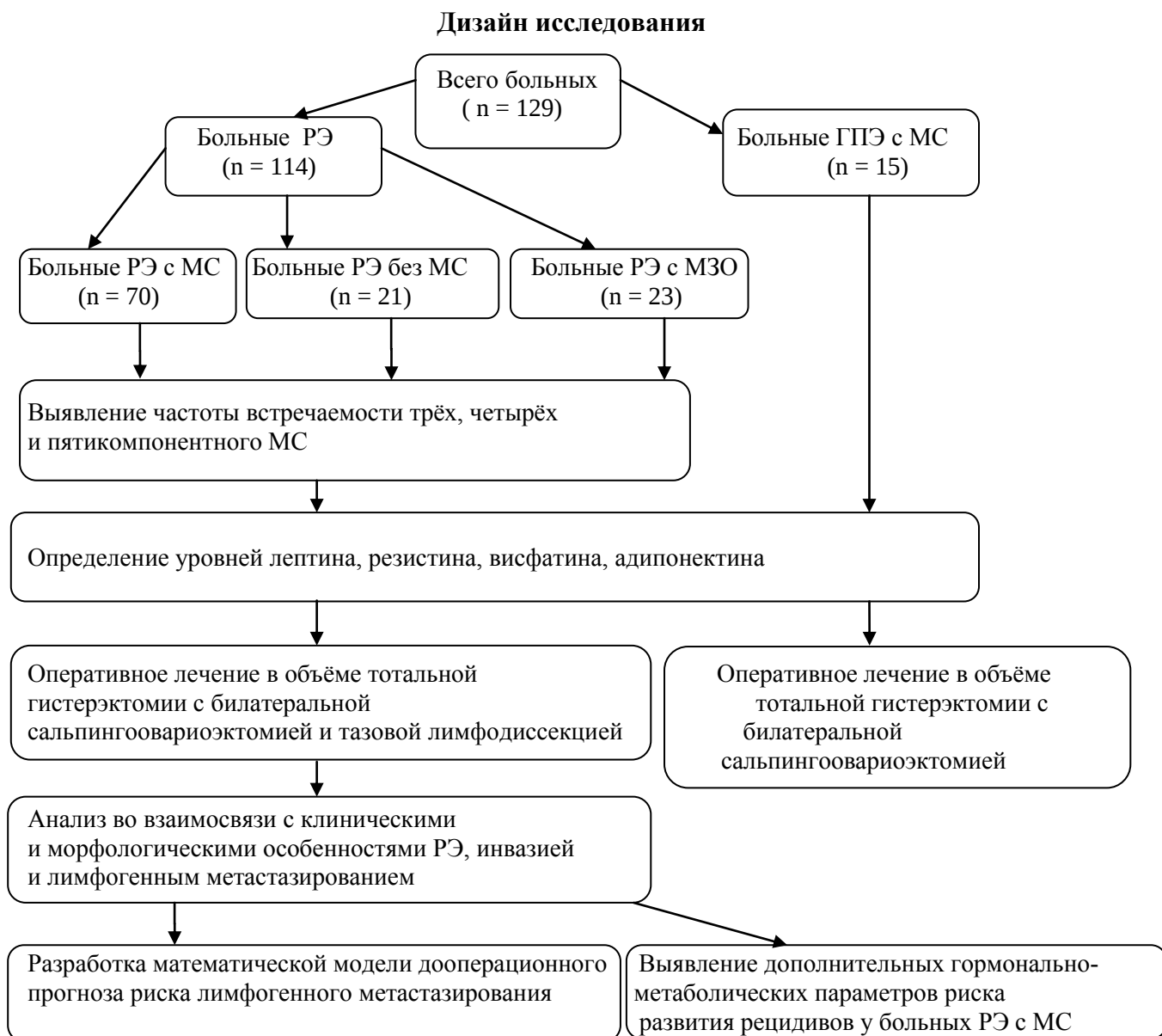


Рис. 1. Дизайн исследования

Первая группа сравнения — больные раком эндометрия без метаболического синдрома — 21 (18,4 %) человек (средний возраст составил $55,3 \pm 2,3$). При распределении больных в зависимости от степени дифференцировки опухоли было выявлено, что высокая степень дифференцировки аденокарциномы наблюдалась у 7 (33,3 %) больных, умеренная — у 8 (38,0 %), низкая степень дифференцировки опухоли наблюдалась в 6 (28,5 %) случаях.

Вторая группа сравнения — группа пациентов с наличием метаболически здорового ожирения (МЗО) — 23 (20,1 %) человека, средний возраст составил $51,6 \pm 2,2$ лет. Распределение больных по степени дифференцировки опухоли было следующее: высокая степень дифференцировки аденокарциномы наблюдалась в 5 (21,7 %) случаях, умеренная степень дифференцировки — в 10 (43,4 %) , низкая степень дифференцировки — в 6 (26,0 %) случаях.

Для сравнительной оценки показателей лептина, адипонектина, висфатина и резистина в плазме крови у больных РЭ была сформирована группа больных с гиперпластическими процессами эндометрия на фоне МС — 15 человек, средний возраст составил $51,3 \pm 3,8$ лет. Всем больным этой группы было выполнено оперативное лечение в объёме тотальной гистерэктомии с билатеральной сальпингоовариоэктомией, с последующим морфологическим исследованием операционного материала.

Критериями включения больных в основную группу исследования были:

- Эндометриоидный рак эндометрия (I стадия, $T_1N_xM_0$); (ВОЗ 2010)
- Операбельность опухолевого процесса
- Оценка статуса больного по шкале ECOG 0-1.
- Наличие МС

Критерии исключения больных из исследования:

1. Рак эндометрия II–IV стадии процесса ($T_{2-4}N_{0-1}M_1$);
2. Неэндометриоидный морфологический тип опухоли эндометрия;
3. Выраженная анемия, лейкопения, тромбоцитопения, сепсис, кахексия, тяжёлая сопутствующая патология;
4. Оценка статуса больного по шкале ECOG ≥ 2 ;
5. Отказ от участия в исследовании.

