

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ДИССЕМИНАЦИИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

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

¹*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь*

²*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», агр. Лесной, Минский район, Республика Беларусь*

³*Государственное научное учреждение «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 1311 пациентов с раком желудка (РЖ) (pT4a-bN0-3M0, типа III–IV по R. Borrmann), которым выполнялось адъювантное лечение: нормотермическая интраперитонеальная химиотерапия (ИХТ) и интраперитонеальная перфузионная термохимиотерапия (ИПТХТ), адъювантная полихимиотерапия (АПХТ), их комбинация. Для оценки риска метакронной перитонеальной диссеминации (МПД) использована модель Файна–Грея.

Динамика МПД варьирует в течение пятилетнего периода после лечения на фоне других сопутствующих событий, таких как метакронные опухоли, отдаленные метастазы и смерть по другим причинам, не связанным с метастазами РЖ. В связи с различным воздействием факторов риска на МПД, возникает потребность в определении времени наибольшего риска ее развития, основываясь на индивидуальных характеристиках пациента. Разработанная прогностическая модель демонстрирует высокую точность (индекс конкордации составляет 0,798, а площадь под кривой (area under the curve — AUC) равна 0,835), что указывает на ее эффективность в прогнозировании МПД в течение пятилетнего периода. Клиническая ценность модели подтверждается анализом кривых принятия решений, который позволяет выявить 78,5 % случаев МПД при общей кумулятивной инцидентности на уровне 23,4 %.

Ключевые слова: рак желудка, метакронная перитонеальная диссеминация, кумулятивная инцидентность, лапароскопия second-look, прогнозирование перитонеального канцероматоза, интраперитонеальная химиотерапия.

Введение. МПД является наиболее прогностически неблагоприятным вариантом прогрессирования РЖ. На ранних стадиях МПД

протекает бессимптомно, что затрудняет ее своевременное обнаружение. Традиционные методы визуализации, такие как ультразвуковое

исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, не всегда эффективны для выявления начальных стадий МПД из-за их невысокой чувствительности и специфичности при диагностике инициальных стадий МПД.

Лапароскопия является золотым стандартом диагностики МПД, однако рутинное ее применение у всех радикально прооперированных пациентов нецелесообразно из-за следующих причин:

1. Психологический дискомфорт — для многих пациентов перспектива дополнительной операции может быть стрессовой.

2. Высокие затраты — лапароскопия требует анестезии и госпитализации, что увеличивает общую стоимость лечения.

3. Риск осложнений, поскольку выполняется в условиях спячного процесса после ранее перенесенных операций.

В связи с этим разработка математических моделей для оценки вероятности развития МПД представляется актуальной, поскольку позволит индивидуализировать показания для выполнения лапароскопии.

Цель работы — разработать модель персонализированной оценки вероятности развития МПД для определения на основании этого необходимости и сроков проведения лапароскопии second-look для совершенствования диспансерного наблюдения радикально оперированных по поводу РЖ пациентов.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные 1311 радикально оперированных в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова пациентов (мужчин — 810, женщин — 501, средний возраст — 62,3 года) 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 ИПТХТ (цисплатин 50 мг/м^2 + доксорубин 50 мг/м^2 , 42°C , 1 час) и системной АПХТ (оксалиплатин 100 мг/м^2 (1-й день курса), капецитабин 1000 мг/м^2 или тегафур $10\text{--}15 \text{ мг/кг}$ (2 раза в сутки, 1–14-й дни курса), перерыв 7 дней, 8 курсов) — группа ИПТХТ + АПХТ ($n=17$);

2) комплексное лечение, включающее ИПТХТ (режим проведения указан выше) — группа ИПТХТ ($n=67$);

3) радикальная операция в сочетании с АПХТ по схеме (капецитабин по 1000 мг/м^2 2 раза в сутки, 1–14-й дни курса; оксалиплатин

100 мг/м^2 (1-й день курса), перерыв 7 дней, 6–8 курсов) — группа АПХТ ($n=102$);

4) комбинированное лечение с адъювантной нормотермической 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/м^2 (патент Республики Беларусь № 20953 от 27.12.2016) — группа нормотермической ИХТ ($n=45$);

5) радикальное хирургическое лечение — группа ХЛ ($n=1080$).

