

УДК: 616.33-006.6:616-089.089.168.1-06(476)

М.Ю. РЕВТОВИЧ

¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

Оценка риска развития метакхронной перитонеальной диссеминации после радикального хирургического лечения рака желудка

Актуальность. Высокая частота метакхронной перитонеальной диссеминации (ПД), а также крайне неблагоприятный прогноз течения рака желудка (РЖ) в случае развития перитонеального канцероматоза в сравнении с развитием отдаленных лимфогематогенных метастазов [1] диктуют необходимость прогнозирования метакхронной ПД у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов для определения когорты, имеющей высокую вероятность данного варианта прогрессирования. На сегодняшний день в литературе не описано методов оценки вероятности прогрессирования рака желудка (РЖ) с развитием перитонеальной диссеминации, что обосновывает целесообразность данного направления исследований.

Цель исследования – повысить эффективность прогнозирования метакхронной перитонеальной диссеминации.

Результаты. На основании анализа результатов 1065 радикально прооперированных пациентов (мужчин – 60%, женщин – 40%; возраст – от 23 до 89 лет, в среднем 63±12 года) установлено, что высокий риск прогрессирования рака желудка с формированием перитонеальной диссеминации имеет место при метастатическом поражении регионарного лимфоколлектора, при язвенно-инфильтративной и диффузно-инфильтративной формах роста РЖ, а также при распространении первичной опухоли глубже подслизистого слоя. На основании результатов многофакторного анализа (модель Файна-Грея) предложена прогностическая модель для оценки вероятности развития метакхронной перитонеальной диссеминации (индекс конкордации 0,81).

Вывод. Предложенная прогностическая модель, предполагающая использование номограммы или формулы, позволит дифференцированно подойти к назначению адъювантного лечения с учетом имеющейся вероятности развития перитонеальной диссеминации, а также к планированию лечебных и диагностических мероприятий, направленных на максимально раннее выявление и предупреждение данного варианта прогрессирования РЖ.

Ключевые слова: рак желудка, перитонеальная диссеминация.

Введение. Высокая частота метакхронной перитонеальной диссеминации (ПД), а также крайне неблагоприятный прогноз течения рака желудка (РЖ) в случае развития перитонеального канцероматоза в сравнении с развитием отдаленных лимфогематогенных метастазов [1] диктуют необходимость прогнозирования метакхронной ПД у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов для определения когорты, имеющей высокую вероятность данного варианта прогрессирования. Последнее позволит дифференцированно подойти к планированию лечебных и диагностических

мероприятий, направленных на максимально раннее выявление и предупреждение данного варианта прогрессирования РЖ.

Материал и методы. В исследование включены 1065 пациентов, радикально прооперированных в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь) в 2008–2016 годах. Из них, мужчин было 640 (60,1%), женщин 425 (39,9%). Возраст пациентов варьировал от 23 до 89 лет, в среднем – 63±12 года. Клинико-морфологические особенности и степень распространенности опухолевого процесса представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Степень распространенности опухолевого процесса pTN

Глубина прорастания опухоли	Степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора pN				Всего пациентов
	pN0	pN1	pN2	pN3	
pT1	204	22	5	0	231
pT2	146	44	12	4	206
pT3	78	44	30	13	165
pT4	153	95	86	129	463
Всего пациентов	581	205	133	146	1065

По гистологической структуре, все удаленные опухоли представляли собой аденокарциномы различной степени дифференцировки, при этом высокодифференцированная аденокарцинома G1 встретилась у 114 пациентов, средняя степень дифференцировки GII – у 352, низкая степень дифференцировки GIII – у 518, недиф-

ференцированный аденогенный рак GIV – у 81. Среди форм роста опухоли (по Боррманну) преобладали диффузно-инфильтративная и язвенно-инфильтративная – 253 и 329 пациентов соответственно, что составило 55% от всех пациентов. Блюдцеобразная форма роста была отмечена у 451 пациента, полиповидная – у 32.

