https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.020
УДК 616.33-006.6-089.17

Ревтович М.Ю.[1]✉, Потейко А.И.[1], Хуссейн Х.С.[2], Красько О.В.[3]
[1] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
[2] Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь
[3] Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Способ дооперационного прогнозирования местной распространенности первичной опухоли (pT) у пациентов с раком желудка. Часть II

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, анализ, написание статьи – Ревтович М.Ю.; сбор материала и анализ, обработка данных и написание статьи – Потейко А.И., Хуссейн Х.С.; концепция и дизайн исследования, редактирование и анализ – Красько О.В.
Финансирование: авторы заявляют об отсутствии специального финансирования (гранты и другие виды финансирования исследований).

Подана: 21.09.2024
Принята: 27.10.2024
Контакты: mihail_revtovich@yahoo.com

Резюме

Рак желудка (РЖ) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности как в мире, так и в Республике Беларусь. Недостаточная эффективность традиционных методов обследования у пациентов с РЖ создает предпосылки для неадекватного клинического стадирования и нерационального подхода к планированию объема противоопухолевых мероприятий. В связи с этим актуальным остается разработка и использование прогностических моделей, позволяющих точно оценить степень местной распространенности первичной опухоли у пациентов с РЖ. Целью настоящего исследования явилась разработка модели оценки вероятности наличия инвазии серозной оболочки желудка на основании дооперационных данных для оптимизации объема лечебных мероприятий и повышения результативности лечения РЖ. В основу исследования положен ретроспективный анализ результатов лечения 1054 пациентов, радикально оперированных по поводу неметастатического рака желудка. Для прогнозирования вероятности наличия pT4 по дооперационным данным использованы моновариантные и мультивариантные модели логистической регрессии. Разработана прогностическая модель, позволяющая оценить вероятность наличия у пациента инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка (pT4) на основании дооперационной оценки макроскопической формы роста первичной опухоли, ее размера, степени дифференцировки, уровня фибриногена до операции. Индекс конкордации разработанной модели – 0,826 (95% ДИ от 0,78 до 0,86). Повышение точности определения дооперационной категории T создает предпосылки для оптимизации тактики ведения пациентов с неметастатическим РЖ за счет адекватного дооперационного планирования объема лечебных мероприятий.
Ключевые слова: рак желудка, дооперационное прогнозирование pT

Reutovich M.[1]✉, Patseika A.[1], Hussein H.[2], Krasko O.[3]
[1] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
[2] N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus
[3] United Institute of Informatics Problems, National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

Assessment of the Possibility of Preoperative Prediction of Local Extension of the Primary Tumor (pT) in Patients with Gastric Cancer. Part II

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: concept and design of the study, analysis and article writing – Reutovich M.; collection of material and analysis, data processing and article writing – Patseika A., Hussein H.; editing and analysis – Krasko O.
Funding: the authors declare no specific funding (grants or other types of research funding).

Submitted: 21.09.2024
Accepted: 27.10.2024
Contacts: mihail_revtovich@yahoo.com

Abstract

Gastric cancer (GC) occupies a leading position in the structure of morbidity and mortality both in the world and in the Republic of Belarus. The lack of effectiveness of traditional examination methods in patients with GC create prerequisites for inadequate clinical staging and an irrational approach to treatment option. In this regard, the development and use of prognostic models that allow the most accurate assessment of the degree of local spreading of the primary tumor in patients with GC remains relevant. The aim of this study was to develop a model for assessing the probability of the presence of invasion of the serous membrane of the stomach based on preoperative data to optimize the volume of therapeutic measures and improve the effectiveness of GC treatment. The aim of this study was to develop a model for assessing the probability of the presence of invasion of the gastric serosa based on preoperative data in order to optimize the volume of therapeutic measures and improve the effectiveness of GC treatment. The study is based on a retrospective analysis of the treatment results of 1054 patients who underwent radical surgery for non-metastatic gastric cancer. To predict the probability of the presence of pT4 based on preoperative data, monovariant and multivariant logistic regression models were used. A prognostic model has been developed that allows assessing the probability of the presence of invasion of the gastric serosa by the primary tumor (pT4) in a patient based on a preoperative assessment of the macroscopic form of growth of the primary tumor, its size, degree of differentiation, and the level of fibrinogen before surgery. The concordance index of the developed model is 0.826 (95% CI from 0.78 to 0.86). Increasing the accuracy of determining the preoperative T category creates the prerequisites for optimizing the tactics of managing patients with non-metastatic GC due to adequate preoperative planning of the volume of therapeutic measures.
Keywords: gastric cancer, preoperative prediction of pT

