

Е. О. Овчарова, С. А. Мавричев, С. А. Хоружик,
Л. В. Мириленко

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАЛИЧИЯ ИНВАЗИИ ОПУХОЛИ В МИОМЕТРИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТВ УЗИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ КАРЦИНОМОЙ I СТАДИИ

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

Несмотря на широкое применение трансвагинального ультразвукового исследования (ТВ УЗИ) для оценки глубины инвазии опухоли в миометрий, его диагностическая точность остаётся ограниченной, особенно у пациенток с ожирением и при наличии миом матки, что обосновывает необходимость разработки более точной прогностической модели для повышения эффективности дооперационной диагностики и обоснования возможности органосохраняющего лечения у пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидной карциномой I стадии.

Цель исследования – повысить эффективность диагностики наличия инвазии опухоли в миометрий у пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидной карциномой I стадии для возможности проведения органосохранного лечения.

Материал и методы исследования. Материалом исследования послужили данные 171 пациентки репродуктивного возраста (от 24 до 55 лет, медиана 46 лет) с эндометриоидной карциномой I стадии, которым была выполнена диагностика, включающая трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВ УЗИ) и хирургическое лечение в объеме пангистерэктомии с билатеральной сальпингоофрэктомией или расширенной гистерэктомией (с тазовой лимфодиссекцией) в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в 2011–2015 гг. и 2023–2025 гг. Статистический анализ данных включал расчет операционных характеристик ТВ УЗИ по диагностике наличия инвазии опухоли в миометрий. Прогностическая мультивариантная модель разработана с использованием логистического регрессионного анализа. Событием считали наличие инвазии опухоли в миометрий. Проведена внутренняя валидация модели методом бутстрэп. Использован ROC-анализ и построение решающих графиков «чистой пользы». Все значения p были двусторонними, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У пациенток репродуктивного возраста с РЭ I стадии и степенью дифференцировки опухоли G1-G2 наличие инвазии опухоли в миометрий статистически значимо связано со следующими дооперационными показателями: возраст, индекс массы тела (ИМТ), степень дифференцировки и размер опухоли. Разработана мультивариантная модель, прогнозирующая вероятность наличия инвазии опухоли в миометрий, включающая указанные показатели и результаты ТВ УЗИ. Прогностическая точность разработанной модели составила 0,821 (95 % ДИ 0,758–0,884, $p < 0,001$), различия в сравнении с ТВ УЗИ статистически значимы ($p < 0,001$, критерий Делонге), диагностическая чувствительность (ДЧ) превышает ДЧ ТВ УЗИ на 17,1 % ($p = 0,006$). Проведена внутренняя валидация разработанной модели. Построена номограмма, позволяющая графически рассчитать вероятность наличия инвазии опухоли в миометрий у пациенток репродуктивного возраста с РЭ I стадии с G1-G2, а также график чистой пользы, подтверждающий преимущество разработанной прогностической модели по сравнению с определением наличия инвазии только по ТВ УЗИ.

Заключение. Разработана мультивариантная модель, статистически значимо повышающая точность диагностики наличия инвазии опухоли в миометрий у пациенток

с РЭ репродуктивного возраста со степенью дифференцировки опухоли G1-G2, позволяющая более обоснованно подходить к выбору органосохраняющего метода лечения.

Ключевые слова: эндометриоидная карцинома I стадии, трансвагинальное ультразвуковое исследование, репродуктивный возраст, наличие инвазии опухоли в миометрий, прогнозирование, мультивариантная модель, номограмма.

*E. O. Ovcharova, S. A. Mavrichev, S. A. Kharuzhyk,
L. V. Mirilenko*

PREDICTING MYOMETRIAL INVASION USING TRANSVAGINAL ULTRASOUND IN REPRODUCTIVE-AGE PATIENTS WITH STAGE I ENDOMETRIOID CARCINOMA

*N. N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology
and Medical Radiology, Minsk, Republic of Belarus*

Despite the widespread use of transvaginal ultrasonography (TVUS) to assess the depth of myometrial invasion, its diagnostic accuracy remains limited – particularly in women with obesity and in the presence of uterine fibroids – underscoring the need for a more accurate prediction model to improve preoperative assessment and to substantiate fertility-sparing treatment in reproductive-age patients with stage I endometrioid carcinoma.

Objective: *to improve the diagnostic performance for detecting myometrial invasion in reproductive-age patients with stage I endometrioid carcinoma, enabling consideration of fertility-sparing management.*

Materials and methods. *Analyzed 171 reproductive-age patients (24–55 years; median 46) with stage I endometrioid carcinoma who underwent evaluation – including transabdominal and transvaginal ultrasound – and surgery (pan-hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy or extended hysterectomy with pelvic lymphadenectomy) at the N. N. Alexandrov Centre in 2011–2015 and 2023–2025. Operating characteristics of TVUS for detecting myometrial invasion were calculated. A multivariable predictive model was built using logistic regression with myometrial invasion as the outcome. Internal validation was performed by bootstrap resampling. ROC analysis and decision-curve (net benefit) analysis were applied. Two-sided p -values $p < 0.05$ were considered significant.*

Results. *In reproductive-age women with stage I EC and tumor grade G1–G2, myometrial invasion was significantly associated with preoperative variables: age, body mass index (BMI), tumor grade, and tumor size. We developed a multivariable model incorporating these variables together with TVUS findings to predict the probability of myometrial invasion. The model achieved an AUC of 0.821 (95 % CI 0.758–0.884; $p < 0.001$) and outperformed TVUS alone (DeLong $p < 0.001$); diagnostic sensitivity exceeded that of TVUS by 17.1 percentage points ($p = 0.006$). Internal validation confirmed model performance. A nomogram was constructed to graphically estimate individual probability of invasion, and decision-curve analysis demonstrated superior net benefit versus TVUS alone across threshold probabilities.*

