

Принькова Т. Ю.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ДООПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ТЕЛА МАТКИ

*Белорусский государственный медицинский университет
Кафедра биологической химии
РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова,
г. Минск*

Рак тела матки (РТМ) относится к распространенным злокачественным опухолям и занимает одно из первых мест в мире по заболеваемости среди злокачественных новообразований женских половых органов. За период с 2002 по 2011 гг. заболеваемость РТМ в Беларуси возросла на 55 % и составила 34,6 на 100 000 женщин [5].

Одной из важнейших задач современной онкогинекологии является поиск признаков и свойств опухолей, на основе которых можно было бы прогнозировать течение заболевания и определять адекватную терапию. Эффективность лечения пациенток, страдающих РТМ, во многом определяется возможностью раннего выявления опухолевой прогрессии, то есть, оценкой распространенности опухоли на дооперационном этапе. Актуальным является поиск новых способов прогнозирования течения болезни, которые бы дополнили клиничко-морфологические исследования. При этом наиболее приемлемым подходом является изучение показателей биологической активности опухоли, выявляемых неинвазивными лабораторными методами.

Целью работы явилось определение значимости опухолеассоциированных белков, показателей гемостаза, эндогенной интоксикации для оценки степени распространенности рака тела матки на дооперационном этапе.

Материалы и методы

Исследовали плазму и сыворотку крови 107 женщин с диагнозом «рак тела матки». Заключительный диагноз выставлялся после гистологического подтверждения злокачественности процесса. Пациентки были разделены на группы в зависимости от распространенности опухоли: 1-я группа (n = 87) — нераспространенный опухолевый процесс (I–II стадии); 2-я группа (n = 20) — распространенный опухолевый процесс (III–IV стадии).

У всех пациенток до начала стационарного курса лечения в сыворотке крови определяли содержание опухолеассоциированных белков (ICAM-1, VEGF, CA-125, TNF- α), их рецепторов (p55, p185) методом иммуноферментного анализа на автоматическом планшетном иммуноферментном анализаторе открытого типа (BRIO-SIRIO SEAC, Италия); показатели коа-

гулограммы — хронометрическим (фибриноген) и иммунотурбидиметрическими методами (D-димеры, фактор Виллебранда) на автоматическом анализаторе гемостаза Sta Compact (Diagnostica Stago, Франция); параметры теста генерации тромбина измеряли на микроплащечном флуориметре Fluoroscan Ascent Thermo Electron (Финляндия); концентрацию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРП), карбонильных производных белков (КПБ), молекул средней массы (МСМ) — с использованием спектрофотометрических методов [1–3]. Структурно-функциональное состояние альбумина определяли методом ЭПР-спектроскопии сыворотки крови. Оценивали интегральный параметр α (ЭПР- α), который отражает степень «загруженности» альбумина опухолевыми метаболитами [4].

Результаты исследования обработаны непараметрическими методами вариационной статистики с помощью программ Statistica 7.0, MedCalc. Для оценки значимости лабораторных показателей в выявлении распространенного РТМ на дооперационном этапе использовали методы логистической регрессии и ROC-анализа. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5%.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований выявлено заметное увеличение концентрации D-димеров, МСМ, VEGF, p55, ICAM-1, CA-125, p185, ТБКРП, TNF- α , значений ЭПР- α в крови пациенток с III–IV стадиями РТМ по сравнению с группой пациенток с нераспространенным раком ($p < 0,05$). Уровень же КПБ, напротив, был достоверно ниже у пациенток группы 2 по сравнению с группой 1.

Непараметрический корреляционный анализ Спирмена показал, что со стадией РТМ коррелируют ($R = 0,2–0,6$; $p < 0,05$) VEGF, ЭПР- α , ICAM-1, CA-125, p185, КПБ, фибриноген, D-димеры, p55, ТБКРП, TNF- α . Последующее проведение ROC-анализа для отобранных параметров позволило установить, что их определение обладает хорошей прогностической способностью (площадь под ROC-кривой находилась в пределах от 0,7 до 0,8 [6]). Чувствительность и специфичность каждого из них в отдельности для определения степени распространенности РТМ не превышала 85 %, а диагностическая эффективность — 83 %.

Используя отобранные показатели для повышения эффективности прогнозирования степени распространенности опухоли разработана достоверная статистическая модель в виде регрессионного уравнения (P1), позволяющая прогнозировать вероятность наличия у пациентки распространенного РТМ ($\chi^2 = 60,4$, $p < 0,0001$). Для ее построения использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель.

$$P1 = \frac{\exp(-5,96 + 2,29 \times \text{ЭПР}\alpha + 0,008 \times \text{ICAM1} + 0,091 \times p185 - 4,13 \times \text{КПБ})}{1 + \exp(-5,96 + 2,29 \times \text{ЭПР}\alpha + 0,008 \times \text{ICAM1} + 0,09 \times p185 - 4,13 \times \text{КПБ})}$$

где P1 — вероятность прогнозирования распространенного РТМ; exp — основание натурального логарифма — 2,718; ЭПР- α , ICAM-1, p185, КПБ — значения соответствующих показателей сыворотки крови пациенток, страдающих РТМ.

