



Иванов А.В.¹, Ревтович М.Ю.²✉, Красько О.В.³

¹ Республиканский научно-практический центр имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Оценка вероятности развития метасинхронной перитонеальной диссеминации после радикального лечения рака желудка

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Ревтович М.Ю.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Красько О.В.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста – Иванов А.В.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии специального финансирования (гранты и другие виды финансирования исследований).

Подана: 03.12.2025

Принята: 21.01.2026

Контакты: mihail_revtovich@yahoo.com

Резюме

Введение. Раннее выявление метасинхронной перитонеальной диссеминации (МПД) остается сложной задачей, что определяет целесообразность оценки вероятности ее развития у пациентов после радикального лечения местнораспространенного рака желудка (мРЖ) для выделения когорты, у которой обоснована лапароскопия second-look.

Цель. Разработать модель персонализированной оценки вероятности МПД у пациентов с мРЖ с учетом исходных характеристик опухолевого процесса и объема проведенного противоопухолевого лечения для определения целесообразности и сроков проведения лапароскопии second-look.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных 1378 пациентов с pT4a-bN0-3M0 (R. Borrmann III–IV), которым проводилось адъювантное лечение: нормотермическая интраперитонеальная химиотерапия (НИХТ), адъювантная перфузионно-интраоперационная термохимиотерапия (ИИХТ), адъювантная полихимиотерапия (АПХТ) и их комбинации. Для оценки риска МПД применяли модель Файна – Грея. Клиническую полезность модели оценивали методом анализа принятия решений (DCA).

Результаты. Установлена неоднородность развития МПД с учетом конкурирующих событий (метасинхронная опухоль, метастазы другой локализации, смерть), что потребовало применения модели Файна – Грея и стратификации по временным интервалам (1 год, 2 года и 3–5 лет), внутри которых коэффициенты модели изменялись с учетом конкурирующих рисков. Риск МПД снижался у пациентов старше 65 лет с каждым годом наблюдения (ОР 0,53 на 2-й год, $p=0,012$; ОР 0,59 на 3–5-й годы, $p=0,021$); повышался при pN1 в первый год (ОР 2,44, $p=0,001$), при pN2 – в первый и второй годы



(ОР 2,27 и 1,95 соответственно; $p=0,006$ и $p=0,048$), а при рN3 – на протяжении всего периода (ОР 3,96; $p<0,001$). Противоопухолевое лечение снижало риск МПД: после АПХТ в первый год – ОР 0,21 ($p<0,001$); после любого варианта интраперитонеальной химиотерапии – НИХТ: ОР 0,20 ($p<0,001$) и ИИТХТ: ОР 0,30 ($p<0,001$). Разработанная прогностическая модель с коэффициентами, стратифицированными по временным интервалам, продемонстрировала высокую дискриминацию (индекс конкордации 0,798 ($SE=0,011$); $AUC=0,835$ для пятилетнего периода наблюдения) и клиническую полезность, позволяя по DCA выявлять 78,5% случаев МПД при популяционной кумулятивной инцидентности 23,4%. Внешняя валидация подтвердила ее точность: прогностическая ценность положительного результата – 78,6%; отрицательного результата – 86,7%; общая точность модели – 81,4%. Назначение противоопухолевого лечения при МПД, диагностированной лапароскопией second-look на основании разработанной модели (при отсутствии клинических признаков МПД) по сравнению с пациентами, у которых МПД диагностирована без ее применения по клинической картине канцероматоза, сопровождалось статистически значимым ростом общей выживаемости ($p_{\log\text{-rank}}<0,0001$).

Заключение. Индивидуализация наблюдения с учетом вероятности развития МПД согласно разработанной модели позволяет обоснованно определить показания к лапароскопии second-look в рамках диспансерного наблюдения, а также своевременно провести противоопухолевое лечение и повысить медиану общей выживаемости у пациентов с МПД на 6,0 месяца ($p_{\log\text{-rank}}<0,0001$).

Ключевые слова: рак желудка, метастатическая перитонеальная диссеминация, кумулятивная инцидентность, лапароскопия second-look, прогнозирование перитонеальной диссеминации

Ivanov A.¹, Reutovich M.²✉, Krasko O.³

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Assessment of the Probability of Developing Metachronous Peritoneal Dissemination after Radical Treatment of Gastric Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, editing, material collection, processing, text writing – Reutovich M.; research concept and design, editing, material collection, processing, text writing – Krasko O.; research concept and design, material collection, text writing – Ivanov A.

Funding: the authors declare no special funding (grants and other types of research funding).

Submitted: 03.12.2025

Accepted: 21.01.2026

Contacts: mihailev_reutovich@yahoo.com

Abstract

Introduction. Early detection of metachronous peritoneal dissemination (MPD) remains a challenge, which determines the advisability of assessing the likelihood of its development in patients after radical treatment of locally advanced gastric cancer (mGC) to identify a cohort in which second-look laparoscopy is justified.

Purpose. To develop a model for personalized assessment of the probability of MPD in patients with gastric cancer, taking into account the initial characteristics of the tumor process and the volume of medical treatment performed to determine the feasibility and timing of second-look laparoscopy.

