М.Ю. РЕВТОВИЧ¹, О.В. КРАСЬКО²¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь;²Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Интраоперационная оценка риска развития канцероматоза после радикального хирургического лечения рака желудка

Актуальность. Метастатическая перитонеальная диссеминация (ПД) является наиболее частым вариантом прогрессирования рака желудка (РЖ) после радикального хирургического лечения, что диктует необходимость своевременного предупреждения её развития на основании имеющегося риска для обоснованного назначения интраперитонеальной химиотерапии.

Цель исследования – повысить эффективность прогнозирования метастатической ПД.

Результаты. На основании анализа результатов 1065 радикально оперированных пациентов установлен высокий риск прогрессирования РЖ с формированием ПД при: метастатическом поражении регионарного лимфоколлектора pN2-3 – ОР 2,0 (95%ДИ 1,5–2,7), $p < 0,001$; язвенно-инфильтративной и диффузно-инфильтративной формах роста РЖ – ОР 3,7 (95% ДИ 2,5–5,5), $p < 0,001$ и ОР 2,3 (95% ДИ 1,5–3,6), $p < 0,001$; наличии инвазии первичной опухоли серозной оболочки желудка (pT4) – ОР 2,5 (95%ДИ 1,8–3,6), $p < 0,001$; выполнении комбинированных операций в сравнении со стандартными – ОР 1,8 (95% ДИ 1,2–2,7), $p = 0,005$; выполнении гастрэктомий в сравнении с диссальными резекциями – ОР 1,6 (95% ДИ 1,2–2,2), $p = 0,004$.

Предложена прогностическая модель для оценки вероятности развития метастатической ПД на этапе выполнения радикальной операции для определения показаний к интраоперационной ИХТ (индекс конкордации 0,78).

Заключение. Предложенная прогностическая модель, предполагающая использование номограммы или формулы, позволит дифференцированно подойти к назначению интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии с учетом имеющейся вероятности развития ПД.

Ключевые слова: рак желудка (РЖ), перитонеальная диссеминация (ПД).

Введение. Перитонеальная диссеминация (ПД) является одним из основных вариантов прогрессирования рака желудка (РЖ) после радикального хирургического лечения, составляя до 40–60% в структуре прогрессирования [1, 2]. Для повышения эффективности интраперитонеальной химиотерапии (ИХТ), применяющейся для предупреждения ПД, предложено проводить её непосредственно во время операции для обеспечения возможно более полного контакта цитостатика с поверхностью брюшины [3]. Кроме этого, для повышения эффективности ИХТ представляется целесообразной стратификация пациентов на основании имеющегося риска

развития ПД путем использования прогностических моделей.

Цель исследования – повысить эффективность прогнозирования метастатической ПД.

Материал и методы. Исследование основано на анализе отдаленных результатов лечения 1065 пациентов, радикально оперированных в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова пациентов (2008–2016 гг.), из них мужчин было 640 (60,1%), женщин 425 (39,9%). Возраст пациентов варьировал от 23 до 89 лет, в среднем составив 63 ± 12 года. Адьювантное и неоадьювантное лечение данным пациентам не проводилось. Степень распространенности опухолевого процесса представлена в таблице 1.

Таблица 2 – 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

Гистологически у всех пациентов диагностированы аденокарциномы различной степени дифференцировки: GI – 114 пациентов, GII – у 352, GIII – 518, GIV – 81. Среди форм роста опухоли (по Borrmann'у) преоблада-

ли диффузно-инфильтративная и язвенно-инфильтративная – 253 и 329 пациентов соответственно. Блюдцеобразная форма роста была отмечена у 451 пациента, полиповидная – у 32.

При оценке отдаленных результатов лечения использован анализ конкурирующих рисков [4]. В качестве конкурирующих событий рассматривались: 1) случаи прогрессирования РЖ с формированием ПД (событием считали наступление прогрессирования с ПД независимо от другого варианта прогрессирования, если они были установлены одновременно); 2) случаи прогрессирования РЖ с развитием отдаленных лимфогематогенных метастазов (ОЛГМ), событием считали любое прогрессирование при отсутствии признаков канцероматоза. Проводилась оценка кумулятивной инцидентности (КИ) событий, сравнение инцидентности для различных групп осуществлялась с помощью критерия Грея [5]. Для многофакторного анализа использована модель Файна и Грея [6]. Доверительные интервалы (ДИ) относительного риска (ОР) рассчитывали на основе соответствующих ДИ коэффициентов регрессии. Статистический анализ данных выполняли с использованием статистического пакета R v. 3.1.1 – модули *survival* [7] и *cmprsk* [8].

