

УДК 616.33-006.6:616-089.17

ФАКТОРЫ РИСКА ИНВАЗИИ СЕРОЗНОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ РАКЕ

Ревтович М.Ю.¹, Хуссейн Х.С.², Красько О.В.³,
Мычко Д.Д.²

¹УО “Белорусский государственный медицинский университет”, Минск, Республика Беларусь

²УО “Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Республика Беларусь

³ГНУ “Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси”,
Минск, Республика Беларусь

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 1054 пациентов, радикально оперированных по поводу неметастатического рака желудка (РЖ). Изучена взаимосвязь предоперационных клиничко-морфологических и лабораторных показателей с наличием инвазии серозной оболочки (pT4), определены факторы риска наличия pT4. Установлено, что несовпадение данных дооперационного обследования (сT4) при применении методов визуализации с результатами послеоперационного патогистологического исследования (pT4) имеет место в половине наблюдений – 53,3 %. Факторы риска pT4: инфильтративный вариант макроскопической формы роста РЖ – ОШ 2,1 (95 % ДИ 1,6–2,9), неогезивная аденокарцинома, high grade – ОШ 2,4 (95 % ДИ 1,7–3,3); размер первичной опухоли 4,4 см и более – ОШ 6,3 (95 % ДИ 4,6–8,6); фибриноген сыворотки 3,9 г/л и более – ОШ 1,6 (95 % ДИ 1,2–2,3). Разработка и применение прогностических моделей с использованием перечисленных факторов позволит прогнозировать инвазию первичной опухоли серозной оболочки желудка (pT4) и оптимизировать объем противоопухолевого лечения при РЖ, повысив результативность за счет предупреждения развития одного из самых неблагоприятных вариантов прогрессирования РЖ – метастатической перитонеальной диссеминации.

Ключевые слова: рак желудка; инвазия серозной оболочки; факторы риска pT4

Введение. Сложности дооперационной оценки степени местной распространенности опухолевого процесса (Т- и N-стадирования) при раке желудка (РЖ) создают предпосылки для нерационального подхода к планированию лечения, при котором объем противоопухолевого лекарственного лечения не будет соответствовать вероятности прогрессирования опухолевого процесса. Последнее будет иметь негативные последствия как за счет отсутствия эффекта предупреждения прогрессирования у лиц с высокой его вероятностью при неоправданном снижении объема лечения. Особенно это актуально для пациентов с наличием инвазии первичной опухоли серозной оболочки желудка (pT4) и высоким риском, вследствие этого прогрессирования опухолевого процесса с развитием диссеминированного поражения брюшины [1]. Последнее требует изменения подхода к радикальному лечению местнораспространенного РЖ путем дополнения комплекса лечебных мероприятий перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термомонохимиотерапией (ИИТХТ) [2; 3].

Цель исследования – оценить факторы риска наличия инвазии серозной оболочки желудка при раке.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения 1054 радикально оперированных по поводу РЖ пациентов в 2008–2021 гг. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. В исследование включены пациенты с местнораспространенным РЖ (T1-4N0-3M0) без перехода первичной опухоли на пищевод. После операции проводилась патогистологическая оценка глубины инвазии стенки желудка (pT) в соответствии с классификацией опухолей по системе TNM 8-го пересмотра. В качестве потенциальных предикторов глубины инвазии pT оценены: гистопатологические особенности опухоли, ее макроскопическая форма роста, размер и локализация в желудке, лабораторные показатели анализов крови: определение уровня фибриногена, общий анализ крови (абсолютное количество эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов) и проводились за 1–2 дня до операции. Также оценена взаимосвязь pT и ряда клеточных индексов – 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).