Materials and methods. The analysis included long-term results of treating 1,378 patients with LAGC (pT4a-bN0-3M0, R. Borrmann scale III–IV) who underwent adjuvant therapy, viz. normothermic intraperitoneal chemotherapy (NICT), hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), adjuvant polychemotherapy (APCT) and their combinations. MPD risks were assessed using the Fine-Gray model. The clinical utility of the model was assessed by decision analysis (DCA).

Results. A heterogeneity in the development of MPD was identified, considering competing events (metachronous tumor, metastases at another site, death), which necessitated the use of the Fine – Gray model and stratification by time intervals (1 year, 2 years, and 3–5 years). Within these intervals, the model coefficients changed accounting for competing risks. The risk of MPD decreased in patients over 65 years old with each year of observation (HR 0.53 at the second year, $p=0.012$; HR 0.59 at 3–5 years, $p=0.021$); it increased with pN1 in the first year (HR 2.44, $p=0.001$), with pN2 in the first and second years (HR 2.27 and 1.95, respectively; $p=0.006$ and $p=0.048$), and with pN3 throughout the entire period (HR 3.96; $p<0.001$). Antitumor treatment reduced the risk of MPD: after adjuvant chemotherapy (ACT) in the first year – HR 0.21 ($p<0.001$); following any type of intraperitoneal chemotherapy – HIPEC: HR 0.20 ($p<0.001$), and intraoperative intraperitoneal chemotherapy (IIPC): HR 0.30 ($p<0.001$). The developed prognostic model, with coefficients stratified by time intervals, demonstrated high discrimination

(concordance index 0.798 (SE=0.011); AUC=0.835 for the five-year follow-up period) and clinical usefulness, allowing the identification of 78.5% of MPD cases at a population cumulative incidence of 23.4% using decision curve analysis (DCA). External validation confirmed its accuracy: positive predictive value – 78.6%; negative predictive value – 86.7%; overall model accuracy – 81.4%. The administration of antitumor therapy in cases of PMP diagnosed by second-look laparoscopy based on the developed model (in the absence of clinical signs of MPD) compared to patients with MPD diagnosed without the model, based on carcinomatosis clinical picture, was associated with a statistically significant increase in overall survival (p log-rank<0.0001).

Conclusion. Individualization of surveillance based on the probability of MPD development according to the created model allows for a justified determination of indications for second-look laparoscopy within outpatient monitoring, as well as timely implementation of antitumor treatment, thereby increasing the median overall survival in patients with PMP by 6.0 months (p log-rank<0.0001).

Keywords: gastric cancer, metachronous peritoneal dissemination, cumulative incidence, second-look laparoscopy, prognostication of peritoneal carcinomatosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Метахронная перитонеальная диссеминация (МПД) является наиболее распространенным вариантом прогрессирования местнораспространенного рака желудка (мРЖ) после радикального хирургического лечения [1, 2]. На начальных стадиях развития МПД протекает бессимптомно и проявляется клинически только при значительном распространении поражения брюшины, что в большинстве случаев исключает возможность эффективного противоопухолевого лечения. Современные неинвазивные методы интраскопической визуализации с целью диагностики канцероматоза характеризуются недостаточной чувствительностью, особенно на ранних этапах его возникновения [3]. Единственным надежным методом, который позволяет не только визуализировать опухолевые диссеминаты на брюшине, но и морфологически подтвердить прогрессирование заболевания, является лапароскопия. Однако выполнение лапароскопии всем радикально оперированным пациентам с мРЖ представляется неоправданным по ряду причин: 1) психологически негативное восприятие пациентами повторной операции; 2) высокая стоимость, обусловленная необходимостью оказания анестезиологического пособия и госпитализации; 3) риск развития осложнений, связанных с возможной травмой полых органов брюшной полости или сосудов брыжейки на фоне спаечного процесса после предыдущей операции [4, 5]. Всё это может привести к превышению рисков от лапароскопии над ее потенциальной пользой.

Кроме того, в ряде исследований отмечается отсутствие объективных показаний к проведению лапароскопии для ранней диагностики МПД у радикально оперированных по поводу мРЖ пациентов [2]. В связи с этим более рационально использовать математические модели для прогнозирования развития перитонеальной диссеминации. Их применение позволит выделить среди радикально оперированных пациентов группу с высокой вероятностью ее развития, несмотря на проведенное радикальное лечение. В подобных случаях проведение лапароскопии оправдано

и поможет выявить МПД уже на ранних стадиях ее развития, что значительно повысит возможности и эффективность применения противоопухолевой лекарственной терапии в данной когорте пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать модель персонализированной оценки вероятности МПД у пациентов с мРЖ с учетом исходных характеристик опухолевого процесса и объема проведенного противоопухолевого лечения для определения целесообразности и сроков проведения лапароскопии second-look.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные 1378 радикально оперированных в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова пациентов. Разработка модели выполнена на основании анализа данных 1311 пациентов (мужчин – 810, женщин – 501, средний возраст – 62,3 года), проходивших лечение в период 2008–2021 гг. В зависимости от варианта противоопухолевого лечения все пациенты были разделены на группы:

- 1) комплексное лечение, включающее комбинацию радикальной операции с интраперитонеальной перфузионной термохимиотерапией – ИПТХТ (цисплатин 50 мг/м² + доксорубин 50 мг/м², 42 °С, 1 час) и системной АПХТ (оксалиплатин 100 мг/м² (1-й день курса), капецитабин 1000 мг/м² или тегафур 10–15 мг/кг (2 раза/сутки, 1–14-й день курса), перерыв 7 дней, 8 курсов) – группа ИПТХТ+АПХТ (n=17);
- 2) комплексное лечение, включающее ИПТХТ (режим проведения см. выше) – группа ИПТХТ (n=67);
- 3) радикальная операция в сочетании с АПХТ по схеме (капецитабин по 1000 мг/м² 2 раза/сутки, 1–14-й день курса; оксалиплатин 100 мг/м² (1-й день курса), перерыв 7 дней, 6–8 курсов) – группа АПХТ (n=102);
- 4) комбинированное лечение с адъювантной нормотермической интраперитонеальной химиотерапией (ИХТ) с использованием цисплатина, депонированного на монокарбоксиллюлозе (производства учебно-научно-производственного республиканского унитарного предприятия «Унитехпром БГУ», Республика Беларусь), аппликация пластин которого выполнялась на мягкие ткани в зоне лимфодиссекции гепатодуоденальной связки, по ходу чревного ствола, общей печеночной и селезеночной артерии, на заднюю брюшную стенку в проекции левого надпочечника, при этом общая доза вводимого цисплатина составляла 50 мг/м² (патент Республики Беларусь № 20953 от 27.12.2016) – группа нормотермической ИХТ (n=45);
- 5) радикальное хирургическое лечение – группа ХЛ (n=1080).

Статистический анализ

Методологический подход, использованный при разработке модели, соответствовал описанному в предыдущих публикациях [6, 7].

При построении модели прогнозирования учитывались следующие факторы:

1. Конкурирующие события: смерть по причинам, не связанным с мРЖ; выявление отдаленных метастазов без МПД; обнаружение второй злокачественной опухоли.

2. Нарушения пропорциональности рисков: связанные с такими предикторами, как АПХТ, состояние регионарного лимфоколлектора, возраст старше 66 лет, макроскопическая форма роста первичной опухоли. Остальные предикторы не нарушали предположение о пропорциональности рисков.

В исследовании использована модель регрессии Файна – Грея, которая была стратифицирована по временным интервалам: 1-й год, 2-й год, а также 3–5-й годы после проведенного лечения, в течение которых коэффициенты модели менялись в каждом периоде наблюдения для использованных в данном исследовании предикторов с учетом конкурирующих рисков, не нарушая предположение об их пропорциональности [8, 9]. По результатам моделирования рассчитывались отношения рисков как в целом для пятилетнего периода наблюдения, так и по отдельным временным интервалам.

Оценка производительности модели проводилась с помощью индекса конкордации и площади под кривой операционных характеристик (AUC) [10]. Клиническая полезность модели оценивалась методом DCA (Decision Curve Analysis) [11–13].

Внешняя валидация модели проведена на выборке из 43 пациентов (средний возраст $62,5 \pm 11,9$ года, от 21 года до 85 лет, мужчин – 30, женщин – 13).

Клиническая валидация разработанной модели проведена на выборке из 24 пациентов, ранее радикально оперированных по поводу мРЖ (средний возраст $64,0 \pm 10,9$ года, от 34 до 82 лет, мужчин – 17, женщин – 7).

При проведении клинической валидации разработанной модели определена общая выживаемость (ОВ) по методу оценок Каплана – Мейера, при этом в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием или проведенным противоопухолевым лечением, а также факт смерти от сопутствующей патологии. Сравнительный анализ ОВ осуществлялся по тесту log-rank Мантла – Кокса.

Все расчеты выполнены в статистическом пакете R, версия 4.1 [14].

При проверке статистических гипотез уровень вероятности ошибки первого рода (α) был установлен равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

На предыдущих этапах исследования были определены предикторы развития МПД, среди которых категории pT и pN классификации TNM, описывающие степень местной распространенности опухолевого процесса, а также особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы, макроскопическая форма роста первичной опухоли, вариант проведенного хирургического вмешательства и объем выполненной лимфодиссекции. Кроме того, были выявлены предикторы, связанные с благоприятным течением мРЖ, такие как адъювантная системная полихимиотерапия, интраоперационная нормотермическая интраперитонеальная химиотерапия и перфузионная интраперитонеальная термохимиотерапия [15–17]. В ходе оценки влияния различных вариантов противоопухолевого лечения, перечисленных выше, а также клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса определена неоднородность интенсивности развития МПД, зависящая от объема и конкретного варианта противоопухолевого лечения [7]. В процессе построения прогностической модели установлено нарушение пропорциональности рисков из-за влияния ряда факторов (категория N, возраст более 65 лет, макроскопическая форма

роста опухоли и особенностей тканевой дифференцировки аденокарциномы). Разработанная модель Файна – Грея имеет стратифицированные по временным интервалам коэффициенты регрессии в течение 1-го года, 2-го года, 3–5-летнего периода наблюдения. В течение каждого из вышеупомянутых временных интервалов коэффициенты модели менялись в каждом периоде наблюдения для использованных в данном исследовании предикторов с учетом конкурирующих рисков, не нарушая предположение об их пропорциональности [8, 9]. Выбор именно данных временных интервалов продиктован рекомендованной кратностью обследования пациентов согласно действующим в Республике Беларусь клиническим протоколам лечения мРЖ [6].

