



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

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

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

Прогнозирование метакхронной перитонеальной диссеминации при радикальном лечении рака желудка

Конфликт интересов: не заявлен.

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

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

Подана: 15.02.2024

Принята: 08.05.2024

Контакты: mihail_revtoich@yahoo.com

Резюме

Введение. Сложность ранней диагностики метакхронной перитонеальной диссеминации (МПД) определяет целесообразность оценки вероятности ее развития у радикально оперированных по поводу местнораспространенного рака желудка (мРЖ) пациентов для выделения когорты, у которой оправдано выполнение лапароскопий second-look.

Цель. Разработать модель персонифицированной оценки вероятности развития метакхронной перитонеальной диссеминации для определения на основании этого необходимости и сроков проведения лапароскопии second-look для совершенствования диспансерного наблюдения радикально оперированных по поводу рака желудка пациентов.

Материалы и методы. Проанализированы отдаленные результаты лечения 1311 пациентов (pT4a-bN0-3M0, R. Borrmann III–IV), адъювантное лечение: нормотермическая интраперитонеальная химиотерапия (ИХТ) и интраперитонеальная перфузионная термохимиотерапия (ИПТХТ), адъювантная полихимиотерапия (АПХТ), их комбинация. Для оценки риска МПД использована модель Файн – Грей.

Результаты. Установлено, что интенсивность развития МПД изменяется за 5-летний период наблюдения после лечения на фоне других конкурирующих событий (метакхронная опухоль, отдаленные метастазы, смерть от причины, не связанной с мРЖ). Для изучения изменяющихся во времени факторов риска развития МПД использована модель конкурирующих рисков Файн – Грей со стратифицированными по временным интервалам наблюдения (1, 2, 3–5-й год) коэффициентами регрессии. Оценено влияние возраста, pT, pN, степени дифференцировки, формы роста опухоли, объема хирургического и адъювантного лечения. На основании модели определено:



1) снижение риска развития МПД в возрасте >65 лет с каждым годом наблюдения, а также после проведения интраперитонеальной химиотерапии в любом из ее вариантов; 2) снижение риска МПД после АПХТ только в течение 1 года с момента радикального лечения; 3) увеличение риска МПД для пациентов с pN+, некогезивной (high grade) аденокарциномой, инфильтративной формой мРЖ. Разнонаправленное влияние факторов риска на МПД приводит к необходимости оценить период максимального риска для ее развития на основе индивидуальных факторов пациента. Разработанная прогностическая модель обладает высокой прогностической ценностью (при валидации индекс конкордации составляет 0,798, значение AUC=0,835 свидетельствует о высокой способности модели к дискриминации в течение 5-летнего периода наблюдения) и клинической полезностью, позволяя согласно анализу кривых принятия решений (Decision Curve Analysis) выявлять 78,5% случаев МПД при популяционном уровне кумулятивной инцидентности МПД 23,4%.

Заключение. Индивидуализация наблюдения и оценка рисков по предложенной модели со стратифицированными по временным интервалам коэффициентами регрессии позволит принять обоснованные решения при определении показаний для выполнения лапароскопии second-look на этапе диспансерного наблюдения, что повысит результативность лечения мРЖ при прогрессировании опухолевого процесса.

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

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

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

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

Prognostication of Metachronous Peritoneal Dissemination in Radical Treatment of Gastric Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

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

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

Submitted: 15.02.2024

Accepted: 08.05.2024

Contacts: mihail_revtoich@yahoo.com

Abstract

Introduction. The complexity of an early detection of metachronous peritoneal dissemination (MPD) predicates the need to evaluate the probability of its incidence in patients radically operated on for locally advanced gastric cancer (LAGC) for the identification of a cohort of patients who are provenly in need of undergoing second-look laparoscopy.

Purpose. Development of a model of personalized prognostication of the probability of metachronous peritoneal dissemination to be used for determining the need for, and timing of, performing second-look laparoscopy and improving outpatient care of radically operated gastric cancer patients.

Materials and methods. The analysis included long-term results of treating 1,311 patients with LAGC (pT4a-bN0-3M0, R.Borrmann scale III–IV) who underwent adjuvant therapy, viz. normothermic intraperitoneal chemotherapy (NICT), hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), adjuvant polychemotherapy (APCT) and their combinations. MPD risks were assessed using the Fine – Gray model.