Критериями МС, согласно рекомендациям International Diabetes Federation (2005), являлись наличие абдоминального типа ожирения (для женщин окружность талии более 80 см) в сочетании, как минимум, с двумя из 4 дополнительных критериев:

- с повышением ТГ более 1,7 ммоль/л или проводимым ранее лечением дислипидемии;
- со снижением ХС ЛПВП менее 1,29 ммоль/л;
- с повышением артериального давления (систолического более 130 мм рт. ст. или диастолического более 85 мм рт. ст.) или проводимой терапией артериальной гипертензии;
- с повышением глюкозы крови натощак более 5,6 ммоль/л, или нарушением толерантности к глюкозе, или выявленным СД 2-го типа.

Критериями «метаболически здорового ожирения», согласно рекомендациям International Diabetes Federation (2005) и NCEP ATP III, помимо обязательного критерия — абдоминального типа ожирения (для женщин окружность талии более 80 см), являются отсутствие дополнительных критериев МС либо наличие не более одного из дополнительных критериев. Кроме того, для МЗО было характерно нормальное значение индекса НОМА — IR.

Стадирование РЭ осуществлялось по результатам интраоперационной ревизии и результатам послеоперационного гистологического исследования согласно классификации TNM (UICC, 8-й пересмотр, 2016 г.) или FIGO (2009 г.).

Всем больным было проведено исследование антропометрических показателей, которое включало измерение роста, веса, окружности талии и окружности бёдер. Оценка степени ожирения проводилась на основании расчёта ИМТ (индекс Кеттле) по формуле:

ИМТ = масса тела (кг)/рост (м^2). При значении ИМТ более или равном 25 диагностировали избыточную массу тела, при ИМТ более или равном 30 — ожирение. Окружность талии измерялась на середине расстояния от нижнего края рёберной дуги до гребня подвздошной кости, окружность бёдер — на уровне вертелов бедренных костей сантиметровой лентой.

Эхография органов малого таза, печени, почек, забрюшинных лимфоузлов проводилась трансабдоминальным и эндовагинальным датчиками на ультразвуковом аппарате СоникМед 90 (Esoate, Италия-Россия).

В соответствии с рекомендациями МЗ РФ (2015) [Клинические рекомендации Минздрава, 2015] при наличии миомы матки (ММ) оценивали: количество и локализацию миоматозных узлов (субсерозные, интрамуральные, субмукозные узлы). В зависимости от количества узлов миомы матки были распределены на единичные и множественные. ММ достоверно чаще встречалась у больных с гиперпластическими процессами эндометрия.

У всех больных РЭ дополнительно собирались данные об использовании внутриматочной спирали и длительности её стояния в анамнезе.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастированием проводилась с использованием МР-сканера MAGNETOM ESSENZA (SIEMENS, Германия) с напряжённостью магнитного поля 1,5 Т.

Оценка параметров углеводного и липидного обмена

Исследование уровня глюкозы определялось в капиллярной крови натошак глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе Konelab-20, нормальные значения 4,1–6,4 ммол/л. Исследование уровней показателей липидного спектра: общего холестерина (ОХ), ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ТГ, на биохимическом многоканальном анализаторе Konelab-20 (Финляндия) с использованием реактивов фирмы Human (Германия) и Thermo Scientific (Финляндия). Уровень ЛПНП рассчитывался по формуле Фридевальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/5)$.

Гормональные исследования

Исследование уровня лептина, адипонектина, висфатина и резистина в сыворотке крови выполнялось методом твердофазного иммуноферментного анализа по стандартной методике с использованием наборов фирмы R&D (США) и RayBio (США). Согласно рекомендациям производителя коммерческих наборов, а также в соответствии с рекомендациями IDF (2005), нормальные уровни лептина у женщин старше 20 лет составляют 7–27 нг/мл, адипонектина — от 0,8 до 28,2 мкг/мл.

Морфологическое исследование эндометрия

Забор материала для морфологического исследования проводился на этапе хирургического лечения больных раком эндометрия и у больных с гиперпластическими процессами эндометрия.

При морфологическом исследовании оценивали гистологический тип опухоли эндометрия и степень её дифференцировки, распространённость по полости матки, глубину инвазии в миометрий, вовлечение в опухолевый процесс цервикального канала, состояние маточных труб и яичников, лимфатических узлов (при проведении лимфаденэктомии). У больных с гиперпластическими процессами при морфологическом исследовании оценивали наличие или отсутствие атипичии клеток, а также наличие или отсутствие миомы матки и её характеристики.

Методы статистической обработки материалов

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 8.0. На первом этапе данные были проанализированы на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Вилкс. Данные в таблицах представлены как медиана (Me) с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Для показателей, характеризующих качественные признаки, учитывали абсолютное число и относительную величину в процентах. Сравнительный анализ показателей включал оценку межгрупповых и внутригрупповых различий исследуемых признаков. Достоверность различий проверяли

при помощи U-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни (в случае независимых совокупностей). При количестве сравниваемых групп более двух пользовались методом Крускала-Уоллиса. Качественные признаки сравнивали с помощью точного теста Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Прогностическую значимость изучаемых параметров оценивали с использованием модуля Survival analysis программы Statistica 8.0. Кривые кумулятивной выживаемости строились по методу Каплана-Майера, значимость различий в выживаемости между группами оценивали по критерию Гехана-Уилкоксона. Для построения математической модели прогноза развития метастазов в лимфатических узлах был применён метод логистической регрессии. Проверка специфичности и чувствительности показателей, показавших статистически значимый результат в отношении данного события, осуществлялась с помощью ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных раком эндометрия были изучены антропометрические, клинимо-морфологические параметры и особенности гормонов жировой ткани на фоне метаболического синдрома, без метаболического синдрома и с «метаболически здоровым ожирением». Показано, что наиболее распространённым вариантом была 3-х компонентная форма метаболического синдрома — 45 %, 4-х и 5-ти компонентный метаболический синдром наблюдался в 28,2 % и в 26,8 %, соответственно (рис. 2).

Анализ структурных особенностей метаболического синдрома представлен на рис. 2.