Как следует из табл. 1, влияние изученных признаков на развитие МПД оказывает разнонаправленный эффект, отмеченный в ранних публикациях [6]. Так, у пациентов старше 65 лет наблюдается снижение риска развития МПД с каждым годом наблюдения; этот эффект совпадает с данными, ранее опубликованными для когорты пациентов, радикально оперированных в сочетании с перфузионной термохимиотерапией [18]. Увеличение глубины инвазии стенки желудка и количества метастатически измененных регионарных лимфоузлов ожидаемо ухудшает прогноз мРЖ вследствие повышения риска развития МПД. При метастатическом поражении регионарных лимфоколлекторов (pN+) вне зависимости от степени (pN1–3) в течение первого года после проведения радикального лечения отмечается увеличение риска МПД по сравнению с пациентами с pN0. В дальнейшем у пациентов с pN0–2 не наблюдается значительной динамики риска МПД, тогда как для пациентов с pN3 выявляется статистически значимое его увеличение как в течение первого, так и второго года наблюдения. Увеличение глубины инвазии первичной опухоли, достигающей серозной оболочки и прорастающей ее, связано с повышением риска МПД на протяжении всего периода наблюдения, что обусловлено более интенсивной интраперитонеальной диссеминацией опухолевых клеток. Эта же причина лежит в основе более интенсивной интраперитонеальной диссеминации опухолевых клеток после проведения комбинированных операций по сравнению со стандартными радикальными вмешательствами. Наличие некогезивной аденокарциномы начинает выступать как фактор риска со второго года после радикального лечения (табл. 1).

Представленный выше анализ взаимодействия факторов негативного прогноза развития МПД и факторов, положительно влияющих на прогноз мРЖ (различные варианты противоопухолевого лечения), продемонстрировал разнонаправленный характер такого взаимодействия. В связи с нелинейностью модели, обусловленной непропорциональными изменениями риска развития неблагоприятного события (МПД), использование традиционного подхода с построением номограммы оказывается невозможным, особенно учитывая количество одновременно анализируемых факторов, оказывающих разнонаправленное влияние на вероятность развития МПД. Поэтому нами предложен алгоритм определения «критического» периода развития МПД на основе математических модельных расчетов, состоящий из двух этапов.

Первый этап предполагает оценку вероятности развития МПД (высокая или стандартная вероятность) для определения когорты пациентов с высокой вероятностью прогрессирования или, иначе говоря, для ответа на вопрос о необходимости проведения дополнительных исследований, например, лапароскопии, для диагностики



Таблица 1

Оценка отношения рисков по модели Файна – Грея с коэффициентами регрессии, постоянными по временным интервалам 1-й год, 2-й год, 3–5 лет
Table 1

Assessment of the hazard ratio using the Fine–Gray model with regression coefficients constant across the time intervals: 1st year, 2nd year, and 3–5 years

Предиктор	Оцениваемые параметры			p
	временной интервал	отношение рисков	95% ДИ	
Возраст 56–65 vs менее 56	Весь период	0,83	0,62–1,10	0,2
Возраст 66+ vs менее 56	1-й год	0,92	0,64–1,34	0,7
Возраст 66+ vs менее 56	2-й год	0,53	0,32–0,87	0,012
Возраст 66+ vs менее 56	3–5-й годы	0,59	0,37–0,92	0,021
Глубина инвазии стенки желудка				
pT2 vs pT1	Весь период	3,82	1,26–11,6	0,018
pT3 vs pT1	Весь период	11,7	4,03–33,8	<0,001
pT4 vs pT1	Весь период	18,3	6,44–52,1	<0,001
Объем операции – комбинированный vs стандартный	Весь период	1,54	1,22–1,94	<0,001
Состояние регионарных лимфоколлекторов				
pN1 vs pN0	1-й год	2,44	1,41–4,24	0,001
pN1 vs pN0	2-й год	1,10	0,52–2,34	0,8
pN1 vs pN0	3–5-й годы	1,29	0,78–2,14	0,3
pN2 vs pN0	1-й год	2,27	1,27–4,05	0,006
pN2 vs pN0	2-й год	1,95	1,01–3,78	0,048
pN2 vs pN0	3–5-й годы	1,16	0,66–2,05	0,6
pN3 vs pN0	1-й год	3,96	2,34–6,68	<0,001
pN3 vs pN0	2-й год	2,86	1,62–5,03	<0,001
pN3 vs pN0	3–5-й годы	0,95	0,52–1,75	0,9
Макроскопическая форма роста первичной опухоли				
Инфильтративная vs экзофитная	1-й год	2,65	1,40–5,05	0,003
Инфильтративная vs экзофитная	2-й год	6,76	2,11–21,7	0,001
Инфильтративная vs экзофитная	3–5-й годы	1,34	0,83–2,17	0,2
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы				
Некогезивная, high grade vs когезивная, low grade	1-й год	0,97	0,66–1,42	0,9
Некогезивная, high grade vs когезивная, low grade	2-й год	1,93	1,09–3,42	0,024
Некогезивная, high grade vs когезивная, low grade	3–5-й годы	1,48	0,93–2,36	0,10
Вариант адъювантного лечения				
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с нормотермической интраперитонеальной химиотерапией	Весь период	0,20	0,09–0,45	<0,001
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с перфузионной ИПТХТ	Весь период	0,30	0,18–0,50	<0,001
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с АПХТ	1-й год	0,21	0,08–0,52	<0,001
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с АПХТ	2-й год	0,67	0,33–1,34	0,3
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с АПХТ	3–5-й годы	0,74	0,32–1,71	0,5