Results. MPD incidence was found to vary over a 5-year period of observations from undergoing treatment against the backdrop of other competing factors (metachronous tumor, distant metastasis, death of causes unrelated to LAGC). The Fine – Gray method of competing risks was applied to assess time-varying MPD risks with regression coefficients stratified by observation time intervals (1, 2, 3–5 years). The risk assessment included the effect of age, pT, pN, degree of differentiation, forms of tumor growth, and extent of performed surgery and adjuvant treatment. Based on this model it was found that: 1) MPD risks decreased at the age of >65 with every following year of observation and also after performing intraperitoneal chemotherapy in any of its combinations; 2) MPD risks decreased after APCT only during one year from radical treatment; 3) MPD risks increased in patients with pN+, high grade adenocarcinoma and infiltrative LAGC. The multidirectional impact of MPD risks highlighted the need to assess time intervals of maximal MPD risks on the basis of a patient's individual factors. The proposed prognostic model demonstrates a high prognostic value. At validation the concordance index was 0.798 and its AUC value of 0.835 showed that the model possesses a high ability to discriminate over a 5-year observation period and demonstrates clinical usefulness, allowing, based on the decision curve analysis, to identify 78.5% of MPD cases at the population level of the MPD cumulative incidence of 23.4%.

Conclusion. Personalized observations and risk evaluation based on the proposed model with time-stratified regression coefficients allow to make data-based decisions when considering indications for performing second-look laparoscopy at the stage of outpatient patient care thereby improving LAGC treatment outcomes in the event of tumor progression.

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

■ ВВЕДЕНИЕ

Метасинхронная перитонеальная диссеминация (МПД) является наиболее частым вариантом прогрессирования местнораспространенного рака желудка (мРЖ) после радикального хирургического лечения (ХЛ) [1, 2]. На начальных этапах своего развития МПД протекает бессимптомно, манифестируя клиникой только при значительном по площади поражении брюшины, когда проведение эффективного противоопухолевого лечения исключается. Возможности современных неинвазивных методов интраскопической визуализации в диагностике канцероматоза характеризуются



недостаточной эффективностью, особенно если речь идет об инициальных этапах его развития [3]. Единственным эффективным методом, позволяющим не только визуализировать диссеминаты на брюшине, но и морфологически подтвердить прогрессирование опухолевого процесса, является лапароскопия. Однако выполнение лапароскопии сплошным методом у всей когорты радикально оперированных по поводу мРЖ пациентов представляется нецелесообразным по целому ряду причин:

- дополнительная операция психологически негативно воспринимается пациентом;
- высокая стоимость, складывающаяся из необходимости анестезиологического обеспечения и госпитализации в хирургический стационар [4];
- наличие потенциального риска развития осложнений, связанных с возможностью перфораций полых органов брюшной полости и/или сосудов брыжейки из-за спаечного процесса, обусловленного предшествующей операцией по поводу мРЖ [5]. Развитие подобных осложнений будет свидетельствовать о превышении риска лапароскопии над пользой от ее проведения.

Более того, в ряде исследований обращается внимание на отсутствие в настоящее время объективных показаний для лапароскопии с целью ранней диагностики МПД у радикально оперированных по поводу мРЖ пациентов [2]. В связи с этим более рациональным представляется именно прогнозирование перитонеальной диссеминации путем использования математических моделей. Применение их позволит выделить среди радикально оперированных пациентов когорту, имеющую высокую вероятность развития МПД, несмотря на проведенное радикальное противоопухолевое лечение, в том числе с применением интраперитонеальной химиотерапии, направленной на предупреждение развития МПД. Именно выполнение лапароскопии в данной когорте пациентов будет оправдано и позволит выявить МПД на инициальных стадиях ее развития.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать модель персонифицированной оценки вероятности развития метастатической перитонеальной диссеминации для определения на основании этого необходимости и сроков проведения лапароскопии second-look для совершенствования диспансерного наблюдения радикально оперированных по поводу рака желудка пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные 1311 радикально оперированных в РНПЦ ОМР 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 интраперитонеальной перфузионной термохимиотерапией (ИПТХТ) (цисплатин 50 мг/м² + доксорубицин 50 мг/м², 42 °С, 1 час) и системной адъювантной полихимиотерапией (АПХТ) (оксалиплатин 100 мг/м² (1-й день курса), капецитабин 1000 мг/м² или тегафур 10–15 мг/кг (2 раза/сут, 1–14-й день курса), перерыв 7 дней, 8 курсов) – группа ИПТХТ+АПХТ (n=17);
- 2) комплексное лечение, включающее ИПТХТ (режим проведения см. выше) – группа ИПТХТ (n=67);