Conclusions: *the proposed multivariable model significantly improves the accuracy of detecting myometrial invasion in reproductive-age patients with stage I G1–G2 endometrioid carcinoma and supports more informed selection of fertility-sparing treatment strategies.*

Key words: *stage I endometrioid carcinoma; transvaginal ultrasonography; reproductive age; myometrial invasion; prediction; multivariable model; nomogram.*

Рак эндометрия (РЭ), по данным GLOBOCAN 2022, занимает 2 место в мире среди злокачественных новообразований репродуктивной системы (после рака молочной железы). При общей заболеваемости РЭ в мире в 2022 г. 8,4 на 100 000 населения (word standard), в Республике Беларусь этот

показатель составил 24,3 на 100 000 женского населения (word standard) [1], что соответствует 4 месту среди всех стран мира. Сопоставимые показатели отмечаются в США – 22,6, Канаде – 21,1, Российской Федерации – 20,6, Литве – 21,8 на 100 000 женского населения. В большинстве стран Европы и Азии

□ Оригинальные научные публикации

заболеваемость РЭ существенно ниже. Так, в Швеции указанный показатель составил 13,1, Франции – 5,6, Испании – 12,9, Китае – 6,8 на 100 000 женского населения.

В структуре заболеваемости женского населения Республики Беларусь рак тела матки в 2022 году занимал 4 место (9,5 %) после опухолей кожи (в т. ч. базалиома кожи) – 21,5 %, рака молочной железы – 19,3 % и колоректального рака – 10,0 %, в то время как в мире – 6-е место [2]. Грубый интенсивный показатель заболеваемости РЭ в 2022 г. достиг 51,2 на 100 000 женского населения и в 1,32 раза превысил показатель 2013 г.

Более 70 % РЭ выявляется в I стадии [1, 2]. Лечение пациенток с I стадией РЭ зависит от группы риска возврата заболевания, которые были определены рекомендациями ESMO-ESGO-ESTRO консенсуса [3, 4]. К группе низкого риска относятся пациентки с высокодифференцированными и умеренно-дифференцированными опухолями при отсутствии инвазии опухоли в миометрий. Для пациенток группы низкого риска возврата заболевания возможно применение органосохраняющего лечения [5–7].

В настоящее время в развитых странах мира произошло значительное ухудшение демографической ситуации. Показатель, характеризующий уровень рождаемости – суммарный коэффициент рождаемости (СКР), соответствующий среднему количеству детей, рожденных женщиной в течение репродуктивного периода, достиг критических значений. В то время, как численность населения сохраняется в долгосрочной перспективе на постоянном уровне (без миграции) при СКР, равном 2,1, в странах Европы указанный показатель в 2023 г., по данным Всемирного Банка, снизился до 1,5 в Дании, 1,4 в Германии, 1,4 в Российской Федерации, 1,3 в Австрии, 1,2 в нашей стране [8]. СКР на том же уровне отмечен в Польше, ниже – только в одной Европейской стране – Украине (1,0). В 2024 г, по данным Белстата, СКР в Республике Беларусь составил 1,08 [9]. В сложившихся условиях важность проведения лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы с сохранением фертильности (при сопоставимой онкологической эффективности) пациенткам, желающим реализовать репродуктивную функцию, невозможно переоценить. Проведение органосохра-

няющего лечения при эндометриоидной карциноме I стадии со степенью дифференцировки опухоли G1-G2 возможно при отсутствии инвазии опухоли в миометрий. Повышение точности диагностики наличия инвазии опухоли в миометрий, осуществляемой при ТВ УЗИ, является актуальной задачей.

Цель настоящего исследования – повысить эффективность диагностики наличия инвазии опухоли в миометрий у пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидной карциномой I стадии с G1-G2 для возможности проведения органосохраняющего лечения.

Материал и методы исследования

В исследование вошли 171 пациентка с сохраненной репродуктивной функцией, относящиеся к группе низкого онкологического риска, с морфологически верифицированной высокодифференцированной и умеренно-дифференцированной эндометриоидной карциномой I стадии, которые в 2011–2015 гг. и 2023–2025 гг. прошли диагностику и лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. Медиана возраста пациенток составила 46 лет (от 24 до 55 лет). Индекс массы тела (ИМТ) находился в пределах от 18 кг/м² до 59 кг/м², медиана ИМТ – 31 кг/м², нижний и верхний квартили – 25 кг/м² и 38 кг/м². Вес в норме зафиксирован у 39 (22,8 %) пациенток, избыточный – у 38 (22,2 %), ожирение I степени – у 30 (17,5 %), II степени – у 34 (19,9 %), выраженное ожирение – у 30 (17,5 %) пациенток. Из сопутствующих заболеваний преобладала артериальная гипертензия – у 61 (35,7 %) пациенток, сахарный диабет (СД) II типа отмечен у 15 (8,8 %), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 7 (4,1 %) пациенток. Клинические проявления заболевания были у 108 (63,2 %) пациенток.

Предоперационное обследование включало выполнение трансвагинального ультразвукового исследования (ТВ УЗИ) на оборудовании экспертного класса датчиком 7 МГц, применялись ультразвуковые методики, которые включали доплерометрию маточных сосудов и режим доплеровского цветного картирования (ЦДК) [10–12]. При ТВ УЗИ тела матки орган сканировался целиком в сагитальном срезе между латеральными границами и в аксиальном срезе от шейки до дна тела матки. В двухмерном режиме определяли состояние структуры эндометрия и миометрия, их взаимоотно-

шение, однородность и толщину. При выявлении очаговых изменений описывали показатели с применением терминологии IETA (International Endometrial Tumor Analysis), в частности, размеры опухоли и наличие инвазии опухоли в миометрий.

Лечение пациенток заключалось в выполнении пангистерэктомии с двусторонней сальпингоофрэктомией или расширенной гистерэктомии (с тазовой лимфодиссекцией).

Статистический анализ данных. Выполнен расчет операционных характеристик ТВ УЗИ по определению наличия/отсутствия инвазии опухоли в миометрий – диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), диагностическая точность (ДТ), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР). Событием считали наличие инвазии.