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности в мире – по данным GLOBOCAN 2020, пятое место в структуре заболеваемости и четвертое место в структуре смертности от онкологической патологии [1]. В Республике Беларусь имеет место аналогичная ситуация и данная нозология остается одной из наиболее распространенных [2]. Стандартом радикального лечения РЖ является комбинация радикальной операции с адъювантной или периоперационной полихимиотерапией [3, 4], которые в ряде случаев дополняются интраперитонеальной химиотерапией [5]. В то же время при раннем РЖ (pT1) возможно применение малоинвазивных эндоскопических вмешательств (эндоскопическая резекция слизистой, эндоскопическая подслизистая диссекция), сопоставимых по радикальности со стандартным подходом [6]. В связи с этим важным представляется адекватное предоперационное стадирование РЖ в контексте персонифицированного подхода к планированию лечебных мероприятий, а именно хирургического компонента (стандартный подход или эндоскопические технологии) и лекарственного лечения (адъювантная системная или периоперационная полихимиотерапия, интраперитонеальная химиотерапия). Данные литературы свидетельствуют о практической невозможности точного дооперационного стадирования опухолевого процесса при РЖ, предполагающего оценку числовых значений категорий T и N, с применением традиционного подхода на основе комплекса интраскопических методов диагностики (эндоультрасонография (ЭУС), компьютерная томография (МСКТ), в том числе с внутривенным контрастным усилением, магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости) [7–9]. Повышение точности дооперационной оценки глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (категории T) при РЖ может быть осуществлено либо за счет совершенствования методов интраскопической диагностики (КТ, МРТ, ЭУС, УЗИ брюшной полости), либо путем разработки и использования прогностических моделей, позволяющих оценить вероятность выхода опухоли за пределы стенки желудка и метастатического поражения регионарных лимфоузлов, на основании одновременной оценки комплекса клинических и/или лабораторных факторов конкретного пациента.

Поскольку с точки зрения прогноза клинического течения и планирования противоопухолевого лечения более важным является наличие инвазии первичной опухолью серозной оболочки, оценка прогностической значимости анализируемых факторов приведена в когортах pT1–3 и pT4.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать модель оценки вероятности наличия инвазии серозной оболочки желудка по дооперационным данным для оптимизации объема лечебных мероприятий и повышения результативности лечения РЖ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения 1054 радикально оперированных пациентов по поводу местнораспространенного РЖ (мРЖ) в период 2008–2021 гг. в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Критериями включения в исследование были:
1) патогистологически подтвержденный диагноз аденокарциномы желудка;
2) предоперационное обследование, включая ФГДС и лабораторные исследования;
3) отсутствие перехода опухоли желудка на пищевод;
4) отсутствие отдаленных метастазов;
5) отсутствие предоперационного лечения (химиотерапии, лучевой терапии);
6) отсутствие в анамнезе сопутствующих острых и хронических воспалительных заболеваний, влияющих на клеточный состав периферической крови.

Во всех случаях глубина инвазии первичной опухолью стенки желудка была подтверждена патогистологически. В качестве потенциальных предикторов глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT) исследованы: гистопатологические особенности опухоли, макроскопическая форма роста опухоли, ее размер и локализация в желудке, лабораторные показатели анализов крови. Локализация опухоли в желудке, а также макроскопическая форма роста первичной опухоли оценивались по данным дооперационной ФГДС и/или МСКТ брюшной полости. Размеры опухолей измерены до 1 мм по данным МСКТ и/или ФГДС, при наличии расхождений в размерах учитывалось значение, полученное после выполнения эндоскопического исследования.