- 3) радикальная операция в сочетании с АПХТ по схеме (капецитабин по 1000 мг/м² 2 раза/сут, 1–14-й день курса; оксалиплатин 100 мг/м² (1-й день курса), перерыв 7 дней, 6–8 курсов) – группа АПХТ (n=102);
- 4) комбинированное лечение с адъювантной нормотермической интраперитонеальной химиотерапией (ИХТ) с использованием цисплатина, депонированного на монокарбоксицеллюлозе (производства учебно-научно-производственного республиканского унитарного предприятия «Унитехпром БГУ», Республика Беларусь), аппликация пластин которого выполнялась на мягкие ткани в зоне лимфодиссекции гепатодуоденальной связки, по ходу чревного ствола, общей печеночной и селезеночной артерии, на заднюю брюшную стенку в проекции левого надпочечника, при этом общая доза вводимого цисплатина составляла 50 мг/м² (патент Республики Беларусь № 20953 от 27.12.2016) – группа нормотермической ИХТ (n=45);
- 5) радикальное хирургическое лечение – группа ХЛ (n=1080).

Статистический анализ

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 МРЖ, определяющими кратность диспансерного наблюдения рассматриваемой категории пациентов и предполагающего обследования пациентов в течение первого года каждые 90 дней (1 квартал) с момента проведения радикального лечения [6]. 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 [7].

При построении модели прогноза учитывали:

- наличие конкурирующих событий: смерть от причин, не связанных с МРЖ, выявление отдаленных метастазов (без МПД), выявление второй злокачественной опухоли;
- нарушение пропорциональности рисков, связанных с такими предикторами, как АПХТ, состояние регионарных лимфоколлекторов, возраст после 66 лет, макроскопическая форма роста первичной опухоли. Остальные предикторы не нарушали предположение о пропорциональности.

Таким образом, была выбрана регрессия Файн – Грей, которая была стратифицирована для вышеперечисленных предикторов по временным стратам (временным интервалам) наблюдения: 1-й, 2-й, 3–5-й год наблюдения после проведенного лечения, при этом в течение каждого из вышеупомянутых временных интервалов коэффициенты модели менялись в каждом периоде наблюдения для использованных в данном исследовании предикторов с учетом конкурирующих рисков, не нарушая предположение об их пропорциональности [8, 9]. 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 площади под кривой операционных характеристик (area under the curve, AUC) [10], клиническая полезность оценивалась методом DCA (Decision Curve Analysis, анализ кривой принятия решения) [11–13].

Вероятность наступления неблагоприятного события (МПД) для каждого периода наблюдения (1-й, 2-й, 3–5-й год) 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 [14].

При проверке статистических гипотез вероятность ошибки первого рода α была принята равной 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

На предыдущих этапах исследования были определены предикторы развития МПД: категории pT и pN классификации TNM, описывающие степень местной распространенности опухолевого процесса, степень дифференцировки аденокарциномы, макроскопическую форму роста первичной опухоли, вариант проведенного хирургического вмешательства, объем выполненной лимфодиссекции, а также предикторы относительно благоприятного течения мРЖ (адъювантная системная полихимиотерапия, интраоперационная нормотермическая интраперитонеальная химиотерапия, перфузионная интраперитонеальная термохимиотерапия) [15–17]. 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 [18].

При построении прогностической модели выполнена проверка предположения о пропорциональности рисков, установлено, что оно нарушено из-за влияния таких факторов, как N-дескриптор опухоли, возраст более 65 лет, макроскопическая форма роста опухоли, степень дифференцировки аденокарциномы.

В таблице приведено описание модели Файн – Грей, стратифицированной для предикторов по интервалам наблюдения: 1-й, 2-й, 3–5-й год, при этом в течение каждого из вышеупомянутых временных интервалов коэффициенты модели менялись в каждом периоде наблюдения для использованных в данном исследовании предикторов с учетом конкурирующих рисков [8, 9]. Выбор именно данных временных интервалов продиктован рекомендованной кратностью обследования пациентов согласно действующим в Республике Беларусь стандартам лечения мРЖ [6].

