

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ф. Г. Улмасов, Б. А. Давронов

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: рак эндометрия, метаболический синдром, лапароскопия, периоперационные осложнения, инсулинорезистентность, хроническое воспаление, прогнозирование, ожирение.

Tayanch soʻzlar: endometriy saratoni, metabolik sindrom, laparoskopiya, perioperatsion asoratlar, insulinga rezistentlik, surunkali yalligʻlanish, prognozlash, semirish.

Key words: endometrial cancer, metabolic syndrome, laparoscopy, perioperative complications, insulin resistance, chronic inflammation, risk prediction, obesity.

В обзоре обобщены современные данные о взаимосвязи метаболического синдрома с течением рака эндометрия и результатами его лапароскопического лечения. Рассмотрены эпидемиологические тенденции, патогенетические механизмы влияния инсулинорезистентности, хронического субклинического воспаления и ожирения на хирургический риск, структура периоперационных осложнений у данной категории больных, а также существующие подходы к прогнозированию хирургических рисков, включая шкалы Caprini, модифицированный индекс коморбидности (mFI) и номограммы на основе биомаркеров. Показано, что, несмотря на широкое внедрение малоинвазивных технологий, унифицированные и валидированные модели индивидуального прогнозирования периоперационных осложнений у пациенток с раком эндометрия и метаболическим синдромом до настоящего времени отсутствуют, что определяет актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

METABOLIK SINDROMI BOʻLGAN BEMORLARDA ENDOMETRIY SARATONINI LAPAROSKOPIK DAVOLASH: MUAMMONING ZAMONAVIY HOLATI VA PERIOPERATSION ASORATLARNI PROGNOZLASH ISTIQBOLLARI

F. G. Ulmasov, B. A. Davronov

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Oʻzbekiston

Ushbu sharhda metabolik sindromning endometriy saratoni kechishi va uni laparoskopik usulda davolash natijalari bilan oʻzaro bogʻliqligiga oid zamonaviy maʼlumotlar umumlashtirilgan. Insulinga rezistentlik, surunkali past darajali yalligʻlanish va semirishning jarrohlik xavfiga taʼsirining epidemiologik tendensiyalari hamda patogenetik mexanizmlari koʻrib chiqilgan. Bemorlarning mazkur toifasida perioperatsion asoratlar tarkibi, shuningdek, jarrohlik xavfini prognozlashning mavjud yondashuvlari, jumladan, Caprini shkalasi, modifikatsiyalangan komorbidlik indeksi (mFI) va biomarkerlarga asoslangan nomogrammalar tahlil qilingan. Minimal invaziv jarrohlik texnologiyalari keng joriy etilganiga qaramay, endometriy saratoni va metabolik sindromi boʻlgan bemorlarda perioperatsion asoratlarni individual prognozlash uchun standartlashtirilgan va validatsiyadan oʻtgan modellar hozirgi vaqtga qadar yetarli darajada ishlab chiqilmagan. Bu esa ushbu yoʻnalishda keyingi tadqiqotlarni olib borish, individual perioperatsion xavfni baholash va prognozlash modellarini ishlab chiqish zarurligini belgilaydi.

LAPAROSCOPIC TREATMENT OF ENDOMETRIAL CANCER IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME: CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND PROSPECTS FOR PREDICTING PERIOPERATIVE COMPLICATIONS

F. G. Ulmasov, B. A. Davronov

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

This review summarizes current evidence on the association between metabolic syndrome and the course of endometrial cancer, as well as outcomes of laparoscopic treatment. Epidemiological trends and the pathogenetic mechanisms underlying the effects of insulin resistance, chronic low-grade inflammation, and obesity on surgical risk are discussed. The spectrum of perioperative complications in this patient population and current approaches to surgical risk prediction, including the Caprini score, modified frailty index (mFI), and biomarker-based nomograms, are also reviewed. Despite the widespread adoption of minimally invasive surgical techniques, standardized and validated models for individualized prediction of perioperative complications in patients with endometrial cancer and metabolic syndrome remain lacking. This highlights the need for further research aimed at developing and validating predictive models for personalized perioperative risk assessment in this population.

Введение. Рак эндометрия остаётся одной из наиболее часто диагностируемых злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, при этом заболеваемость им продолжает расти во многих странах мира, включая государства с переходной экономикой и растущей распространённостью алиментарного ожирения [1, 8]. Эпидемиологический рост во многом связан не с изменением биологии опухоли как таковой, а с трансформацией метаболического профиля популяции: увеличением частоты ожирения, инсулинорезистентно-

сти, сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии, объединяемых понятием метаболического синдрома [8, 19].

