



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.3.018>
УДК 616.33-006.6-089.197.6-089.168:616.381-006.6-033.2



Ревтович М.Ю.^{1✉}, Красько О.В.², Иванов А.В.³, Захарова В.А.³

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

² Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Влияние клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса на развитие метахронной 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, обработка – Красько О.В.; концепция и дизайн исследования, написание текста – Иванов А.В.; редактирование, написание текста – Захарова В.А.

Подана: 18.08.2023

Принята: 15.09.2023

Контакты: mihail_revtovich@yahoo.com

Резюме

Введение. Высокая частота развития метахронной перитонеальной диссеминации (МПД) при инфильтративных формах рака желудка (РЖ) диктует необходимость оценки вероятности развития данного варианта прогрессирования опухолевого процесса.

Цель. Оценка взаимосвязи клинико-морфологических особенностей РЖ с развитием МПД.

Материалы и методы. Проанализированы отдаленные результаты радикального хирургического лечения 1080 пациентов, страдавших РЖ (pT1-4N0-3M0). Для оценки отдаленных результатов лечения использованы метод множительных оценок Каплана – Мейера, анализ конкурирующих рисков с оценкой кумулятивной инцидентности (КИ) прогрессирования, в том числе МПД.

Результаты. Установлено, что пол и возраст не оказывают влияния на отдаленные результаты лечения РЖ, включая показатели 5-летней выживаемости, а также КИ МПД, в том числе и при сочетании ее с метастазами других локализаций. Кумулятивная инцидентность МПД (при изолированном ее развитии) превалирует: 1) при субтотальном поражении – в случае дистальной локализации опухоли в сравнении с аналогичной распространностью поражения при проксимальной локализации, а также при локализации опухоли в теле и дистальном отделе желудка – $27,6 \pm 2,9\%$ ($p < 0,001$); 2) инфильтративных формах роста (инфильтративно-язвенная – $23,5 \pm 1,9\%$; диффузно-инфильтративная – $17,0 \pm 2,3\%$) в сравнении с экзофитными (блюдцеобразная – $6,7 \pm 1,5\%$; полиповидная – $3,1 \pm 3,1\%$) – $p < 0,001$; 3) инвазии первичной опухолью стенки желудка глубже подслизистого слоя – pT2 ($20,2 \pm 3,1\%$), pT3 ($29,1 \pm 2,3\%$), pT4 ($34,0 \pm 5,0\%$) в сравнении с pT1 ($1,4 \pm 0,6\%$) – $p < 0,001$; 4) метастатическом поражении

регионарных лимфоколлекторов – pN1 (22,0±2,9%), pN2 (22,5±3,6%), pN3 (34,9±3,9%) в сравнении с pN0 (9,1±1,2%) – $p<0,001$; 5) некогезивной adenокарциноме (21,7±1,7%) в сравнении с когезивной (10,5±1,4%) – $p<0,001$.

Выводы. Общепринятый подход с оценкой показателей выживаемости не позволяет определить влияние клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса на характер прогрессирования, что определяет целесообразность использования подхода на основании оценки кумулятивной инцидентности конкурирующих событий. Этот же подход может быть использован при разработке прогностических моделей по оценке вероятности развития МПД.

Ключевые слова: рак желудка, метахронная перитонеальная диссеминация, кумулятивная инцидентность

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

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

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

³ N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

The Effect of Clinical and Morphological Features of Tumor Process on the Development of Metachronous Peritoneal Dissemination in the Post-Radical Surgery Period

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, processing – Krasko O.; research concept and design, text writing – Ivanov A.; editing, text writing – Zakharava V.

Submitted: 18.08.2023

Accepted: 15.09.2023

Contacts: mihail_revtovich@yahoo.com

Abstract

Relevance. A high frequency of metachronous peritoneal dissemination (MPD) associated with infiltrative gastric cancer (GC) brings to the fore the need for evaluating the probability of developing this variant of tumor progression.

Purpose. To assess the linkage between clinical and morphological features of this tumor variant and MPD development.

Materials and methods. Long-term results of radical surgery performed on 1080 gastric cancer patients (pT1-4N0-3M0) were analyzed using the Kaplan-Meyer multiplier estimation method and the competing risks analysis including assessment of cumulative incidence (CI), also MPD-wise.

Results. Age and gender factors had no effect on the long-term results of GC treatment including 5-year survival rates and MPD CI inclusive of its combination with metastases of other localizations. MPD CI in its isolated development was found to be prevalent in the event of (1) subtotal damage in the case of distal tumor localization as compared



with a similar damage in the case of proximal tumor localization, and also where the tumor localization was in the body and the distal segment of the stomach – $27.6 \pm 2.9\%$ ($p < 0.001$); (2) infiltrative growth forms (infiltrative-ulcerative form – $23.5 \pm 1.9\%$; diffusive-infiltrative – $17.0 \pm 2.3\%$) as compared with exophytic forms (saucer-shaped variety – $6.7 \pm 1.5\%$; polipoidal variety – $3.1 \pm 3.1\%$) – $p < 0.001$; (3) primary tumor invasion of the stomach wall penetrating the submucous membrane – pT2 ($20.2 \pm 3.1\%$), pT3 ($29.1 \pm 2.3\%$), pT4 ($34.0 \pm 5.0\%$) as against pT1 ($1.4 \pm 0.6\%$) – $p < 0.001$; (4) positive lymph node metastasis – pN1 ($22.0 \pm 2.9\%$), pN2 ($22.5 \pm 3.6\%$), pN3 ($34.9 \pm 3.9\%$) in comparison with pN0 ($9.1 \pm 1.2\%$) – $p < 0.001$; (5) non-cohesive adenocarcinoma ($21.7 \pm 1.7\%$) in comparison with cohesive one ($10.5 \pm 1.4\%$) – $p < 0.001$.

Conclusion. Since the commonly used approach employing survival rate evaluation does not allow to determine the effect of clinical and morphological features of tumor process on the pattern of its progression it brings into focus the need for an approach based on the assessment of cumulative incidence of competing events. This approach could also be instrumental in the development of prognostic models to assess the probability of MPD development.