Оценка отношения рисков по модели Файн – Грей с коэффициентами регрессии, постоянными по временным интервалам 1-й, 2-й, 3–5-й год

Risk ratio assessment using the Fine – Gray model with regression coefficients constant over time intervals of year 1, year 2, 3–5 years

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



Оценка производительности модели продемонстрировала ее 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, что изображено на рис. 1.

Как следует из таблицы, влияние изученных признаков оказывает разнонаправленное влияние на развитие МПД. Так, у пациентов старше 65 лет имеет место снижение риска МПД с каждым годом наблюдения. Ранее данный эффект влияния возраста на прогрессирование мРЖ был продемонстрирован для когорты радикально оперированных в сочетании с проведением перфузионной термохимиотерапии [19].

В то же время увеличение степени местной распространенности опухолевого процесса (увеличение глубины инвазии стенки желудка и степени метастатического поражения регионарного лимфоколлектора) ожидаемо ухудшает прогноз мРЖ из-за увеличения риска развития МПД. При метастатическом поражении регионарных лимфоколлекторов (pN+) вне зависимости от его степени (pN1–3) в течение первого года с момента проведения радикального лечения имеет место увеличение риска МПД (в сравнении с пациентами с pN0) с последующим отсутствием динамики для pN1, в то время как для более распространенного метастатического поражения (pN2–3) отмечается статистически значимое увеличение риска МПД как в течение первого, так и второго года наблюдения. Увеличение глубины инвазии первичной опухоли стенки желудка глубже подслизистого слоя имеет своим следствием увеличение риска МПД в течение всего периода наблюдения, что обусловлено более интенсивной диссеминацией опухолевых клеток. Очевидно, что более интенсивной интраперитонеальной диссеминацией опухолевых клеток объясняется увеличение

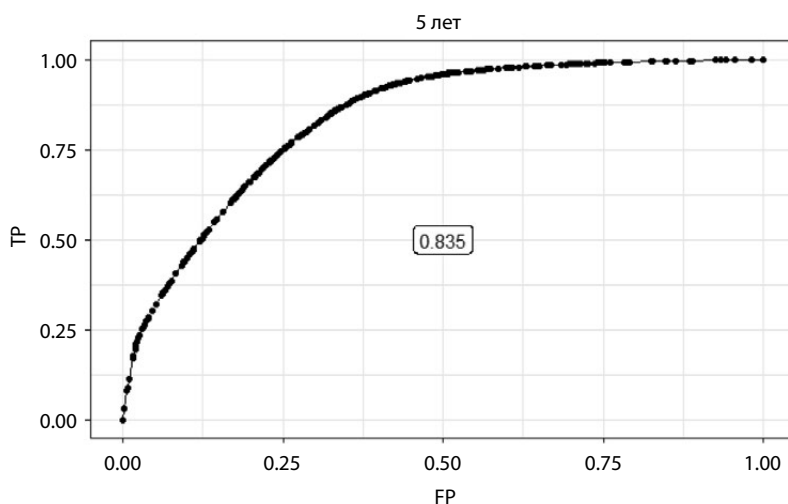


Рис. 1. ROC-кривая для модели оценки вероятности МПД для 5-летнего периода наблюдения
Fig. 1. ROC curve for the MPD probability estimation model for the 5-year follow-up period

ОР МПД после выполнения комбинированных операций в сравнении со стандартными радикальными. Степень дифференцировки аденокарциномы проявляет себя как фактор риска начиная со 2-го года с момента проведения радикального лечения (см. таблицу).

Представленный выше анализ взаимодействия факторов негативного прогноза развития МПД (клинико-морфологические особенности опухолевого процесса, объем хирургического лечения) и факторов, положительно влияющих на прогноз рака желудка (различные варианты системной химиотерапии, интраперитонеальной химиотерапии и их сочетания), продемонстрировал многовекторный характер такого взаимодействия, затрудняющий практическое использование представленных данных для оценки особенностей клинического течения МРЖ и прогнозирования такого течения.

Ввиду нелинейности модели (непропорционального изменения риска развития неблагоприятного события) использование ставшего традиционным подхода с построением номограммы не представляется возможным, особенно если принять во внимание количество одновременно учитываемых факторов, оказывающих разнонаправленное влияние на развитие МПД [18].