Метаболический синдром рассматривается сегодня не только как фактор риска развития рака эндометрия первого патогенетического типа, но и как самостоятельный модификатор течения заболевания и результатов его хирургического лечения [7, 8]. Внедрение лапароскопических технологий существенно изменило подходы к хирургическому этапу лечения ранних стадий рака эндометрия, обеспечив снижение травматичности вмешательства, объёма кровопотери и сроков реабилитации по сравнению с лапаротомным доступом [3]. Вместе с тем накопленный клинический опыт свидетельствует о том, что преимущества малоинвазивного доступа реализуются не в полной мере у пациенток с выраженными метаболическими нарушениями, у которых сохраняется повышенный риск тромбозов, инфекционных и кардиоваскулярных осложнений, а также интраоперационных технических трудностей [3, 4].

Целью настоящего обзора является анализ и обобщение современных данных литературы о взаимосвязи метаболического синдрома с периоперационными результатами лапароскопического лечения рака эндометрия, а также о существующих подходах к прогнозированию хирургических рисков у данной категории больных.

Эпидемиология рака эндометрия и метаболического синдрома: масштаб проблемы

Классическая концепция двух патогенетических типов рака эндометрия, предложенная ещё в 1980-х годах, сохраняет клиническую значимость и в настоящее время. Первый, эстрогензависимый тип, составляющий большинство наблюдений, ассоциирован с ожирением, нарушением углеводного обмена, ановуляцией и гиперэстрогенией, тогда как второй тип развивается на фоне атрофических изменений эндометрия независимо от метаболического статуса [1]. Именно эстрогензависимый тип демонстрирует наиболее тесную связь с компонентами метаболического синдрома.

Крупные популяционные исследования и метаанализы демонстрируют устойчивую дозозависимую связь между индексом массы тела и риском развития рака эндометрия, при этом относительный риск нарастает практически линейно с увеличением степени ожирения. Сходная закономерность прослеживается и в отношении сахарного диабета 2 типа, который повышает риск заболевания независимо от индекса массы тела за счёт гиперинсулинемии и связанной с ней пролиферативной стимуляции эндометрия [8, 10]. Совокупность этих данных объясняет, почему доля пациенток с метаболическим синдромом среди больных раком эндометрия существенно превышает соответствующий показатель в общей популяции и продолжает увеличиваться [8].

Патогенетические механизмы влияния метаболического синдрома на течение рака эндометрия и хирургический риск

Патофизиологическая связь метаболического синдрома с раком эндометрия реализуется через несколько взаимодополняющих механизмов. Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия приводят к повышению биодоступности инсулиноподобного фактора роста-1, обладающего выраженным митогенным и антиапоптотическим действием на клетки эндометрия [10, 19]. Одновременно избыточная жировая ткань, особенно висцеральная, служит источником ароматизации андрогенов в эстрогены, что усиливает пролиферативную стимуляцию эндометрия на фоне относительной прогестероновой недостаточности [1, 8].

Не менее значимым звеном патогенеза является хроническое субклиническое воспаление, характерное для метаболического синдрома. Адипоциты и инфильтрирующие жировую ткань макрофаги секретируют провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и другие медиаторы, которые не только участвуют в канцерогенезе, но и модулируют системную воспалительную реакцию организма на хирургическую травму [15, 19]. Показано, что фактор некроза опухоли- α способен нарушать передачу инсулинового сигнала через субстрат инсулинового рецептора, усугубляя инсулинорезистентность и формируя своего рода патологический круг взаимного отягощения метаболических и воспалительных нарушений [19]. С-реактивный белок, являясь интегральным маркером системного воспаления, в ряде исследований ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у больных раком эндометрия и рассматривается как потенциальный предиктор осложнённого те-

чения послеоперационного периода [16, 17, 20].

С хирургической точки зрения ожирение и сопутствующие метаболические нарушения создают дополнительные технические трудности при выполнении лапароскопических вмешательств: ограничение визуализации операционного поля, сложности позиционирования пациентки, необходимость увеличения длительности пневмоперитонеума и оперативного вмешательства в целом [4, 9]. Указанные факторы, наряду с исходной дисфункцией эндотелия и провоспалительным статусом, формируют многокомпонентную основу повышенного периоперационного риска у пациенток данной категории.