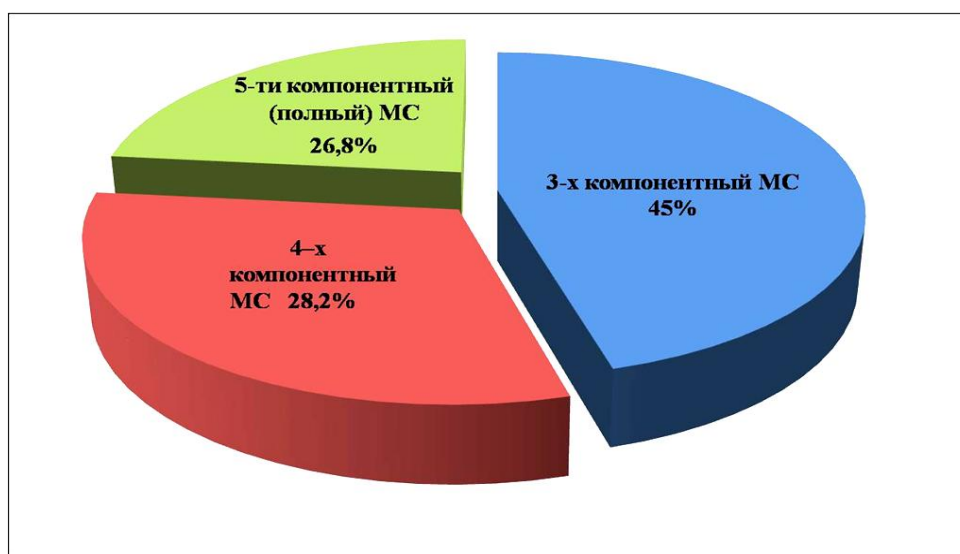


Рис. 2. Структурные особенности метаболического синдрома у больных раком эндометрия.

Выявлено, что у больных раком эндометрия I стадии с метаболическим синдромом статистически значимые различия наблюдались в отношении степени дифференцировки опухоли (рис. 3).

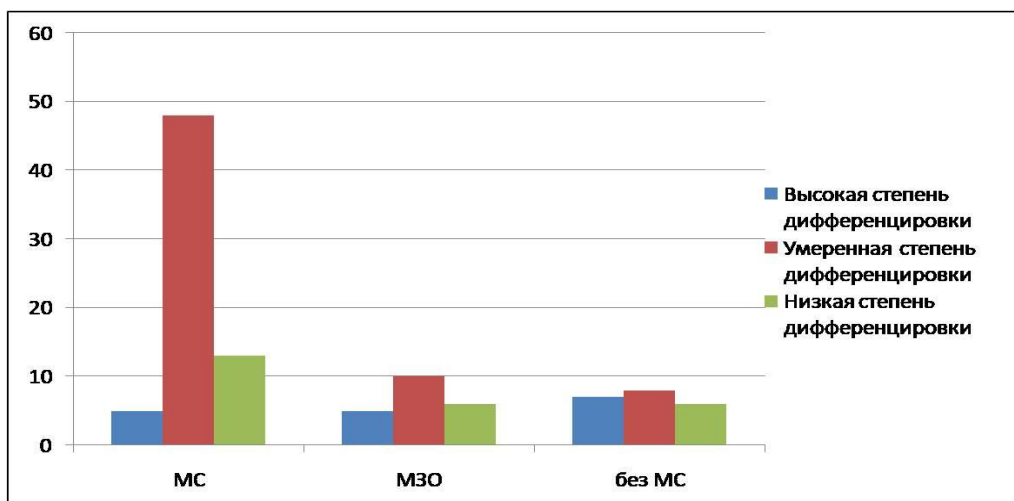


Рис. 3. Морфологическая характеристика рака эндометрия у больных с метаболическим синдромом, без метаболического синдрома и с «метаболически здоровым ожирением».

Выявлено, что удельный вес умеренно дифференцированных аденокарцином у больных раком эндометрия с метаболическим синдромом составил 68,5 %.

В то же время при 4-х компонентном метаболическом синдроме возрастает доля низкодифференцированных аденокарцином (30,0 %) (рис. 4).

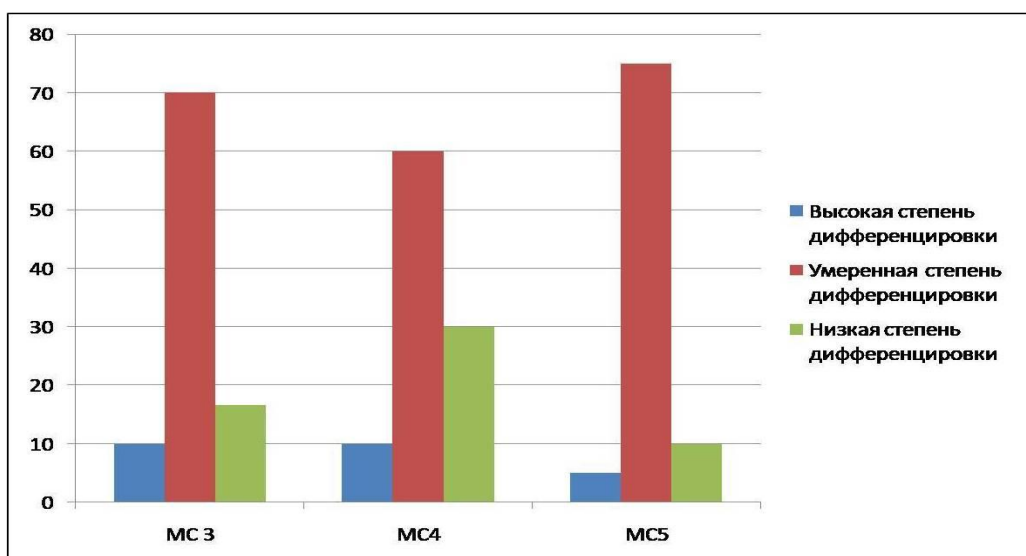


Рис. 4. Частота встречаемости различной степени дифференцировки у больных раком эндометрия в зависимости от варианта метаболического синдрома.

С учётом того, что гормонам жировой ткани придаётся большое значение в развитии пролиферативных процессов эндометрия, был оценён уровень адипокинов в плазме крови у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия в зависимости от наличия и отсутствия метаболических нарушений (табл. 1).

Таблица 1 — Уровень адипокинов плазмы крови у больных раком эндометрия на фоне метаболического синдрома, без метаболического синдрома, с «метаболически здоровым ожирением» и у больных ГЭ с метаболическим синдромом.