Для выявления показателей, имеющих взаимосвязь с наличием инвазии опухоли в миометрий, использовался метод бинарной логистической регрессии. Сначала был выполнен моновариантный анализ для всех имеющихся показателей. Показатели с уровнем статистической значимости при моновариантном анализе $p < 0,1$ включались в мультивариантный анализ с процедурой пошагового исключения переменных. Выполнены проверка на мультиколлинеарность и число включаемых предикторов. Для возможности графического расчета искомой вероятности на основе коэффициентов мультивариантной модели построена номограмма. Для оценки прогностической точности полученных мультивариантной модели и номограммы использовался ROC-анализ с вычислением AUC – площади под кривой операционных характеристик – чувствительности и «1-специфичность». Внутренняя валидация разработанной мультивариантной модели выполнена методом бутстрэп с построением 200 наборов данных, полученных из исходного набора методом случайной выборки с возвращением. Построены решающие кривые по методу A. J. Vickers.

Все значения p были двусторонними, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчеты проводились с использованием статистических пакетов STATISTICA V10.0, SPSS V23.0. свободной программной среды Python.

Результаты

Из всех пациенток, страдающих высокодифференцированной ($n = 120$) и умеренно-дифференцированной ($n = 51$) эндометриоидной карциномой I стадии, включенных в исследование, отсутствие инвазии опухоли в миометрий по данным послеоперационного морфологического заключения диагностировано у 89 (52,0 %) пациенток, у 75 (43,9 %) была выявлена инвазия менее $1/2$ толщины миометрия, у 7 (4,1 %) – более $1/2$, следовательно, опухоль инвазировала в миометрий в 82 (48,0 %) случаев.

По данным ТВ УЗИ инвазия опухоли в миометрий была выявлена в 69 (40,4 %) случаях, отсутствие инвазии – в 102 (59,6 %). При этом несоответствие диагностики наличия инвазии при ТВ УЗИ последующей морфологической оценке отмечено у 57 (33,3 %) пациенток, из них у 35 (20,5 %) имела место недооценка, у 22 (12,8 %) – переоценка. В предыдущих работах нами было проведено исследование взаимосвязи дооперационных показателей с точностью диагностики ТВ УЗИ [13, 14] для пациенток с эндометриоидной карциномой I стадии. В настоящей работе мы исследовали возможность повышения точности определения глубины инвазии на основе данных ТВ УЗИ.

ДЧ ТВ УЗИ по диагностике наличия инвазии опухоли в миометрий составила 57,3 %, ДС – 75,3 %, ДТ – 66,7 %, ПЦПР – 68,1 %, ПЦОР – 65,7 %. Полученные характеристики нельзя признать достаточно высокими. ДЧ показывает, что 42,7 % пациенток с наличием инвазии могло быть предложено органосохраняющее лечение, не адекватное степени риска. Следует отметить, что в современной научной литературе приводятся аналогичные характеристики ТВ УЗИ по диагностике наличия инвазии опухоли в миометрий. В частности, в мета-анализе 15 исследований (2015–2020 гг.) содержатся данные о ДЧ, составляющей 58–62 % и ДС в 72–76 % [15]. При этом подчеркнуто, что особенно низкие ДЧ и ДС наблюдались у пациенток с ожирением (ИМТ > 30) и при наличии миом матки. В другом мета-анализе приводятся данные ДЧ, которая составляет в среднем около 60 % и ДС в 78 %, при этом сделан вывод, что точность ТВ УЗИ значительно снижается при G2 опухолях по сравнению с G1 [16].

Таблица 1. Результаты моновариантного логистического регрессионного анализа

| Показатель | Параметры моновариантной модели | | |
|--|---------------------------------|-------------|---------|
| | ОШ | 95 % ДИ ОШ | p |
| Возраст, лет | 1,073 | 1,019–1,128 | 0,007 |
| Возраст: более 30 лет /до 30 лет | 3,951 | 0,814–19,18 | 0,088 |
| Возраст: 45 и более /до 45 лет | 2,362 | 1,273–4,386 | 0,006 |
| Возраст: до 30, 30–44, > 45 | 2,310 | 1,322–4,037 | 0,003 |
| ИМТ, кг/м ² | 1,028 | 0,991–1,068 | 0,14 |
| ИМТ | – | – | 0,32 |
| избыточная масса тела/ в норме | 2,353 | 0,930–5,952 | 0,071 |
| ожирение I степени / в норме | 1,875 | 0,711–4,942 | 0,20 |
| ожирение II степени / в норме | 2,533 | 0,980–6,547 | 0,055 |
| ожирение III степени / в норме | 2,000 | 0,753–5,315 | 0,17 |
| Ожирение: есть/нет | 2,190 | 1,037–4,629 | 0,040 |
| Клинические проявления заболевания: есть/нет | 1,384 | 0,740–2,586 | 0,31 |
| АГ: есть/нет | 1,627 | 1,394–6,504 | 0,13 |
| СД: есть/нет | 1,634 | 0,327–2,733 | 0,945 |
| ИБС: есть/нет | 2,825 | 0,389–15,06 | 0,22 |
| Степень дифференцировки: G2/G1 | 3,398 | 1,694–6,814 | 0,001 |
| Размер опухоли, см | 2,078 | 1,525–2,830 | < 0,001 |
| Размер опухоли: 1 см и более / до 1 см | 4,353 | 2,282–8,304 | < 0,001 |
| Размер опухоли: 2 см и более / до 2 см | 2,073 | 1,520–2,826 | < 0,001 |

Прогностическая точность (AUC) определения наличия инвазии составила 0,663 (95 % ДИ 0,581–0,745, $p < 0,001$). При этом следует отметить, что дифференциальная диагностика инвазии менее $1/2$ / более $1/2$ толщины миометрия для этих пациенток осуществляется с высокой точностью с AUC 0,869 (95 % ДИ 0,715–1,000, $p < 0,001$).