При оценке отдаленных результатов лечения был использован анализ конкурирующих рисков [2]. ПД является наиболее частым вариантом прогрессирования РЖ, который отличается от других его вариантов как механизмом развития, так и подходами, направленными на его предупреждение и лечение [3]. Поэтому мы выделили его из всех других возможных вариантов отдаленного метастазирования при РЖ, то есть отдаленных лимфогематогенных метастазов (ОЛГМ). В качестве конкурирующих событий рассматривались: 1) случаи прогрессирования РЖ с развитием ПД; 2) случаи прогрессирования РЖ с развитием ОЛГМ.

Для многофакторного анализа использована модель Файна и Грея [4]. Доверительные интервалы (ДИ) относительного риска (ОР) рассчитывали на основе соответствующих ДИ коэффициентов регрессии. Среди вероятных факторов риска рассмотрены пол, возраст, глубина инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT), степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (pN), объем выполненной лимфодиссекции (D1 или D2) и характер выполненной операции. Для определения влияния использованного варианта лечения и характеристик опухолевого процесса на различные варианты прогрессирования РЖ использовали регрессионный анализ. Статистический анализ данных выполняли с использованием статистического пакета R v. 3.1.1 (GPL лицензия) и пакетов *survival* [5] и *cmprsk* [6].

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 48 мес., медиана до прогрессирования с развитием ПД – 10,1 мес., ОЛГМ – 13,4 мес. Проведенный однофакторный анализ продемонстрировал статистически значимое влияние как на развитие прогресси-

вания в виде ПД, так и в виде ОЛГМ: макроскопической формы роста первичной опухоли ($p < 0,001$), глубины инвазии стенки желудка pT ($p < 0,001$), количества метастазов в регионарных лимфоузлах pN ($p < 0,001$). Объем выполненной ЛД (D1 или D2) и характер проведенной операции (стандартная или комбинированная, гастрэктомия или субтотальная резекция желудка) статистически значимо влияли только на развитие ПД ($p = 0,034$ и $p < 0,001$ соответственно). Возраст пациентов (в возрастных группах 23-55, 56-65, 66-75 и старше 75 лет), а также пол не оказывали влияние на прогрессирование РЖ. Для установления совместного влияния рассмотренных выше факторов на прогрессирование РЖ с развитием метастатической ПД был проведен многофакторный анализ с использованием модели конкурирующих рисков (Файн-Грея), позволивший выявить факторы прогрессирования РЖ (таблица 2).

Установлено, что инфильтративные формы РЖ (инфильтративно-язвенный и диффузно-инфильтративный) сопровождаются высоким риском формирования ПД в отдаленные сроки после радикального хирургического лечения, что согласуется с данными литературы [7]. Массивное метастатическое поражение регионарного лимфоколлектора явилось самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором развития ПД. При этом, если при наличии 1-2 метастазов в регионарных лимфоузлах имела место лишь тенденция в увеличении риска развития канцероматоза ($p = 0,092$), то при наличии 3 и более метастазов в регионарном лимфоколлекторе увеличение ОР канцероматоза в отдаленные сроки после радикальной операции приобрело статистическую значимость: при pN2 $p = 0,030$, при pN3 $p < 0,001$ (таблица 2).

Таблица 2 – Относительный риск прогрессирования рака желудка с развитием перитонеальной диссеминации

Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом	Результаты регрессионного анализа				
	Предварительная модель		Окончательная модель		
	b	p	b	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	0	0,15	–	–	–
Пол м против ж	-0,11	0,48	–	–	–
Аденокарцинома GII против GI	0,06	0,88	–	–	–
Аденокарцинома GIII против GI	-0,02	0,32	–	–	–
Аденокарцинома GIV против GI	0,52	0,96	–	–	–
Диффузно-инфильтративный против блюдцеобразный+полиповидный	0,75	0,001	0,90	2,4 (1,6–3,8)	< 0,001
Язвенно-инфильтративный против блюдцеобразный+ полиповидный	1,20	< 0,001	1,25	3,5 (2,4–5,1)	< 0,001
pN1 против pN0	0,38	0,08	0,35	1,4 (0,9–2,2)	0,092
pN2 против pN0	0,48	0,02	0,47	1,6 (1,0–2,4)	0,030
pN3 против pN0	0,94	< 0,001	0,96	2,6 (1,8–3,8)	< 0,001
pT2 против pT1	2,42	0,002	2,50	12,1 (1,6–93,4)	0,017
pT3 против pT1	3,49	< 0,001	3,56	35,2 (4,8–258,6)	< 0,001
pT4 против pT1	3,67	< 0,001	3,79	44,4 (6,1–321,5)	< 0,001
Лимфодиссекция D1 против лимфодиссекция D2	-0,1	0,70	–	–	–
Комбинированные операции против субтотальная резекция желудка (дистальная и проксимальная)	0,53	0,01	–	–	–
Гастрэктомия против субтотальная резекция желудка (дистальная и проксимальная)	0,30	0,067	–	–	–

Полученные результаты свидетельствуют о возможности прогрессирования с развитием ПД не только при наличии инвазии опухолью серозной оболочки желудка, но и при менее распространенном опухолевом процессе, соответствующим pT2-3, то есть при выходе опухоли за пределы подслизистого слоя. При этом сопутствующее метастатическое поражение регионарного лимфоколлектора является фактором, увеличивающим риск развития метастатической ПД. Последнее подчеркивает целесообразность и актуальность разработки способов прогнозирования и предотвращения развития ПД не только у пациентов с наличием инвазии серозной оболочки, но и при менее распространенном опухолевом процессе – pT2-3.

На основании результатов многофакторного анализа, представленных в таблице 2, нами разработана модель прогнозирования риска развития ПД. Для перехода к математическому описанию модели мы обозначили переменные модели следующим образом:

$x_1 = 1$, если макроскопическая форма роста первичной опухоли диффузно-инфильтративная, и $x_1 = 0$, если макроскопическая форма роста язвенно-инфильтративная, полиповидная или блюдцеобразная;

$x_2 = 1$, если макроскопическая форма роста первичной опухоли язвенно-инфильтративная, и $x_2 = 0$ в ином случае;

$x_3 = 1$, если имеются один или два метастаза в регионарных лимфатических узлах (pN1), и $x_3 = 0$ в ином случае;

$x_4 = 1$, если имеются от трех до шести метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN2), и $x_4 = 0$ в ином случае;

$x_5 = 1$, если имеются от семи и более метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN3), и $x_5 = 0$ в ином случае;

$x_6 = 1$, если имеется инвазия опухолью мышечной оболочки желудка (pT2), и $x_6 = 0$ в ином случае;

$x_7 = 1$, если имеется инвазия опухолью субсерозного слоя стенки желудка (pT3), и $x_7 = 0$ в ином случае;

$x_8 = 1$, если имеется инвазия опухолью серозной оболочки желудка (pT4a) или инвазия опухолью соседних структур (pT4b), и $x_8 = 0$ в ином случае.

Выполнена проверка предположения о пропорциональности рисков (наличие или отсутствие корреляции ранжированных остатков Шoenфельда (Schoenfeld)), которое не нарушено – $p = 0,203$. С целью оценки производительности модели (пригодности для прогноза), включающую в себя калибровку для предотвращения переобучения и смещения и оценку дискриминационной мощности модели, проведена процедура внутренней валидации полученной модели [8], с помощью бутстрепинга с 1000 повторами.

На рисунке 1 представлены кривые ожидаемой вероятности прогрессирования с развитием ПД и калибровочные графики – 12, 24, 36 мес., для которых рассчитывались: средняя абсолютная калибровочная ошибка; 90-й квантиль абсолютной калибровочной ошибки.