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 48 мес., медиана до прогрессирования с развитием ПД – 10,1 мес., ОЛГМ – 13,4 мес. Оценка влияния клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса, а также объема проведенного лечения на 4-летнюю КИ метакхронной ПД продемонстрировала превалирование её при:

- язвенно-инфильтративном и диффузно-инфильтративном РЖ – $22,6 \pm 0,09\%$ и $38,1 \pm 0,08\%$ соответственно, для сравнения КИ диссеминации при полиповид-

ном раке $4,5 \pm 0,2\%$, при блюдцеобразном – $7,7 \pm 0,02\%$ ($p < 0,001$);

- увеличении глубины инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка: pT1 – $0,4 \pm 0,002\%$, pT2 – $4,6 \pm 0,02\%$, pT3 – $23,6 \pm 0,13\%$, pT4 – $36,0 \pm 0,06\%$ ($p < 0,001$);

- увеличении степени метастатического поражения регионарного лимфоколлектора: pN0 – $9,6 \pm 0,02\%$, pN1 – $20,1 \pm 0,09\%$, pN2 – $32,7 \pm 0,2\%$, pN3 – $49,7 \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$);

- снижении степени дифференцировки первичной опухоли: GI – $6,9 \pm 0,07\%$, GII – $15,9 \pm 0,04\%$, GIII – $22,3 \pm 0,04\%$, GIV – $41,4 \pm 0,33\%$ ($p < 0,001$);

- комбинированных операциях ($41,1 \pm 0,3\%$) в сравнении со стандартными радикальными гастрэктомиями ($27,3 \pm 0,07\%$) или субтотальными резекциями желудка ($13,3 \pm 0,02\%$) – $p < 0,001$;

- при выполнении лимфодиссекций D2 в сравнении с D1 – $21,4 \pm 0,02\%$ и $13,3 \pm 0,08$ соответственно ($p = 0,034$), что объясняется увеличением количества свободных опухолевых клеток в брюшной полости после выполнения лимфодиссекции D2 [9].

Возраст пациентов (в возрастных группах 23-55, 56-65, 66-75 и старше 75 лет), а также пол не оказывали влияние на прогрессирование РЖ.

Одновременное влияние вышеперечисленных факторов на риск развития метакхронной ПД оценено в многофакторном анализе с использованием модели конкурирующих рисков Файн-Грея (таблица 2).

Таблица 2 – Относительный риск развития метакхронной ПД

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	–	–	–

Результаты многофакторного анализа подтвердили данные литературы о том, что инфильтративные формы РЖ сопровождаются высоким риском развития метастатического поражения регионарного лимфоколлектора, при этом с увеличением его степени риск развития канцероматоза увеличивается.

Для разработки интраоперационной модели оценки риска ПД нами определены потенциальные предикторы путем адаптации ковариат, упомянутых в таблице 2 для возможностей применения непосредственно во время операции. В частности, при выполнении интраоперационного прогнозирования ковариата, описывающая категорию рТ, была упрощена за счет объединения Т1, Т2, Т3 (категория рТ4 мо-

жет быть определена при интраоперационном при морфологическом исследовании). Благодаря упрощению категории рТ стало возможным включение в окончательную модель интраоперационного прогнозирования ковариаты, описывающей характер проведенного хирургического лечения, без угрозы переобучения модели [11]. Кроме того, с практической точки зрения ковариата «тип операции» безошибочно может быть определена непосредственно во время операции. Также была упрощена категория рN за счет разделения её на cN0-1 и cN2-3, что в известной степени условно, поскольку точное определение категории рN возможно только после операции при условии адекватного количества удаленных лимфоузлов (таблица 3).