Статистический анализ. Интенсивность событий МПД определяли следующим образом: определяли человеко-дни наблюдения за квартал (90 дней наблюдения) и фиксировали количество выявленных случаев МПД в течение данного временного интервала. Выбор 90 суток наблюдения (квартал) в качестве временного интервала обусловлен необходимостью выработки согласованных рекомендаций с действующими в настоящее время стандартами лечения РЖ, определяющими кратность диспансерного наблюдения рассматриваемой категории пациентов и предполагающими обследование пациентов в течение первого года каждые 90 дней (1 квартал) с момента проведения радикального лечения. Непосредственно интенсивность МПД рассчитывали как отношение количества случаев МПД за период времени (квартал) к количеству человеко-дней наблюдения в соответствующем временном интервале (квартале). Аппроксимация зависимости интенсивности МПД от времени для визуализации осуществлялась методом LOESS [1].

При построении модели прогноза учитывали:

1) наличие конкурирующих событий: смерть от причин, не связанных с РЖ, выявление отдаленных метастазов (без МПД), выявление второй злокачественной опухоли;

2) нарушение пропорциональности рисков, связанных с такими предикторами, как АПХТ, состояние регионарных лимфоколлекторов, возраст более 66 лет, макроскопическая форма роста первичной опухоли. Остальные предикторы не нарушали предположение о пропорциональности.

3) Таким образом, была выбрана регрессия Файна–Грея, которая была стратифицирована для

вышеперечисленных предикторов по временным стратам (временным интервалам) наблюдения: 1-й год, 2-й год, 3–5-й годы наблюдения после проведенного лечения, при этом в течение каждого из вышеупомянутых временных интервалов коэффициенты модели менялись в каждый период наблюдения для использованных в данном исследовании предикторов с учетом конкурирующих рисков, не нарушая предположение об их пропорциональности [2]. По результатам моделирования рассчитывались отношения рисков как в целом для пятилетнего периода наблюдения, так и по отдельным временным интервалам. Оценка производительности модели проводилась на основе индекса конкордации и определения AUC операционных характеристик [3], клиническая полезность оценивалась методом DCA (decision curve analysis — анализ кривой принятия решения) [4].

Вероятность наступления неблагоприятного события (МПД) для каждого периода наблюдения (1-й год, 2-й год, 3–5-й годы) оценивалась по модели на основе мультипликативного характера кумулятивной выживаемости по формуле $p_i = 1 - P_{i+1} / P_i$ (1), где P_i — кумулятивная вероятность выживаемости без неблагоприятного события за i -й год, p_i — вероятность наступления события в i -м году. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1 [5]. При проверке статистических гипотез вероятность ошибки первого рода α была принята равной 0,05.

Результаты и их обсуждение. На предыдущих этапах исследования были определены предикторы развития МПД: категории pT и pN классификации TNM, степень дифференцировки аденокарциномы, макроскопическая форма роста

первичной опухоли, вариант проведенного хирургического вмешательства, объем лимфодиссекции, а также предикторы относительно благоприятного течения РЖ (системная АПХТ, интраоперационная ИХТ, ИПТХТ) [6]. При оценке влияния на развитие МПД различных вариантов противоопухолевого лечения (хирургическое лечение в сочетании с различными вариантами адъювантного лечения, упомянутыми выше), а также клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса установлена неоднородность интенсивности развития МПД в динамике наблюдения, существенно отличающаяся при различном объеме противоопухолевого лечения и зависящая от конкретного его варианта [7]. Также отмечено нарушение пропорциональности рисков из-за влияния таких факторов, как N-дескриптор опухоли, возраст более 65 лет, макроскопическая форма роста опухоли, степень дифференцировки аденокарциномы.

В таблице 1 приведено описание модели Файна–Грея, стратифицированной для предикторов по интервалам: 1-й год, 2-й год, 3–5-й годы, при этом в течение каждого из вышеупомянутых временных интервалов коэффициенты модели менялись в каждый период наблюдения для использованных в данном исследовании предикторов с учетом конкурирующих рисков [2].

Выбор именно данных временных интервалов продиктован рекомендованной кратностью определения исследуемых показателей пациентов согласно действующим в Республике Беларусь клиническим протоколам диагностики и лечения РЖ.

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

Показатель	Оцениваемые параметры			p
	Временной интервал	Отношение рисков	95% ДИ	
Возраст 56–65 vs менее 56	Весь период	0,83	0,62–1,10	0,200
Возраст 66+ vs менее 56	1-й год	0,92	0,64–1,34	0,700
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

Окончание табл. 1

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	0,800
pN1 vs pN0	3–5-й годы	1,29	0,78–2,14	0,300
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	0,600
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	0,900
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	0,200
Степень дифференцировки аденокарциномы				
Некогезивная, high grade, vs когезивная, low grade	1-й год	0,97	0,66–1,42	0,900
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	0,100
Вариант адъювантного лечения				
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с нормотермической ИХТ	Весь период	0,20	0,09–0,45	<0,001
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с 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	0,300
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с АПХТ	3–5-й годы	0,74	0,32–1,71	0,500

Оценка производительности модели продемонстрировала её высокую дискриминационную способность:

1. Индекс конкордации разработанной прогностической модели со стратифицированными по временным интервалам коэффициентами регрессии составил 0,798 (SE=0,011).