После операции проводилась патогистологическая оценка глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT-дескриптор) в соответствии с классификацией опухолей по системе TNM 8-го пересмотра, согласно которой: T1 – опухоль поражает собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой; T2 – опухоль поражает мышечную оболочку; T3 – опухоль поражает субсерозный слой; T4 – опухоль прорастает серозную оболочку и/или распространяется на соседние структуры [6]. Гистологический тип оценивали по классификации опухолей желудка ВОЗ [10].

Лабораторные исследования включали коагулограмму (определение уровня фибриногена), общий анализ крови (определение абсолютного количества эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов) и проводились за 1–2 дня до операции. Также оценено влияние на взаимосвязь местной распространенности первичной опухоли в стенке желудка и абсолютных значений тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, а также отношений абсолютного количества нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), лимфоцитов к моноцитам (LMR), уровня фибриногена (g/L) к лимфоцитам (10^9/L) (FLR), уровня фибриногена (g/L) к тромбоцитам (10^9/L) (FPR). Оценено прогностическое значение указанных выше лабораторных показателей.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, в контексте взаимосвязи проанализированных признаков с глубиной инвазии стенки желудка представлена в табл. 1 части I данной статьи.

Статистический анализ. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75]. Качественные показатели представлены числом и процентами в группах в виде n (%). Сравнение в группах проводилось по критерию Манна – Уитни и хи-квадрат-критерию соответственно. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две когорты – тестовую и обучающую – случайным образом. В предварительную модель включены прогностические факторы, которые показали свою дискриминационную способность (см. часть I

данной статьи), на обучающей когорте построена логистическая регрессия для прогноза вероятности инвазии серозной оболочки, применен алгоритм пошагового снижения размерности (backward stepwise). Далее модель была валидирована на тестовой когорте и рассчитаны параметры производительности модели.

Для оценки порогового значения прогноза, ассоциированного с инвазией серозной оболочки стенки желудка, проведен анализ выживаемости для тестовой когорты, результаты прогноза по модели разделены на три группы (0–33-й, 34–67-й и 67–100-й квантили прогнозных вероятностей) и дана оценка выживаемости в каждой из этих групп. На основе результатов принималось решение о пороговом значении прогноза, выше которого считается, что у пациента есть высокая вероятность инвазии серозной оболочки.

При оценке скорректированной выживаемости (СВ) в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием. Выживаемость представлена оценкой и ее стандартной ошибкой. Для оценки использовали метод множительных оценок Каплана – Мейера, стандартная ошибка (SE) рассчитывалась по формуле Гринвуда. Наблюдение кодировалось как «полное», если имелись данные о событии, при отсутствии информации о событии – как «цензурированное». Сравнительный анализ выживаемости осуществлялся по тесту log-rank Мантела – Кокса.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.3 [11]. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p<0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С практической точки зрения наиболее важным является точное выделение группы пациентов с наличием инвазии первичной опухолью серозной оболочки, так как при pT4 существует высокая вероятность развития метахронной перитонеальной диссеминации даже после проведения радикального хирургического лечения и адъювантной ХТ [12], что диктует необходимость дополнения стандартного объема лечения (операция в сочетании с адъювантной или периоперационной полихимиотерапией) интраперитонеальной химиотерапией. В связи с этим взаимосвязь глубины инвазии стенки желудка, определяемой патогистологически (pT), с рядом клинико-морфологических и лабораторных показателей, определяемых в дооперационном периоде, выполнена в группах пациентов со степенью распространенности pT1–3 и pT4. Результаты ранее изложены в части I данной статьи. На основании однофакторного и многофакторного анализа, проведенного с помощью логистической регрессии, было установлено, что прогнозировать наличие инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка можно на основании комплексной дооперационной оценки признаков, являющихся макро- и микроскопическими (гистологическими характеристиками первичной опухоли), а также ряда лабораторных показателей, в частности уровня фибриногена сыворотки и ряда клеточных индексов – NLR, PLR, FLR.

При разработке прогностической модели на первом этапе все пациенты, включенные в исследование, были разделены случайным образом на две когорты – обучающую и тестовую. Обе когорты были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-морфологическим характеристикам опухолевого процесса, а также по дооперационным значениям лабораторных показателей (табл. 1).