Таблица 3 – Относительный риск развития метастатической ПД (ковариаты адаптированы для интраоперационного применения)

Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом	Результаты регрессионного анализа				
	предварительная модель		окончательная модель		
	b	p	b	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	0	0,472	–	–	–
Пол м <i>против</i> ж	-0,13	0,354	–	–	–
Диффузно-инфильтративный <i>против</i> блюдцеобразный + полиповидный	0,82	< 0,001	0,84	2,3 (1,5–3,6)	< 0,001
Язвенно-инфильтративный <i>против</i> блюдцеобразный + полиповидный	1,31	< 0,001	1,32	3,7 (2,5–5,5)	< 0,001
N2-3 <i>против</i> N0-1	0,72	< 0,001	0,71	2,0 (1,5–2,7)	< 0,001
рТ4 <i>против</i> рТ1-3	0,94	< 0,001	0,93	2,5 (1,8–3,6)	< 0,001
Лимфодиссекция D1 <i>против</i> лимфодиссекция D2	-0,13	0,591	–	–	–
Комбинированные операции <i>против</i> субтотальная резекция желудка	0,57	0,006	0,58	1,8 (1,2–2,7)	0,005
Гастрэктомия <i>против</i> субтотальная резекция желудка	0,44	0,008	0,46	1,6 (1,2–2,2)	0,004

На основании результатов многофакторного анализа (таблица 3) нами разработана модель прогнозирования риска развития ПД, переменные которой мы обозначили следующим образом:

x1 = 1 при комбинированной гастрэктомии или субтотальной резекции желудка, x1 = 0 при стандартной субтотальной резекции желудка или гастрэктомии;

x2 = 1 при стандартной гастрэктомии, x2 = 0 при стандартной субтотальной резекции желудка, при комбинированной гастрэктомии или субтотальной резекции желудка;

x3 = 1 при диффузно-инфильтративном РЖ, x3 = 0 при язвенно-инфильтративном, полиповидном или блюдцеобразном РЖ;

x4 = 1 при язвенно-инфильтративном РЖ; x4 = 0 при диффузно-инфильтративном, полиповидном или блюдцеобразном РЖ;

x5 = 1 при рN2-3, x5 = 0 при рN0 или рN1;

x6 = 1 при рТ4а-б, x6 = 0 при рТ1-3.

Выполнена проверка предположения о пропорци-

ональности рисков (наличие или отсутствие корреляции ранжированных остатков Шонфельда), которое не нарушено – $r=0,641$. С целью оценки производительности модели (пригодности для прогноза), которая включает в себя калибрование для предотвращения переобучения и смещения и оценку дискриминационной мощности модели, проведена процедура внутренней валидации [11] с помощью бутстреппинга с 1000 повторами по показателям производительности, представленным в таблице 4.

Представленные в таблице 4 значения индексов свидетельствуют о приемлемой согласованности (Dху-статистика), удовлетворительной дискриминационной способности (индекс дискриминации больше 0), согласии (индекс ненадежности приближается к 0) разработанной модели. Значение калибровочного уклона близкое к 1, в нашем случае 0,969, свидетельствует о приемлемом общем согласии между наблюдаемыми и прогнозируемыми рисками развития ПД. Индекс корреляции составил 0,78.

Таблица 4 – Показатели производительности модели

Индексы	Индексы производительности модели				
	исходный индекс	индекс для обучающего набора	индекс для тестового набора	разница в индексах тестового и обучающего набора	скорректированный индекс
Dxy	0,584	0,588	0,577	0,011	0,572
D*	0,079	0,078	0,074	0,004	0,075
U**	-0,001	-0,001	0,0003	-0,001	0,0003
S***	1,0	1,0	0,969	0,031	0,969

Примечание – D* – индекс дискриминации, характеризующий способность модели различать группы благоприятного и неблагоприятного прогноза; U** – индекс ненадежности между калиброванной моделью и исходными данными; S*** – калибровочный уклон для оценки степени согласия между наблюдаемыми и прогнозируемыми рисками развития неблагоприятного исхода

На основании линейной комбинации предикторов предложена формула для интраоперационного определения риска развития метастазной ПД (формула 1).

$$\begin{aligned}
 \text{ПИ} = & 0,5793 \times x_1 + 0,4555 \times x_2 + \\
 & + 0,8354 \times x_3 + 1,3158 \times x_4 + \\
 & + 0,7122 \times x_5 + 0,9275 \times x_6
 \end{aligned}
 \quad (1)$$

где ПИ – прогностический индекс.

Формула 1 отражает изменение логарифма относительного риска в зависимости от значений переменных x_1 – x_6 . Для определения групп риска на основании формулы 1 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: высокого, для которого $\text{ПИ} > 1,75$; промежуточного – $0,85 > \text{ПИ} \leq 1,75$; стандартного $\text{ПИ} \leq 0,85$. Кроме этого, для оценки вероятности метастазной ПД могут быть использованы значения, представленные в таблице 5.