Keywords: gastric cancer, metachronous peritoneal dissemination, cumulative incidence

■ ВВЕДЕНИЕ

Превалирующим вариантом прогрессирования опухолевого процесса у радикально оперированных по поводу рака желудка (РЖ) пациентов является развитие метахронной перитонеальной диссеминации (МПД), составляющей в структуре прогрессирования РЖ не менее 50% [1, 2]. МПД диагностируется в стадии распространенного опухолевого поражения брюшины, как правило, манифестируя клиникой хронического нарушения пассажа по кишечнику, нарушением уродинамики или нарушением пассажа желчи по внепеченочным желчевыводящим путям, когда возможности для проведения химиотерапии ограничены, что обуславливает крайне низкую медиану выживаемости данной категории пациентов – 4–7 мес. [3]. Возможности современных методов визуализации (компьютерная томография и магнитно-резонансная томография) в постановке диагноза «канцероматоз», в том числе метахронной перитонеальной диссеминации, характеризуются недостаточной эффективностью, особенно при локализации диссеминатов в сложных анатомических областях (малый сальник, серозная оболочка тонкой кишки, правое поддиафрагмальное пространство, корень брыжейки), когда чувствительность упомянутых выше методов визуализации не превышает 11% при размерах диссеминатов до 0,5 см [4], при диссеминатах до 1,0 см – 25–50% [5]. В связи с вышеизложенным представляется целесообразной разработка методов прогнозирования развития МПД на основании определения у радикально оперированных пациентов ряда предикторов данного варианта прогрессирования опухолевого процесса. Выделение группы риска по развитию МПД позволит выделить когорту, с одной стороны, для обязательного применения в рамках диспансерного наблюдения диагностических лапароскопий, обладающих значительными преимуществами в сравнении с неинвазивными методами

интраскопической диагностики, упомянутыми выше (КТ, МРТ) [6], с другой стороны – для своевременного принятия решения о проведении интраперитонеальной химиотерапии [1].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка взаимосвязи клинико-морфологических особенностей РЖ с развитием МПД.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования явились данные 1080 пациентов, радикально оперированных по поводу РЖ без перехода на пищевод, из них мужчин было 647, женщин – 433. Возраст пациентов варьировал от 23 до 89 лет. Всем пациентам было выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме гастрэктомии или субтотальной резекции желудка в сочетании с лимфодиссекцией D2 [7]. Неoadьювантное и адьювантное лечение у данных пациентов не проводилось согласно стандартам, действовавшим в Республике Беларусь в 2012–2018 гг. [8]. Выбор именно данной когорты был обусловлен необходимостью определить особенности структуры прогрессирования РЖ у радикально оперированных пациентов для выявления факторов риска развития МПД. Последнее адекватно может быть проведено только в условиях отсутствия влияния противоопухолевого лекарственного лечения, направленного на предупреждение развития различных вариантов прогрессирования РЖ.

В работе оценено влияние различных факторов на развитие МПД. В качестве потенциальных факторов риска неблагоприятного исхода (прогрессирования опухолевого процесса, в том числе с развитием МПД) рассмотрены: пол, возраст, глубина инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT), степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (pN), степень дифференцировки первичной опухоли.

Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитывались показатели выживаемости:

- 1) общая выживаемость (ОВ) – в качестве события при расчете ОВ принимали факт смерти от причины, связанной с РЖ или проведенным противоопухолевым лечением, а также факт смерти от сопутствующей патологии;
- 2) скорректированная выживаемость (СВ) – в качестве события при расчете СВ принимали факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием;
- 3) выживаемость, свободная от прогрессирования (ВСП), – в качестве события при расчете принимали факт регистрации прогрессирования РЖ, а также факт смерти от причины, связанной с РЖ. Наблюдение считалось завершенным в случае определения прогрессирования РЖ до даты завершения срока наблюдения;
- 4) выживаемость, свободная от диссеминации (ВСД), – в качестве события при расчете принимали факт регистрации диссеминации опухоли по брюшине, а также факт смерти от причины, связанной с РЖ.

Выживаемость представлена оценкой и ее стандартной ошибкой. Для оценки выживаемости 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. При выявлении общей неоднородности по log-rank-критерию проводился апостериорный (post-hoc) попарный анализ групп с поправкой Хольма на множественные сравнения.

В исследовании проведена оценка кумулятивной инцидентности ряда неблагоприятных событий, выступающих в качестве конкурирующих в течение постоперационного периода. Под кумулятивной инцидентностью (КИ) понимали интенсивный показатель, отражающий накопление рассматриваемых событий за определенный временной интервал в динамике наблюдения. Время наблюдения определялось от даты диагноза до даты события, произошедшего первым, или до даты последнего контакта в отсутствие любых событий. В зависимости от особенностей локализации метастатического поражения при развитии прогрессирования опухолевого процесса оценена кумулятивная инцидентность следующих вариантов прогрессирования РЖ и неблагоприятных событий (поскольку детальный анализ летальности от сопутствующей патологии и осложнений лечения не входит в задачи данного исследования, то КИ данных неблагоприятных событий определена совместно):

- 1) КИ метахронной перитонеальной диссеминации (в случае, когда опухолевая диссеминация была единственным вариантом отдаленных метастазов на момент подтверждения прогрессирования опухолевого процесса);
- 2) КИ отдаленных лимфогематогенных метастазов (в случае, когда ОЛГМ были единственным вариантом отдаленных метастазов на момент подтверждения прогрессирования опухолевого процесса);
- 3) КИ комбинации МПД и ОЛГМ;
- 4) КИ летальных исходов от причин, не связанных с прогрессированием РЖ;
- 5) КИ летальных исходов от осложнений лечения.

При оценке кумулятивной инцидентности различных событий, упомянутых выше, использован анализ конкурирующих рисков [9], сравнение инцидентности для различных групп осуществлялось с помощью критерия Грея [10]. При выявлении общей неоднородности по критерию Грея проводился post-hoc попарный анализ групп с поправкой Хольма на множественные сравнения.

При исследовании таблиц сопряженности исследуемых показателей (характеристик первичной опухоли (pT и pN) и пола, возраста, локализации первичной опухоли в желудке, ее макроскопической формы роста и степени дифференцировки) использовался критерий хи-квадрат.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием статистического пакета RV. 3.1.1 (GPL-лицензия) с применением пакетов survival [11] и cmprsk [12].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана наблюдения в рассматриваемой выборке составила 97 мес.

При оценке влияния возраста на отдаленные результаты лечения установлено снижение ОВ с увеличением возраста радикально оперированных пациентов при сопоставимых показателях СВ, ВСП, ВСД. Причиной представленной динамики проанализированных показателей являются особенности расчетов, выполняемых при оценке общей выживаемости, когда в качестве событий при оценке ОВ учитываются

Таблица 1

5-летняя выживаемость у пациентов различного пола и различных возрастных групп

Table 1

5-year survival rate in patients of different genders and different age groups

| Анализируемый признак, п | Показатели выживаемости | | | |
|--------------------------------|-------------------------|-----------|------------|------------|
| | ОВ (%±SE) | СВ (%±SE) | ВСП (%±SE) | ВСД (%±SE) |
| Возрастная группа (лет) | | | | |
| 23–55 лет, n=261 | 64,9±3,0 [#] | 69,9±2,9 | 67,7±2,9 | 69,2±2,9 |
| 56–65 лет, n=318 | 59,2±2,8 [*] | 66,6±2,8 | 61,4±2,8 | 63,7±2,8 |
| 66–75 лет, n=345 | 53,9±2,7 ^{**} | 67,9±2,7 | 63,3±2,7 | 65,9±2,7 |
| 75+ лет, n=156 | 39,1±3,9 [†] | 63,3±4,4 | 60,8±4,4 | 62,0±4,4 |
| p _{log-rank} | <0,001 | 0,511 | 0,623 | 0,612 |
| Пол | | | | |
| Женский, n=433 | 60,7±2,3 | 69,4±2,3 | 65,1±2,4 | 66,9±2,3 |
| Мужской, n=647 | 52,8±2,0 | 65,9±2,0 | 62,3±2,0 | 64,2±2,0 |
| p _{log-rank} | 0,003 | 0,094 | 0,156 | 0,219 |