Таблица 1
Характеристика обучающей и тестовой когорт
Table 1
Characteristics of the training and test cohorts

Показатели	Когорты пациентов		p
	обучающая, n=527	тестовая, n=527	
Возраст (Me [Q25; Q75])	65 [56; 72]	64 [56; 73]	0,730
Пол:			0,258
– жен., n (%)	221 (41,9)	202 (38,3)	
– муж., n (%)	306 (58,1)	325 (61,7)	
Размер опухоли, см (Me [Q25; Q75])	5,0 [3,0; 7,0]	5,0 [3,0; 7,0]	0,808
Макроскопическая форма роста:			0,951
– типы I–II, n (%)	237 (45,0)	239 (45,4)	
– типы III–IV, n (%)	290 (55,0)	288 (54,6)	
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы:			0,563
– когезивная, Low grade, n (%)	184 (34,9)	194 (36,8)	
– некогезивная, High grade, n (%)	343 (65,1)	333 (63,2)	
pT4 (%)	298 (56,5)	298 (56,5)	>0,99
Поражение одного отдела желудка	395 (75,0)	424 (80,5)	0,038
Тотальное/субтотальное поражение, (C16.2+C16.3, C16.8), n (%)	132 (25,0)	103 (19,5)	
Лабораторные показатели			
Уровень фибриногена (Me [Q25; Q75])	3,8 [3,3; 4,6]	3,9 [3,3; 4,7]	0,527
Тромбоциты, $\times 10^9$/л (Me [Q25; Q75])	292,0 [236,0; 364,0]	285,0 [236,0; 357,0]	0,494
NLR (Me [Q25; Q75])	2,2 [1,6; 3,2]	2,1 [1,6; 3,1]	0,449
PLR (Me [Q25; Q75])	165,0 [122,0; 227,0]	163,0 [120,0; 220,0]	0,212
FLR (Me [Q25; Q75])	2,2 [1,7; 3,1]	2,2 [1,7; 2,9]	0,640

Разработка прогностической модели проведена на пациентах обучающей когорты с включением в модель признаков, продемонстрировавших статистическую значимость в многофакторном анализе, проведенном на всей когорте (часть I данной статьи).

Таким образом, прогностически значимыми для наличия инвазии первичной опухолью серозной оболочки являются: макроскопическая форма роста первичной опухоли, ее размер, степени дифференцировки, уровень фибриногена до операции. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования их при прогнозировании в дооперационном периоде факта наличия инвазии серозной оболочки желудка – pT4.

С целью оценки производительности модели (пригодности для прогноза), включающей в себя калибрование для предотвращения переобучения и смещения и оценку дискриминационной мощности модели, проведена процедура валидизации полученной модели с сравнением показателей производительности модели на обучающей и тестовой когортах (табл. 3).

Представленные значения показателей производительности (индексы) свидетельствуют о сопоставимости моделей, построенных на обучающей и тестовой когортах. В частности, значения ранговой корреляции Соммерса (Dxy) свидетельствуют о приемлемой согласованности моделей. Значения индекса дискриминации (D),

Таблица 2
Модель прогнозирования глубины инвазии стенки желудка, полученная на обучающей когорте (с использованием алгоритма снижения размерности)
Table 2
Model for predicting the depth of invasion of the stomach wall, obtained in a training cohort (using a dimensionality reduction algorithm)

Факторы, ассоциированные с глубиной инвазии стенки желудка	Результаты регрессионного анализа				
	Предварительная модель		Модель после снижения размерности		
	Коэффициент b	p	Коэффициент b	Отношение шансов (95% ДИ)	P
Возраст, на 1 год	0,016	0,111	–	–	–
Log (размер опухоли, см)	1,642	<0,001	1,702	5,5 (3,8–8,3)	<0,001
Макроскопическая форма роста опухоли: инфильтративная vs неинфильтративная	0,70	0,002	0,665	1,9 (1,3–3,0)	0,002
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы: некогезивная, High grade vs когезивная, Low grade	0,60	0,013	0,511	1,7 (1,1–2,6)	0,029
Уровень фибриногена при повышении на 1 г/л	0,306	0,043	0,393	1,5 (1,2–1,8)	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	0,0007	0,712	–	–	–
NLR	0,011	0,893	–	–	–
PLR	–0,0005	0,848	–	–	–
FLR	0,062	0,666	–	–	–