Таблица 5 – Вероятность развития перитонеальной диссеминации в сроки 12, 24, 36 мес. после радикальной операции в группах риска

Группы риска диссеминации	Вероятность ПД, % / Сроки наблюдения		
	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Стандартный риск	1,2±0,4	1,8±0,6	2,2±0,7
Промежуточный риск	7,1±1,4	10,7±2,0	13,0±2,5
Высокий риск	23,2±2,6	33,3±3,5	39,2±4,2

Выбор периода наблюдения от 1 до 3 лет для прогнозирования вероятности ПД обосновывается максимальным количеством случаев прогрессирования в течение первых 2 лет после операции [1, 3]. Предложенный способ упрощает прогнозирование ПД за счет использования небольшого числа факторов прогноза, которые могут быть оценены интраоперационно, а именно высокий и стандартный риск может быть установлен при наличии: 1) инфильтративного РЖ; 2) метастазов в регионарных лимфоузлах; 3) инвазии серозной оболочки желудка. Недостатком является некоторое снижение эффективности прогнозирования за счет неточного определения категории рN, что возможно только по результатам послеоперационного гистологического исследования.

Выводы. Предложенная прогностическая модель, предполагающая использование формулы, позволяет непосредственно во время хирургического вмешательства прогнозировать ожидаемую вероятность развития метастазной ПД у пациентов, радикально оперированных по поводу РЖ. Использование данной информации позволит дифференцированно подойти к определению показаний для профилактической интраоперационной ИХТ.

Выводы. Предложенная прогностическая модель,

предполагающая использование формулы, позволяет непосредственно во время хирургического вмешательства прогнозировать ожидаемую вероятность развития метастазной ПД у пациентов, радикально оперированных по поводу РЖ. Использование данной информации позволит дифференцированно подойти к определению показаний для профилактической интраоперационной ИХТ.

Список использованных источников:

1. Al-Shammaa Hassan Alaa H., Li Y., Yonemura Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, № 8. – P. 1159–1166;
2. Reutovich M.Yu., Krasko O.V., Sukonko O.G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients // Eur J Surg Oncol. – 2019. – Vol. 45, № 12. – P. 2405–2411;
3. Feingold P.L., Kwong M.L., Davis J.L., Rudloff U. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy for the treatment of gastric cancer at risk for peritoneal carcinomatosis: a systematic review // J. Surg. Oncol. – 2017. – Vol. 115, iss. 5. – P. 192–201;
4. Kalbfleisch J.D., Prentice R.L. The Statistical Analysis of Failure Time Data. New York: John Wiley and Sons; 1980. – 321p;
5. Gray, R.J. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk // R.J. Gray // Ann. Statistics. – 1988. – Vol. 16. – P. 1141–1154;
6. 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;
7. Therneau T.M., Lumley Th. Survival: survival analysis, including penalised likelihood. R package version 2.36-10 (2011) // CRAN.R-project.org/package=survival. 12.12.2016;
8. Gray, B. Subdistribution analysis of competing risks. R package version 2.2-7 (2014) // CRAN.R-project.org/package=cmtprsk. 11.01.2018;

9. Marutsuka T., Shimada S., Shiomori K., Hayashi N., Yagi Y., Yamane T., Ogawa M. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis // Clin. Cancer Res. – 2003. – Vol. 9, N 2. – P. 678–685;

10. Нерсис С.Н., Клименков А.А. Хирургическое лечение рака желудка с высоким риском имплантационного метастазирования // Вopr. онкологии. – 2005. – № 1. – С. 75–80;

11. Harrell F. E. Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic and ordinal regression and survival analysis. – 2nd ed. – Springer-Verlag, Cham, 2015. – 582 p.

ТҰЖЫРЫМ

М.Ю. Ревтович¹, О.В. Красько²

¹Н.Н. Александров атындағы республикалық медициналық радиология және онкология ғылыми-практикалық орталығы, Минск, Беларусь Республикасы;

²Беларусь ҰҒА Біріккен информатика мәселелері институты, Минск, Беларусь Республикасы

Асқазан обырын радикалды хирургиялық емдегеннен кейін канцероматоздың даму қаупін интраоперациялық бағалау

Өзектілігі. Метакхронды перитонеалдық диссеминация – радикалды хирургиялық емдеуден кейінгі асқазан обыры өршуінің ең жиі нұсқасы болып табылады, тәуекелдің бар негізінде негізделген интраперитонеалдық химиотерапияны тағайындау оның дамуының дер кезінде алдын алуға мүмкіндік береді.