Примечания:

при расчете показателей ВСД в качестве события учитывалось развитие МПД, как изолированное, так и в комбинации с ОЛГМ;

[#] статистически значимые различия при post-hoc-сравнениях между группой 23–55 лет и остальными;

^{*} статистически значимые различия при post-hoc-сравнениях между группами 56–65 и 66–75 лет;

^{**} статистически значимые различия при post-hoc-сравнениях между группами 56–65 и 75+ лет;

[†] статистически значимые различия при post-hoc сравнениях между группой 75+ лет и остальными.

случаи летальности от любых причин, включая и случаи летальности, обусловленные основным заболеванием (в данном случае РЖ). Также отмечена более низкая ОВ у лиц мужского пола в сравнении с женским при сопоставимых показателях СВ, ВСП, ВСД (табл. 1).

При анализе влияния особенностей опухолевого процесса (как потенциальных факторов риска неблагоприятного исхода) отмечены статистически значимые различия в проанализированных показателях выживаемости. В частности, более низкие показатели 5-летней выживаемости отмечены:

1) при субтотальном поражении желудка как при дистальной, так и при проксимальной локализации опухоли, что объясняется более частым прогрессированием опухолевого процесса при данной его распространенности, последнее более наглядно иллюстрируется сравнением показателей СВ, ВСП, ВСД (табл. 2);

2) при инфильтративных макроскопических формах роста первичной опухоли, что ранее было продемонстрировано в ряде исследований и обусловлено ранним метастазированием данных вариантов РЖ [13, 14];

3) при увеличении глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка и степени метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов, что подтвердило ранее известный факт негативного влияния данных предикторов неблагоприятного прогноза РЖ на отдаленные результаты лечения [15–18];

4) при снижении степени дифференцировки аденокарциномы желудка, что обусловлено большей склонностью к метастазированию ее некогезивного варианта [19], хотя отмечается и не всеми исследователями [20].

**Таблица 2**

5-летняя выживаемость в группах с различной локализацией опухоли, макроскопической формой роста, местной распространенностью опухолевого процесса (pT, pN), степенью дифференцировки первичной опухоли

Table 2

5-year survival in groups with different tumor localization, macroscopic form of growth, local prevalence of the tumor process (pT, pN), degree of differentiation of the primary tumor

| Анализируемый признак, п | Показатели выживаемости | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | OB (%±SE) | CB (%±SE) | ВСП (%±SE) | ВСД (%±SE) |
| Локализация опухоли в желудке | | | | |
| C16.0, C16.0+C16.1+C16.2=C16.8 (субтотальное поражение – проксимальная локализация опухоли) n=60 | 46,7±6,4 | 58,9±6,8 | 52,6±6,8** | 59,2±6,7 |
| C16.2 n=350 | 58,3±2,6 | 71,2±2,6 | 66,9±2,7 | 68,0±2,6 |
| C16.3, C16.4 n=431 | 63,9±2,3* | 76±2,2* | 71,8±2,3* | 73,6±2,2* |
| C16.2+C16.3, C16.3+C16.4=C16.8 (субтотальное поражение – дистальная локализация опухоли) n=239 | 40,6±3,2* | 48,7±3,4* | 46,4±3,4* | 48,1±3,4* |
| p _{log-rank} | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Макроскопическая форма роста опухоли | | | | |
| Блюдцеобразная, n= 285 | 78,2±2,4 ^{##,§} | 87,9±2,0 ^{##,§} | 85,1±2,2 ^{##,§} | 85,8±2,1 ^{##,§} |
| Полиповидная, n=32 | 81,2±6,9 ^{l,†} | 92,9±4,9 ^{l,†} | 92,9±4,9 ^{l,†} | 92,9±4,9 ^{l,†} |
| Диффузно-инфильтративная, n=259 | 50,8±3,1 | 64,3±3,2 [‡] | 63,3±3,2 [‡] | 65,0±3,2 [‡] |
| Инфильтративно-язвенная, n=504 | 44,2±2,2 | 54,9±2,4 | 49,0±2,4 | 51,7±2,4 |
| p _{log-rank} | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Глубина инвазии стенки желудка | | | | |
| pT1, n=438 | 78,7±2,0 [”] | 92,9±1,3 [”] | 90,5±1,5 [”] | 92,3±1,3 [”] |
| pT2, n=169 | 52,7±3,9 ^{””} | 61,7±4,0 ^{””} | 57,1±4,0 ^{””} | 60,4±4,0 ^{””} |
| pT3, n=381 | 36,5±2,5 | 44,9±2,7 | 40,5±2,7 | 41,8±2,7 |
| pT4, n=92 | 34,1±5,0 | 44,6±5,7 | 38,9±5,5 | 40,4±5,6 |
| p _{log-rank} | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора^м | | | | |
| pN0, n=584 | 71,7±1,9 | 84,5±1,6 | 81,9±1,7 | 83,1±1,6 |
| pN1, n=206 | 57,0±3,5 | 65,0±3,4 | 58,8±3,5 | 61,7±3,5 |
| pN2, n=138 | 33,9±4,0 | 46,0±4,8 | 42,2±4,6 | 43,5±4,7 |
| pN3, n=152 | 13,8±2,8 | 18,4±3,5 | 14,3±3,1 | 17,1±3,4 |
| p _{log-rank} | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Окончание таблицы 2

| Анализируемый признак, n | Показатели выживаемости | | | |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------|------------|------------|
| | OB (%±SE) | CB (%±SE) | ВСП (%±SE) | ВСД (%±SE) |
| Когезивная, low grade n=467 | 61,6±2,3 | 75,8±2,1 | 72,1±2,2 | 74,2±2,1 |
| Некогезивная, high grade n=613 | 51,7±2,0 | 61,1±2,1 | 57±2,1 | 58,7±2,1 |
| p _{log-rank} | 0,076 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Примечания:

при расчете показателей ВСД в качестве события учитывалось развитие МПД, как изолированной, так и в комбинации с ОЛГМ;

статистически значимые различия при post-hoc-сравнениях:

[#] между группой субтотального поражения при дистальной локализации опухоли (без вовлечения проксимальных отделов желудка) и группой с локализацией опухоли в теле желудка (C16.2);

^{*} между группой субтотального поражения при дистальной локализации опухоли (без вовлечения проксимальных отделов желудка) и группой с локализацией опухоли в дистальном отделе желудка (без субтотального поражения – C16.3, C16.4);

^{**} между группой субтотального поражения при проксимальной локализации опухоли (без вовлечения дистальных отделов желудка) и группой с локализацией опухоли в дистальном отделе желудка (без субтотального поражения – C16.3, C16.4);

^{##} между группами с блюдообразным и диффузно-инфилтративным ростом опухоли;

[§] между группами с блюдообразным и инфильтративно-язвенным ростом опухоли;

[¶] между группами с полиповидным и диффузно-инфилтративным ростом опухоли;

[†] между группами с полиповидным и инфильтративно-язвенным ростом опухоли;

[‡] между группами с диффузно-инфилтративным и инфильтративно-язвенным ростом опухоли;

^{¶¶} между группой T1 и остальными;

^{¶¶¶} между группой T2 и группами T3 и T4;

^{¶¶¶¶} показатели выживаемости статистически значимо различаются между всеми группами.