МПД. В исследуемой выборке высокий уровень МПД наблюдался у пациентов, у которых не было проведено адъювантное лекарственное лечение, направленное на его предупреждение. В данном исследовании уровень 5-летней кумулятивной инцидентности МПД в группе хирургического лечения (для всех стадий опухолевого процесса) составил 23,4% (n=1080), а после проведения комбинированного и комплексного лечения – 17,2% (n=231). Следовательно, кумулятивная инцидентность $\geq 23,4\%$ свидетельствует о высокой 5-летней вероятности развития МПД, что следует учитывать при прогнозировании как неблагоприятный признак. При этом подобные показатели могут встречаться в группах после комплексного лечения при сочетании ряда неблагоприятных факторов, что также важно учитывать при организации диспансерного наблюдения. В случае, если уровень инцидентности ниже этого значения, пациента можно отнести к группе стандартной вероятности развития МПД и второй этап не проводится.

Второй этап расчетов выполняется у пациентов с высокой вероятностью развития МПД. Цель данного этапа – определить «критический» период для развития МПД и выяснить, в какие сроки следует ожидать его появления, чтобы повысить эффективность наблюдения и дополнительно использовать лапароскопию second-look. На втором этапе оценивается вероятность наступления МПД в каждый из выбранных временных интервалов (1-й год, 2-й год, 3–5-й годы наблюдения).

Год с максимальной вероятностью развития МПД считается «критическим» для появления опухолевого процесса и основанием для усиления диспансерного контроля, в том числе с использованием лапароскопии second-look.

Оценка производительности разработанной модели продемонстрировала ее высокую дискриминационную способность: индекс конкордации – 0,798 (SE=0,011); значение площади под кривой (AUC) – 0,835 для пятилетнего периода наблюдения.

Внешняя валидация модели проведена на выборке из 43 пациентов, которые наблюдались в течение 3 лет с момента проведения радикального лечения. Прогноз по модели продемонстрировал ее высокую точность в определении вероятности развития МПД: прогностическая ценность положительного результата – 78,6%; прогностическая ценность отрицательного результата – 86,7%; общая точность – 81,4% (табл. 2, 3).

Возникает вопрос: уместно ли рекомендовать использование диагностической операции – лапароскопии second-look – на основании разработанной прогностической модели, то есть игнорируя традиционно используемые в клинической практике

Таблица 2
Результаты внешней валидации модели
Table 2
Results of external validation of the model

МПД	Необходимость подтверждения развития МПД при лапароскопии second-look ПО МОДЕЛИ	
	Есть, n=28	Нет, n=15
Подтверждена при лапароскопии и/или другими методами визуализации	22 (78,6%)	2 (13,3%)
Не подтверждена при лапароскопии и/или другими методами визуализации	6 (21,4%)	13 (86,7%)



показания к лапароскопии second-look, возникающие при наличии клиники канцероматоза (нарушение уродинамики, пассажа по кишечнику и т. д.) и/или признаков диссеминированного опухолевого поражения брюшины по данным КТ брюшной полости или ультразвукового исследования брюшной полости. Оценка целесообразности применения модели в клинической практике выполнена с использованием технологии Decision Curve Analysis (DCA, анализ принятия решений) [11, 12]. При этом для расчетов были применены данные, полученные в ходе фактического 5-летнего наблюдения за пациентами рассматриваемой выборки с построением кривых принятия решений для трех тактик ведения пациентов после радикального лечения [6, 7]:

- 1) не использовать в рамках диспансерного наблюдения лапароскопию;
- 2) проводить лапароскопию second-look у всех радикально оперированных пациентов;
- 3) использовать разработанную прогностическую модель, учитывающую различные предикторы МПД, для оценки вероятности развития диссеминации и определения на основании этой информации показаний для лапароскопии second-look (табл. 1).

Установлено, что индивидуализированный подход, основанный на использовании разработанной модели, является наиболее выгодным при 5-летней кумулятивной инцидентности МПД в диапазоне от 0 до 50% и более (рис. 1). Чистая польза согласно методу DCA (Decision Curve Analysis) определяется как соотношение числа пациентов с пороговым уровнем кумулятивной инцидентности МПД, у которых действительно развилось неблагоприятное событие (True Positive), к числу пациентов с таким порогом, у которых событие не имело места, несмотря на модельный прогноз наличия МПД (False Positive). Это позволяет определить эффективность модели в выявлении пациентов, подверженных риску развития МПД.