Адипокины плазмы крови, нг/л	Группы				Р
	ГЭ с МС	РЭ с МС	РЭ без МС	РЭ с МЗО	
Лептин, пг/мл	301 ± 45,0	326 ± 39,0	211 ± 40,0	324 ± 49,0	> 0,05
Адипонектин, нг/мл	20,3 ± 4,7	24,1 ± 4,30	42,8 ± 8,89	40,9 ± 10,0	< 0,05
Резистин, нг/мл	2,71 ± 0,18	2,39 ± 0,11	2,51 ± 0,10	2,25 ± 0,16	> 0,05
Висфатин, нг/мл	29,3 ± 1,90	32,9 ± 1,20	21,9 ± 0,80	30,0 ± 1,80	< 0,05

Выявлена неоднородность группы больных раком эндометрия с метаболическими нарушениями в отношении содержания гормонов жировой ткани в плазме крови. При исходном уровне лептина, резистина и висфатина, больные раком эндометрия с «метаболически здоровым ожирением» и с метаболическим синдромом имели различный уровень адипонектина. Уровень адипонектина у больных РЭ с метаболическим синдромом был значительно ниже, чем у больных с «метаболически здоровым ожирением». Максимальный уровень адипонектина и минимальный уровень висфатина в плазме крови были выявлены у больных раком эндометрия без метаболического синдрома.

Учитывая высокую распространённость миомы матки среди больных раком эндометрия, были проанализированы клинические и гормонально-метаболические особенности течения рака эндометрия в сочетании с миомой на фоне метаболического синдрома. Проведённый анализ не выявил клинических особенностей у больных раком эндометрия с миомой матки и без миомы матки, ассоциированных с МС. Но была показана достоверная разница в уровне гормона жировой ткани адипонектина у больных раком эндометрия с миомой матки и без миомы матки на фоне метаболического синдрома (табл. 2).

Таблица 2 — Связь гормонально-метаболических параметров с наличием миомы матки у больных раком эндометрия на фоне метаболического синдрома.

Параметры	Группы		Р
	РЭ с ММ	РЭ без ММ	
Холестерин, ммоль/л, m ± M	5,70 ± 0,20	5,13 ± 0,25	> 0,05
Триглицериды, ммоль/л, m ± M	1,73 ± 0,17	1,74 ± 0,18	> 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л, m ± M	3,60 ± 0,1	3,23 ± 0,26	> 0,05
ХСЛПВП, ммоль/л, m ± M	1,28 ± 0,06	1,24 ± 0,11	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л, m ± M	5,50 ± 0,15	5,69 ± 0,20	> 0,05
Лептин, пг/мл, m ± M	290 ± 30,0	337 ± 50,1	> 0,05
Адипонектин, нг/мл, m ± M б	38,5 ± 5,53	23,3 ± 4,06	< 0,05
Резистин, нг/мл, m ± M	2,42 ± 0,09	2,32 ± 0,12	> 0,05
Висфатин, нг/мл, m ± M	29,5 ± 1,09	32,0 ± 2,10	> 0,05

Кроме того, была проанализирована взаимосвязь уровня адипокинов сыворотки крови с количеством и локализацией миоматозных узлов у больных раком эндометрия на фоне метаболического синдрома. Статистически значимых различий в уровне адипокинов в зависимости от локализации миоматозных узлов не выявлено. Но была выявлена взаимосвязь уровня адипонектина и висфатина в плазме крови с количеством миоматозных узлов у больных раком эндометрия на фоне метаболического синдрома. При наличии множественных миоматозных узлов уровень адипонектина был снижен по

сравнению с больными с единичными узлами, $25,4 \pm 8,33$ и $42,6 \pm 8,50$ нг/л соответственно, в то время как уровень висфатина повышен, $32,4 \pm 1,40$ и $27,0 \pm 1,20$ нг/л соответственно, $p < 0,05$ (рис. 5).

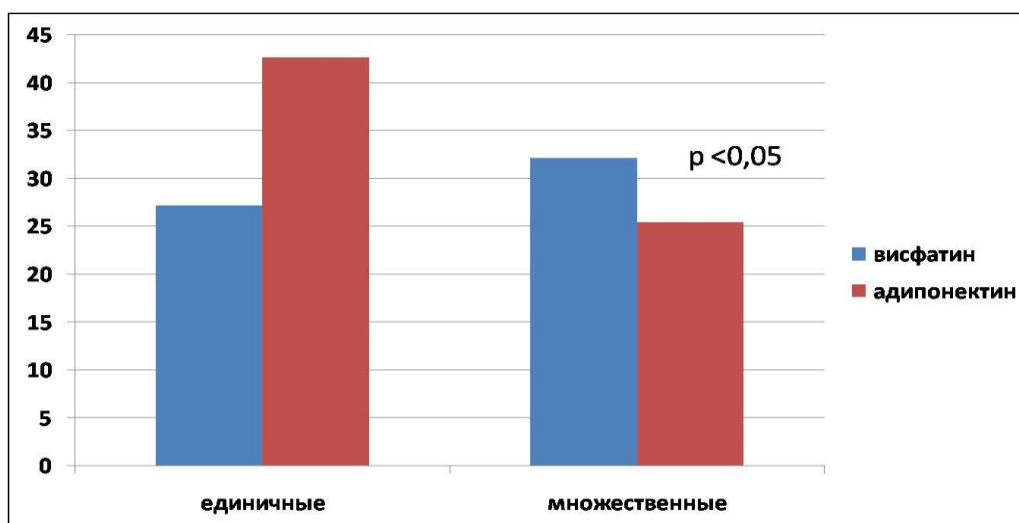


Рис. 5. Связь уровня адипокинов с количеством миоматозных узлов у больных РЭ на фоне МС.

С учётом непрекращающихся споров о роли ВМС в риске развития рака эндометрия был проведён анализ использования инертных и медь-содержащих ВМС у больных раком эндометрия на фоне метаболического синдрома. Показано, что ВМС использовали 53 % больных раком эндометрия с метаболическим синдромом, чаще с 3-х компонентным МС (68,4 %). Среднее время использования ВМС больными раком эндометрия с трёхкомпонентным метаболическим синдромом составило $82,7 \pm 12,0$ мес., у больных с четырёхкомпонентным синдромом — $50,0 \pm 12,0$ мес., у больных с пятикомпонентным синдромом — $132,0 \pm 12,9$ мес., $p < 0,05$. Полученные данные выявили тенденцию к использованию ВМС преимущественно у пациенток с трёхкомпонентным МС, однако максимальное время использование ВМС было у пациенток с пятикомпонентным МС.

