

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ
АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТЕЛА МАТКИ

Курязова Гуласал Комулжоновна

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн
Сина. Бухара, Узбекистан

Аннотация. Среди всех изученных морфологических и иммуногистохимических параметров эндометриоидной аденокарциномы только 4: площадь сосудов, экспрессия CD3-лимфоцитов, дендритических клеток (S100) и экспрессия сосудистого фактора роста (VEGF) — являлись предикторами неблагоприятного клинического исхода заболевания.

Ключевые слова: морфология, гиперплазия, эндометриоидная аденокарцинома, прогноз, выживаемость.

Актуальность. Эндометриоидная карцинома матки занимает одно из ведущих мест в структуре онкогинекологической заболеваемости, демонстрируя устойчивую тенденцию к росту в ряде регионов и сохраняя высокую медико-социальную значимость. Несмотря на совершенствование методов раннего выявления и морфологической верификации опухолевого процесса, эндометриоидная карцинома характеризуется выраженной морфологической гетерогенностью, которая нередко проявляется уже на этапе первичной диагностики. Вариабельность архитектоники опухолевых образований и неоднородность их структурной организации могут затруднять морфологическую интерпретацию биопсийного материала и способствовать вариабельности патоморфологических заключений (1,3,5,7,9,11,13).

Современные морфологические подходы к диагностике эндометриоидной карциномы матки основаны на использовании международных классификаций и стандартизированных протоколов патологоанатомического исследования, ориентированных на подтверждение злокачественного характера процесса, определение гистологического варианта и степени дифференцировки опухоли. В условиях первичной диагностики данные параметры являются основой морфологического заключения. Вместе с тем структурная организация опухолевых образований, отражающая степень нарушения железистой

архитектоники, утраты клеточной полярности и изменения пространственных взаимоотношений между эпителиальным и стромальным компонентами, в значительной степени остается вне формализованного анализа и нередко описывается фрагментарно, без единой интерпретационной системы (2,4,6,8,10,12).

Таким образом, сохраняется высокая актуальность морфологического исследования, направленного на системное изучение структурной дезорганизации эндометриоидной карциномы матки при первичной диагностике, под которой в рамках настоящего исследования понимается совокупность нарушений железистой архитектуры, пространственной ориентации опухолевых желез, характера железисто-солидных соотношений и эпителиально-стромальных взаимоотношений, отражающих глубину утраты нормальной тканевой упорядоченности эндометрия. Формирование и морфологическое обоснование целостного подхода к оценке данных изменений, основанного на интеграции микроскопических, иммуногистохимических и, при необходимости, ультраструктурных признаков, представляется необходимым этапом уточнения патоморфологической интерпретации эндометриоидной карциномы матки и повышения воспроизводимости морфологического заключения в условиях рутинной диагностической практики.

Однако на сегодняшний день отсутствует математически обоснованное прогнозирование исходов заболевания при сочетаниях стромально-сосудистых морфологических и иммуногистохимических маркеров ЭА.

Цель исследования. Создать математическую модель прогноза эндометриоидной аденокарциномы тела матки.

Материал и методы исследования. Для исследований была определена выборка из 112 пациенток с ЭА тела матки I–III стадии. Тренировочная группа составила 66 случаев. Контрольная группа пациенток, использованная для проверки работоспособности полученной модели, включала 46 пациенток. Пациенткам проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование и лечение ЭА согласно стандартным протоколам, принятым в Республике Узбекистан. Все пациенты в выборках были поровну разделены на 2 основные группы: с выживаемостью до 3 лет и с выживаемостью более 3 лет.

Для гистологического исследования срезы с парафиновых блоков толщиной 4 мкм окрашивались гематоксилином и эозином по традиционной методике. Иммуногистохимическое исследование срезов тканей опухоли

проводилось с использованием моноклональных и поликлональных антител производства корпорации «DAKOCytomation» (Dako, Дания), применялся иммунопероксидазный метод. В качестве системы визуализации использовался набор LSAB+, в качестве хромогена — диаминобензидин (DAB+).