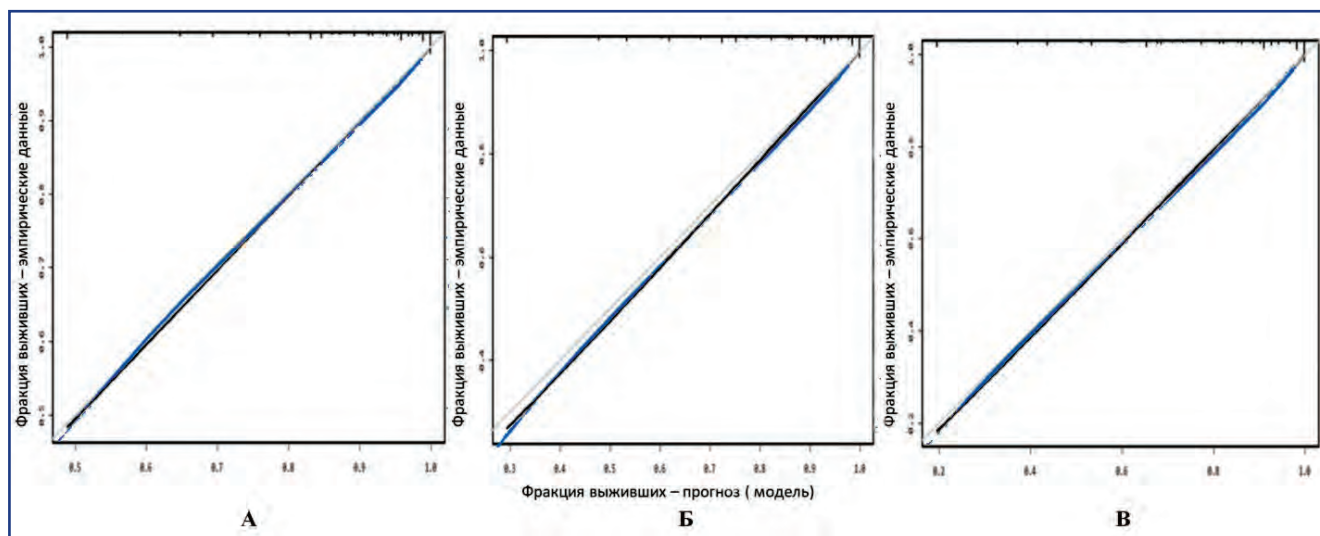


Рисунок 1 – Калибровочные графики модели прогнозирования перитонеальной диссеминации (серый – идеальная модель, черный – наблюдаемые данные, синий – скорректированная модель) в сроки 12 мес. (А), 24 мес. (Б), 36 мес. (В)

Как следует из информации, представленной на рисунке 1, абсолютная калибровочная ошибка не превышала 5% для 1-летнего, 2-х и 3-летнего модельного прогноза, что свидетельствует о высокой прогностической точности предложенной модели. Индекс конкордации составил 0,81. Выбор периода наблюдения от 1 до 3 лет для прогнозирования вероятности диссеминации обусловлен тем, что абсолютное количество случаев прогрессирования РЖ после хирургического вмешательства наблюдается в течение первых 2 лет после операции с последующим снижением вероятности гибели от прогрессирования опухолевого процесса [9].

На основании линейной комбинации предикторов

предложена формула расчета риска развития ПД после радикального хирургического лечения РЖ.

$$ПИ = 0,8952 \times x_1 + 1,2508 \times x_2 + 0,3543 \times x_3 + 0,4686 \times x_4 + 0,9585 \times x_5 + 2,4959 \times x_6 + 3,5602 \times x_7 + 3,7941 \times x_8$$

где ПИ – прогностический индекс.

Данная формула отражает изменение логарифма относительного риска в зависимости от значений переменных x_1 – x_8 .

Для определения групп риска на основании вышеприведенной формулы рассчитаны ПИ для пациентов исследуемой когорты, определены 33-й и 67-й квантили распределения переменной ПИ, на основании которых

определены граничные интервалы трех групп риска: стандартного, для которого $ПИ < 3,4$; промежуточного – $3,4 \leq ПИ \leq 4,75$; высокого – $ПИ > 4,75$.

Для оценки вероятности развития метакхронной ПД могут быть использованы значения вероятности, представленные в таблице 3.