Таким образом, перечисленные выше признаки могут выступать в качестве факторов неблагоприятного прогноза при анализе отдаленных результатов лечения РЖ. В то же время представленный выше анализ показателей выживаемости не позволил оценить вклад тех или иных факторов неблагоприятного прогноза в структуру прогрессирования РЖ после радикального лечения, а именно в развитие конкретных вариантов прогрессирования. В связи с этим для уточнения истинной структуры неблагоприятных исходов, развивающихся в послеоперационном периоде у радиально оперированных пациентов, а также влияния ее на отдаленные результаты радикального лечения РЖ проведен анализ кумулятивной инцидентности ряда конкурирующих событий, в зависимости от пола и возраста пациентов (табл. 3), а также в зависимости от морфологических особенностей опухолевого процесса и локализации опухоли в желудке (табл. 4).

В анализируемой выборке пациентов отмечено превалирование КИ МПД (в изолированном варианте) в сравнении с другими вариантами прогрессирования. Обращает на себя внимание сопоставимая КИ рассматриваемых вариантов прогрессирования РЖ в различных возрастных группах. Это свидетельствует, с одной стороны, о необходимости проведения противоопухолевого лечения, направленного на предупреждение прогрессирования РЖ у всех категорий пациентов вне зависимости от возраста, несмотря на данные литературы, свидетельствующие об относительно благоприятном течении опухолевого процесса у пациентов старших возрастных

**Таблица 3**

5-летняя кумулятивная инцидентность вариантов прогрессирования рака желудка и случаев летальности, не связанных с прогрессированием опухолевого процесса, в различных возрастных группах

Table 3

5-year cumulative incidence of variants of gastric cancer progression and cases of mortality unrelated to the progression of the tumor process in different age groups

| Анализируемый признак, п | 5-летняя кумулятивная инцидентность (%±SE) | | | |
|--------------------------------|--|----------|------------|---|
| | МПД | ОЛГМ | МПД + ОЛГМ | Летальные исходы от неонкологической патологии и осложнений лечения |
| Возрастная группа (лет) | | | | |
| 23–55, n=261 | 16,9±2,3 | 5,8±1,5 | 8,5±1,7 | 5,0±1,4* |
| 56–65, n=318 | 18,0±2,2 | 11,0±1,8 | 7,6±1,5 | 8,2±1,5 |
| 66–75, n=345 | 15,7±2,0 | 12,2±1,8 | 5,2±1,2 | 16,2±2,0 |
| 75+, n=156 | 17,3±3,0 | 9,0±2,3 | 5,8±1,9 | 29,5±3,7 |
| p _{трея} | 0,982 | 0,072 | 0,133 | <0,001 |
| Пол | | | | |
| Женский, n=433 | 18,5±1,9 | 8,5±1,3 | 5,8±1,1 | 9,5±1,4 |
| Мужской, n=647 | 15,8±1,4 | 10,7±1,2 | 7,4±1,0 | 15,4±1,4 |
| p _{трея} | 0,382 | 0,077 | 0,245 | 0,044 |

Примечание: * статистически значимые различия при post-hoc-сравнениях между всеми группами.

Таблица 4

5-летняя кумулятивная инцидентность вариантов прогрессирования рака желудка и случаев летальности, не связанных с прогрессированием опухолевого процесса, в группах с различной локализацией опухоли, макроскопической формой роста, местной распространенностью опухолевого процесса (pT, pN), степенью дифференцировки первичной опухоли

Table 4

5-year cumulative incidence of variants of gastric cancer progression and cases of mortality unrelated to the progression of the tumor process in groups with different tumor localization, macroscopic form of growth, local prevalence of the tumor process (pT, pN), degree of differentiation of the primary tumor

| Анализируемый признак, п | 5-летняя кумулятивная инцидентность (%±SE) | | | |
|---|--|-----------|------------|---|
| | МПД | ОЛГМ | МПД + ОЛГМ | Летальные исходы от неонкологической патологии и осложнений лечения |
| Локализация опухоли в желудке | | | | |
| C16.0+C16.1+C16.2=C16.8 (субтотальное поражение – проксимальная локализация опухоли), n=60 | 18,3±5,1 | 18,3±5,1* | 5,0±2,8 | 15±4,7 |
| C16.2, n=350 | 14,9±1,9 | 8,0±1,5 | 6,9±1,4 | 14,6±1,9 |
| C16.3, C16.4, n=431 | 12,3±1,6 | 8,2±1,3 | 5,6±1,1 | 12,6±1,6 |
| C16.2+C16.3=C16.8, C16.3+C16.4=C16.8 (субтотальное поражение – дистальная локализация опухоли), n=239 | 27,6±2,9* | 13,4±2,2 | 9,2±1,9 | 10,9±2 |
| p _{трея} | <0,001 | 0,016 | 0,407 | 0,292 |