Основным видом лечения больных раком эндометрия I стадии является хирургический в объёме экстирпации матки с придатками с или без тазовой лимфодиссекции. Объём хирургического вмешательства на дооперационном этапе определяется рекомендациями консенсуса ESGO, ESMO, ESTRO 2014 г. Из 53 больных раком эндометрия I клинической стадии с метаболическим синдромом группу промежуточного риска составили 20 пациенток (37,7 %). Всем больным выполнено оперативное лечение в объёме экстирпации матки с придатками с тазовой лимфодиссекцией. При плановом гистологическом исследовании метастатическое поражение лимфоузлов выявлено у 6 (30,0 %) больных.

Учитывая, что прогноз лимфогенного метастазирования до сих пор дискутируется для больных раком эндометрия I стадии, особенно промежуточного риска, у которых выполнение лимфодиссекции остаётся на усмотрение врача, нами была разработана математическая модель прогноза лимфогенного метастазирования с учётом выявленных гормонально-метаболических особенностей.

На первом этапе были определены возможные дополнительные предикторы риска лимфогенного метастазирования у больных РЭ, включающие антропометрические, гормонально-метаболические параметры, возраст, наличие ВМС и миомы матки в анамнезе, варианты МС, инвазий опухоли в миометрий с использованием непараметрических критериев χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера или ϕ и V Крамера (табл. 3) и Манна-Уитни (табл. 4).

Таблица 3 — Частота встречаемости качественных клинико-морфологических показателей у больных РЭ в зависимости от наличия метастазов в лимфатических узлах.

Параметры		Метастазов нет	Метастазы есть
Использование ВМС в анамнезе	Нет	21	1
	Есть	26	5
	p	0,382	
Наличие миомы матки	Нет	25	2
	Есть	26	4
	p	0,673	
Наличие гипертонической болезни	Нет	13	2
	Есть	39	4
	p	0,659	
Наличие СД II	Нет	40	5
	Есть	11	1
	p	0,781	
Наличие МС (1 — МС, 2 — ОИТ, 3 — нет метаболических нарушений)	1	31	4
	2	14	0
	3	7	2
	p	0,220	
Вариант МС (0 — синдрома нет, 3 — МС 3, 4 — МС4, 5 — МС 5)	0	21	2
	3	17	1
	4	6	0
	5	8	3
	p	0,203	
Инвазия в миометрий (0 — без инвазии, 1 — половина миометрия, 2 — более половины миометрия)	0	5	0
	1	33	2
	2	14	4
	p	0,127	

Таблица 4 — Уровень количественных клинико-морфологических показателей у больных раком эндометрия в зависимости от наличия метастазов в лимфатических узлах.

Параметр	Метастазов нет	Метастазы есть	p
Возраст, лет	55,87 ± 1,28	61,67 ± 1,48	0,096
Вес, кг	86,61 ± 2,46	75,17 ± 6,84	0,168
ИМТ	29,00 (25,55; 37,55)	27,15 (21,40; 33,20)	0,201
Время стояния ВМС, мес.	23,00 (00,00; 72,00)	84,00 (60,00; 120,00)	0,120
ХС, ммоль/л	5,36 ± 0,18	5,75 ± 0,54	0,246
ТГ, ммоль/л	1,71 ± 0,13	1,84 ± 0,52	0,815
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,36 ± 0,17	3,92 ± 0,49	0,193
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,27 ± 0,07	1,00 ± 0,09	0,160
Глюкоза, ммоль/л	5,70 ± 0,16	5,90 ± 0,72	0,939
Висфатин, нг/мл	29,50 (25,75; 37,55)	27,40 (20,00; 33,20)	0,150
Адипонектин, нг/мл	22,20 (7,60; 39,26)	28,64 (4,55; 42,30)	0,844

Лептин, пг/мл	267,40 (219,05; 360,95)	234,60 (121,40; 310,50)	0,202
Резистин, нг/мл	2,41 (1,95; 2,69)	2,35 (2,20; 2,86)	0,955

Самостоятельно ни один из изученных параметров не оказался статистически значимым фактором в прогнозе предоперационного лимфогенного метастазирования. В логистическую модель были включены показатели со значимостью $p \leq 0,2$ в различиях между группами с лимфогенными метастазами и без. В связи с чем на втором этапе количественные и качественные показатели были проверены как предикторы в модели логистической регрессии дооперационного прогнозирования лимфогенного метастазирования. По результатам разработанной модели по критерию Хосмера-Лемешова ($p > 0,05$, R-квадрат Найджелкерка), были определены 5 предикторов, которые можно использовать для дооперационного прогнозирования лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия промежуточного риска (табл. 5).

Таблица 5 — Статистически значимые предикторы предсказательной модели.

Предикторы	В	Стд. Ошибка В	Коэфф. Вальда	Значимость (p)	Exp(B)	95 % доверительный интервал	
						Нижняя	Верхняя
Возраст	2,069	1,227	10,677	0,006	1,092	1,006	1,166
ИМТ	7,155	3,401	12,008	< 0,001	1,000	0,995	1,099
ХС ЛПВП	-6,619	2,221	8,885	0,003	0,001	0,000	0,104
Висфатин	-8,049	0,347	9,107	0,003	0,350	0,177	0,692
Лептин	-1,049	0,014	11,515	0,001	0,952	0,926	0,980
Константа	15,419	3,623	9,931	0,002	0,046		

Оценка вклада каждого значимого показателя наглядно демонстрируется с помощью ROC кривой, причём 95 % доверительный интервал соответствует значениям площади, принадлежащим диапазону от 0,056 до 0,288 для возраста; от 0,826 до 0,997 для ИМТ; от 0,496 до 0,901 для ХС ЛПВП; от 0,838 до 0,999 для висфатина; от 0,895 до 1,000 для лептина. (рис. 6).