Для морфометрического исследования использовался аппаратно-программный комплекс Nikon (микроскоп Nikon Eclipse 50i с цифровой фотокамерой DS-F1) с программным обеспечением NIS-Elements. Микропрепараты фотографировали на увеличении $\times 12,5$, $\times 200$ и $\times 400$.

MELF-паттерн определяли в строме матки в участках инвазии ЭА. Выявлялось либо наличие, либо отсутствие фибропластической реакции стромы в 5 неперекрывающихся полях зрения при увеличении $\times 200$. Определение опухолевых сосудов микроциркуляторного русла проводили в местах с наибольшим числом капилляров («hot spots»), подсчитывая их число в 5 полях зрения, определяли количество и площадь сосудов в 1 мм^2 . Количество опухолевых эмболов подсчитывали в 5 полях зрения при увеличении $\times 400$, после чего пересчитывали в 1 мм^2 . Полученные результаты пересчитывали на 1 мм^2 площади ткани опухоли. Глубину инвазии определяли при увеличении $\times 12,5$, для чего 10-кратно измеряли толщину от края опухоли до адвентициальной оболочки, затем 10-кратно определяли глубину инвазии опухоли и высчитывали среднюю глубину инвазии опухоли в миометрий, которую выражали в процентном соотношении. Иммуногистохимические маркеры для определения опухоль-ассоциированных лимфоцитов, опухоль-ассоциированных макрофагов и дендритических клеток были выбраны в соответствии с рекомендациями, описанными в руководстве M. Shurin et al. «Tumor Immunoenvironment» [10].

Предикторы, оказавшие значимое ($p < 0,05$) влияние или устойчивую тенденцию ($p < 0,1$) на выживаемость, были выбраны методом многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Для математического моделирования исходов заболевания использовался пакет прикладных программ «Medcalc», 11.5 (trialversion).

Результаты и обсуждение. Было установлено, что из предложенных 11 предикторов: глубины инвазии, площади и количества сосудов, MELF-паттерна, CD3, VEGF — вклад в прогнозирование риска развития неблагоприятного исхода заболевания вносили только 4 переменные, которыми являлись: площадь сосудов, экспрессия CD3, S100 и VEGF.

Полученные коэффициенты регрессии были выбраны для расчета итогового значения функции. Пороговые точки итогового значения функции были определены с использованием ROC-анализа. Оптимальное пороговое значение, позволяющее разделить пациентов на две группы, соответствовало значению 6,66 баллов. Площадь под кривой составила 0,938, что указывает на очень хорошую прогностическую значимость.

Общая чувствительность модели на обучающей выборке составила 86,7 % (69,3–96,2 %), специфичность — 96,7 % (82,8–99,9 %).

В соответствии с полученными данными была предложена формула расчета относительного риска неблагоприятного прогноза ЭА в первые 3 года после выявления заболевания:

$$T = 0,001 \times S + (-0,047) \times CD3 + 0,064 \times S100 + 0,055 \times VEGF$$

где: T — сумма баллов, полученная при сложении всех значений предикторов; S — площадь сосудов в 1 мм² ткани опухоли; CD3 — CD3-позитивные Т-лимфоциты; S100 — S100-позитивные дендритические клетки; VEGF — экспрессия сосудистого фактора роста в эпителиальном компоненте ЭА.

Сумма баллов более 6,66 соответствовала 3-летней выживаемости, менее 6,66 — выживаемости более 3 лет.

На следующем этапе была проведена процедура проверки работоспособности полученной модели. В модель были включены 65 наблюдений пациенток с ЭА, не вошедших в обучающую выборку. По результатам расчетов из 17 пациенток с ЭА с низкой выживаемостью были определены корректно 16 (94,1 %) случаев. Из 23 пациенток с высокой выживаемостью правильно была определена у 21 (91,3 %). Диагностическая точность модели в экзаменационной выборке составила 92,5 %.

Использование метода многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса позволяет с одинаковой точностью проводить определение прогноза исхода заболевания, что является экономически обоснованным. Таким образом, на основании совокупности иммуногистохимических параметров нами был впервые апробирован оптимальный диагностический алгоритм с использованием модели, включающей четыре иммуногистохимических параметра, позволяющий определять вероятность неблагоприятного исхода.