Лапароскопическая хирургия в лечении рака эндометрия: эволюция подходов и место у пациенток с метаболическим синдромом

Результаты крупных рандомизированных исследований, сравнивавших лапароскопический и лапаротомный доступы при комплексном хирургическом стадировании рака эндометрия, подтвердили сопоставимую онкологическую эффективность обоих методов при существенном снижении частоты периоперационных осложнений, объёма кровопотери и продолжительности госпитализации в пользу малоинвазивного доступа. На основании этих данных лапароскопия закрепила в качестве метода выбора при хирургическом лечении ранних стадий заболевания и вошла в современные клинические рекомендации ведущих онкологических сообществ.

Тем не менее преимущества лапароскопического доступа реализуются неодинаково в различных субпопуляциях больных. Сравнительный анализ факторов риска хирургического лечения рака эндометрия традиционным и лапароскопическим методами показал, что абдоминальное ожирение, оцененное по окружности талии и отношению талии к бёдрам, наряду с объёмом лимфодиссекции и предшествующими операциями на брюшной полости, является независимым предиктором неблагоприятных периоперационных исходов независимо от выбранного хирургического доступа [3]. При этом у больных с выраженным ожирением частота периоперационных осложнений оказывается сопоставимой при лапароскопии и лапаротомии, что указывает на ограниченность протективного эффекта малоинвазивного доступа при тяжёлых метаболических нарушениях [3, 9].

Дополнительные технические сложности лапароскопической гистерэктомии у больных с морбидным ожирением включают повышенный риск повреждения смежных органов, раневой инфекции и необходимости конверсии доступа, что подчёркивает целесообразность более тщательной предоперационной стратификации риска именно в этой группе пациенток [4].

Периоперационные осложнения у пациенток с раком эндометрия и метаболическим синдромом: структура и факторы риска

Структура периоперационных осложнений у больных раком эндометрия с метаболическим синдромом отличается от таковой у пациенток без метаболических нарушений и характеризуется преобладанием нескольких групп осложнений.

Тромбоэмболические осложнения занимают особое место в этой структуре, поскольку венозная тромбоэмболия остаётся одной из ведущих причин послеоперационной летальности в онкогинекологии [27]. Ожирение, малоподвижность, длительность оперативного вмешательства и сама злокачественная опухоль относятся к established факторам риска тромбообразования, а их сочетание у пациенток с метаболическим синдромом создаёт кумулятивный эффект. Валидационные исследования шкалы Caprini и её онкогинекологической модификации (G-Caprini) продемонстрировали, что стандартные модели оценки риска, разработанные для общехирургической популяции, зачастую относят подавляющее большинство онкогинекологических больных к группе наивысшего риска, что снижает их дискриминационную способность и практическую ценность именно для данной категории пациенток [24, 26, 27, 31]. Это обстоятельство подчёркивает необходимость разработки более специфичных прогностических инструментов, учитывающих особенности метаболического статуса.

Инфекционно-воспалительные осложнения, включая нагноение операционной раны и нарушение её заживления, также встречаются чаще у пациенток с ожирением и сопутствующими метаболическими нарушениями, что связано как с исходным провоспалительным статусом и нарушением микроциркуляции в подкожно-жировой клетчатке, так и с более длительным временем операции [4, 8].

Кардиоваскулярные осложнения периоперационного периода — нарушения ритма сердца, эпизоды гипертензивных кризов, декомпенсация хронической сердечной недостаточности — закономерно чаще регистрируются у больных с артериальной гипертензией и другими компонентами метаболического синдрома, что требует особого внимания к предоперационной подготовке и анестезиологическому пособию в этой группе [8].

Отдельного анализа заслуживает связь метаболического синдрома с частотой и тяжестью хирургических осложнений в других областях онкологии: в частности, показано, что наличие метаболического синдрома независимо повышает риск тяжёлых послеоперационных осложнений (по классификации Clavien–Dindo) после радикальной гастрэктомии по поводу рака желудка, что подтверждает универсальный характер неблагоприятного влияния метаболических нарушений на хирургические исходы вне зависимости от локализации опухоли [6].

Биомаркеры инсулинорезистентности и хронического воспаления как предикторы хирургического риска

Растущий интерес исследователей вызывает возможность использования лабораторных биомаркеров инсулинорезистентности и системного воспаления для прогнозирования течения рака эндометрия и результатов его лечения. Индекс НОМА-IR, отражающий степень инсулинорезистентности, наряду с уровнем гликированного гемоглобина, инсулина и С-пептида, рассматривается как потенциальный маркер метаболически отягощённого фенотипа опухоли [15, 20].