Для выявления показателей, определяемых до начала диагностики и параметров, фиксируемых при ТВ УЗИ, имеющих взаимосвязь с наличием инвазии опухоли в миометрий, был применен регрессионный логистический анализ. Результаты моновариантного анализа представлены в таблице 1.

Как следует из данных таблицы 1, наличие инвазии опухоли в миометрий связано статистически значимо с показателями: возраст, при увеличении которого на 1 год шанс наличия инвазии повышается в 1,07 (95 % ДИ 1,02–1,13, $p = 0,007$) раза, в возрастной группе 30 лет и более шанс наличия инвазии в 3,95 (95 % ДИ 0,81–19,2, $p = 0,088$) раз выше, чем в группе до 30 лет, в группе 45 и более лет в 2,36 (95 % ДИ 1,27–4,39, $p = 0,006$) раза выше, чем у пациенток до 45 лет, в каждой из возрастных групп: 45 и более лет, 36–44 года, шанс наличия инвазии в 2,31 (95 % ДИ 1,32–4,04, $p = 0,003$) раза выше, чем в предыдущей возрастной группе; наличие ИМТ 25 кг/м²

и более, повышающего шанс в 3,40 (95 % ДИ 1,04–4,63, $p = 0,001$) раза; степень дифференцировки опухоли, при умеренно-дифференцированных опухолях шанс глубокой инвазии возрастает в 3,40 (95 % ДИ 1,69–6,81, $p = 0,001$) раза в сравнении с высокодифференцированными и размер опухоли, при увеличении которого на 1 см шанс глубокой инвазии повышается в 2,08 (95 % ДИ 1,53–2,83, $p < 0,001$) раза, при опухолях 1 см и более шанс выше, чем при опухолях до 1 см в 4,35 (95 % ДИ 2,28–8,30, $p < 0,001$) раза, 2 см и более – в 4,35 (95 % ДИ 1,52–2,83, $p < 0,001$) раза, чем при размерах опухоли до 2 см.

Показатели возраст, ИМТ (25 кг/м² и более / до 25 кг/м²), степень дифференцировки и размер опухоли были включены совместно с результатами ТВ УЗИ в мультивариантный анализ с процедурой пошагового исключения переменных. Результаты мультивариантного представлены в таблице 2.

Таким образом, в результирующую модель вошли следующие показатели: наличие инвазии по ТВ УЗИ, степень дифференцировки опухоли, размер опухоли, ИМТ и возраст.

На рисунке 1 показана ROC-кривая для разработанной мультивариантной модели. Прогностическая точность модели (AUC) составила 0,821 (95 % ДИ 0,758–0,884, $p < 0,001$), что существенно и статистически значимо выше, чем

Таблица 2. Параметры мультивариантной модели логистической регрессии

| Показатель | Параметры мультивариантной модели | | |
|---|-----------------------------------|-------------|---------|
| | β | MSE β | p |
| Наличие инвазии по ТВУЗИ: есть / нет | 1,181 | 0,399 | 0,003 |
| Степень дифференцировки: G2/G1 | 1,316 | 0,417 | 0,002 |
| Размер опухоли, см | 0,544 | 0,170 | 0,001 |
| Возраст: до 30, 30–44, > 45 | 0,963 | 0,344 | 0,005 |
| ИМТ: > 25 кг/м ² / до 25 кг/м ² | 0,769 | 0,472 | 0,10 |
| Константа | -3,649 | 0,977 | < 0,001 |

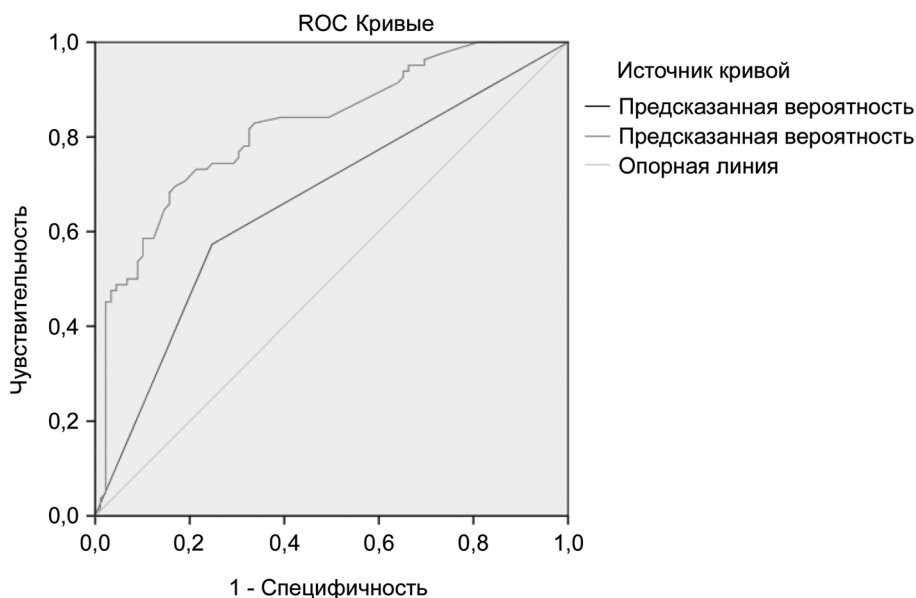
при диагностике только по ТВУЗИ ($p < 0,001$, критерий Делонге).

Диагностические характеристики при использовании мультивариантной модели для диагностики наличия инвазии опухоли в миометрий при пороге отсечения 0,5 составили: ДЧ – 74,4 %, ДС – 75,3 %, ДТ – 74,9 %, ПЦПР – 73,5 %, ПЦОР – 76,1 %. Следовательно, при одинаковой с ТВ УЗИ ДС (75,3 %) прогностическая модель имеет существенно (на 17,1 %) и статистически значимо большую ДЧ ($p = 0,006$, критерий Мак-Немара для связанных выборок). ДТ отличается от таковой при ТВУЗИ на 8,2 % и также статистически значимо ($p = 0,045$).