Зерттеудің мақсаты – Метакхронды перитонеалдық диссеминацияның болжау тиімділігін арттыру.

Нәтижелері. 1065 радикалды операция жасалған пациенттердің нәтижелерін талдау негізінде перитонеалдық диссеминацияны қалыптастыра отырып, асқазан обыры: аймақтық лимфоколлектордың метастатикалық зақымдануы pN2-3 – ОР 2,0 (95% ДИ 1,5–2,7), $p < 0,001$ кезінде өршу қаупі жоғары; асқазан обыры өсуінің жара-инфилтративті және диффузды-инфилтративті түрлерінде – ОР 3,7 (95% ДИ 2,5–5,5), $p < 0,001$ және ОР 2,3 (95% ДИ 1,5–3,6), $p < 0,001$; асқазанның сероздық қабығының бастапқы ісігінің инвазиясы (pT4) – ОР 2,5 (95% ДИ 1,8–3,6), $p < 0,001$; стандартты операциялармен салыстырғанда аралас операцияларды орындау – ОР 1,8 (95% ДИ 1,2–2,7), $p = 0,005$; дистальды резекциялармен салыстырғанда гастрэктомияларды орындау – ОР 1,6 (95% ДИ 1,2–2,2), $p = 0,004$.

Интраоперациялық ИХТ (конкордация индексі 0,78) көрсеткіштерін анықтау үшін радикалды операцияны орындау кезеңінде метакхронды ПД даму ықтималдығын бағалау үшін болжамдық модель ұсынылды.

Қорытынды. Номограмманы немесе формуланы пайдалануды болжайтын ұсынылған болжамдық модель перитонеалдық диссеминацияның даму ықтималдығын ескере отырып, интраоперациялық интраперитонеалдық химиотерапияны тағайындауға дифференциалды жақындауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: асқазан обыры, перитонеалдық диссеминация (ПД).

ABSTRACT

M. Yu. Reutovich¹, O. V. Krasko²

¹N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, the Republic of Belarus;

²United Institute of Informatics Problems National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, the Republic of Belarus

Intraoperative risk assessment of carcinomatosis development after radical surgery for gastric cancer

Relevance: Metachronous peritoneal dissemination (MPD) is the most frequent pattern of gastric cancer (GC) progression after radical surgery. It is necessary to take into account the existing risk of MPD development to ensure a substantiated administration of intraperitoneal chemotherapy for its timely prevention.

The purpose of the study was to raise the MPD prognosis efficacy.

Results: The treatment outcomes of 1,065 radically operated patients (males – 640, 60.1%; females – 425, 39.9%) aged 23 to 89 years (median age – 63 ± 12) showed that a high risk of GC recurrence in the form of peritoneal dissemination is associated with: (1) metastatic invasion of the regional lymph node – pN2-3 – RR 2.0 (95% CI 1.5–2.7), $p < 0.001$; (2) ulcero-infiltrative and diffuse infiltrative forms of primary gastric cancer growth – RR 3.7 (95% CI 2.5–5.5), $p < 0.001$, and RR 2.3 (95% CI 1.5–3.6), $p < 0.001$; (3) serosa invasion by primary GC (pT4) – RR 2.5 (95% CI 1.8–3.6), $p < 0.001$; (4) combined surgical treatment vs. standard surgery – RR 1.8 (95% CI 1.2–2.7), $p = 0.005$; and (5) performing gastrectomy vs. distal resection – RR 1.6 (95% CI 1.2–2.2), $p = 0.004$.

A multivariate analysis (Fine-Gray model) was done to propose a prognostic model for an intraoperative estimate of the MPD development probability to determine indications for intraoperative intraperitoneal chemotherapy (concordance index of 0.75).

Conclusion: The proposed nomogram- or formula-based prognostic model allows a differentiated approach to administering intraoperative intraperitoneal chemotherapy taking into account the existing probability of peritoneal dissemination development.

Keywords: gastric cancer (GC), peritoneal dissemination (PD).