Ангиогенез также является важным этапом в усилении клеточной пролиферации на стадии ее развития, ее последующей инвазии и метастазирования. На сегодняшний день VEGF является наиболее изученным промотором ангиогенеза, его экспрессия наблюдается как в нормальном эндометрии, так и в злокачественных новообразованиях тела матки. VEGF стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, и более того, увеличивает сосудистую проницаемость [14,15].

Вывод. 1. На основании иммуногистохимических и морфологических параметров были апробированы диагностические алгоритмы с применением метода многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса.

2. Результаты проведенного исследования обеспечивают возможность отнести пациенток к группе с хорошей или низкой выживаемостью с диагностической точностью 92,5 %. Формула, полученная в нашем исследовании, позволяет выделять группы риска среди пациенток с ЭА тела матки, которым требуются более углубленное обследование и диспансерное наблюдение в послеоперационном периоде.

Литература

1. Endometrial cancer of the very elderly: management and survival in the Francogyn population / F.A. Martin, L. Dion, K. N. Timoh [et al.] // Eur J Surg Oncol. – 2023. – Vol. 49 (5). – P. 1023-1030.
2. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up / A. Oaknin, T.J. Bosse, C.L. Creutzberg [et al.] // Ann Oncol. – 2022. – Vol. 33 (9). – P. 860-877.
3. Endometrial carcinoma molecular subtype correlates with the presence of lymph node metastases / A. Jamieson, E.F. Thompson, J. Huvila [et al.] // Gynecol Oncol. – 2022. – Vol. 165 (2). P. 376-384.
4. Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The state of nitric oxide in the blood serum of patients with cutaneous leishmaniasis // New Den Medicine. - Bukhara, 2023. - № 5 (55). - P. 638-643.
5. Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The value of ceruloplasmin and copper in the blood serum of women wearing copper-containing intrauterine devices // New Den Medicine. - Bukhara, 2023. - № 6 (56). - P. 2-7.

6. Khamdamova M.T., Khasanova M.T. Various mechanisms of pathogenesis of endometrial hyperplasia in postmenopausal women (literature review)// *New Den Medicine*. - Bukhara, 2023. - № 8 (58). - P. 103-107.
7. Khamdamova M.T., Akramova D.E. Genetic aspects of genital prolapse in women of reproductive age // *New Den Medicine*. - Bukhara, 2024. - № 2 (64). - P.420-426.
8. Khamdamova M.T., Akramova D.E. Immediate and long-term results of surgical treatment of genital prolapse in elderly women // *New Den Medicine*. - Bukhara, 2025. - № 3 (77). - P. 201-207.
9. Khamdamova M.T., Akramova D.E. Efficiency of various methods of treatment of women with genital prolapse // *News of dermatovenerology and reproductive health*. - Tashkent, 2025. - № 2 (109). - P.30-33.
10. Khamdamova M.T., Khasanova M.T. genetic mechanisms of development of endometrial hyperplastic processes in women in menopausal age)// *New Den Medicine*. - Bukhara, 2025. - № 3 (77). - P. 207-211.
11. Khamdamova M.T., Khasanova M.T. Морфологические изменения эндометрия при гиперплазии // *Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья*. - Ташкент.-2025.- № 2 (109). - P. 12-14.
12. Khamdamova M.T., Umidova N.N. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин // *Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья*.-Ташкент.-2025.- № 2 (109). - P. 33-14.
13. Khamdamova M.T., Akramova D.E. Генетические аспекты генитального пролапса у женщин репродуктивного возраста) // *New Den Medicine*. - Bukhara, 2024. - № 2 (64). - P. 420-426.
14. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis / J.N. McAlpine, D.S. Chiu, R.A. Nout [et al.] // *Cancer*. – 2021. - Vol. 127 (14). – P. 2409-2422.
15. Exclusion of older adults from cancer clinical trials: review of the literature and future recommendations / I.M. Bumanlag, J.A. Jaoude, M.K. Rooney [et al.] // *Semin Radiat Oncol*. – 2022. – Vol. 32 (2). – P. 125-134.