2. Значение AUC=0,835 для 5-летнего периода наблюдения свидетельствует о высокой способности модели к дискриминации.

Как следует из таблицы 1, влияние изученных признаков оказывает разнонаправленное влияние на развитие МПД, демонстрируя сложность прогнозирования из-за многовекторности этих факторов. Нелинейность модели и множество факторов с разнонаправленным влиянием делают традиционные методы, такие как номограммы, неприменимыми для точного прогнозирования.

Подход к определению «критического» периода развития МПД представляется двухэтапным алгоритмом. На первом этапе оценивается вероятность МПД для выявления пациентов с высоким риском. На втором этапе, при высоком риске, определяется «критический» период для МПД и решается, когда проводить лапароскопию second-look. Это позволяет точнее определить, кому нужно дополнительное наблюдение, и улучшить прогноз для пациентов.

Возникает вопрос: уместно ли рекомендовать использование диагностической операции — лапароскопии second-look — на основании разработанной прогностической модели, то есть игнорируя традиционно используемые в клинической практике 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 компьютерной томографии брюшной полости или ультразвукового исследования брюшной полости.

В данном исследовании для оценки производительности модели использовали AUC и индекс конкордации. Однако на основании оценки данных показателей не представляется возможным ответить на вопрос о рациональности использования модели в клинической практике, равно как и оценить клинические преимущества от ее применения. Согласно данным литературы, ответ на данный вопрос может быть получен при использовании технологии DCA [4].

При использовании метода DCA для разработанной модели использовались данные, полученные в ходе фактического 5-летнего наблюдения за пациентами рассматриваемой выборки. Были построены кривые принятия решений для трех тактик ведения пациентов после радикального лечения, каждая из которых заключалась в следующем:

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 (таблица 1).

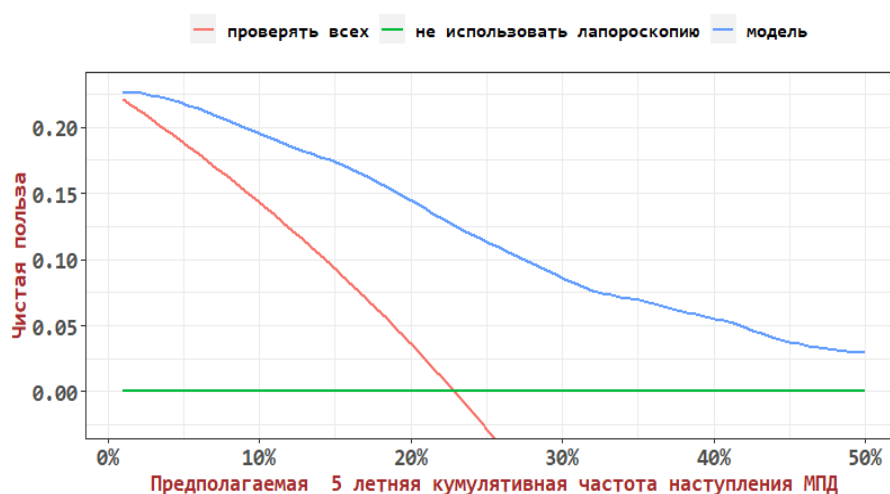


Рисунок 1 – Чистая польза при различных стратегиях выявления МПД в зависимости от различной предполагаемой кумулятивной частоты МПД в популяции через 5 лет после проведения радикального лечения

Из рисунка 1 видно, что индивидуализированный подход на основании использования прогностической модели является выгодным при кумулятивной пятилетней инцидентности МПД начиная с 0 до 50 % и более, принятие решения по предложенной модели дает большую чистую пользу по сравнению с другими тактиками ведения пациентов. Чистая польза согласно DCA определяется соотношением числа пациентов с пороговым значением кумулятивной инцидентности МПД и выше, которые реально имели неблагоприятное событие в виде развития МПД (true positive), и числа пациентов, которые не имели события в виде развития МПД, несмотря на наличие порогового значения кумулятивной инцидентности МПД и выше (false positive), позволявшего отнести их к когорте высокого риска развития диссеминации.

Согласно методу DCA, при уровне пятилетней кумулятивной инцидентности в исследуемой популяции 23,4 % использование разработанной прогностической модели позволит выявить 78,5 % случаев прогрессирования РЖ с развитием МПД.