Таблица 3 – Вероятность развития перитонеальной диссеминации в сроки 12, 24, 36 мес. после радикальной операции в группах риска

Группы риска перитонеальной диссеминации	Вероятность перитонеальной диссеминации, % / Сроки наблюдения		
	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Стандартный риск	0,7 ± 0,3	1,0 ± 0,5	1,2 ± 0,6
Промежуточный риск	6,8 ± 1,2	10,2 ± 1,8	12,4 ± 2,1
Высокий риск	24,1 ± 2,8	34,5 ± 3,7	40,6 ± 4,4

Данные таблицы 3 могут быть использованы в практических условиях для ориентировочной оценки риска развития перитонеального канцероматоза.

Для более точной оценки вероятности развития метакхронной ПД на основании линейной комбинации предикторов, как логарифма относительного риска, разработана номограмма ПД (рисунок 2).

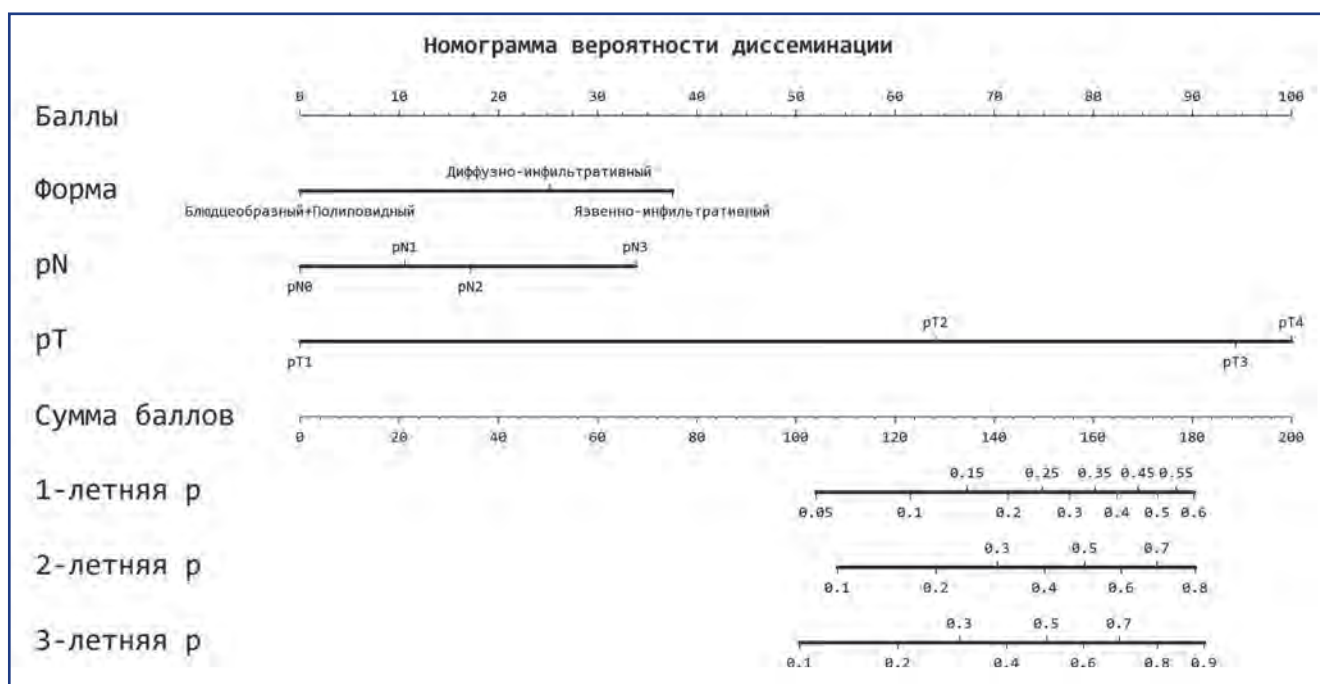


Рисунок 2 – Номограмма, прогнозирующая ожидаемую вероятность развития метакхронной перитонеальной диссеминации