Статистический анализ. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Ме [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовались критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, точный критерий Фишера. Для оценки дискриминационной способности исследованных показателей использован ROC анализ. Значение площади под кривой (AUC) оценивало информативность показателей в отношении бинарной классификации, оптимальный порог дискриминации количественных показателей определялся на основании индекса Юдена (Youden Index). При значении 95 % нижнего доверительного интервала (ДИ) AUC выше 0,5 и значении AUC более 0,6 показатель считался информативным для дискриминации pT4 и pT1-3 до хирургического вмешательства, рассчитывался оптимальный порог и отношение шансов (ОШ) для значений выше и ниже порогового. Многофакторный анализ проводился с помощью логистической регрессии с последующим редуцированием факторов по алгоритму stepwise [4] и расчетом отношения шансов. При проверке статистических гипотез вероятность ошибки первого рода α принята равной 0,05. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.3 [5].

Результаты. При оценке наличия инвазии первичной опухолью серозной оболочки

отмечено несовпадение данных дооперационного обследования (cT4) при применении методов визуализации с результатами послеоперационного патогистологического исследования (pT) практически в половине наблюдений (табл. 1).

Таблица 1 – Соотношение клинической (cT) и патогистологической (pT) глубины инвазии стенки желудка

Глубина инвазии стенки желудка (по клиническим данным – cT)	Патогистологическая глубина инвазии стенки желудка (pT)	
	pT1-3	pT4
cT1-3	585 (98,2)	244(53,3)
cT4	11 (1,8)	214 (46,7)

Данные подтверждают низкую точность дооперационного стадирования опухолевого процесса по критерию T и согласуются с данными литературы: частота совпадения клинической стадии РЖ при дооперационном стадировании и патоморфологической стадии при послеоперационном морфологическом исследовании 44 %, отмечается как занижение, так и завышение стадии [6].

Данные табл. 1 обосновывают необходимость определения факторов риска наличия инвазии первичной опухолью серозной оболочки для повышения точности T-стадирования РЖ.

Проведена оценка взаимосвязи глубины инвазии стенки желудка в когортах pT1-3 и pT4 с рядом показателей, определение которых возможно в послеоперационном периоде, они могут быть определены в качестве прогностически значимых факторов риска наличия pT4 на момент постановки диагноза.

Таблица 2 – Взаимосвязь глубины инвазии стенки желудка (pT) с клинико-морфологическими факторами и лабораторными показателями

Показатели	Т-дескриптор		p
	pT1-3, n = 596	pT4, n = 458	
Возраст (Ме [Q25; Q75])	64 [55; 71]	66 [57; 73]	0,013
Пол, n (%)			>0,99
Муж, n = 631 (59,9)	357 (59,9)	274 (59,8)	
Жен, n = 423 (40,1)	239 (40,1)	184 (40,2)	
Размер опухоли, см (Ме [Q25; Q75])	3 [2; 5]	6 [5; 9]	<0,001
Поражение отделов желудка, n (%)			<0,001
Один или два отдела, n = 819 (77,7)	504 (84,6)	315 (68,8)	
Тотальное/субтотальное поражение, (C16,2+C16,3, C16,8), n = 235 (22,3)	92 (15,4)	143 (31,2)	
Макроскопическая форма роста опухоли, n (%)			<0,001
Типы III-IV, n = 578 (54,8)	266 (44,6)	312 (68,1)	
Типы I-II, n = 476 (45,2)	330 (55,4)	146 (31,9)	