Таблица 3
Показатели производительности модели на обучающей и тестовой когортах
Table 3
Performance indicators of the model in the training and test cohorts

Показатель	Когорты пациентов	
	обучающая	тестовая
Ранговая корреляция Соммерса Dxy	0,680	0,651
ROC (AUC)	0,840	0,826
Индекс дискриминации D	0,388	0,355
Индекс ненадежности U	–0,004	–0,004
Уклон модели S	1	0,976

существенно отличающиеся от 0, – об удовлетворительной дискриминационной способности, значения индекса ненадежности U, приближающиеся к 0, – о приемлемом согласии модели, построенной как на обучающей, так и на тестовой когорте. Значение калибровочного уклона (S), близкое к 1 (для тестовой когорты 0,976), свидетельствует о приемлемом общем согласии между моделью и данными тестовой когорты.

Как видно из информации, представленной на рис. 1, кривая калибровочного графика тестовой когорты на всем протяжении близка к диагональной прямой, что соответствует идеальному прогнозу. Средняя калибровочная ошибка составила 1,7%, 90-й квантиль ошибки (E90) достиг 3,1%. Индекс конкордации для тестовой

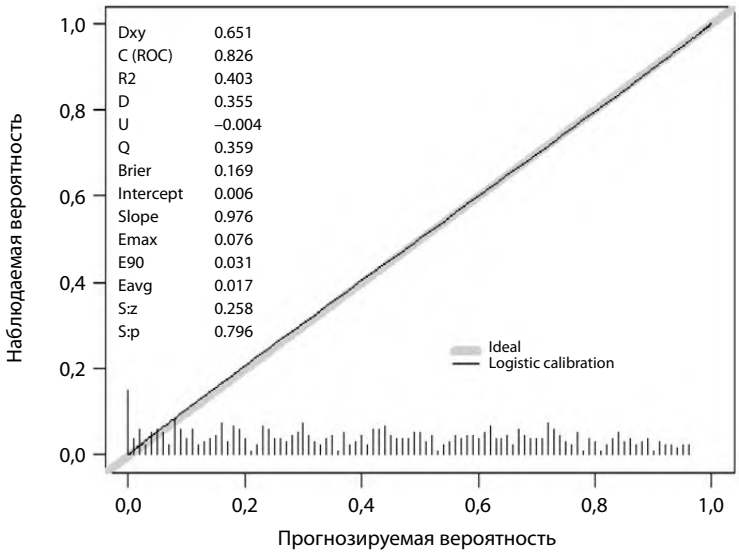

Рис. 1. Калибровочный график модели прогнозирования T4 – тестовая когорта
Fig. 1. Calibration curve of the T4 prediction model – test cohort

когорты составил 0,826 (95% ДИ от 0,78 до 0,86). Все вышеизложенное свидетельствует о хорошей дискриминационной способности и высокой прогностической точности модели.

Математическое описание в виде формулы для индивидуального прогноза:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-PI}}, \qquad (1)$$

где p – вероятность принадлежности к когорте pT4;
PI – линейная комбинация предикторов,

$$PI = -5{,}14 + 1{,}702 \times x1 + 0{,}665 \times x2 + 0{,}511 \times x3 + 0{,}393 \times x4,$$

x1=log (размер опухоли, см),

$$x2 = \begin{cases} 1 | \text{Инфильтративная макроскопическая форма роста опухоли} \\ 0 | \text{Неинфильтративная макроскопическая форма роста опухоли} \end{cases},$$

$$x3 = \begin{cases} 1 | \text{Некогезивная High grade (GIII) степень дифференцировки} \\ 0 | \text{Когезивная Low grade (GI–II) степень дифференцировки} \end{cases},$$

x4 = уровень фибриногена, г/л.