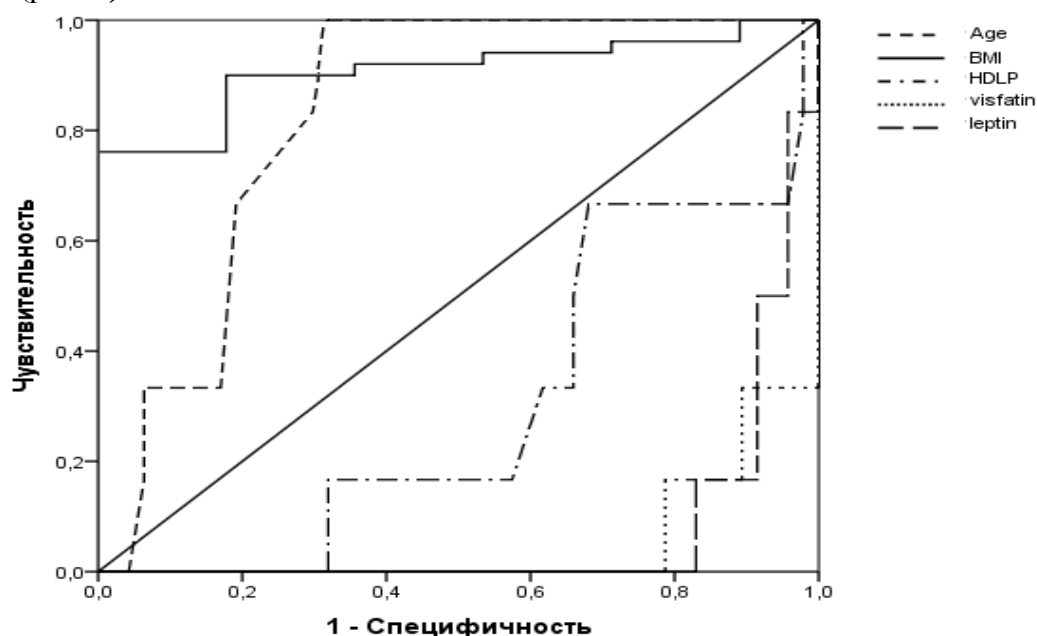


Рис. 6. ROC-кривые для определения оценки качества бинарной классификации статистически значимых предикторов.

Таким образом, предиктором для предсказания наличия лимфогенных метастазов у больных раком эндометрия является уровень лептина (AUC = 0,957), висфатина (AUC = 0,918), ИМТ (AUC = 0,911), возраст пациентки (AUC = 0,828) и уровень ХС ЛПВП (AUC = 0,699).

На основании полученных результатов разработанная модель логистической регрессии имеет вид:

$$F = 2,069 * [\text{возраст}] + 7,155 * [\text{ИМТ}] - 6,619 * [\text{ХСЛПВП}] - 8,049 * [\text{висфатин}] - 1,049 * [\text{лептин}] + 15,419, \text{ где:}$$

возраст — возраст пациентки в годах,

ИМТ — индекс массы тела, рассчитанный по стандартной формуле,

ХС ЛПВП — ХС липопротеидов высокой плотности плазмы крови, ммоль/л,

висфатин — висфатин плазмы крови в нг/мл,

лептин — лептин плазмы крови в пг/мл.

Значение вероятности наличия лимфогенных метастазов рассчитывают, учитывая значение регрессионной функции F и основание натурального логарифма (e):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-F}}$$

где P — вероятность наличия лимфогенных метастазов,

e (основание натурального логарифма) = 2,718,

F — значение регрессионной функции.

При значении $P \geq 0,5$ предполагают развитие лимфогенных метастазов, при значении $P < 0,5$ — отсутствие развития лимфогенных метастазов.

Оценка чувствительности и специфичности данной модели составила 83,3 % и 97,9 % соответственно.

Высокая чувствительность и специфичность разработанной математической модели дооперационного прогнозирования риска лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I клинической стадии промежуточного риска имеет высокую доступность и позволяет персонализировать показания к лимфодиссекции у больных раком эндометрия с метаболическим синдромом, так как кроме традиционных факторов риска она отражает и гормонально-метаболические особенности больных РЭ.

Анализ отдалённых результатов лечения 96 больных раком эндометрия I стадии с МС показал, что в 9 (9,3 %) случаях были выявлены рецидивы заболевания в сроки $21,2 \pm 2,4$ месяцев. При этом летальных исходов было зарегистрировано — 4 случая (4,4 %). Сроки динамического наблюдения составили от 2 до 72 месяцев, средний срок наблюдения составил $35 \pm 2,2$. В связи с этим нами была проведена попытка оценить роль гормонально-метаболических показателей в прогнозе развития рецидивов и отдалённых результатов. Был проведён однофакторный анализ прогностических параметров. Установлено, что большинство компонентов метаболического синдрома не относятся к статистически значимым прогностическим факторам безрецидивной выживаемости (табл. 6).

Таблица 6 — Однофакторный анализ прогностической значимости в отношении безрецидивной выживаемости у больных раком эндометрия с метаболическим синдромом.

Факторы		N	P	
			2-летняя безрецидивная выживаемость	Общая выживаемость
ИМТ	≤ 24	22	0,48	0,42
	> 24	68		
Метаболические нарушения	МС	55	0,045	0,47
	МЗО	16		
	Без МС	18		
Варианты МС	МС 3	23	0,45	0,79
	МС 4	17		
	МС 5	13		
Артериальное давление	$< 130/80$	18	0,77	0,67
	$\geq 130/80$	72		
СД 2 типа	Нет	53	0,89	0,49
	Есть	34		
Триглицериды	$\geq 1,7$	43	0,03	0,25
	$< 1,7$	19		
Общий ХС	$< 5,2$	34	1,00	0,69
	$> 5,2$	26		
Глюкоза плазмы натощак	$< 5,6$	55	0,048	0,13
	$\geq 5,6$	32		
ХС ЛПВП	$> 1,29$	52	0,98	0,46
	$< 1,29$	20		

По данным таблицы видно, что статистически значимыми факторами 2-х летней безрецидивной выживаемости явились: наличие МС, уровень ТГ и уровень глюкозы плазмы крови.

Проведена оценка безрецидивной выживаемости по Каплан-Майеру с оценкой прогностической значимости ассоциированных с МС параметров (рис. 7).