При выборе пороговой вероятности всегда необходимо учитывать клинические последствия ошибочной диагностики. При диагностике наличия инвазии миометрия у пациенток

репродуктивного возраста с РЭ I стадии особое значение приобретает баланс между ДЧ и ДС метода. Это связано с принципиально разными клиническими последствиями ложноположительных и ложноотрицательных результатов, которые представляют собой несоизмеримые категории риска, не подлежащие прямому сопоставлению как в этическом, так и в клинко-экономическом аспектах. С одной стороны, ложноотрицательные результаты влекут за собой онкологический риск с потенциально фатальными последствиями, с другой – ложноположительные результаты лишают пациентку возможности реализации репродуктивной функции, что имеет существенное социально-демографическое значение. Пороговая вероятность и диагностические характеристики, выбранные нами, обеспечивают сбалансированное соотношение между показателями чувствительности и специфичности. Однако следует отметить, что в клинической практике выбор диагностических параметров должен осуществляться с учетом особенностей конкретного клинического случая и приоритетов диагностического процесса. Для наглядной демонстрации зависимости диагностических характеристик от порога отсечения в таблице 3 представлены пороговые вероятности с соответствующими им значениями ДЧ, ДС и ДТ.

Проведена внутренняя валидация разработанной математической модели методом



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 1. ROC-кривая для определения наличия инвазии опухоли в миометрий с использованием мультивариантной модели и ТВ УЗИ

Оригинальные научные публикации

Таблица 3. Зависимость диагностических характеристик от пороговых значений вероятности

| Пороговая вероятность | Диагностические характеристики | | |
|-----------------------|--------------------------------|-------------|-------------|
| | ДЧ, % | ДС, % | ДТ, % |
| 0,37 | 81,7 | 67,4 | 74,3 |
| 0,41 | 76,8 | 69,7 | 73,1 |
| 0,5 | 74,4 | 75,3 | 74,9 |
| 0,44 | 70,7 | 80,9 | 76,0 |
| 0,555 | 68,3 | 84,3 | 76,6 |

бутстрэп с использованием 200 наборов данных, прогностическая точность составила 0,822 (95 % ДИ 0,815–0,828, $p < 0,001$).

Далее были построены решающие графики по методу, предложенному А. Vickers и Е. Elkin, которые позволяют сравнить клинические последствия использования диагностических или прогностических тестов [17–19]. Математически «чистая польза» является разностью между вероятностью истинно положительного и ложноположительного результата использования диагностического метода или модели (формула 1).

$$Net\ Benefit = \frac{True\ Positive\ Count}{n} - \frac{False\ Positive\ Count}{n} \left(\frac{p_t}{1-p_t} \right), \quad (1)$$

где n – общее количество пациентов, p_t – пороговая вероятность.

Решающий график для разработанной прогностической модели представлен на рисунке 2.

Решающие кривые подтвердили преимущество разработанной прогностической модели по сравнению с определением инвазии только по ТВ УЗИ при всех значениях пороговой вероятности.

Для возможности графического расчета индивидуальной вероятности наличия инвазии была построена номограмма (рисунок 3).

Для того, чтобы рассчитать индивидуальную вероятность наличия инвазии опухоли в миометрий для пациенток репродуктивного возраста с высококодифференцированной карциномой эндометрия по номограмме, надо найти значения показателей пациентки на горизонтальных осях, спроецировать их на ось «Баллы», суммировать баллы. Затем на оси «Общий балл» найти сумму и опустить вертикальную линию на ось «Вероятность инвазии».

полученное число будет равно искомой вероятности.

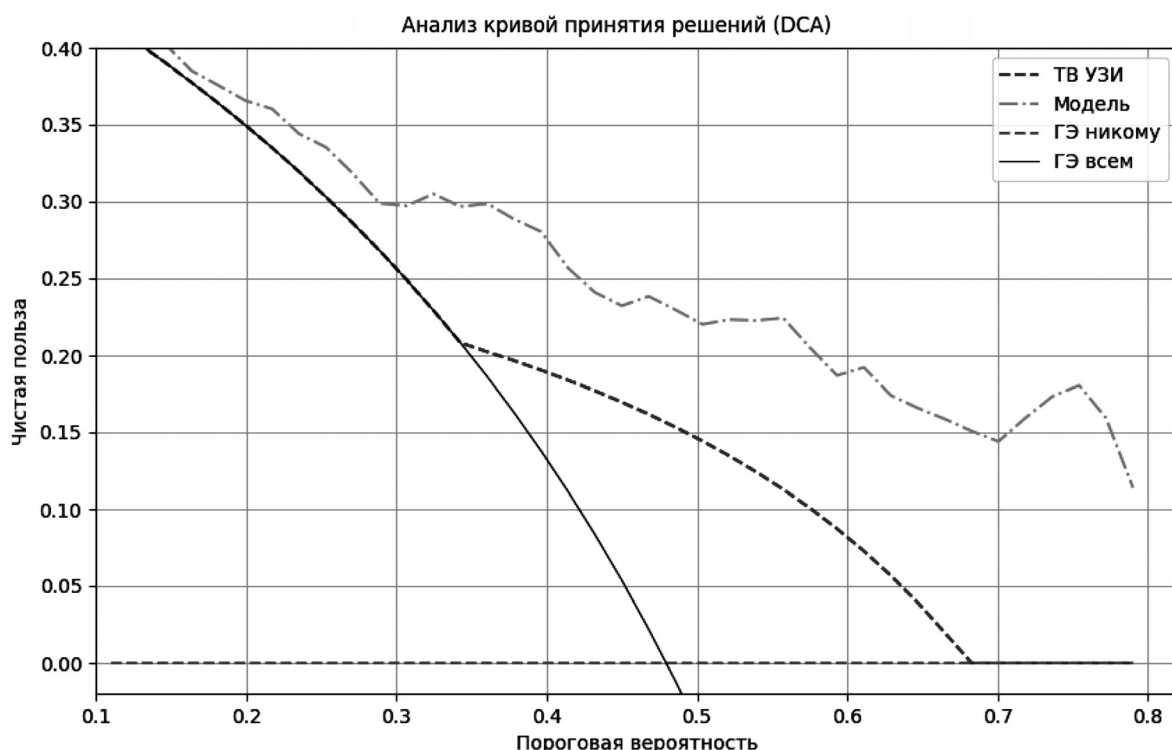


Рисунок 2. Решающие графики, демонстрирующие клинические последствия от: предлагать органосохранное лечение всем пациенткам (черная пунктирная линия), не предлагать никому (черная линия), на основании данных ТВ УЗИ (синяя пунктирная) и разработанной мультивариантной модели (красная пунктирная)