Для определения групп риска наличия у пациента pT4 на основании вышеприведенной формулы 1 рассчитаны значения прогнозной вероятности наличия

у пациента pT4 для тестовой когорты. Полученный ряд значений был разбит на 3 квантиля (подгруппы с различным значением вероятности принадлежности к когорте prT4 – Q1 (q0-q33), Q2 (q34-q67), Q3 (q68-q100)) – рис. 2.

Установлено, что каждая из вышеуказанных подгрупп (квантилей) отличается друг от друга по величине СВ за 5-летний период наблюдения при попарном сравнении: Q1 – 87,4±2,7%; Q2 – 66,8±3,8%; Q3 – 46,9±4,1% ($p_{log\text{-}rank}$<0,05). Пятилетняя СВ для тестовой когорты в группах истинно pT4 и pT1–3 составила: pT4 – 43,7±3,6%; pT1–3 – 84,1±2,3%. Поскольку показатели выживаемости в подгруппе Q1 не отличаются от таковых у пациентов с pT1–3 соответственно – 87,4±2,7% и 84,1±2,3% ($p_{log\text{-}rank}$>0,05), данную подгруппу с прогнозным значением вероятности p от 0 до 0,25 (включительно) считаем подгруппой относительно благоприятного прогноза с низкой вероятностью наличия prT4, в то время как пациентов с прогнозным значением вероятности p>0,25 и более относим в подгруппу неблагоприятного прогноза с высокой вероятностью наличия prT4.

В последних двух подгруппах прогноз определяется в том числе наличием инвазии первичной опухолью серозной оболочки, обусловливающей высокую вероятность последующего прогрессирования опухолевого процесса с развитием метахронной перитонеальной диссеминации и/или отдаленных лимфогематогенных метастазов [13]. Последнее диктует необходимость дополнения существующего стандарта лечения интраперитонеальной химиотерапией в одном из известных вариантов для предупреждения развития метахронной перитонеальной диссеминации, на что ранее обращено внимание в ряде исследований [5].

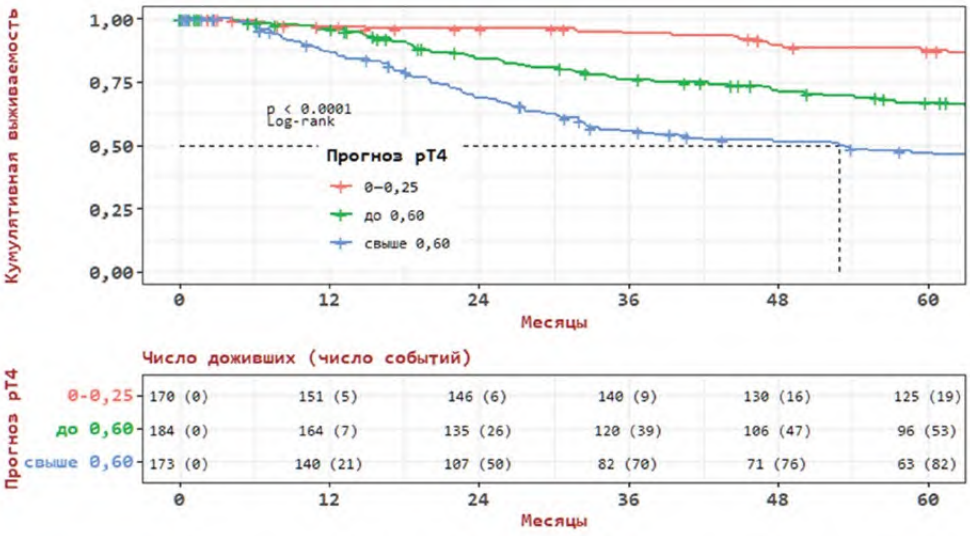

Рис. 2. Показатели СВ тестовой когорты в подгруппах с различными значениями прогнозной вероятности наличия у пациентов pT4
Fig. 2. Cancer-specific survival of the test cohort in subgroups with different values of the predicted probability of the patients having pT4

Таким образом, при получении после расчетов по формуле значений p>0,25 применяемый в настоящее время стандарт лечения местнораспространенного рака желудка должен быть дополнен интраперитонеальной химиотерапией в одном из вариантов для предупреждения развития метахронной перитонеальной диссеминации. В ранее проведенных исследованиях было продемонстрировано, что подобный подход позволяет существенно улучшить отдаленные результаты лечения наиболее проблемной, с точки зрения развития прогрессирования опухолевого процесса, категории пациентов. В частности, было продемонстрировано увеличение показателей 3-летней общей выживаемости с 60,4±8,5% до 76,5±10,3%, выживаемости, свободной от диссеминации, – с 66,5±7,6% до 81,2±9,8% [14].