Окончание табл. 2

Показатели	Т-дескриптор		Р
	рТ1-3, n = 596	рТ4, n = 458	
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы, n (%)			<0,001
Когезивная, Low grade, n = 378 (35,9)	269 (45,1)	109 (23,9)	
Некогезивная, High grade, n = 676 (64,1)	327 (54,9)	348 (76,1)	
Уровень фибриногена, г/л	3,6 [3,1; 4,3]	4,2 [3,6; 5,1]	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	272 [228; 328]	308 [252; 400]	<0,001
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,4 [5,3; 7,7]	6,9 [5,6; 8,3]	0,001
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,8 [1,4; 2,3]	1,7 [1,4; 2,2]	0,011
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,6 [2,8; 4,7]	4,2 [3,2; 5,4]	<0,001
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,5 [0,4; 0,7]	0,5 [0,4; 0,7]	0,051
NLR	1,9 [1,5; 2,6]	2,4 [1,8; 3,3]	<0,001
PLR	148 [113; 199]	185 [139; 254]	<0,001
LMR	3,7 [2,8; 4,6]	2,5 [1,9; 3,2]	<0,001
FLR	2,0 [1,5; 2,7]	2,5 [1,9; 3,2]	<0,001
FPR	0,013 [0,011; 0,017]	0,014 [0,010; 0,017]	0,745
Уровень фибриногена, г/л	3,6 [3,1; 4,3]	4,2 [3,6; 5,1]	<0,001

Глубина инвазии первичной опухоли стенки желудка, равно как и инвазия серозной оболочки, взаимосвязана с указанными в таблице признаками, за исключением пола пациентов, абсолютным количеством моноцитов, индексом FPR. Оценка взаимосвязи рТ и лабораторных показателей, включая клеточные индексы (NLR, PLR, LMR, FLR) и уровень

фибриногена, соответствовала ранее описанной в литературе [7].

Дискриминационная способность показателей, продемонстрировавших взаимосвязь с категорией рТ, оценена с использованием ROC-анализа, информативность в отношении бинарных признаков – определением площади под кривой (AUC).

Таблица 3 – Однофакторный анализ дооперационных данных, прогнозирующих наличие инвазии серозной оболочки желудка (рТ4)

Показатели	Уровни сравнения	Результаты однофакторного анализа	
		AUC (95 % ДИ)	ОШ (95 % ДИ)
Возраст	>67,5 vs ≤67,5	0,55 (0,51–0,58)	1,4 (1,0–1,7)
Макроскопическая форма роста первичной опухоли	инфильтративная vs экзофитная	0,62 (0,59–0,65)	2,6 (2,0–3,4)
Распространенность поражения стенки желудка	Тотально-субтотальное vs изолированно 1–2 отдела	0,58 (0,55–0,61)	2,5 (1,8–3,4)
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы	некогезивная, high grade vs когезивная, low grade	0,61 (0,58–0,64)	2,6 (2,0–3,5)
Размер первичной опухоли	>4,25 vs ≤4,25	0,81 (0,78–0,83)	9,0 (6,7–12,1)
Фибриноген	>3,8 vs ≤3,8	0,66 (0,62–0,69)	2,8 (2,1–3,6)
Тромбоциты	>325 vs ≤325	0,62 (0,59–0,66)	2,3 (1,7–3,0)
Лейкоциты	>7,0 vs ≤7,0	0,57 (0,53–0,60)	1,6 (1,2–2,0)
Лимфоциты	<2,0 vs ≥2,0	0,55 (0,51–0,58)	1,3 (1,0–1,8)
Нейтрофилы	>4,0 vs ≤4,0	0,60 (0,56–0,63)	1,9 (1,4–2,4)
Моноциты	>0,66 vs ≤0,66	0,53 (0,50–0,57)	1,3 (1,0–1,8)
NLR	>2,0 vs ≤2,0	0,61 (0,58–0,64)	2,0 (1,6–2,6)
PLR	>150 vs ≤150	0,63 (0,60–0,64)	2,3 (1,8–3,0)
LMR	<3,25 vs ≥3,25	0,57 (0,53–0,61)	1,7 (1,3–2,2)
FLR	>1,85 vs ≤1,85	0,64 (0,60–0,67)	2,6 (2,0–3,5)