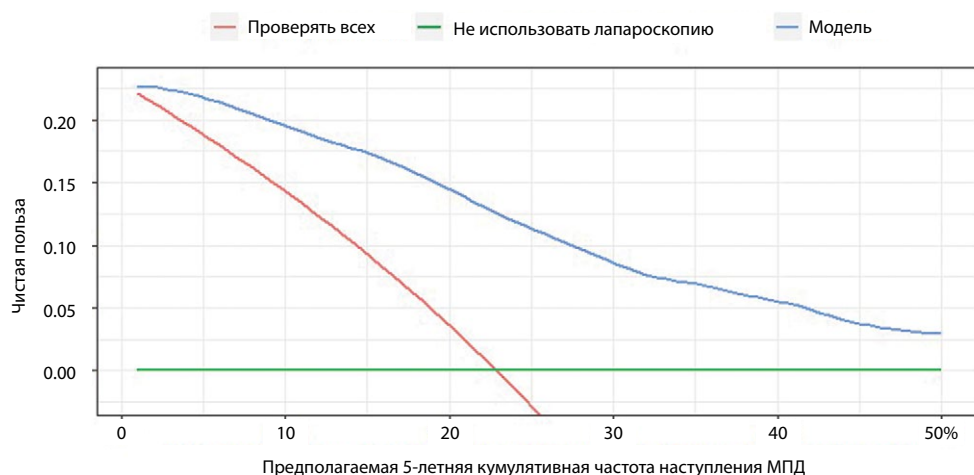


Рис. 1. Чистая польза при различных стратегиях выявления МПД в зависимости от различной предполагаемой кумулятивной частоты МПД в популяции через 5 лет после проведения радикального лечения [6]

Fig. 1. Net benefit of various strategies for detecting PMP depending on the different assumed cumulative incidence of PMP in the population over 5 years after radical treatment [6]

Таблица 3
Результаты клинической валидации модели
Table 3
Results of clinical validation of the model

Показатель	Лапароскопия	
	выполнена у пациентов при наличии клиники для морфологической верификации МПД (контрольная группа)	выполнена при отсутствии клиники для морфологической верификации при высокой вероятности МПД (основная группа)
Количество наблюдений	13	11
Количество летальных исходов от прогрессирования опухолевого процесса	13	6
Медиана общей выживаемости после назначения противоопухолевого лечения по факту прогрессирования, мес.	2,1	8,5

По данным DCA, при уровне 23,4% 5-летней кумулятивной инцидентности использование разработанной прогностической модели позволяет обнаружить около 78,5% случаев развития МПД. Кроме того, с точки зрения метода DCA, при той же кумулятивной инцидентности применение модели в ходе лапароскопии позволяет уточнить диагноз у примерно 50% пациентов, у которых происходит прогрессирование с развитием лимфогематогенных метастазов (например, в печени, парааортальных лимфоузлах, яичниках). Это представляет собой дополнительный положительный эффект при использовании модели для принятия решений в клинической практике.

Клиническая валидация разработанной модели проведена на выборке из 24 пациентов с целью оценки возможности влияния диагностики МПД до появления клиники перитонеального канцероматоза (в инициальной стадии развития МПД) и фатальных осложнений, связанных с его появлением, на продолжительность жизни пациентов.

Отмечено, что раннее назначение противоопухолевого лечения при отсутствии клиники диссеминированного опухолевого поражения брюшины в сравнении с пациентами с наличием таковой, свидетельствующей о распространенном опухолевом процессе, сопровождается статистически значимым увеличением ОВ после диагностированного прогрессирования опухолевого процесса ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$) (рис. 2).

Кроме изложенного выше, использование персонифицированного подхода с применением прогностической модели может быть обоснованно практической нецелесообразностью выполнения лапароскопий second-look тотально у всех радикально оперированных пациентов без оценки вероятности развития МПД ввиду того, что в этом случае три четверти исследуемой популяции будет подвергнуто лапароскопии, которая не подтвердит наличие МПД. Более того, экономически данная тактика наблюдения является затратной, а с учетом потенциального риска развития осложнений и психологической травмы для пациента, обусловленной инвазивным характером диагностической операции, не может быть отнесена к категории рациональных.

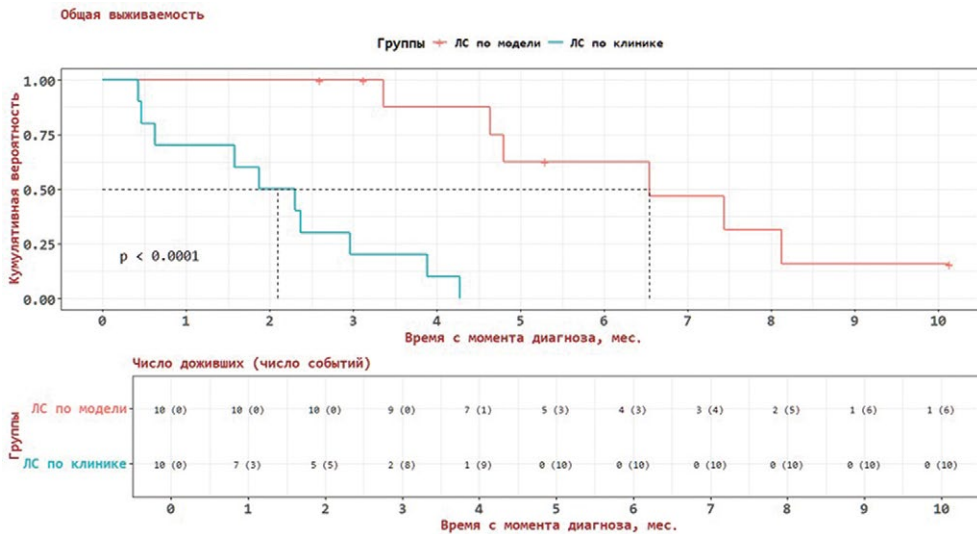


Рис. 2. Показатели общей выживаемости в группах сравнения после диагностированного прогрессирования рака желудка
Fig. 2. Overall survival rates in comparison groups after diagnosed gastric cancer progression