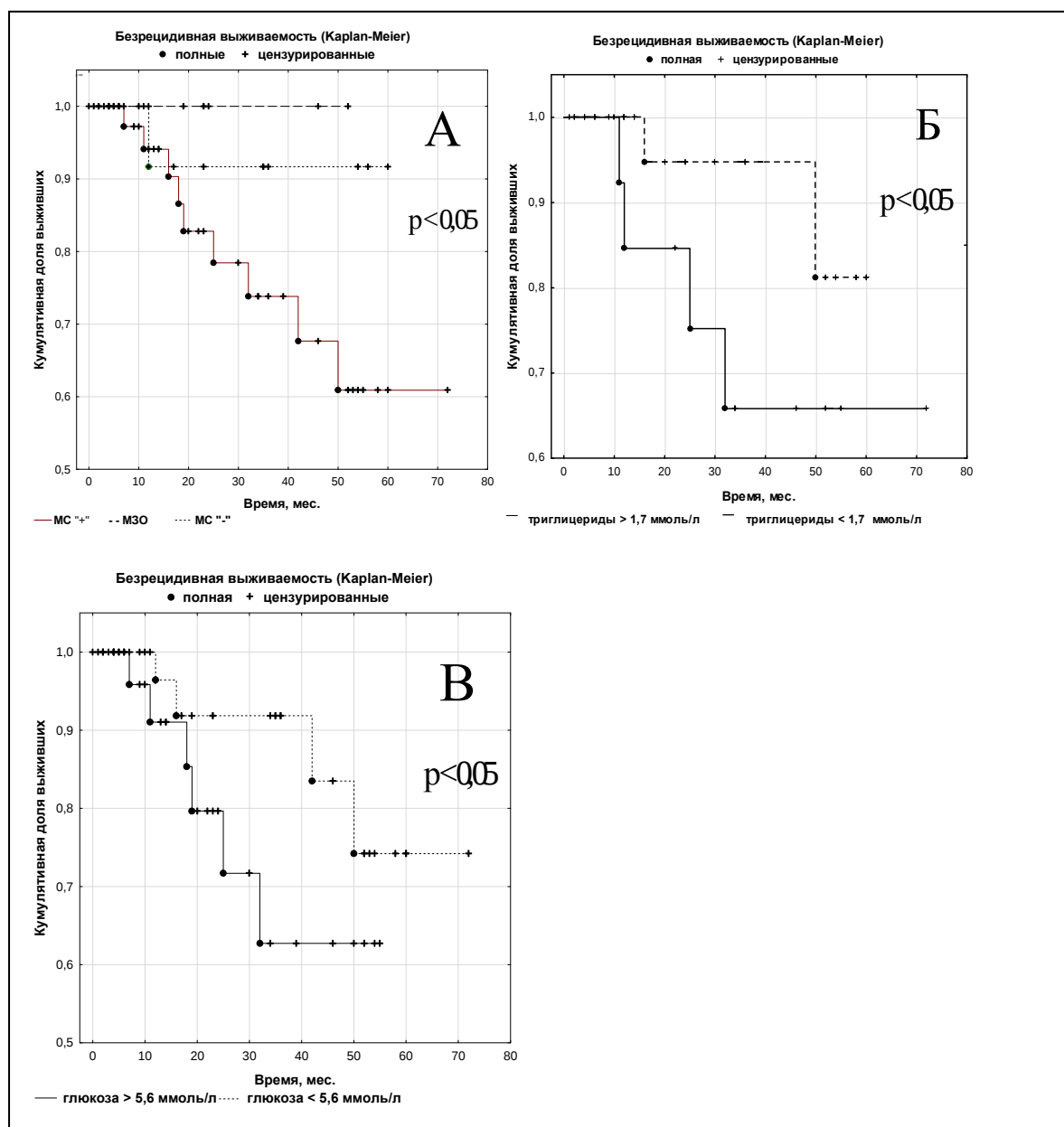


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость больных РЭ I стадии в зависимости от наличия МС, показателей уровня ТГ и глюкозы плазмы крови натощак.

А. Безрецидивная выживаемость больных РЭ в зависимости от наличия МС.

Б. Безрецидивная выживаемость больных РЭ в зависимости от уровня ТГ.

В. Безрецидивная выживаемость больных РЭ в зависимости от уровня глюкозы.

Таким образом, двухлетняя безрецидивная выживаемость у больных РЭ I стадии с метаболическим синдромом составила $87,3 \pm 2,02$ %, у пациентов с «метаболически здоровым ожирением» — 100 %, у пациентов без метаболических нарушений — $92,2 \pm 1,08$ %, $p < 0,05$. Высокие уровни триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л и глюкозы плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л у больных раком эндометрия I стадией ассоциировались с низкой двухлетней безрецидивной выживаемостью $75,5 \pm 1,0$ % и $72 \pm 1,4$ % соответственно.

Таким образом, выявленные гормонально-метаболические особенности у больных РЭ I стадии с МС позволяют не только оценить дооперационный риск лимфогенного метастазирования с оптимизацией объёма хирургического лечения, но и выявить дополнительные факторы прогноза отдалённых результатов лечения.

ВЫВОДЫ:

1. Среди больных раком эндометрия I стадии частота встречаемости метаболического синдрома составила 62 %. Трёхкомпонентный МС встречался в 45 %, четырёхкомпонентный — в 28,2 %, пятикомпонентный — в 26,8 % случаев. При наличии МС в 68,5 % случаев встречалась умеренно дифференцированная аденокарцинома. У больных с «метаболически здоровым ожирением» и без метаболического синдрома данный гистотип наблюдался в 43,4 % и 38 % случаев соответственно ($p < 0,05$). Удельный вес низкодифференцированной аденокарциномы возрастал до 30 % при 4-х компонентном МС, при трёхкомпонентном и пятикомпонентном синдроме данный гистотип составлял 16,6 % и 10 % соответственно.
2. Выявлена неоднородность группы больных РЭ с метаболическими нарушениями в отношении содержания гормонов жировой ткани в плазме крови. При сходном уровне лептина, резистина и висфатина больные РЭ с «метаболически здоровым ожирением» и с метаболическим синдромом имели различный уровень адипонектина. Уровень адипонектина у больных РЭ с метаболическим синдромом был значительно ниже, чем у больных с «метаболически здоровым ожирением». Максимальный уровень адипонектина $42,8 \pm 8,89$ нг/мл и минимальный уровень висфатина $21,9 \pm 0,80$ нг/мл в плазме крови были выявлены у больных РЭ без МС.
3. Выявлено, что уровень адипонектина был статистически значимо выше у больных РЭ с миомой $38,5 \pm 5,53$ по сравнению с больными без миомы матки, $23,3 \pm 4,06$, $p < 0,05$. Выявлена взаимосвязь уровня адипонектина и висфатина в плазме крови у больных РЭ с количеством миоматозных узлов. При наличии множественных миоматозных узлов уровень адипонектина снижен $25,4 \pm 8,33$ по сравнению с больными с единичными узлами $42,6 \pm 8,50$ нг/л, в то время как уровень висфатина — повышен, $32,4 \pm 1,40$ и $27,0 \pm 1,20$ нг/л соответственно, $p < 0,05$.
4. Выявлены дополнительные параметры риска лимфогенного метастазирования у больных РЭ I стадией с метаболическим синдромом: уровень лептина (AUC = 0,957), уровень висфатина (AUC = 0,918), ИМТ (AUC = 0,911), возраст больной (AUC = 0,828), уровень ХС ЛПВП (AUC = 0,699).
5. Разработана модель дооперационного прогнозирования риска лимфогенного метастазирования для больных РЭ I стадией с промежуточным риском, включающая кроме традиционных факторов риска (глубина инвазии и степень дифференцировки опухоли) дополнительные параметры: возраст, индекс массы тела, уровень ХС ЛПВП, уровень гормонов жировой ткани лептина и висфатина в плазме крови. Показатели чувствительности и специфичности разработанной модели составляют 83,3 % и 97,9 %.
6. Факторами высокого риска рецидива у больных РЭ в течение двух лет после комбинированного лечения являются наличие МС, дооперационный уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л и уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Низкий уровень адипонектина и высокий уровень висфатина при наличии множественной миомы матки у больных с МС могут рассматриваться как дополнительный фактор риска развития РЭ.
2. Для оптимизации объёма хирургического лечения на дооперационном этапе у больных раком эндометрия I клинической стадии промежуточного риска целесообразно использовать разработанную математическую модель, представленную регрессионной функцией:

$$F = 2,069 * [X1] + 7,155 * [X2] - 6,619 * [X3] - 8,049 * [X4] - 1,049 * [X5] + 15,419,$$

где:

X1 — возраст пациентки в годах,
 X2 — индекс массы тела, рассчитанный по стандартной формуле,
 X3 — ХС ЛПВП, ммоль/л,
 X4 — висфатин плазмы крови в нг/мл,
 X5 — лептин плазмы крови в пг/мл. Значение вероятности наличия лимфогенных метастазов рассчитывают, учитывая значение регрессионной функции F и основание натурального логарифма (e) по формуле t:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-F}}$$

где P — вероятность наличия лимфогенных метастазов,
 e (основание натурального логарифма) = 2,718,

F — значение регрессионной функции. При значении $P \geq 0,5$ предполагают наличие лимфогенных метастазов, при значении $P < 0,5$ — отсутствие лимфогенных метастазов.

ПЕРЕЧЕНЬ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кишкина А. Ю. Клинико-морфологические особенности эндометриоидного рака тела матки у больных I стадии в зависимости от состояния лимфатических коллекторов [Текст] / М. О. Очиров, А. Ю. Кишкина // Материалы XII Всероссийской конференции молодых учёных-онкологов, посвящённой памяти академика РАМН Н. В. Васильева. — Томск, 2017. — С. 60–62.
2. Кишкина А. Ю. Факторы прогноза лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I стадии (T1) [Текст] / М. О. Очиров, А. Ю. Кишкина // Материалы XII Всероссийской конференции молодых учёных-онкологов, посвящённой памяти академика РАМН Н. В. Васильева. — Томск, 2017. — С. 64–96.
3. Kishkina, A. Y. The role of metabolic syndrome variant in the malignant tumors progression / N. V. Yunusova, I. V. Kondakova, L. V. Spirina, L. A. Kolomiets, S. G. Afanas'ev // Diabetes Metab Syndr.-2018.-Vol.12(5).-P. 807–812.
4. Кишкина А. Ю. Структурные варианты МС у больных раком эндометрия [Текст] / А. Ю. Кишкина // Материалы Конгресса молодых учёных. — Томск, 2018. — С. 245–247.
5. Кишкина А. Ю. Клинические варианты метаболического синдрома у больных раком эндометрия [Текст] / А. Ю. Кишкина, Л. А. Коломиец, Н. В. Юнусова // Сибирский Онкологический Журнал. — 2019. — 18 (5). — С. 38–44.
6. Кишкина А. Ю. Структурные особенности метаболического синдрома: клинико-эпидемиологические аспекты. Взаимосвязь с пролиферативными процессами и раком эндометрия [Текст] / А. Ю. Кишкина, Л. А. Коломиец, Н. В. Юнусова // Вопросы онкологии. — 2019. — 65 (4). — С. 488–497.
7. Кишкина А. Ю. Взаимосвязь рака эндометрия со структурными особенностями метаболического синдрома [Текст] / М. О. Очиров, А. Ю. Кишкина // Материалы XII Всероссийской конференции молодых учёных-онкологов, посвящённой памяти академика РАМН Н. В. Васильева. — Томск, 2017. — С. 64–96.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВМС — внутриматочная система
 ИМТ — индекс массы тела
 ЛЭА — лимфаденэктомия
 ММ — миома матки
 МС — метаболический синдром
 МЗО — «метаболически здоровое ожирение»
 ОБ — объём бёдер
 ОТ — объём талии

ХС — общий холестерин
ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности
СД II — сахарный диабет II типа
ТГ — триглицериды
AdipoR1/AdipoR2 — рецепторы адипонектина
ER — рецепторы эстрогенов
IDF — International Diabetes Federation
IGF-RI — рецептор инсулиноподобного фактора роста 1-го типа;
IGFs — инсулиноподобные факторы роста;
LNG-IUS — внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел
PI3K/Akt/mTOR, JAK/STAT, Rac1 и Cdc42 — опосредованные сигнальные пути, активирующиеся при связывании длинной формы рецептора лептина
PR — рецепторы прогестерона