В классификационной таблице (табл. 1) приведены реальная и предсказанная на основе модели принадлежность пациенток к группе с распространенным РТМ.

Таблица 1

Классификационная таблица логистической регрессионной модели (P1) принадлежности к группе пациенток, страдающих распространенным раком тела матки (III–IV стадии)

		Предсказано		Процент правильно классифицированных случаев	
		Нераспространенный РТМ	Распространенный РТМ		
Реально	нераспространенный РТМ	85	2	97,44	чувствительность
	распространенный РТМ	4	16	84,21	специфичность

При использовании регрессионного уравнения P1 85 пациенток из 87 (97,4 %) правильно отнесены к группе пациенток с нераспространенным РТМ (I–II стадии), 16 из 20 (84,2 %) правильно отнесены к группе пациенток с распространенным РТМ (III–IV стадии). Таким образом, чувствительность метода составила 97,4 %, специфичность — 84,2 %.

Общий процент правильно классифицированных (по распространенности опухоли) случаев РТМ на основе результатов применения данного уравнения составил 94,4 %. То есть, из общего числа пациенток 94,4 % были правильно отнесены в соответствующие группы по степени распространенности опухолевого процесса.

Для оценки эффективности созданной модели был проведен ROC-анализ (табл. 2) с построением кривой (рис. 1). Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,955, что соответствует «отличному» качеству созданной модели согласно экспертной шкале AUC [6]; точка разделения пациенток с распространенным и нераспространенным РТМ — 0,41.

Таблица 2

Характеристики ROC-кривой для логистической регрессионной модели P1

Площадь под ROC-кривой	0,955
Стандартная ошибка	0,0242
95 % доверительный интервал	0,896–0,985
p (vs AUC = 0,5)*	<0,0001

* уровень значимости, при котором оцениваемая AUC статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.

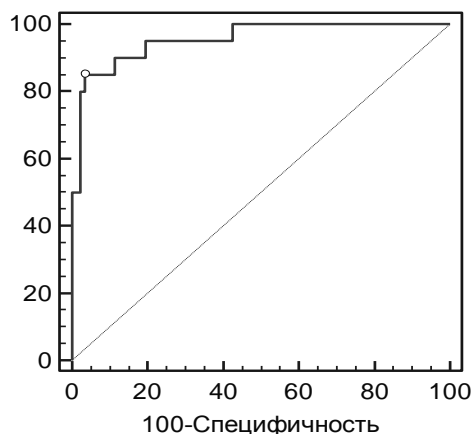


Рис. 1. График ROC-кривой для оценки эффективности модели логистической регрессии P1

Выводы. Таким образом, анализ результатов исследования позволил создать регрессионное уравнение, включающее четыре показателя (ЭПР- α , ICAM-1, p185, КПБ). Данная математическая модель дает возможность прогнозировать с диагностической эффективностью 94,4 % наличие у пациентки распространенного РТМ (III–IV стадии) на дооперационном этапе, что может быть использовано клиницистами в качестве дополнительного прогностического критерия при создании адекватных индивидуальных схем лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габриэлян, Н. И. Определение средних молекул скрининг-методом / Н. И. Габриэлян, А. А. Дмитриев // *Клин. медицина*. 1981. № 10. С. 38–42.
2. Гончаренко, М. С. Метод оценки перекисного окисления липидов / М. С. Гончаренко, А. М. Латинова // *Лабораторное дело*. 1985. № 1. С. 60–61.
3. Дубинина, Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток / Е. Е. Дубинина. СПб, 2006. 396 с.
4. Метод ЭПР-спектрометрии спин-меченой сыворотки крови в диагностике злокачественных новообразований : метод. рекомендации / А. А. Машевский [и др.]. Минск, 1994. 18 с.
5. Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2002–2012) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин ; под ред. О. Г. Суконко. Минск : РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2012. 233 с.
6. Zweig, M. H. Receiver-operating (ROC) plot : a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M. H. Zweig, G. Campbell // *Clin. Chem*. 1993. Vol. 39. № 4. P. 561–577.

Prinkova T. Y.

Laboratory serum parameters in assessment of tumor stage in patients with endometrial cancer

Tumor proteins and their receptors (CA-125, TNF- α , VEGF, ICAM-1, p185, p55), parameters of haemostasis (fibrinogen, von Willebrand factor, D-dimer, parameters of thrombin generation test) and endogenous intoxication

(lipid peroxidation substrates, protein carbonyl, middle molecular peptides, binding capacity of albumin (EPR- α)) play an important role in tumor growth and progression. To evaluate the prognostic significance of various serum biomarkers in preoperative staging of endometrial cancer the mathematical model using logistic regression was established. According to this model the level of ICAM-1, p185, EPR- α , protein carbonyl in serum is significant in identification the patients with III–IV stages of endometrial cancer. The diagnostic efficiency of model is 94,4 %, sensitivity 97,4 %, specificity 84,2 %, cut-off $> 0,41$, The serum level of ICAM-1, p185, protein carbonyl and value of EPR- α may use in preoperative laboratory diagnosis of tumor stage in endometrial cancer patients.