В связи с вышеизложенным нами предложен алгоритм определения «критического» периода развития МПД на основе модельных расчетов, состоящий из двух этапов.

На I этапе оценивается уровень вероятности развития МПД (высокий или стандартный риск) для определения когорты пациентов, имеющей высокую вероятность рассматриваемого варианта прогрессирования или, иными словами, ответа на вопрос, кому выполнять дополнительные обследования (лапароскопию) для диагностики МПД.

В рассматриваемой выборке высокий уровень МПД будет иметь место у пациентов, у которых не было проведено адъювантное лечение, направленное на предупреждение ее развития. В данном исследовании уровень 5-летней кумулятивной инцидентности МПД (или вероятности развития МПД к 5-му году наблюдения) в группе хирургического лечения (для всех стадий опухолевого процесса) составил 23,4% (n=1080), после проведения комбинированного и комплексного лечения – 17,2% (n=231). Следовательно, уровень кумулятивной инцидентности 23,4% будет свидетельствовать о высокой 5-летней кумулятивной инцидентности МПД (или вероятности развития МПД к 5-му году наблюдения), что должно быть принято во внимание при оценке результатов прогнозирования в качестве неблагоприятного признака. Необходимо отметить, что подобные значения кумулятивной инцидентности могут наблюдаться в группах после проведенного комплексного лечения при условии сочетания ряда неблагоприятных факторов, что должно быть принято во внимание при составлении программы диспансерного наблюдения у рассматриваемой категории пациентов. Соответственно, уровень <23,4% позволит отнести пациентов в группу стандартного риска развития МПД.

В случае стандартного риска развития МПД II этап не выполняется. Однако при определении высокого риска развития МПД проводится II этап расчетов, призванный определить «критический» период развития МПД для ответа на вопрос, в какие сроки ожидать развития МПД и дополнять стандартный объем наблюдения лапароскопией second-look. На II этапе выполняется оценка вероятности наступления МПД

в каждый из выбранных нами временных интервалов (1-й, 2-й, 3–5-й год наблюдения) с использованием формулы 1. Соответственно, год с максимальной вероятностью развития МПД будет считаться «критическим» для появления МПД и основанием для дополнения стандартного объема диспансерного наблюдения лапароскопией second-look.

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 КТ брюшной полости или ультразвукового исследования брюшной полости.

В данном исследовании для оценки производительности модели использовали AUC и индекс конкордации [20, 21]. 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 Decision Curve Analysis (DCA, анализ принятия решений) [11, 12].

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:

- не использовать в рамках диспансерного наблюдения лапароскопию;
- проводить лапароскопию second-look у всех радикально оперированных пациентов;

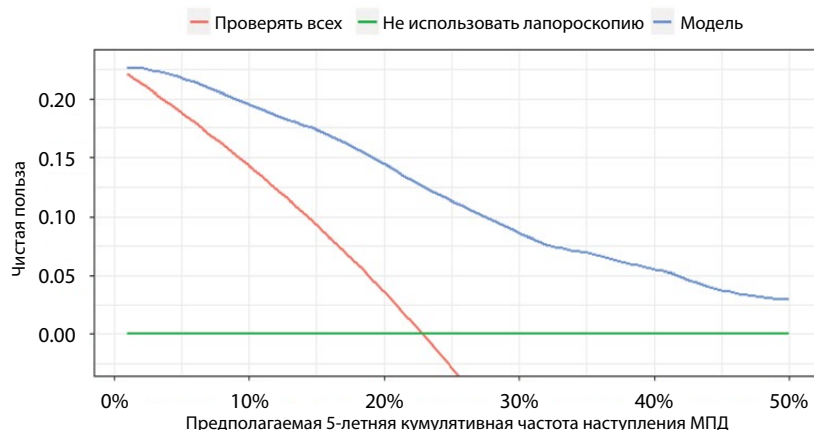


Рис. 2. Чистая польза при различных стратегиях выявления МПД в зависимости от различной предполагаемой кумулятивной частоты МПД в популяции через 5 лет после проведения радикального лечения

Fig. 2. Net benefit with different strategies for detecting MPD according to different estimated cumulative incidence of MPD in the population 5 years after radical treatment

- использовать разработанную прогностическую модель, учитывающую различные предикторы МПД, для оценки вероятности развития диссеминации и определения на основании этой информации показаний для лапароскопии second-look (см. таблицу).