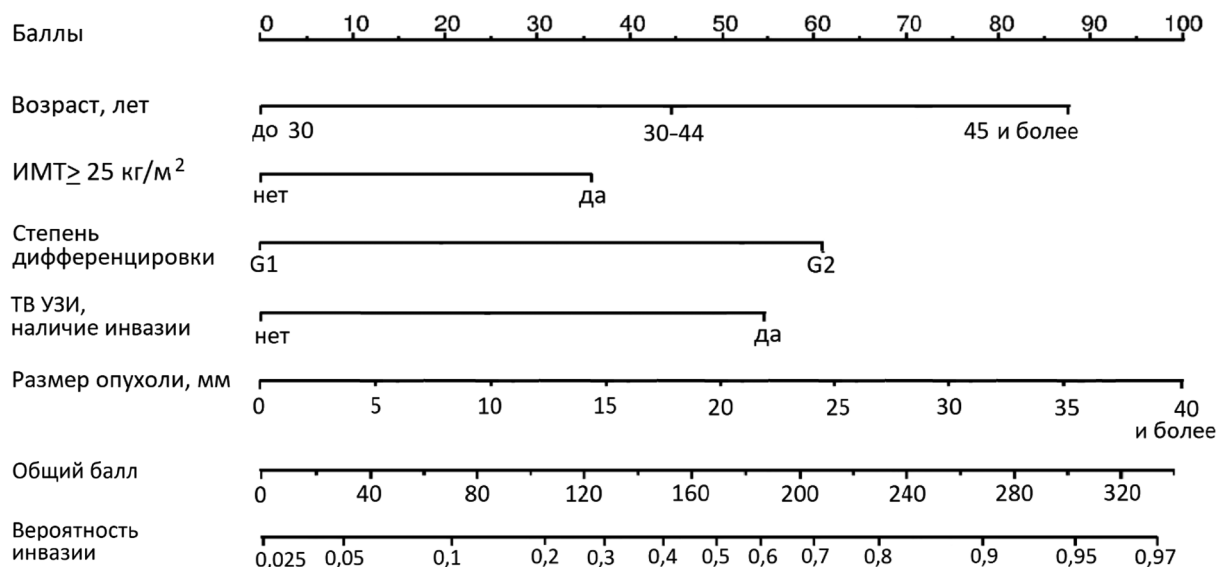


Рисунок 3. Номограмма, прогнозирующая наличие инвазии опухоли в миометрий у пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидной карциномой I стадии с G1-G2

Обсуждение

В современной научной литературе встречаются исследования по разработке мультивариантных прогностических моделей для улучшения точности прогнозирования наличия и глубины инвазии опухоли в миометрий у пациенток с РЭ I стадии, в том числе отдельно для пациенток репродуктивного возраста. В качестве предикторов используются различные показатели – от клиничко-лабораторных до биохимических маркеров и результатов МРТ. Так, Chen et al. в 2024 г. разработали клиничко-лабораторную модель, прогнозирующую наличие инвазии опухоли в миометрий для пациенток репродуктивного возраста с подозрением на рак эндометрия, включающую показатели возраст, ИМТ, наличие клинических проявлений, уровень СА-125 [20]. AUC модели при внутренней валидации (бутстрэп) составила 0,68 (ДЧ 82 %, ДС 65 %), что является низким результатом. Также в 2024 г. было опубликовано исследование, представляющее клиничко-ультразвуковую мультивариантную модель с номограммой, прогнозирующую наличие инвазии миометрия у молодых пациенток с бесплодием и подозрением на рак эндометрия, которая включала показатели: возраст, ИМТ, толщина эндометрия, индекс резистентности. AUC данной модели при внутренней кросс-валидации составила 0,72 (ДЧ 75 %, ДС 70 %) [21], что также не является высоким результатом.

Прогностические модели для пациенток с РЭ, имеющие значительную точность, либо содержат в качестве предикторов результаты дорогостоящих методов исследования (МРТ), либо прогнозируют глубину инвазии, а не ее наличие, либо и то, и другое одновременно. Так, прогностическая модель ESMO-ESGO-ESTRO (предикторы – возраст, ИМТ, уровень СА-125, степень дифференцировки, данные ТВУЗИ) продемонстрировала AUC 0,87 (95 % ДИ 0,82–0,91) для прогнозирования глубокой инвазии миометрия [22]. Наиболее современная и точная, по нашим данным, модель с AUC 0,93 (95 % ДИ 0,90–0,96), а при внешней валидации 0,91 (95 % ДИ 0,85–0,96), разработана в клинике Мэйо для всех пациенток с РЭ и прогнозирует глубину инвазии опухоли в миометрий. Модель включает данные МРТ на аппарате 3.0 Тл: DWI (диффузионно-взвешенной визуализации), DCE-MRI (динамического контрастного усиления) и T2-взвешенных изображений. По нашему мнению, если сравнивать 2 указанные модели, предназначенные для прогнозирования аналогичных клинических исходов у одной и той же категории пациенток, с методологической точки зрения предпочтительной представляется модель ESMO-ESGO-ESTRO, поскольку при незначительном различии в прогностической точности (разница AUC составляет 0,04) она использует более доступный метод визуализации (ТВ УЗИ) по сравнению с МРТ, что делает ее более приме-

нимой в условиях стандартной клинической практики.