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что точность определения Т-стадии на дооперационном этапе (cT) в плане максимального ее приближения к патоморфологической категории pT, определяемой в послеоперационном периоде, можно увеличить благодаря комплексному учету и использованию ряда показателей: макроскопическая форма роста опухоли, размер первичной опухоли и степень ее дифференцировки, уровень фибриногена до операции в рамках использования разработанной прогностической модели.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

На важность адекватного дооперационного стадирования ранее было обращено внимание в ряде исследований. В частности, отмечено, что неверное дооперационное стадирование РЖ в сторону снижения стадии опухолевого процесса имеет своим следствием проведение недостаточно эффективного противоопухолевого лечения за счет необоснованного снижения его объема, что негативно отражается на его результатах, приводя к снижению показателей 5-летней общей выживаемости с 71,6% до 41,8% [15]. Применяемые в настоящее время различные методы инструментальной диагностики, включая ФГДС с ЭУС, МСКТ (в том числе с внутривенным контрастным усилением), МРТ, демонстрируют недостаточную эффективность при оценке категории cT. Так, по данным ряда авторов, оценка глубины опухолевой инвазии не соответствует патоморфологическому заключению в 57–86% случаев [16, 17]. В то же время подчеркивается важность адекватного дооперационного стадирования РЖ для достижения приемлемых отдаленных результатов лечения. Lin M. et al. [15] отметили статистически значимые различия в показателях 5-летней общей выживаемости в группе верно и неверно стадированных пациентов – 71,6% против 41,8% (p<0,001). Возможным вариантом повышения точности дооперационного стадирования РЖ является применение всего комплекса доступных методов визуализации, что тем не менее не гарантирует адекватное клиническое стадирование РЖ в плане максимального приближения клинической стадии к патоморфологической [16]. В связи с этим более адекватным представляется применение прогностических моделей, учитывающих данные дооперационного обследования пациента. Ранее подобный подход был описан онкоурологами [18].

Проведенное исследование является одним из первых, предлагающих прогностическую модель для адекватного Т-стадирования РЖ, и демонстрирует важность комплексной оценки результатов дооперационного обследования пациентов при оценке степени местной распространенности РЖ. Предлагаемый подход с использованием разработанной прогностической модели позволяет максимально

приблизить прогнозируемую на дооперационном этапе категорию prT к истинной патогистологически оцениваемой категории pT. Последнее позволит адекватно определить объем лечебных мероприятий на дооперационном этапе, избежав его избыточности в случае раннего РЖ и искусственного занижения объема в случае распространенного процесса, требующего проведения наряду с радикальным лечением периоперационной полихимиотерапии без или в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией [5].