Из рис. 2 видно, что индивидуализированный подход на основании использования прогностической модели является выгодным при кумулятивной 5-летней 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 5-летней кумулятивной инцидентности в исследуемой популяции 23,4% использование разработанной прогностической модели позволит выявить 78,5% случаев прогрессирования мРЖ 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.

Кроме вышеприведенных расчетов (согласно DCA) использование персонифицированного подхода с применением прогностической модели может быть обосновано следующими аргументами:

1. Пассивная тактика наблюдения за пациентами без выполнения лапароскопий second-look будет иметь своим следствием диагностику МПД в распространенной стадии своего развития, предполагающей выполнение только симптоматического лечения. В рассматриваемой когорте МПД имела место у каждого 5-го пациента (учитывались все стадии).
2. Выполнение лапароскопий second-look тотально у всех радикально оперированных пациентов без оценки вероятности развития МПД не может быть признано целесообразной тактикой ввиду того, что в этом случае три четверти исследуемой популяции будет подвергнуто лапароскопии, которая не подтвердит наличие МПД. В связи этим экономически данная тактика ведения является затратной, а с учетом потенциального риска развития осложнений, а также психологической травмы для пациента, обусловленной инвазивным характером диагностической операции, рассматриваемая тактика не может быть отнесена к категории рациональных.

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.



■ ОБСУЖДЕНИЕ

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

Представленный в данной статье подход к оценке вероятности развития данного варианта прогрессирования создает предпосылки для улучшения результатов лечения мРЖ в целом благодаря возможности объективного подхода к определению показаний к лапароскопии second-look, 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). Выделение категории пациентов, имеющих высокую вероятность развития МПД, позволит обоснованно определить показания для проведения перфузионной термохимиотерапии, предотвратив таким образом избыточность лечения у когорты, имеющей низкую вероятность прогрессирования. Хотя необходимо отметить, что в данном случае точность прогнозирования будет несколько ниже из-за ориентировочной, а не точной морфологической оценки cT и cN.

Возможным вариантом практического применения разработанной прогностической модели, учитывая нелинейный характер риска развития МПД, является применение медицинского онлайн-калькулятора, обладающего следующими преимуществами в сравнении со стандартным подходом с использованием табличных значений оценки вероятности развития неблагоприятных исходов, а также номограммы:

- упрощение оценки индивидуального прогноза клинического течения рака желудка за счет исключения необходимости проведения расчетов как показателей выживаемости, так и относительного риска развития МПД;
- экономия времени при определении тактики ведения пациента;
- доступность в любое время и из любой точки мира;
- бесплатное использование без регистрации.

■ ВЫВОДЫ

1. Развитие МПД у радикально оперированных по поводу мРЖ пациентов имеет неоднородную интенсивность развития в динамике наблюдения, зависящую от клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса и объема проведенного противоопухолевого лечения.
2. Прогнозирование развития МПД у радикально оперированных по поводу мРЖ пациентов с учетом взаимодействия предикторов неблагоприятного и благоприятного прогноза и различной интенсивности развития МПД в динамике

наблюдения возможно с использованием модели, учитывающей непропорциональное изменение риска ее развития. 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%.