В представленном исследовании разработана и валидирована мультивариантная прогностическая модель, существенно повышающая точность диагностики наличия инвазии миометрия у пациенток репродуктивного возраста с РЭ I стадии. В отличие от аналогичных для указанных целей моделей, демонстрирующих ограниченную диагностическую ценность, наша модель показала значительно более высокую прогностическую точность (AUC 0,821, 95 % ДИ 0,758–0,884, $p < 0,001$). Это достигнуто за счет оптимального сочетания клинических параметров, характеристик опухоли и данных ТВ УЗИ, что делает модель применимой в условиях стандартного диагностического процесса без необходимости использования дорогостоящих методов визуализации.

Выводы

1. У пациенток репродуктивного возраста с эндометриальной карциномой I стадии с G1-G2 наличие инвазии опухоли в миометрий ассоциировано со следующими дооперационными факторами: возраст, ИМТ, размер опухоли, степень дифференцировки опухоли.

2. Разработана мультивариантная прогностическая модель, позволяющая повысить точность диагностики наличия инвазии опухоли в миометрий для пациенток репродуктивного возраста с эндометриальной карциномой I стадии с G1-G2 без применения дорогостоящих диагностических методов, включающая в дополнение к результатам ТВ УЗИ показатели возраст, наличие ожирения, степень дифференцировки и размер опухоли. Прогностическая точность разработанной модели (AUC) составила 0,821 (95 % ДИ 0,758–0,884, $p < 0,001$) против 0,663 (95 % ДИ 0,581–0,745, $p < 0,001$) для диагностики с использованием только ТВ УЗИ ($p < 0,001$). Построена номограмма, позволяющая графически рассчитать вероятность наличия инвазии опухоли в миометрий, а также график чистой пользы, подтверждающий преимущество разработанной прогностической модели по сравнению с определением инвазии только по ТВ УЗИ при всех значениях пороговой вероятности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. GLOBOCAN 2022. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer 2022. Cancer Today [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://gco.iarc.fr/today/>. – Дата доступа: 21.10.2024].
2. Рак в Беларуси: Цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцеррегистра, 2022 г. / А. Е. Океанов [и др.]; под ред. С. Л. Полякова. – Минск: ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», 2024. – 280 с.
3. Клинический протокол «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» [Электронный ресурс]: пост. М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 6 июля 2018 г. № 60 // ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2019.
4. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2016. – Vol. 26, № 1. – P. 2–30.
5. Conservative treatment of endometrial cancer in women of reproductive age (Review) / Maria Zoi Bourou, Alkis Matsas, Thomas Vrekoussis, Georgios Mastorakos, Georgios Valsamakis, Theodoros Panoskaltzis. – May 25, 2023. – Access of mode: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2023.2651>
6. Effect of bariatric surgery on endometrial cancer regression as part of fertility sparing treatment / Jinlin Lin, Weng Yan Ho, Qi Xuan Lim, Hui Xian Felicia Chin. – 2023, Jul 5. – Access of mode: – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. – Access of date: 21.05.2025.
7. Endometrial Cancer Management in Young Women / Anna Markowska, Anita Chudecka-Głaz, Kazimierz Pityński, Włodzimierz Baranowski, Janina Markowska, Włodzimierz Sawicki. – 2022. – Apr 11. – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.
8. United Nations Population Division. World Population Prospects: 2024 Revision; (2) Statistical databases and publications from national statistical offices; (3) Eurostat: Demographic Statistics [Electronic resource]. – Access of mode: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.TFRT.IN>. – Access of date: 21.05.2025.
9. Национальный статистический комитет Республики Беларусь. Интерактивная информационно-аналитическая система распространения официальной статистической информации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://dataportal.belstat.gov.by/osids/indicator-info/10101200011>. – Дата доступа: 21.05.2025].
10. Демидов, В. Н., Туе, А. И. Ультразвуковая диагностика гиперпластических и опухолевых процессов эндометрия / В. Н. Демидов, А. И. Туе // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике: в 3 т. – Видар, 1997. – С. 120–131.
11. Цветовое доплеровское картирование в диагностике рака эндометрия / И. Н. Капустина, А. Н. Сидорова, А. Н. Саранцев // Sonoace international (русская версия). – 2001. – Вып. 9. – С. 34–39.
12. Современные принципы первичной и уточняющей диагностики рака эндометрия / Л. А. Ашрафян

[и др.] // Практическая онкология. – 2004. – № 5(1). – С. 16–24.

13. Анализ результатов ультразвукового исследования у пациенток с эндометриодной карциномой I стадии / Е. О. Овчарова, С. А. Мавричев, Л. В. Мириленко // Здравоохранение. – 2024. – № 6(927). – С. 20–28.

14. Эффективность трансвагинального ультразвукового исследования при определении глубины инвазии опухоли в миометрий у пациенток с эндометриодной карциномой I стадии / Е. О. Овчарова, С. А. Мавричев, Л. В. Мириленко, Л. В. Буглаёва [и др.] // Онкогинекология. – 2024. – № 4. – С. 25–33.

15. Zhang, Y., Li X., Zhang S. et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for myometrial invasion in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 57(3). – P. 492–499.

16. Epstein, E., Valentin L., Skoog L. et al. Transvaginal ultrasound versus MRI for preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer: systematic review and meta-analysis // Gynecol Oncol. – 2018. – Vol. 151(3). – P. 545–553.

17. Efthimiou, O., Seo M., Chalkou K., Debray T., Egger M., Salanti G. Developing clinical prediction models: a step-by-step guide // BMJ. – 2024. – № 3. – P. e078276. PMID: 39227063.

18. Vickers, A. J., Woo S. Decision curve analysis in the evaluation of radiology research // Eur Radiol. – 2022. – № 32(9). – P. 5787–5789. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35348862.