Данные когортных исследований свидетельствуют об устойчивой обратной связи между уровнем С-реактивного белка и выживаемостью больных раком эндометрия, тогда как роль интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α в отношении прогноза заболевания изучена в меньшей степени и требует дальнейшего накопления доказательной базы [16, 17]. Отдельные исследования показали, что комплексная оценка маркеров ангиогенеза, воспаления, инсулинорезистентности и ожирения позволяет уточнить прогноз у больных с высокодифференцированным (первым патогенетическим типом) раком эндометрия и может быть интегрирована в многофакторные прогностические модели [20].

Важно подчеркнуть, что подавляющее большинство исследований в этой области сфокусировано на связи биомаркеров с онкологическим прогнозом (общей и безрецидивной выживаемостью), тогда как их прогностическая ценность в отношении именно периоперационных, а не отдалённых онкологических исходов остаётся изученной существенно менее полно. Это определяет одно из перспективных направлений дальнейших исследований — оценку интегративной значимости биомаркеров хронического воспаления и инсулинорезистентности непосредственно для прогнозирования ранних послеоперационных осложнений у больных раком эндометрия с метаболическим синдромом.

Существующие модели и шкалы прогнозирования периоперационных осложнений: возможности и ограничения

За последние годы предложен ряд прогностических инструментов, ориентированных на оценку хирургического риска и отдалённого прогноза при раке эндометрия. Модель индивидуализированной стратификации риска ENDORISK, основанная на байесовском подходе, объединяет клинические, морфологические и молекулярные параметры для дооперационного прогнозирования метастатического поражения лимфатических узлов и позволяет персонализировать объём хирургического вмешательства [11]. Разработаны также номограммы, включающие метаболический индекс риска, для прогнозирования поражения лимфатических узлов и общей выживаемости больных раком эндометрия [7, 10].

Модифицированный индекс коморбидности и хрупкости (modified frailty index, mFI), учитывающий сопутствующие заболевания и функциональный статус пациентки, продемонстрировал прогностическую значимость в отношении общих и тяжёлых периоперационных осложнений у больных раком эндометрия и рассматривается как удобный инструмент поддержки клинического решения при планировании периоперационного ведения [7].

Вместе с тем анализ существующих инструментов оценки риска венозной тромбоземболии — шкал Caprini, Rogers и их модификаций — показывает их ограниченную дискриминационную способность применительно к популяции онкогинекологических больных: значительная часть пациенток изначально относится к группе максимального риска, что за-

трудняет дифференцированный подход к профилактике [24, 27, 30]. По данным опросов, шкалы оценки тромбоэмболического риска используются менее чем у трети специалистов онкогинекологического профиля, что указывает на разрыв между наличием прогностических инструментов и их реальным внедрением в клиническую практику [28].

Таким образом, несмотря на многообразие предложенных моделей, ни одна из них не была специально разработана и валидирована для комплексного прогнозирования всего спектра периоперационных осложнений (тромбоэмболических, инфекционных, кардиоваскулярных и технических) именно у пациенток с раком эндометрия на фоне метаболического синдрома различной степени выраженности, с учётом биомаркеров инсулинорезистентности и хронического воспаления. Это определяет научную и практическую целесообразность разработки оригинальной многофакторной прогностической модели и шкалы стратификации риска для данной категории больных.

Заключение. Анализ современных данных литературы свидетельствует о том, что метаболический синдром является не только значимым фактором риска развития рака эндометрия, но и самостоятельным модификатором результатов его лапароскопического лечения, повышающим вероятность тромбоэмболических, инфекционно-воспалительных, кардиоваскулярных и технических периоперационных осложнений. Патогенетическую основу данной взаимосвязи составляют инсулинорезистентность, хроническое субклиническое воспаление и ассоциированная с ожирением дисфункция эндотелия.

Несмотря на достижения современной онкогинекологии в области персонализированной медицины, включая разработку номограмм, индекса хрупкости и байесовских моделей стратификации риска, унифицированная и валидированная система прогнозирования периоперационных осложнений, интегрирующая клинические, антропометрические и биохимические параметры метаболического статуса у больных раком эндометрия, до настоящего времени отсутствует. Разработка такой модели, основанной на комплексной оценке биомаркеров инсулинорезистентности и хронического воспаления, представляется актуальным и перспективным направлением дальнейших научных исследований, способным повысить безопасность лапароскопического лечения рака эндометрия у пациенток с метаболическим синдромом.