3. Индивидуализация наблюдения и оценка рисков по предложенной модели позволит принять обоснованные решения при определении показаний для выполнения лапароскопии second-look на этапе диспансерного наблюдения, что повысит результативность лечения мРЖ при прогрессировании опухолевого процесса.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Caspers I.A., Sikorska K., Slatger A.E. et al. Risk factors for metachronous isolated peritoneal metastasis after preoperative chemotherapy and potentially curative gastric cancer resection: results from the CRITICS trial. *Cancers*. 2021;13(18):4626. DOI: 10.3390/cancers13184626.
2. Wu F., Shi C., Wu R., et al. Peritoneal recurrence in gastric cancer following curative resection can be predicted by postoperative but not preoperative biomarkers: a single-institution study of 320 cases. *Oncotarget*. 2017;8(44):78120–78132. DOI: 10.18632/oncotarget.17696
3. Chen X., Chen S., Wang X., et al. Analysis and external validation of a nomogram to predict peritoneal dissemination in gastric cancer. *Chin. J. Cancer Res.* 2020;32(2):197–207. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.07
4. Li K., Cannon J.G.D., Jiang S.Y., et al. Diagnostic staging laparoscopy in gastric cancer treatment: A cost-effectiveness analysis. *J. Surg. Oncol.* 2018;117:1288–1296. DOI: 10.1002/jso.24942.
5. Fukagawa T. Role of staging laparoscopy for gastric cancer patients. *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2019;3:496–505. DOI: 10.1002/ags.3.12283
6. Sukonko O.G., Krasny S.A. *Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant tumors: clinical protocol: approved. Resolution of the Ministry of Health of the Rep. Belarus No. 60 dated 07.06.2018*. Minsk: Professional publications. 2019:97–110. (In Russian).
7. Cleveland W.S., Devlin S.J. Locally-Weighted Regression: An Approach to Regression Analysis by Local Fitting. *Journal of the American Statistical Association*. 1988;83(403):596–610. DOI: 10.2307/2289282.
8. Therneau T., Crowley C., Atkinson E. Using time dependent covariates and time dependent coefficients in the cox model. *Survival Vignettes*. 2017;2(3):1–25.
9. Li J., Scheike T.H., Zhang M.J. Checking Fine and Gray subdistribution hazards model with cumulative sums of residuals. *Lifetime Data Analysis*. 2015;21(2):197–217. DOI: 10.1007/s10985-014-9313-9
10. Heagerty P.J., Lumley T., Pepe M.S. Time-dependent ROC Curves for Censored Survival Data and a Diagnostic Marker. *Biometrics*. 2000;56:337–344. DOI: 10.1111/j.0006-341x.2000.00337.x.
11. Vickers A.J., et al. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers. *BMC medical informatics and decision making*. 2008;8:1–17. DOI: 10.1186/1472-6947-8-53.
12. Vickers A.J., Elkin E.B. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Medical Decision Making*. 2006;26(6):565–574. DOI: 10.1177/0272989X06295361.
13. Vickers A.J., van Calster B., Steyerberg E.W. A simple, step-by-step guide to interpreting decision curve analysis. *Diagn Progn Res*. 2019;3:18. <https://doi.org/10.1186/s41512-019-0064-7>.
14. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <https://www.R-project.org/> (accessed 10 February 2024).
15. Reutovich M., Krasko O., Ivanov A. Results of using adjuvant perfusion chemotherapy in radical treatment of infiltrative gastric cancer. *Oncology and Radiology of Kazakhstan*. 2023;67(1):30–35. (In Russian). DOI: 10.52532/2663-4864-2023-1-67-30-35.
16. Reutovich M., Krasko O., Ivanov A. The effect of the extent of surgery and lymph node dissection on the development of metachronous peritoneal dissemination in gastric cancer. *Oncology and Radiology of Kazakhstan*. 2023;3:53–58. (In Russian). DOI: 10.52532/2521-6414-2023-3-69-53-58
17. Reutovich M., Krasko O., Ivanov A. et al. The Effect of Clinical and Morphological Features of Tumor Process on the Development of Metachronous Peritoneal Dissemination in the Post-Radical Surgery Period. *Eurasian Journal of Oncology*. 2023;11(3):171–187. (In Russian). <https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.3.018>.
18. Krasko O., Reutovich M., Ivanov A. Prediction and decision making based on time-to-event data analysis with nonlinear risks in the treatment of gastric cancer. *Informatics*. 2024;21(1):81–98. (In Russian)
19. Reutovich M., Sukonko O., Krasko O. Assessment of probabilities of disease progression after complex gastric cancer treatment with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Med. Nov*. 2019;3:54–57. (In Russian)
20. Harrell F.E. (2001) Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis. Springer-Verlag, New York – 2001 [Electronic resource]. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-3462-1>. (accessed 5 February 2024).
21. Steyerberg Ewout W. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development Validation and Updating*. New York: Springer. 2009 [Electronic resource]. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-0-387-77244-8>. (accessed 11 February 2024).
22. Lee J.H., Son S.Y., Lee C.M., et al. Factors predicting peritoneal recurrence in advanced gastric cancer: implication for adjuvant intraperitoneal chemotherapy. *Gastric Cancer*. 2014;17(3):529–536. DOI: 10.1007/s10120-013-0306-2