19. Mijderwijk, H. J., Nieboer D. Is My Clinical Prediction Model Clinically Useful A Primer on Decision Curve Analysis // Acta Neurochir Suppl. – 2022. – Vol. 134. – P. 115–118. PMID: 34862535.

20. Chen, Y., Zhang X., Li J. Development and validation of a clinical prediction model for myometrial invasion in young women with suspected endometrial cancer // J. Clin. Oncol. – 2024. – Vol. 42, № 3. – P. 215–223.

21. Liu T., Zhao P., Qian W. Clinical-ultrasound combined model for myometrial invasion detection in infertile women with suspected endometrial cancer // Fertil. Steril. – 2024. – Vol. 121, № 3. – P. 456–464.

22. Concin N. et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2021. – № 32(4). – P. 450–477.

References

1. GLOBOCAN 2022. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer 2022. Cancer Today [Electronic resource]. – Access of mode: <https://gco.iarc.fr/today/>. – Access of date: 21.10.2024.

2. Cancer in Belarus: Figures and Facts. Analysis of data from the Belarusian Cancer Registry, 2022 / [A. E. Okeanov et al.; edited by S. L. Polyakov]. – Minsk: State Institution “Respublikanskij nauchno-prakticheskij centr onkologii i medicinskoj radiologii im. N. N. Aleksandrova”, 2024. – 280 p.

3. Clinical protocol “Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms” [Electronic resource]:

post. Ministry of Health of the Republic. Belarus, July 6, 2018, № 60 // ETALON. Legislation of the Republic of Belarus / Nat. Center for Legal Information. Republic of Belarus. – Minsk, 2019.

4. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2016. – Vol. 26, № 1. – P. 2–30.

5. Conservative treatment of endometrial cancer in women of reproductive age (Review) / Maria Zoi Bourou, Alkis Matsas, Thomas Vrekoussis, Georgios Mastorakos, Georgios Valsamakis, Theodoros Panoskaltzis. – May 25, 2023. – <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2023.2651>.

6. Effect of bariatric surgery on endometrial cancer regression as part of fertility sparing treatment / Jinlin Lin, Weng Yan Ho, Qi Xuan Lim, Hui Xian Felicia Chin. – 2023 Jul 5. – Access of mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. – Access of date: 21.05.2025.

7. Endometrial Cancer Management in Young Women / Anna Markowska, Anita Chudecka-Głaz, Kazimierz Pityński, Włodzimierz Baranowski, Janina Markowska, Włodzimierz Sawicki. – 2022. – Apr 11. – Access of mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.

8. United Nations Population Division. World Population Prospects: 2024 Revision; (2) Statistical databases and publications from national statistical offices; (3) Eurostat: Demographic Statistics [Electronic resource]. – Access of mode: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.TFRT.IN>. – Access of date: 21.05.2025.

9. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. Interactive information and analytical system for dissemination of official statistical information [Electronic resource]. – Access of mode: <https://dataportal.belstat.gov.by/osids/indicator-info/10101200011>. – Access of date: 21.05.2025.

10. Demidov, V. N., Tue, A. I. Ultrasound diagnostics of hyperplastic and tumor processes of the endometrium / V. N. Demidov, A. I. Tue // Clinical guidelines for ultrasound diagnostics. – Vidar, 1997. – Vol. 3. – P. 120–131.

11. Color Doppler mapping in the diagnosis of endometrial cancer / I. N. Kapustina, A. N. Sidorova, A. N. Sarancev // Sonoace international (Russian version). – 2001. – Iss. 9. – P. 34–39.

12. Modern principles of primary and clarifying diagnostics of endometrial cancer / L. A. Ashrafyan [et al.] // Practical oncology. – 2004. – № 5(1). – P. 16–24.

13. Analysis of the results of ultrasound examination in patients with stage I endometrioid carcinoma / E. O. Ovcharova, S. A. Mavrichev, L. V. Mirilenko // Healthcare. – 2024. – № 6 (927). – P. 20–28.

14. Efficiency of transvaginal ultrasound examination in determining the depth of tumor invasion into the myometrium in patients with stage I endometrioid carcinoma / E. O. Ovcharova, S. A. Mavrichev, L. V. Mirilenko, L. V. Buglaeva [et al.] // Oncogynecology. – 2024. – № 4. – P. 25–33.

15. Zhang, Y., Li X., Zhang S. et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for myometrial invasion in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2021. – № 57(3). – P. 492–499.

□ Оригинальные научные публикации

16. Epstein, E., Valentin L., Skoog L. et al. Transvaginal ultrasound versus MRI for preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer: systematic review and meta-analysis // *Gynecol Oncol.* – 2018. – Vol. 151(3). – P. 545–553.
17. Efthimiou, O., Seo M., Chalkou K., Debray T., Egger M., Salanti G. Developing clinical prediction models: a step-by-step guide // *BMJ.* – 2024. – № 3. – P. e078276. PMID: 39227063.
18. Vickers, A. J., Woo S. Decision curve analysis in the evaluation of radiology research // *Eur Radiol.* – 2022. – № 32(9). – P. 5787–5789. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35348862.
19. Mijderwijk, H. J., Nieboer D. Is My Clinical Prediction Model Clinically Useful A Primer on Decision Curve Analysis // *Acta Neurochir Suppl.* – 2022. – Vol. 134. – P. 115–118. PMID: 34862535.
20. Chen, Y., Zhang X., Li J. Development and validation of a clinical prediction model for myometrial invasion in young women with suspected endometrial cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2024. – Vol. 42, № 3. – P. 215–223.
21. Liu, T., Zhao P., Qian W. Clinical-ultrasound combined model for myometrial invasion detection in infertile women with suspected endometrial cancer // *Fertil. Steril.* – 2024. – Vol. 121, № 3. – P. 456–464.
22. Concin, N. et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* – 2021. – № 32(4). – P. 450–477.

Поступила 16.10.2025 г.