Кроме этого, согласно тому же методу DCA, при той же предполагаемой кумулятивной инцидентности при применении разработанной прогностической модели выполнение лапароскопии позволит уточнить диагноз у 50 % пациентов, имеющих другие варианты прогрессирования опухолевого процесса, в частности случаи прогрессирования с развитием лимфогематогенных метастазов (например, в печени, парааортальных лимфоузлах, яичниках), что также является дополнительным положительным эффектом принятия решений на основе модели.

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 клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса (включая возраст), а также с различным объемом проведенного противоопухолевого лечения.

Для улучшения результатов лечения РЖ немаловажным является не только проведение радикального хирургического лечения в сочетании с периоперационной или адъювантной полихимиотерапией, но и своевременная диагностика развивающегося прогрессирования опухолевого процесса, в частности МПД. Представленный в данной статье подход к оценке вероятности развития МПД создает предпосылки для улучшения результатов лечения РЖ в целом благодаря возможности объективного подхода к определению

показаний к лапароскопии second-look, установке оптимальной кратности и 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 (дескрипторы 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).

Возможным вариантом практического применения разработанной прогностической модели, учитывая нелинейный характер риска развития МПД, является применение медицинского онлайн-калькулятора, упрощающего оценку индивидуального прогноза клинического течения РЖ за счет исключения необходимости проведения расчетов как показателей выживаемости, так и относительного риска развития МПД с использованием табличных значений или номограммы.

Заключение

1. Развитие МПД у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов имеет неоднородную интенсивность развития в динамике наблюдения, зависящую от клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса и объема проведенного противоопухолевого лечения.

2. Прогнозирование развития МПД у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов с учетом взаимодействия предикторов неблагоприятного и благоприятного прогнозов и различной интенсивности развития МПД в динамике наблюдения возможно с использованием модели, учитывающей непропорциональное изменение риска ее развития.

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) и клинической полезностью, позволяя согласно DCA выявлять 78,5 % случаев МПД при популяционном уровне кумулятивной инцидентности МПД 23,4 %.

Список цитированных источников

1. Cleveland, W. S. Locally-Weighted Regression: An Approach to Regression Analysis by Local Fitting / W. S. Cleveland, S. J. Devlin // Journal of the American Statistical Association. – 1988. – N 83 (403). – P. 596–610.
2. Therneau, T. Using time dependent covariates and time dependent coefficients in the cox model / T. Therneau, C. Crowson, E. Atkinson // Survival Vignettes. – 2017. – N 2(3). – P. 1–25.
3. Heagerty, P. J. Time-dependent ROC Curves for Censored Survival Data and a Diagnostic Marker / P. J. Heagerty, T. Lumley, M. S. Pepe // Biometrics. – 2000. – N 56. – P. 337–344.
4. Vickers, A. J. A simple, step-by-step guide to interpreting decision curve analysis / A. J. Vickers, B. van Calster, E. W. Steyerberg // Diagn. Progn. Res. – 2019. – N 3. – P. 18.
5. R Core Team R: A language and environment for statistical computing / [Electronic resource] R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2022. Mode of access: <https://www.R-project.org/> (accessed 10 February 2024). Date of access: 10.02.2024.
6. The Effect of Clinical and Morphological Features of Tumor Process on the Development of Metachronous Peritoneal Dissemination in the Post-Radical Surgery Period / M. Reutovich [et al.] // Eurasian Journal of Oncology. – 2023. – N 11(3). – P. 171–187.
7. Krasko, O. Prediction and decision making based on time-to-event data analysis with nonlinear risks in the treatment of gastric cancer / O. Krasko, M. Reutovich, A. Ivanov // Informatics. – 2024. – N 21(1). – P. 81–98.

Prognostication of peritoneal dissemination after radical treatment of gastric cancer

Reutovich M. Y.¹, Ivanov A. V.², Krasko O. V.³

¹*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus,*

²*N. N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Lesnoy Agrotown, Republic of Belarus;*

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

We retrospectively analyzed medical records of 1311 patients (pT4a-bN0-3M0, R. Borrmann 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 study demonstrated that the dynamics of metachronous peritoneal dissemination (MPD) varies over a five-year period after treatment, with other associated events such as metachronous tumors, distant metastases, and death from other causes unrelated to gastric cancer metastases (mCM). Due to the different impact of risk factors on MPD, there is a need to determine the time of highest risk of its development based on individual patient characteristics. The developed prognostic model demonstrates high accuracy (the concordance index is 0.798 and the area under the curve (AUC) is 0.835), which indicates its effectiveness in predicting MPD over a five-year period. The clinical value of the model is confirmed by decision curve analysis, which identifies 78.5 % of MPD cases with an overall cumulative incident rate of 23.4 %.

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

Поступила 05.06.2024