Таким образом, можно утверждать, что разработанная модель дает преимущество в клинической практике, позволяя обоснованно определить показания и сроки для выполнения лапароскопии second-look у пациентов с различными исходными клиничко-морфологическими характеристиками опухолевого процесса (включая возраст), а также с различным объемом проведенного противоопухолевого лечения.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Для улучшения результатов лечения МРЖ немаловажным является не только проведение радикального хирургического лечения в сочетании с периоперационной или адъювантной полихимиотерапией, но и своевременная диагностика развивающегося прогрессирования опухолевого процесса, среди всех возможных вариантов которого наиболее прогностически неблагоприятным является развитие МПД [1, 19–22].

Представленный в данном исследовании подход к оценке вероятности развития данного варианта прогрессирования создает предпосылки для улучшения результатов лечения МРЖ в целом благодаря возможности объективного подхода к определению показаний к лапароскопии second-look, сроков ее проведения, что позволит диагностировать МПД на инициальных стадиях ее развития, когда возможно проведение противоопухолевого лечения, направленного на стабилизацию опухолевого процесса.

Вторым направлением использования разработанной прогностической модели является оценка вероятности развития МПД на интраоперационном этапе с применением устанавливаемых по результатам ревизии во время операции ориентировочных данных по степени местной распространенности опухолевого процесса

(категории cT и cN), данных об объеме выполняемой операции, а также данных о потенциальных эффектах на течение опухолевого процесса вариантов адъювантной химиотерапии (интраперитонеальной, системной или их сочетания). Выделение категории пациентов, имеющих высокую вероятность развития МПД, позволит обоснованно определить показания для проведения перфузионной термохимиотерапии, предотвратив таким образом избыточность лечения у когорты, имеющей низкую вероятность прогрессирования. Хотя необходимо отметить, что в данном случае точность прогнозирования будет несколько ниже из-за ориентировочной, а не точной морфологической оценки cT и cN.

Для упрощения практического применения разработанной прогностической модели расчет показателей 5-летней кумулятивной вероятности наступления МПД и определения на основании этого целесообразности сроков проведения лапароскопии у радикально оперированных по поводу мРЖ пациентов разработана компьютерная программа, размещенная на сайте <https://omr.by/> в разделе «Специалистам». Данный онлайн-калькулятор обладает следующими преимуществами в сравнении со стандартным подходом с использованием табличных значений оценки вероятности развития неблагоприятных исходов, а также номограммы:

- упрощение оценки индивидуального прогноза клинического течения мРЖ за счет исключения необходимости проведения расчетов как показателей выживаемости, так и относительного риска развития МПД;
- экономия времени при определении показаний для лапароскопии second-look или при определении показаний для интраперитонеальной химиотерапии;
- доступность в любое время и из любой точки мира;
- бесплатное использование без регистрации.

■ ВЫВОДЫ

1. Развитие метакронной перитонеальной диссеминации у радикально оперированных по поводу мРЖ пациентов имеет неоднородную интенсивность развития в динамике наблюдения, зависящую от клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса и объема проведенного противоопухолевого лечения.
2. Прогнозирование развития МПД после радикального лечения мРЖ должно осуществляться с учетом взаимодействия предикторов неблагоприятного и благоприятного прогноза и различной интенсивности развития МПД в динамике наблюдения, что возможно с использованием модели, учитывающей непропорциональное изменение риска развития МПД.
3. Разработанная прогностическая модель со стратифицированными по временным интервалам коэффициентами регрессии обладает высокой дискриминационной способностью (индекс конкордации 0,798 (SE=0,011); значение AUC=0,835 для пятилетнего периода), прогностической точностью (прогностическая ценность положительного результата составила 78,6%; прогностическая ценность отрицательного результата 86,7%; общая точность 81,4%) и клинической полезностью, позволяя согласно DCA выявлять 78,5% случаев МПД при популяционном уровне кумулятивной инцидентности МПД 23,4%.
4. Индивидуализация наблюдения и оценка рисков по предложенной модели позволит принять обоснованные решения при определении показаний для выполнения лапароскопии second-look на этапе диспансерного наблюдения,