Номограмма составлена с учетом независимых прогностических факторов, установленных при проведении многофакторного анализа (таблица 2). Каждому из использованных в номограмме факторов присвоено определенное количество баллов в соответствии с коэффициентом регрессии (как логарифма относительного риска), а итоговая сумма баллов определяет вероятность прогрессирования заболевания с развитием ПД после радикального хирургического лечения в сроки от 1 до 3 лет. При сумме баллов более 160 прогнозируют высокую вероятность развития ПД; от 115 до 159 – промежуточную вероятность; от 0 до 114 – низкую вероятность. Определение высокой и промежуточной вероятности развития ПД является основанием для проведения ИИХТ в одном из описанных в литературе вариантов для предупреждения прогрессирования РЖ с развитием ПД.

Выводы. Высокий риск прогрессирования рака желудка с формированием перитонеальной диссеминации имеет место при метастатическом поражении ре-

гионарного лимфоколлектора любой степени: pN1 – 1,4 (95% ДИ 0,9–2,2), $p=0,092$; pN2 – ОР 1,6 (95% ДИ 1,0–2,4), $p=0,030$; pN3 – ОР 2,6 (95% ДИ 1,8–3,8), $p<0,001$; при язвенно-инфильтративной и диффузно-инфильтративной формах роста РЖ – ОР 3,5 (95% ДИ 2,4–5,1), $p<0,001$ и ОР 2,4 (95% ДИ 1,6–3,8), $p<0,001$; при распространении первичной опухоли глубже подслизистого слоя: pT2 – 12,1 (95% ДИ 1,6–93,4), $p=0,017$; pT3 – 35,2 (95% ДИ 4,8–258,6), $p<0,001$; pT4 – 44,4 (95% ДИ 6,1–321,5), $p<0,001$.

Предложенная прогностическая модель, предполагающая использование номограммы или формулы, позволяет прогнозировать ожидаемую вероятность развития метакхронной перитонеальной диссеминации у радикально оперированных по поводу рака желудка пациентов сразу же после морфологического уточнения степени распространенности опухолевого процесса. Это позволит индивидуализировано подойти к планированию адьювантного лечения, направленного на профилактику развития перитонеального канцероматоза.

Список использованных источников:

1. Lee J.H., Son S.Y., Lee C.M., Ahn S.H. Park D.J., Kim H.H. Factors predicting peritoneal recurrence in advanced gastric cancer: implication for adjuvant intraperitoneal chemotherapy // *Gastric Cancer*. – 2014. – Vol. 17, № 3. – P. 529–536;
2. Kalbfleisch J.D., Prentice R.L. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. – New York: John Wiley and Sons; 1980. – 321 p.
3. Ревтович М.Ю., Красько О.В., Суконко О.Г. Прогнозирование перитонеального канцероматоза после радикального хирургического лечения рака желудка // *Онколог. журн.* – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 25–34;
4. Fine J.P., Gray R.J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk // *J. Am. Stat. Assoc.* – 1996. – Vol. 94. – P. 496–509;
5. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. – Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2014;
6. Gray B. *cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks. R package version 2.2-7.* // CRAN.R-project.org/package=cmprsk. 17.06.2019;
7. Нерёв С.Н., Клименков А.А. Хирургическое лечение рака желудка с высоким риском имплантационного метастазирования // *Вопр. онкологии.* – 2005. – № 1. – С. 75–80;
8. Harrell F.E., Lee K.L., Mark D.B. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors // *Stat. med.* – 1996. – Vol. 15, № 4. – P. 361–387;
9. Dikken J.L., Baser R.E., Gonen M., Kattan M.W., Shah M.A., Verheij M., van de Velde C.J.H., Brennan M.F., Coit D.C. Conditional probability of survival nomogram for 1-, 2-, and 3-year survivors after an R0 resection for gastric cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20, № 5. – P. 1623–1630.