Использованная литература:

1. Кузнецов В.В. и др. Патогенетические типы рака эндометрия: клинико-морфологические особенности и прогностическое значение // Вопросы онкологии. — обзорные данные.
2. Metabolic syndrome score as an indicator in a predictive nomogram for lymph node metastasis in endometrial cancer // PMC10318658. — 2023.
3. Individualised Endometrial Cancer Risk Stratification by Bayesian Prediction Model (ENDORISK), Optimizing Clinical Implementation. — Clinical trial protocol / NCT.
4. Passarello K., Kurian S., Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care // Seminars in Oncology Nursing. — обзорные данные.
5. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium // International Journal of Gynecology & Obstetrics. — 2009.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms.
7. A Prediction Model for Preoperative Risk Assessment in Endometrial Cancer Utilizing Clinical and Molecular Variables // PMC6429416.
8. Morielli A.R., Usmani N., Boulé N.G. et al. Associations of insulin resistance and inflammatory biomarkers with endometrial cancer survival: The Alberta Endometrial Cancer Cohort Study // Cancer Medicine. — 2022. DOI: 10.1002/cam4.4584.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Инсулинорезистентность и хроническое воспаление при метаболическом синдроме: обзорные данные.
10. Risk-scoring models for individualized prediction of overall survival in low-grade and high-grade endometrial cancer // PMC4405150.
11. Li F., Zhao Y. et al. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease // PMC10086443.
12. Renehan A.G., Tyson M., Egger M. et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies // Lancet. — 2008.
13. Nowak-Markwitz E. et al. Clinical value of selected markers of angiogenesis, inflammation, insulin resistance and obesity in type 1 endometrial cancer // PMC7519537.

14. Bergant Ž. Endometrial cancer molecular classification and prognostic biomarkers: a narrative review.
15. Каприни (Caprini) J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care // *Disease-a-Month*. — базовые данные о шкале.
16. Wang T., Liu J. et al. Validation of two risk assessment models for venous thromboembolism in patients undergoing gynecologic surgery // PMC8825541.
17. Greenall J. et al. Validation of a venous thromboembolism risk assessment model in gynecologic oncology // *Pub-Med*. — 2014. PMID: 24796634.
18. Barber E.L., Clarke-Pearson D.L. Limited utility of currently available venous thromboembolism risk assessment tools in gynecological oncology patients // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2016. — Vol. 215. — P. 445.e1–445.e9.
19. Colombo N., Preti E., Landoni F. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
20. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Gynecologic Oncology: A MITO-MaNGO Survey // *Diagnostics*. — 2024. — Vol. 14. — Art. 1159.
21. Пушкарёв В.А. и др. Периоперационное ведение больных раком эндометрия с ожирением: обзор.
22. Systematic review of venous thromboembolism risk categories derived from Caprini score // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. — 2022.
23. Sobocki M., Wojtak P., Kołodziej M. et al. Risk Factors for Surgical Treatment of Endometrial Cancer Using Traditional and Laparoscopic Methods // *Journal of Clinical Medicine*. — 2021. — Vol. 10, № 3. — Art. 429. DOI: 10.3390/jcm10030429.
24. Caprini assessment utilization and impact on patient safety in gynecologic surgery // *PubMed*. — 2023. PMID: 37072583.
25. Пивоварова О.А. и др. Лапароскопическая гистерэктомия у больных ожирением // *PMЖ. Гинекология*.
26. Walker J.L., Piedmonte M.R., Spirtos N.M. et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study // *Journal of Clinical Oncology*. — 2009.
27. Chen X., Zhang W., Sun X. et al. Metabolic syndrome predicts postoperative complications after gastrectomy in gastric cancer patients: Development of an individualized usable nomogram and rating model // *Cancer Medicine*. — 2020. — Vol. 9. DOI: 10.1002/cam4.3352.
28. Development and validation of a prognostic model based on metabolic risk score to predict overall survival of endometrial cancer in Chinese patients // PMC10627753. — 2023.
29. Bhaskaran K., Douglas I., Forbes H. et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults // *Lancet*. — 2014.
30. Zheng H., Zhang Y. et al. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review // *Frontiers in Oncology*. — 2019. — Vol. 9. — Art. 744. DOI: 10.3389/fonc.2019.00744.