что позволяет своевременно провести противоопухолевое лечение, увеличив медиану выживаемости у пациентов с метакронным диссеминированным опухолевым поражением брюшины на 6,0 мес. ($p_{\log\text{-rank}} < 0,0001$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Caspers I.A., Sikorska K., Slagter A.E. et al. Risk factors for metachronous isolated peritoneal metastasis after preoperative chemotherapy and potentially curative gastric cancer resection: results from the CRITICS trial. *Cancers*. 2021;13(18):4626. doi: 10.3390/cancers13184626
2. Wu F., Shi C., Wu R., et al. Peritoneal recurrence in gastric cancer following curative resection can be predicted by postoperative but not preoperative biomarkers: a single-institution study of 320 cases. *Oncotarget*. 2017;8(44):78120–78132. doi: 10.18632/oncotarget.17696
3. Chen X., Chen S., Wang X., et al. Analysis and external validation of a nomogram to predict peritoneal dissemination in gastric cancer. *Chin. J. Cancer Res.* 2020;32(2):197–207. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.07
4. Li K., Cannon J.G.D., Jiang S.Y., et al. Diagnostic staging laparoscopy in gastric cancer treatment: A cost-effectiveness analysis. *J. Surg. Oncol.* 2018;117:1288–1296. doi: 10.1002/jso.24942
5. Fukagawa T., et al. Role of staging laparoscopy for gastric cancer patients. *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2019;3:496–505. doi: 10.1002/ags3.12283
6. Reutovich M., Ivanov A., Krasko O. Prognosis of metachronous peritoneal dissemination in radical treatment of gastric cancer. *Surgery. Eastern Europe*. 2024;13(2):252–264. (in Russian)
7. Krasko O., Reutovich M., Ivanov A. Prediction and decision making based on time-to-event data analysis with nonlinear risks in the treatment of gastric cancer. *Informatics*. 2024;21(1):81–98. (in Russian)
8. Therneau T., Crowson C., Atkinson E. Using time dependent covariates and time dependent coefficients in the cox model. *Survival Vignettes*. 2017;2(3):1–25.
9. Li J., Scheike T.H., Zhang M. J. Checking Fine and Gray subdistribution hazards model with cumulative sums of residuals. *Lifetime Data Analysis*. 2015;21(2):197–217. doi: 10.1007/s10985-014-9313-9
10. Heagerty P.J., Lumley T., Pepe M. S. Time-dependent ROC Curves for Censored Survival Data and a Diagnostic Marker. *Biometrics*. 2000;56:337–344. doi: 10.1111/j.0006-341x.2000.00337.x
11. Vickers A.J., et al. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers. *BMC medical informatics and decision making*. 2008;8:1–17. doi: 10.1186/1472-6947-8-53
12. Vickers A.J., Elkin E.B. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Medical Decision Making*. 2006;26(6):565–574. doi: 10.1177/0272989X06295361
13. Vickers A.J., van Calster B., Steyerberg E.W. A simple, step-by-step guide to interpreting decision curve analysis. *Diagn Progn Res*. 2019;3:18. Available at: <https://doi.org/10.1186/s41512-019-0064-7>
14. R Core Team (2022). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <https://www.R-project.org/> (accessed 10 February 2024).
15. Reutovich M., Krasko O., Ivanov A. Results of using adjuvant perfusion chemotherapy in radical treatment of infiltrative gastric cancer. *Oncology and Radiology of Kazakhstan*. 2023;67(1):30–35. (in Russian). doi: 10.52532/2663-4864-2023-1-67-30-35
16. Reutovich M., Krasko O., Ivanov A. The effect of the extent of surgery and lymph node dissection on the development of metachronous peritoneal dissemination in gastric cancer. *Oncology and Radiology of Kazakhstan*. 2023;3:53–58. (in Russian). doi: 10.52532/2521-6414-2023-3-69-53-58
17. Reutovich M., Krasko O., Ivanov A. et al. The Effect of Clinical and Morphological Features of Tumor Process on the Development of Metachronous Peritoneal Dissemination in the Post-Radical Surgery Period. *Eurasian Journal of Oncology*. 2023;11(3):171–187. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.34883/PL2023.11.3.018>
18. Reutovich M., Sukonko O., Krasko O. Assessment of probabilities of disease progression after complex gastric cancer treatment with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Med. Nov*. 2019;3:54–57. (in Russian)
19. Guchelaar N.A.D., de Neijis M.J., Noordman B.J., Graaf H.E.C., van Hellemond I.E.G., van der Sluis P.C., Hoop E.O., Lagarde S.M., Verhoeven R.H.A., Koolen S.L.W., Luyer M.D.P., de Hingh I.H.J.T., van Laarhoven H.W.M., Mostert B., Wijnhoven B.P.L., Mathijssen R.H.J. The prognostic value of peritoneal metastases in patients with gastric cancer: a nationwide population-based study. *EClinicalMedicine*. 2025;81:103109. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103109
20. Lee J.H., Son S.Y., Lee C.M., et al. Factors predicting peritoneal recurrence in advanced gastric cancer: implication for adjuvant intraperitoneal chemotherapy. *Gastric Cancer*. 2014;17(3):529–536. doi: 10.1007/s10120-013-0306-2
21. Wu F., Shi C., Wu R., Huang Z., Chen Q. Peritoneal recurrence in gastric cancer following curative resection can be predicted by postoperative but not preoperative biomarkers: a single-institution study of 320 cases. *Oncotarget*. 2017;8(44):78120–78132. doi: 10.18632/oncotarget.17696
22. Agnes A., Biondi A., Persiani R., Laurino A., Reddavid R., De Giuli M., Sicoli F., Cananzi F., De Pascale S., Fumagalli U., Galli F., Rausei S., Lorenzon L., D'Ugo D. Development of the PERI-Gastric (Peritoneal Recurrence Index) and PERI-Gram (Peritoneal Recurrence Index NomoGRAM) for predicting the risk of metachronous peritoneal carcinomatosis after gastrectomy with curative intent for gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2022;25(3):629–639. doi: 10.1007/s10120-021-01268-4