Таблица 4. – Многофакторный анализ риска наличия pT4-

Факторы, ассоциированные с наличием pT4	Уровни сравнения	Результаты многофакторного анализа		Результаты после понижения размерности		
		beta	p-value	beta	ОШ (95 % ДИ ОШ)	p-value
Макроскопическая форма роста первичной опухоли	инфильтративная vs экзофитная	0,748	<0,001	0,738	2,1 (1,5–2,8)	<0,001
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы	некогезивная, high grade vs когезивная, low grade	0,861	<0,001	0,872	2,4 (2,7–3,3)	<0,001
Размер первичной опухоли	>4,25 vs ≤4,25	1,84	<0,001	1,86	6,4 (4,7–8,8)	<0,001
Фибриноген сыворотки, г/л	>3,8 vs ≤3,8	0,485	0,004	0,436	1,5 (1,1–2,1)	0,008
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	>325 vs ≤325	0,324	0,077	0,435	1,5 (1,1–2,1)	0,007
NLR	>2,0 vs ≤2,0	0,142	0,413	–	–	–
PLR	>150 vs ≤150	0,216	0,275	–	–	–
FLR	>1,85 vs ≤1,85	0,362	0,078	0,537	1,7 (1,2–2,4)	0,002

Таким образом, факторами риска наличия инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка (pT) на этапе дооперационного обследования являются признаки, представленные в табл. 4. Именно данные признаки могут быть использованы для разработки прогностических моделей для оценки вероятности наличия у пациента инвазии первичной опухолью серозной оболочки на момент дооперационного обследования.

Обсуждение. Точное дооперационное определение наличия инвазии первичной опухолью серозной оболочки (pT4) обусловлено необходимостью модификации современного стандарта лечения местнораспространенного РЖ (радикальная операция + системное лекарственное лечение) назначением одного из вариантов интраперитонеальной химиотерапии у пациентов данной когорты, как имеющей высокий риск развития метастатической перитонеальной диссеминации (МПД). Среди причин недостаточной эффективности системной лекарственной терапии для предупреждения развития МПД упоминается сложность доставки противоопухолевых лекарственных средств в ткани брюшины из-за наличия гематоперитонеального барьера. На недостаточную эффективность действующего стандарта лечения РЖ указывает ряд исследователей [2]. В ряде работ подчеркивается важность отклонения от парадигмы лечения РЖ за счет дополнительного по отношению к основному объему радикального лечения применения у пациентов когорты pT4 высокой вероятности развития МПД [2; 3].

Разработка прогностических моделей на основе определенных в настоящем исследовании факторов риска наличия у пациента инвазии первичной опухолью серозной оболочки создаст предпосылки для персонифицированного подхода к назначению противоопухолевого лекарственного лечения, что положительно повлияет на результативность.

В исследовании продемонстрирована высокая дискриминационная способность уровня фибриногена сыворотки (в сравнении с другими лабораторными показателями) для прогнозирования наличия инвазии первичной опухолью серозной оболочки (pT4). Детальный механизм взаимосвязи между уровнем фибриногена и прогнозом клинического течения РЖ неясен. Сообщается, что повышенный уровень фибриногена может стимулировать инвазию и миграцию опухолевых клеток, способствуя прогрессированию опухолевого процесса [8].

Выводы:

1. Несовпадение данных дооперационного обследования (сT4) при применении методов визуализации с результатами послеоперационного патогистологического исследования практически в половине наблюдений – 53,3 %.

2. Факторами риска наличия инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка при раке являются: инфильтративный вариант макроскопической формы роста РЖ – ОШ 2,1 (95 %ДИ 1,6–2,9), некогезивная аденокарцинома, high grade – ОШ 2,4 (95 %ДИ 1,7–3,3); размер первичной опухоли 4,4 см и более – ОШ 6,3 (95 %ДИ 4,6–8,6); фибриноген сыворотки 3,9 г/л и более – ОШ 1,6 (95 %ДИ 1,2–2,3).

3. Разработка и применение прогностических моделей с использованием перечисленных факторов позволит прогнозировать инвазию первичной опухоли серозной оболочки желудка (pT4) и оптимизировать тактику ведения пациентов с местнораспространенным

РЖ, повысив результативность благодаря обоснованному назначению перфузионной химиотерапии и предупреждению развития одного из самых неблагоприятных вариантов прогрессирования РЖ – метакронной перитонеальной диссеминации.