Окончание таблицы 4

| Анализируемый признак, п | 5-летняя кумулятивная инцидентность (%±SE) | | | Летальные исходы от неонкологической патологии и осложнений лечения |
|--|--|------------------------|--------------------------|---|
| | МПД | ОЛГМ | МПД + ОЛГМ | |
| Макроскопическая форма роста опухоли | | | | |
| Блюдцеобразная, n=285 | 6,7±1,5 ^{##,**} | 4,9±1,3 ^{**} | 2,5±0,9 ^{##,**} | 9,8±1,8 |
| Полиповидная, n=32 | 3,1±3,1 [†] | 3,1±3,1 | 0 | 12,5±5,9 |
| Диффузно-инфилтративная, n=259 | 17,0±2,3 | 8,9±1,8 | 7,3±1,6 | 16,6±2,3 [‡] |
| Инфильтративно-язвенная, n=504 | 23,5±1,9 | 13,6±1,5 | 9,4±1,3 | 13,0±1,5 |
| p _{трев} | <0,001 | 0,020 | 0,003 | 0,010 |
| Глубина инвазии стенки желудка | | | | |
| pT1, n=438 | 1,4±0,6 ^{###} | 4,6±1,0 | 2,5±0,7 ^{††} | 14,6±1,7 ^{††} |
| pT2, n=169 | 20,2±3,1 [§] | 13,1±2,6 [¶] | 6,6±1,9 | 10,1±2,3 |
| pT3, n=381 | 29,1±2,3 | 13,9±1,8 | 11,5±1,6 | 11,8±1,7 |
| pT4, n=92 | 34,0±5,0 | 12,1±3,5 | 7,7±2,8 | 15,3±3,8 |
| p _{трев} | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,002 |
| Степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора | | | | |
| pN0, n=584 | 9,1±1,2 [¤] | 4,6±0,9 [¤] | 2,7±0,7 ^{****} | 13,0±1,4 |
| pN1, n=206 | 22,0±2,9 ^{¤¤} | 13,2±2,4 ^{¤¤} | 4,4±1,4 ^{¤¤,**} | 8,8±2,0 |
| pN2, n=138 | 22,5±3,6 | 13,8±3,0 | 13,8±3,0 | 18,8±3,3 |
| pN3, n=152 | 34,9±3,9 | 21,7±3,4 | 19,1±3,2 | 13,2±2,8 |
| p _{трев} | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,11 |
| Степень дифференцировки adenокарциномы | | | | |
| Когезивная, low grade, n=467 | 10,5±1,4 | 9,4±1,4 | 5,4±1,0 | 15,0±1,7 |
| Некогезивная, high grade, n=613 | 21,7±1,7 | 10,1±1,2 | 7,8±1,1 | 11,4±1,3 |
| p _{трев} | <0,001 | 0,754 | 0,05 | <0,001 |

Примечания:

статистически значимые различия при post-hoc-сравнениях:

* между группой субтотального поражения при дистальной локализации опухоли (без вовлечения проксимальных отделов желудка), и группой с локализацией опухоли в дистальном отделе желудка (без субтотального поражения – C16.3, C16.4), и группой с локализацией опухоли в теле желудка (C16.2);

* между группой субтотального поражения при проксимальной локализации опухоли (без вовлечения дистальных отделов желудка) и группой с локализацией опухоли в теле желудка (C16.2);

** между группами с блюдцеобразным и диффузно-инфилтративным ростом опухоли;

** между группами с блюдцеобразным и инфильтративно-язвенным ростом опухоли;

† между группами с полиповидным и инфильтративно-язвенным ростом опухоли;

†† между группами с диффузно-инфилтративным и инфильтративно-язвенным ростом опухоли;

между группой pT1 и остальными;

§ между группой pT2 и группами pT3 и pT4;

¶ между группой pT1 и группами pT2 и pT3;

†† между группой pT1 и группой pT3;

¤ между группой pN0 и остальными;

¤¤ группой pN1 и группами pN2 и pN3;

**** группами pN0 и pN2, pN0 и pN3;

** группами pN1 и pN2, pN1 и pN3.



групп [21]. С другой стороны, можно заключить, что возраст пациентов обязательно должен быть принят во внимание при прогнозировании МПД.

Анализ конкурирующих рисков продемонстрировал превалирование совокупной КИ летальных исходов от неонкологической патологии и осложнений лечения у мужчин в сравнении с женщинами ($p=0,044$) при сопоставимой КИ различных вариантов прогрессирования РЖ (табл. 3), что объясняет отсутствие гендерных различий в показателях выживаемости – СВ, ВСП, ВСД, упомянутых в табл. 1.

Представленные в табл. 3 результаты несколько не согласуются с ранее опубликованными работами, свидетельствующими о худших отдаленных результатах лечения у лиц женского пола, в сравнении с лицами мужского, что, по мнению авторов, обусловлено более частым развитием МПД у женщин [13, 22]. В данном исследовании отмечено некоторое превалирование КИ МПД у женщин в сравнении с мужчинами, хотя и без статистически значимых различий ($p=0,382$), что согласуется с результатами вышеупомянутых исследований. В то же время совокупная КИ летальных исходов от неонкологической патологии и осложнений лечения в рассматриваемой когорте оказалась выше ($p=0,044$), что и обусловило снижение ОВ у лиц мужского пола в сравнении с женским – $52,8\pm2,0\%$ и $60,7\pm2,3\%$ ($p=0,003$). Вместе с тем в рассматриваемой когорте отмечено отсутствие гендерной специфичности в КИ случаев прогрессирования, включая его отдельные варианты (табл. 3). На отсутствие взаимосвязи МПД с полом ранее указывали Ji L. et al. (2020) [23], что согласуется с результатами данного исследования и определяет нецелесообразность учета гендерной принадлежности при прогнозировании МПД.

Анализ влияния локализации, макроскопической формы роста опухоли, степени ее дифференцировки, а также местной распространенности опухолевого процесса на КИ рассматриваемых конкурирующих событий позволил определить КИ МПД (в изолированном варианте) как превалирующий вариант прогрессирования РЖ в сравнении с другими его вариантами (табл. 4).

Наибольшие значения КИ МПД были отмечены:

- 1) у пациентов с субтотальным поражением желудка при дистальной локализации опухоли, что ранее было продемонстрировано, но при проксимальной локализации опухоли [16, 24];
- 2) при инфильтративных макроскопических формах роста опухоли; возможно, именно превалированием МПД в структуре прогрессирования инфильтративных форм РЖ, а также более высокой частотой случаев прогрессирования опухолевого процесса в любом из рассматриваемых вариантов (в сравнении с неинфильтративными формами РЖ) объясняются более низкие показатели выживаемости, упомянутые в ряде исследований [3, 24];
- 3) с увеличением pT и pN, что хотя и подтверждается целым рядом исследований [17, 18, 25, 26], но тем не менее не имеет однозначной оценки в современной литературе [13, 23];
- 4) при некогезивных вариантах аденоракциномы, что, несмотря на кажущуюся очевидность, не имеет однозначной трактовки в литературе [26, 27].

Наличие перечисленных выше признаков хотя и определяет превалирование КИ МПД в структуре прогрессирования РЖ, но не исключает ее развития при их

отсутствии, определяя лишь более низкую ее вероятность, что наглядно продемонстрировано в табл. 4. Ниже приведена оценка сопряженности ряда потенциальных предикторов МПД с глубиной инвазии первичной опухолью стенки желудка pT (табл. 5) и степенью метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов pN (табл. 6).