ТҰЖЫРЫМ
М.Ю. Ревтович¹
¹Н.Н. Александров атындағы республикалық онкология мен медициналық радиология ғылыми-тәжірибелік орталығы, Минск қ., Беларусь Республикасы

Асқазан обырын түбегейлі хирургиялық емдеуден кейін метакхронды перитонеалдық диссеминацияның даму қаупін бағалау

Өзектілігі. *Метакхронды перитонеалдық диссеминацияның жоғары жиілігі, сондай-ақ асқазан обыры ағымының өте қолайсыз болжамы перитонеальді канцероматоз дамығанда, алыстағы лимфогематогенді метастаздардың дамуымен салыстырғанда, өршудің осы нұсқасының жоғары ықтималдығы бар когортты анықтау үшін радикалды операция жасалған емделушілерде метакхронды болжауды қажет етеді. Бүгінгі күні әдебиетте перитонеалдық диссеминацияның дамуымен асқазан обырының өршу ықтималдығын бағалау әдістері сипатталмаған, бұл зерттеудің осы бағытының мақсаттылығын негіздейді.*

Зерттеу мақсаты – метакхронды перитонеалдық диссеминацияны болжау тиімділігін арттыру.

Нәтижелері. 1065 түбегейлі ота жасалған пациенттердің нәтижелерін талдау негізінде (ерлер – 60%, әйелдер – 40%; жасы – 23-тен 89 жасқа дейін, орта есеппен 63 ± 12 жас) перитонеалдық диссеминацияның қалыптасуы мен асқазан обырының өршу қаупі өңірлік лимфоколлектордың метастатикалық зақымдануы кезінде, асқазан обыры өсуінің жайылған жарасы мен диффузды жайылған түрлері кезінде, сондай-ақ шырышты қабаттың алғашқы ісігінің тереңде таралуы кезінде орын алады. Көпфакторлы талдау нәтижелерінің негізінде (Файна-Грей моделі) метакхронды перитонеалдық диссеминацияның даму ықтималдығын бағалау үшін болжамдық модель ұсынылды (конкордация индексі 0,81).

Қорытынды. Номограмманы немесе формуланы пайдалануды болжайтын ұсынылған болжамдық модель перитонеалдық диссеминацияның даму ықтималдығын ескере отырып, адъювантты емдеуді тағайындауға, сондай-ақ асқазан обырының үдеуінің осы нұсқасын барынша ерте анықтауға және алдын алуға бағытталған емдеу және диагностикалық іс-шараларды жоспарлауға дифференциалды жақындауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: асқазан обыры, перитонеалдық диссеминация.

ABSTRACT
M. Yu. Reutovich¹
¹N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, the Republic of Belarus

Risk assessment of metachronous peritoneal dissemination after radical surgery for gastric cancer

Relevance: *A high incidence of metachronous peritoneal dissemination (PD) and extremely unfavorable prognosis of gastric cancer (GC) in case of peritoneal carcinomatosis in comparison to the development of distant lymphohematogenous metastases [1] necessitate the prediction of metachronous PD in patients radically operated for GC to determine the high-risk cohort. The literature does not describe methods of evaluating the probability of PD in GC progression what justifies the feasibility of research in this direction.*

Purpose of the study was to increase the efficiency of the prediction of metachronous PD.

Results: *The results of 1065 radically operated patients (of them, men – 60%, women – 40%; aged 23-89, in average, 63 ± 12 years) showed that a high-risk factors of GC progression with metachronous PD was associated with a metastatic damage of the regional lymphatic collector, with ulcero-infiltrative and diffuse-infiltrative forms of GC progression, and with the spread of the primary tumor deeper submucosal layer. The proposed prognostic model based on multifactorial analysis (Fine-Gray model) can be used to evaluate the probability of metachronous MD development (concordance index – 0.81).*

Conclusion: *The proposed prognostic model using a nomogram or a formula ensures a differentiated approach to the choice of adjuvant treatment, taking into account the actual probability of metachronous PD development. The model can also be used in the planning of diagnostic and treatment measures aimed at maximum early detection and prevention of this type of GC progression.*

Keywords: gastric cancer, peritoneal dissemination (PD).