■ ВЫВОДЫ

1. Факторами риска наличия у пациентов с РЖ инвазии первичной опухолью серозной оболочки являются: размер первичной опухоли (натуральный логарифм) – ОШ 5,5 (95% ДИ 3,8–8,3), p<0,001; инфильтративный вариант макроскопической формы роста – ОШ 1,9 (95% ДИ 1,3–3,0), p=0,002; тотальное/субтотальное поражение желудка – ОШ 1,8 (95% ДИ 1,1–3,0), p=0,029; некогезивная аденокарцинома (high grade, GIII) – ОШ 1,7 (95% ДИ 1,1–2,9), p=0,029; уровень фибриногена при повышении на 1 г/л – ОШ 1,5 (95% ДИ 1,2–1,8), p<0,001.
2. Разработана прогностическая модель, позволяющая оценить вероятность наличия у пациента инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка (pT4) на основании дооперационной оценки макроскопической формы роста первичной опухоли, ее размера, степени дифференцировки, уровня фибриногена до операции. Индекс конкордации разработанной модели – 0,826 (95% ДИ от 0,78 до 0,86).
3. Комплексный учет клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса в рамках применения разработанной прогностической модели позволяет повысить точность дооперационного определения категории T, максимально приближая прогнозируемую категорию (prT) к истинной категории, определяемой при патогистологическом исследовании (pT). Последнее создает предпосылки для оптимизации тактики ведения пациентов с неметастатическим РЖ за счет адекватного дооперационного планирования объема лечебных мероприятий с учетом истинной степени местной распространенности опухолевого процесса (глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка) и возможности развития последующего его прогрессирования.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Okeanov A. *Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Register for 2011–2020.* Minsk: RNPC OMR named after N.N. Alexandrov, 2022:302 p. (in Russian)
3. Noh S.H., Park S.R., Yang H.K., et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1389–96. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5
4. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al.; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1
5. Götze T.O., Piso P., Lorenzen S. et al. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type II/III adenocarcinoma – the phase III "PREVENT" (FLOT9) trial of the AIO/CAOGI/ACO. *BMC cancer*. 2021;21(1):1158. doi: 10.1186/s12885-021-08872-8
6. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer.* 2023;26:1–25. doi: 10.1007/s10120-022-01331-8

7. Han C., Lin R., Shi H., et al. The role of endoscopic ultrasound on the preoperative T staging of gastric cancer: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(36):4580. doi: 10.1097/MD.0000000000004580
8. Atici A.E., Cakir T., Reyhan E., et al. Preoperative use of PET/CT in patients with colorectal and gastric cancer and its impact on treatment decision making. Int Surg. 2016;101(7–8):318–327. doi: 10.9738/INTSURG-D-16-00006.1
9. Hwang S.W., Lee D.H. Is endoscopic ultrasonography still the modality of choice in preoperative staging of gastric cancer? *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13775–13782. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13775
10. Crețu O.I., Stepan A.E., Simionescu C.E., et al. Classification and Grading Systems in Gastric Adenocarcinomas. *Curr. Health Sci J.* 2022;48(3):284–291. doi: 10.12865/CHSJ.48.03.06
11. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing.* 2023. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: https://www.R-project.org/
12. Nakamura K., Tajima K., Kanamori K., et al. Impact of subclassification of serosal invasion on the survival of patients with T4a gastric cancer. *In Vivo.* 2022;36(4):1923–1929. doi: 10.21873/invivo.12913
13. Reutovich M., Krasko O., Sukonko O. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in prevention of gastric cancer metachronous peritoneal metastases: a systematic review. *J. Gastrointest. Oncol.* 2021;12(Suppl. 1):5–17. doi: 10.21037/jgo-20-129
14. Reutovich M., Krasko O., Ivanov A. The Effect of Anti-Tumor Drug Treatment on the Development of Metachronous Peritoneal Dissemination after Radical Surgery for pT4a-bN0-3M0 Gastric Cancer. *Eur. J. Oncol*. 2023;11(4):277–288. doi: 10.34883/PI.2023.11.4.015 (in Russian)
15. Lin M., Chen Q.Y., Zheng C.H. et al. Effect of preoperative tumor under-staging on the long-term survival of patients undergoing radical gastrectomy for gastric cancer. *Cancer Res. Treat.* 2021;53(4):1123–1133.
16. Fairweather M., Jajoo K., Sainani N., et al. Accuracy of EUS and CT imaging in preoperative gastric cancer staging. *J Surg Oncol.* 2015;111(8):1016–20. doi: 10.1002/jso.23919
17. Morgant S., Artru P., Oudjit A., et al. Computed tomography scan efficacy in staging gastric linitis plastica lesion: a retrospective multicentric French study. *Cancer Manag Res.* 2018;10:3825–3831. doi: 10.2147/CMAR.S163141
18. Mirylenka L., Sukonko O., Pravorov A. et al. Creation of the nomogram that predicts pathological local extent of the bladder cancer based on clinical variables. *Cancer Urology.* 2012;8(2):44–54. doi: 10.17650/1726-9776-2012-8-2-44-54 (in Russian)