Установлено, что распределение числовых значений категории pT и pN в пределах рассматриваемой выборки радикально оперированных пациентов не носит случайный характер и определенные значения рассматриваемых категорий сопряжены с рассмотренными выше характеристиками опухолевого процесса (табл. 5, 6). Так, определенные значения категории pT, характеризующие глубину инвазии стенки желудка, сопряжены:

- 1) с гистологическим вариантом adenокарциномы – чаще отмечено поражение стенки желудка, соответствующее pT3-4 при некогезивном варианте adenокарциномы, в то время как pT1-2 – при когезивном;
- 2) макроскопической формой роста опухоли – чаще отмечено поражение стенки желудка, соответствующее pT3-4, при инфильтративных формах РЖ;

Таблица 5

Оценка сопряженности глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT) с локализацией опухоли в желудке, макроскопической формой роста, степенью дифференцировки

Table 5

Assessment of the conjugacy of the depth of invasion by the primary tumor of the stomach wall (pT) with the localization of the tumor in the stomach, the macroscopic form of growth, the degree of differentiation

| Анализируемый признак | Частота различной глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка, n (%) | | | | | p |
|--|--|------------|-----------|------------|-----------|--------|
| | pT1 | pT2 | pT3 | T4a | T4b | |
| Локализация опухоли в желудке | | | | | | |
| C16.0, C16.0+C16.1+C16.2=C16.8 (субтотальное поражение – проксимальная локализация опухоли) | 8 (3,5) | 10 (4,8) | 11 (6,5) | 26 (6,8) | 5 (5,4) | <0,001 |
| C16.2 | 72 (31,2) | 75 (36,2) | 62 (36,7) | 120 (31,5) | 21 (22,8) | |
| C16.3, C16.4 | 130 (56,3) | 89 (43,0) | 57 (33,7) | 127 (33,3) | 28 (30,4) | |
| C16.2+C16.3, C16.3+C16.4=C16.8 (субтотальное поражение – дистальная локализация опухоли) | 21 (9,1) | 33 (15,9) | 39 (23,1) | 108 (28,3) | 38 (41,3) | |
| Макроскопическая форма роста первичной опухоли | | | | | | |
| Блюдцеобразная | 80 (34,6) | 73 (35,3) | 37 (21,9) | 76 (19,9) | 19 (20,7) | <0,001 |
| Полиповидная | 15 (6,5) | 10 (4,8) | 6 (3,6) | 1 (0,3) | 0 | |
| Диффузно-инфильтративная | 65 (28,1) | 48 (23,2) | 36 (21,3) | 89 (23,4) | 21 (22,8) | |
| Инфильтративно-язвенная | 71 (30,7) | 76 (36,7) | 90 (53,3) | 215 (56,4) | 52 (56,5) | |
| Степень дифференцировки adenокарциномы | | | | | | |
| Когезивная, low grade, n=467 | 139 (60,2) | 110 (53,1) | 76 (45,0) | 118 (31,0) | 24 (26,1) | <0,001 |
| Некогезивная, high grade, n=613 | 92 (39,8) | 97 (46,9) | 93 (55,0) | 263 (69,0) | 68 (73,9) | |

**Таблица 6**

Оценка сопряженности глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT) с локализацией опухоли в желудке, макроскопической формой роста, степенью дифференцировки

Table 6

Assessment of the conjugacy of the depth of invasion by the primary tumor of the stomach wall (pT) with the localization of the tumor in the stomach, the macroscopic form of growth, the degree of differentiation

| Анализируемый признак | Частота метастазов в регионарных лимфоузлах, n (%) | | | | p |
|--|--|------------|-----------|------------|--------|
| | pN0 | pN1 | pN2 | pN3 | |
| Локализация опухоли в желудке | | | | | |
| C16.0, C16.0+C16.1+C16.2=C16.8 (субтотальное поражение – проксимальная локализация опухоли) | 26 (4,5) | 15 (7,3) | 8 (5,8) | 8 (5,8) | <0,001 |
| C16.2 | 203 (34,8) | 69 (33,5) | 41 (29,7) | 41 (29,7) | |
| C16.3, C16.4 | 256 (43,8) | 80 (38,8) | 50 (36,2) | 50 (36,2) | |
| C16.2+C16.3, C16.3+C16.4=C16.8 (субтотальное поражение – дистальная локализация опухоли) | 99 (17,0) | 42 (20,4) | 39 (28,3) | 39 (28,3) | |
| Макроскопическая форма роста первичной опухоли | | | | | |
| Блюдцеобразная | 183 (31,3) | 111 (53,9) | 24 (17,4) | 24 (15,8) | <0,001 |
| Полиповидная | 27 (4,6) | 4 (26,2) | 2 (1,4) | 0 | |
| Диффузно-инфильтративная | 143 (24,5) | 3 (1,5) | 28 (20,3) | 44 (28,9) | |
| Инфильтративно-язвенная | 231 (39,6) | 44 (21,4) | 84 (60,9) | 84 (55,3) | |
| Степень дифференцировки аденокарциномы | | | | | |
| Когезивная, low grade | 294 (50,3) | 5 (46,1) | 43 (31,2) | 35 (23,0) | <0,001 |
| Некогезивная, high grade | 290 (49,7) | 111 (53,9) | 95 (68,8) | 117 (77,0) | |
| Глубина инвазии стенки желудка | | | | | |
| pT1 | 203 (34,8) | 22 (10,7) | 6 (4,3) | 0 | <0,001 |
| pT2 | 146 (25,0) | 44 (21,4) | 13 (9,4) | 4 (2,6) | |
| pT3 | 78 (13,4) | 45 (21,8) | 32 (23,2) | 14 (9,2) | |
| pT4a | 124 (21,2) | 72 (35,0) | 71 (51,4) | 114 (75,0) | |
| pT4b | 33 (5,7) | 23 (11,2) | 16 (11,6) | (13,2) | |

- 3) локализацией опухоли в желудке – более половины случаев, соответствующих pT3-4, отмечено при локализации опухоли в теле желудка, дистальных отделах, а также при субтотальном поражении той же локализации;
- 4) глубиной инвазии первичной опухолью стенки желудка.

В то же время степень дифференцировки аденокарциномы, макроскопический вариант роста первичной опухоли и локализация у ряда пациентов сочетаются с менее распространенной инвазией первичной опухоли в пределах стенки желудка, что, вероятно, определяет меньший риск развития МПД, но не исключает возможности развития ее после радикального хирургического лечения. Последнее позволяет заключить, что категория pT, отражающая глубину инвазии первичной опухолью стенки желудка, достоверно не отражает прогноз развития МПД у радикально оперированных пациентов: 1) по причине влияния на вероятность развития МПД других

факторов, таких как объем проведенного лечения, клинико-морфологические особенности опухолевого процесса и т. д.; 2) из-за возможности наличия других путей миграции опухолевых клеток в свободной брюшной полости в условиях отсутствия возможности эксфолиации опухолевых клеток с поверхности серозной оболочки (у пациентов с pT2-3) и при наличии метастатического поражения регионарного лимфоколлектора. В связи с изложенным выше, использование категории pT при прогнозировании МПД требует обязательного учета других потенциальных предикторов канцероматоза, сопряженных с глубиной инвазии первичной опухолью стенки желудка.