Список цитированных источников

1. Impact of subclassification of serosal invasion on the survival of patients with T4a gastric cancer / K. Nakamura, K. Tajima, K. Kanamori [et al.] // *In Vivo*. 2022. – 36(4). – 1923–1929. doi: 10.21873/invivo.12913
2. 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 / T.O. Götze, P. Piso, S. Lorenzen [et al.] // *BMC cancer*. 2021. – 21(1). – 1158. doi: 10.1186/s12885-021-08872-8
3. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in prevention of gastric cancer metachronous peritoneal metastases: a systematic review / M.Y. Reutovich, O.V. Krasko, O.G. Sukonko // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2021. – 12 (Suppl. 1). – S.5–S.17. doi: 10.21037/jgo-20-129
4. Johnsson, T.A. Procedure for stepwise regression analysis / T. A. Johnsson // *Statistical Papers*. 1992. – 33. – 21–29. <https://doi.org/10.1007/BF02925308>
5. Core Team, R. A language and environment for statistical computing / R Core Team // *Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria. – 2022. Available at: <http://www.R-project.org/>. (accessed 14 June 2023)
6. Effect of preoperative tumor under-staging on the long-term survival of patients undergoing radical gastrectomy for gastric cancer / M. Lin, Q.Y.Chen, C.H. Zheng [et al.] // *Cancer Res. Treat.* – 2021. – 53(4). – 1123–1133. doi: 10.4143/crt.2020.651
7. Fibrinogen-to-lymphocyte ratio was an independent predictor of lymph node metastasis in patients with clinically node-negative advanced-stage gastric cancer/ P. Hu, W.Wang, C. He // *Int J Gen Med*. 2023;16:1345–1354. doi: 10.2147/IJGM.S407833
8. Fibrinogen promotes malignant biological tumor behavior involving epithelial–mesenchymal transition via the p-AKT/p-mTOR pathway in esophageal squamous cell carcinoma / F. Zhang, Y. Wang, P. Sun [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017; 143:2413–2424. doi: 10.1007/s00432-017-2493-4

RISK FACTORS FOR SEROSAL INVASION IN GASTRIC CANCER

Mikhail Yu. Reutovich¹, Hussein S. Hussein², Olga V. Krasko³

¹EE “Belarusian State Medical University”, Dzerzhinski Avenue, 83, Minsk, 220083, Republic of Belarus

²Healthcare institution “Minsk City Clinical Oncology Center”, Minsk, Republic of Belarus

³State scientific institution “United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus”, Minsk, Republic of Belarus

A retrospective analysis of the treatment results of 1054 patients who underwent radical surgery for nonmetastatic gastric cancer (GC) was performed. The interrelation of preoperative clinical, morphological and laboratory parameters with the presence of serosal invasion (pT4) was studied, and risk factors for the presence of pT4 were determined. It was found that the discrepancy between the data of the preoperative examination (cT4) when using imaging methods and the results of the postoperative histological examination (pT4) was in almost half of the observations – 53.3 %. Risk factors for pT4 are: infiltrative macroscopic form – OR 2.1 (95 %CI 1.6–2.9), poorly cohesive gastric carcinoma, high grade – OR 2.4 (95 % CI 1.7–3.3); primary tumor size 4.4 cm or more – OR 6.3 (95 %CI 4.6–8.6); serum fibrinogen 3.9 g/l or more – OR 1.6 (95 % CI 1.2–2.3). The development and application of prognostic models using the above factors will make it possible to predict the presence of serosal invasion (pT4) and optimize GC treatment, increasing its effectiveness by preventing the development of one of the most unfavorable variants of the progression of GC – metachronous peritoneal dissemination.

Keywords: stomach cancer; invasion of the serous membrane; risk factors for pT4.