Так же как и для категории pT, для категории pN установлено, что распределение ее числовых значений в пределах рассматриваемой выборки радикально оперированных пациентов не носит случайный характер и сопряжено с определенными значениями рассмотренных выше характеристик опухолевого процесса:

- 1) с гистологическим вариантом adenокарциномы и макроскопической формой роста опухоли – случаи pN2-3 чаще встречались при инфильтративных формах рака и при некогезивной adenокарциноме, в то время как pN0-1 – при экзофитных опухолях и при когезивной карциноме;
- 2) макроскопической формой роста опухоли – чаще массивное метастатическое поражение регионарных лимфоколлекторов (pN2-3) отмечено при инфильтративных формах роста опухоли;
- 3) локализацией опухоли в желудке – более половины случаев массивного метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов с наличием метастазов в 3 и более регионарных лимфоузлах были отмечены при локализации опухоли в теле желудка, дистальных его отделах и при субтотальном поражении той же локализации.

Так же как и для категории pT, имели место случаи сочетания комбинации pN0 с любой локализацией первичной опухоли и неблагоприятными гистологическими и макроскопическими вариантами РЖ, что определяет возможность развития прогрессирования в виде МПД у данной категории пациентов.

Таким образом, применение для прогнозирования числовых значений категории pN требует обязательного учета других предикторов МПД, сопряженных с данной категорией, что подчеркивает целесообразность комплексного подхода при прогнозировании МПД.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционный для онкологических исследований анализ показателей выживаемости свидетельствует о недостаточной его информативности для уточнения вклада отдельных факторов, характеризующих клинико-морфологические особенности опухолевого процесса, а также использованные варианты противоопухолевого лечения, в структуру прогрессирования РЖ, включая отдельные его варианты (например, метахронная перитонеальная диссеминация). Достаточно упомянуть, что при расчете показателей выживаемости учитываются случаи летальности, связанные с основным заболеванием (в данном случае связанные с РЖ) без учета характера прогрессирования (конкретных его вариантов), а при расчете ОВ – также и случаи летальности, обусловленные неонкологической патологией и осложнениями лечения. Данный подход не позволяет судить о вкладе в прогноз клинического течения РЖ



как конкретных вариантов прогрессирования опухолевого процесса, так и других неблагоприятных событий, а именно: летальных исходов от осложнений лечения и летальных исходов от неонкологической патологии. Более информативной в этом отношении представляется оценка кумулятивной инцидентности конкурирующих событий, в качестве которых могут выступать конкретные варианты прогрессирования опухолевого процесса при РЖ, а также случаи летальности, не связанные с РЖ. Возникновение конкурирующих событий в течение периода после завершения радикального лечения РЖ является практически неизбежным и определяется как биологическими особенностями рака желудка и характером проводимого противоопухолевого лечения, так и имеющейся у пациента сопутствующей патологией. Альтернативным вариантом течения послеоперационного периода является отсутствие развития каждого из вышеперечисленных событий, что также учитывается при проведении анализа конкурирующих рисков.

Учитывая, что значительный удельный вес в структуре прогрессирования РЖ составляет МПД, существенно ухудшающая в случае своего развития прогноз заболевания, принципиальным является разграничение всех клинических ситуаций, которые могут быть отнесены к понятию «прогрессирование РЖ», на варианты с формированием МПД в изолированном варианте или в комбинации с отдаленными метастазами других локализаций (как наиболее прогностически неблагоприятные варианты прогрессирования РЖ) и варианты с развитием других отдаленных лимфогенных и/или гематогенных метастазов. Кроме этого, при анализе влияния клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса и характера проводимого противоопухолевого лечения на его результаты целесообразно «исключить» влияние случаев летальности от сопутствующих (т. е. неонкологических) заболеваний и случаев летальности от хирургических осложнений по следующим причинам: 1) сопутствующая патология не имеет отношения к течению основного заболевания (в данном случае – рака желудка), тем не менее в случае своей декомпенсации данная патология может приобретать характер конкурирующей, негативно влияя на рассчитываемые показатели общей выживаемости; 2) развитие летального исхода от осложнений противоопухолевого лечения не связано с клиническим течением рака желудка и не позволяет оценить эффективность противоопухолевого лечения в случае его проведения.

Результаты проведенного исследования позволили определить кумулятивную инцидентность различных вариантов прогрессирования РЖ, определив более точную картину факторов, определяющих вероятность одного из вариантов метахронного отдаленного метастазирования РЖ – перитонеальной диссеминации. Кроме этого, благодаря использованному анализу конкурирующих рисков случаи прогрессирования опухолевого процесса были отделены от летальности, не связанной с основным заболеванием (в данном случае с РЖ), т. е. от случаев летальности, обусловленных сопутствующей патологией и осложнениями лечения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ни один из рассмотренных выше факторов, характеризующих местную распространенность опухолевого процесса, а также пол и возраст пациентов не являются определяющими при развитии конкретного варианта прогрессирования РЖ, что обуславливает необходимость комплексного их учета при прогнозировании в дополнение к наиболее часто используемым при оценке вероятности МПД категориям pT и pN.

■ ВЫВОДЫ

1. Общепринятый подход с оценкой показателей выживаемости не позволяет определить влияние рассматриваемых признаков на характер прогрессирования опухолевого процесса, что обуславливает целесообразность использования подхода на основании оценки кумулятивной инцидентности конкурирующих событий, в качестве которых для местнораспространенного рака желудка могут выступать метахронная перитонеальная диссеминация и/или ее комбинация с отдаленными лимфогематогенными метастазами, отдаленные лимфогематогенные метастазы, летальные исходы от осложнений лечения и летальные исходы от сопутствующей патологии.
2. Пол и возраст не оказывают влияния на отдаленные результаты лечения рака желудка, включая показатели 5-летней выживаемости (СВ, ВСП, ВСД) и кумулятивной инцидентности МПД, в том числе и при сочетании ее с ОЛГМ.
3. 5-летняя кумулятивная инцидентность метахронной перитонеальной диссеминации при изолированном развитии данного варианта отдаленного метастазирования превалирует: 1) при субтотальном поражении – в случае дистальной локализации опухоли в сравнении с аналогичной распространностью поражения желудка при проксимальной локализации опухоли, а также при локализации опухоли в теле и дистальном отделе желудка – $27,6 \pm 2,9\%$ ($p < 0,001$); 2) инфильтративных формах роста опухоли (инфильтративно-язвенная – $23,5 \pm 1,9\%$; диффузно-инфильтративная – $17,0 \pm 2,3\%$) в сравнении с экзофитными (блюдцеобразная – $6,7 \pm 1,5\%$; полиповидная – $3,1 \pm 3,1\%$) – $p < 0,001$; 3) инвазии первичной опухолью стенки желудка глубже подслизистого слоя – pT2 ($20,2 \pm 3,1\%$), pT3 ($29,1 \pm 2,3\%$), pT4 ($34,0 \pm 5,0\%$) в сравнении с pT1 ($1,4 \pm 0,6\%$) – $p < 0,001$; 4) метастатическом поражении регионарных лимфоколлекторов любой степени – pN1 ($22,0 \pm 2,9\%$), pN2 ($22,5 \pm 3,6\%$), pN3 ($34,9 \pm 3,9\%$) в сравнении с pN0 ($9,1 \pm 1,2\%$) – $p < 0,001$; 5) некогезивной аденокарциноме ($21,7 \pm 1,7\%$) в сравнении с когезивной ($10,5 \pm 1,4\%$) – $p < 0,001$.
4. При сочетании метахронной перитонеальной диссеминации с другими отдаленными метастазами 5-летняя КИ данной комбинации превалировала над аналогичным вариантом прогрессирования: 1) при инфильтративных формах роста опухоли (инфильтративно-язвенная – $9,4 \pm 1,3\%$; диффузно-инфильтративная – $7,3 \pm 1,6\%$) в сравнении с экзофитными (блюдцеобразная – $2,5 \pm 0,9\%$; полиповидная – 0) – $p < 0,003$; 2) инвазии первичной опухолью стенки желудка глубже подслизистого слоя – pT2 ($6,6 \pm 1,9\%$), pT3 ($11,5 \pm 1,6\%$), pT4 ($7,7 \pm 2,8\%$) в сравнении с pT1 ($2,5 \pm 0,7\%$) – $p < 0,001$; 3) метастатическом поражении регионарных лимфоколлекторов любой степени – pN1 ($4,4 \pm 1,4\%$), pN2 ($13,8 \pm 3,0\%$), pN3 ($34,9 \pm 3,9\%$) в сравнении с pN0 ($2,7 \pm 0,7\%$) – $p < 0,001$; 4) некогезивной аденокарциноме ($7,8 \pm 1,1\%$) в сравнении с когезивной ($5,4 \pm 1,0\%$) – $p = 0,05$.
5. Распределение числовых значений категорий pT и pN в когорте радикально оперированных пациентов не носит случайный характер и сопряжено с гистологическим вариантом аденокарциномы, макроскопической формой роста опухоли, локализацией опухоли в желудке ($p < 0,001$), что не исключает развития метахронной перитонеальной диссеминации при любых комбинациях числовых значений pT и pN, а также при различных гистологических вариантах, макроскопических формах роста и локализациях опухоли в желудке.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Caspers I.A. 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).
2. 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 May 8;8(44):78120–78132. doi: 10.18632/oncotarget.17696
3. 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 May;25(3):629–639. doi: 10.1007/s10120-021-01268-4
4. de Bree E, Koops W, Kröger R, van Ruth S, Witkamp AJ, Zoetmulder FA. Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. *J Surg Oncol*. 2004 May 1;86(2):64–73. doi: 10.1002/jso.20049
5. Koh JL, Yan TD, Glenn D, et al. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:327–33.
6. Chen X, Chen S, Wang X, Nie R, Chen D, Xiang J, Lin Y, Chen Y, Peng J. Analysis and external validation of a nomogram to predict peritoneal dissemination in gastric cancer. *Chin J Cancer Res*. 2020 Apr;32(2):197–207. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.07
7. Japanese gastric cancer association Japanese classification of gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. 2011;14(2):101–112.
8. Averkin Yu.I., et al. *Algorithms for the diagnosis and treatment of patients with malignant neoplasms*. Sukonko O.G., Krasnogo S.A., eds. Minsk; 2012. 508 p.
9. Fine J.P., Gray R.J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J. of the Amer. Stat. Assoc*. 1999;94(446):496–509.
10. Kuk D., Varadhan R. Model selection in competing risks regression. *Stat. Med*. 2013;32(18):3077–3088.
11. Gray B. Subdistribution analysis of competing risks. R package version 2.2-7. 2014. Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=cmpqr> (accessed 14.06.2023).
12. Kuznetsova A., Bruun Brockhoff P., Haubo Bojesen Christensen R. lmerTest: tests in linear mixed effects models. R package version 2.0-29. 2015. Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=lmerTest> (accessed 10.06.2023).
13. Arita T., et al. Increase in peritoneal recurrence induced by intraoperative hemorrhage in gastrectomy. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(3):758–764.
14. Blackham A.U., et al. Is limitis plastica a contraindication for surgical resection: a multi-institution study of the U.S. gastric cancer collaborative. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23(4):1203–1211.
15. Deng J., et al. Tumor size as a recommendable variable for accuracy of the prognostic prediction of gastric cancer: a retrospective analysis of 1,521 patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(2):565–572.
16. Ji L., Selleck M.J., Morgan J.W., et al. Gastric Cancer Peritoneal Carcinomatosis Risk Score. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:240–247. Available at: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07624-0>.
17. Gholami S., Janson L., Worhunsky D.J. Number of lymph nodes removed and survival after gastric cancer resection: an analysis from the US gastric cancer collaborative. *J. of the Amer. College Surgeons*. 2015;221(2):291–299.
18. Shimada S., et al. Proposal of simple, optimal and practical operative algorithm for gastric cancer. *Edorium J. of Gastrointestinal Surgery*. 2017;4:23–27.
19. Voron T., Messager M., Duhamel A., et al. Is signet-ring cell carcinoma a specific entity among gastric cancers? *Gastric Cancer*. 2016;19:1027–1040. doi: 10.1007/s10120-015-0564-2
20. Li C, Kim S, Lai JF, Hyung WJ, Choi WH, Choi SH, et al. Advanced gastric carcinoma with signet ring cell histology. *Oncology*. 2007;72:64–8.
21. Fuchs C.S., et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma using doxorubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CFT group trial CALGB 80101. *J. of Clinical Oncology*. 2011;29(15):4003–4016.
22. Park J.-M., et al. pH3M0 gastric cancer: the category that allows the sub-classification of stage-IV gastric cancer (IVa and IVb). *Annals of Surgical Oncology*. 2007;14(9):2535–2542.
23. Thomassen I., van Gestel Y.R., van Ramshorst B., et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival, and risk factors. *Int J Cancer*. 2014;134:622–8.
24. Ji L., Selleck M.J., Morgan J.W., et al. Gastric Cancer Peritoneal Carcinomatosis Risk Score. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:240–247. doi: 10.1245/s10434-019-07624-0
25. Petrelli F., et al. Prognostic role of primary tumor location in non-metastatic gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of 50 studies. *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24(9):2655–2668.
26. Revtovich M.Yu. The results of radical surgical treatment of stomach cancer. *Innovative technologies in medicine*. 2018;6(1):46–58.
27. Suh M, Song S, Cho HN, et al. Trends in participation rates for the national cancer screening program in Korea, 2002–2012. *Cancer Res Treat*. 2017;49:798–806.