

ВЛИЯНИЕ ОБЪЕМА ОПЕРАЦИИ И ЛИМФОДИССЕКЦИИ НА РАЗВИТИЕ МЕТАХРОННОЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ДИССЕМИНАЦИИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

М.Ю. РЕВТОВИЧ¹, О.В. КРАСЬКО², А.В. ИВАНОВ³

¹Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь;

²Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь;

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Метастатическая перитонеальная диссеминация (МПД) составляет высокий удельный вес в структуре прогрессирования рака желудка (РЖ), существенно ухудшая результаты его радикального лечения. Процессы диссеминации опухолевых клеток в полости брюшины зачастую запускаются в процессе выполнения хирургического лечения, что определяет целесообразность оценки их влияния на развитие МПД.

Цель исследования – оценить влияние объема радикальной операции и лимфодиссекции на развитие МПД у пациентов, радикально оперированных по поводу РЖ.

Методы: Проведен анализ результатов радикального хирургического лечения 1080 пациентов, радикально оперированных по поводу РЖ (pT1-4N0-3M0) без перехода на пищевод (мужчин 647, женщин 433) в зависимости от объема выполненной операции (проксимальная/дистальная субтотальная резекция желудка (СРЖ), n=639/гастрэктомия (ГЭ), n=334; стандартная/комбинированная операция, n=973/107) и объема выполняемой лимфодиссекции (ЛД) – D1 (n=151) или D2 (n=929). Оценены показатели выживаемости (метод множительных оценок Каплана-Мейера), кумулятивной инцидентности конкурирующих событий – МПД, метастазов другой локализации, случаев летальности, не связанной с РЖ (анализ конкурирующих рисков).

Результаты: Установлено статистически значимое увеличение кумулятивной инцидентности прогрессирования (55,6±4,9%) в сравнении со стандартным радикальным лечением (после гастрэктомий 42,3±2,7%, после СРЖ 25,6±1,7%), в том числе увеличение КИ МПД в изолированном варианте после комбинированных операций – 36,8±4,7% и после стандартных ГЭ и СРЖ – 21,6±2,3% и 11,1±1,2%, соответственно; pGray<0,001) и при сочетании МПД с отдаленными лимфогематогенными метастазами другой локализации (после комбинированных операций – 9,4±2,9% и после стандартных ГЭ и СРЖ – 9,3±1,6% и 5,0±0,9%, соответственно; pGray=0,022). Наличие метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов обуславливает увеличение КИ МПД после ЛД D1 – с 8,3±2,8% (pN0) до 29,1±6,2% (pN1-3) (pGray<0,05); после ЛД D2 – с 9,4±1,3% (pN0) до 27,3±2,1% (pN1-3) (pGray<0,05).

Заключение: При оценке вероятности развития МПД целесообразной представляется оценка объема операции и состояния регионарных лимфоколлекторов. Вариант выполненной ЛД не влияет на кумулятивную инцидентность прогрессирования РЖ, включая развитие МПД.

Ключевые слова: рак желудка, метастатическая перитонеальная диссеминация, кумулятивная инцидентность, хирургическое лечение.

Введение: По мнению A. Agnes et al., комбинация распространенных стадий pT (pT3-4) и pN (pN2-3) рака желудка (РЖ) имеет своим следствием риск развития метастатической перитонеальной диссеминации (МПД) порядка 30% [1]. Возможными механизмами в данном случае будут эксфолиация опухолевых клеток с поверхности серозной оболочки и лимфогенное распространение опухолевых клеток по субперитонеальному лимфатическому сплетению [2, 3]. Данные факторы способствуют диссеминации опухолевых клеток в полости брюшины до начала хирургического лечения и, к сожалению, ими не ограничивается перечень всех возможных механизмов развития МПД, имеющей высокий удельный вес в структуре прогрессирования РЖ [1, 2, 4]. В частности, при оценке вероятности прогрессирования РЖ, как правило, упускается из внимания возможность диссеминации опухолевых клеток в процессе мобилизации желудка и/или в процессе выполнения лимфодиссекции (ЛД) [1, 5]. Оценке влияния объема хирургического лечения на его отдаленные результаты в

контексте возможности развития последующего прогрессирования посвящено данное исследование.

Цель исследования – оценить влияние объема радикальной операции и лимфодиссекции на развитие МПД у пациентов, радикально оперированных по поводу РЖ.

Материал и методы: Материалом для исследования явились данные 1080 пациентов радикально оперированных по поводу РЖ (pT1-4N0-3M0) без перехода на пищевод, из них мужчин было 647, женщин 433. Неoadъювантное и адъювантное лечение у данных пациентов не проводилось согласно стандартам, действовавшим в Республике Беларусь в 2012-2018 гг. [6]. Выбор именно данной когорты был обусловлен необходимостью определить особенности структуры прогрессирования РЖ у радикально оперированных пациентов при условии различного объема операций и ЛД, но при отсутствии влияния противоопухолевого лекарственного лечения, направленного на предупреждение развития различных вариантов прогрессирования РЖ.

В работе оценено влияние на развитие МПД объема радикальной операции (проксимальная/дистальная субтотальная резекция желудка (СРЖ), n=639/гастрэктомия (ГЭ), n=334; стандартная/комбинированная операция, n=973/107) и объема ЛД – D1 или D2. ЛД в объеме D2 выполнена 929 пациентам, включала моноблочное удаление клетчатки вместе с лимфатическими узлами I-II этапов метастазирования согласно рекомендациям Японской ассоциации по изучению РЖ [7]: I этап (N1) – перигастральные лимфоколлекторы (№1-6); II этап (N2) – лимфоузлы, расположенные по ходу ветвей чревного ствола (левой желудочной (№7), общей печеночной (№8), селезеночной (№11) артерий, чревного ствола (№9), в воротах селезенки (№10), а также лимфоузлы гепатодуоденальной связки (№ 12). 151 пациенту выполнена ЛД D1, включавшая удаление лимфоузлов I этапа метастазирования, а также лимфоузлов левой желудочной артерии (№ 7).

Для оценки отдаленных результатов лечения рассматривались показатели выживаемости:

Общая выживаемость (ОВ) – в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с РЖ или проведенным противоопухолевым лечением, а также факт смерти от сопутствующей патологии.

Скорректированная выживаемость (СВ) – в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием.

Выживаемость, свободная от прогрессирования (ВСП) – в качестве события при расчете принимали факт регистрации прогрессирования РЖ, а также факт смерти от причины, связанной с РЖ.

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 Капла-

на-Мейера (сравнительный анализ выживаемости – по тесту log-rank), стандартная ошибка (SE) рассчитывалась по формуле Гринвуда. Наблюдение кодировалось как «полное», если имелись данные о событии, при отсутствии информации о событии – как «цензурированное».

В исследовании проведена оценка кумулятивной инцидентности (КИ) конкурирующих событий: КИ МПД и КИ отдаленных лимфогематогенных метастазов (ОЛГМ) (в случаях, когда МПД и ОЛГМ были единственным вариантом отдаленных метастазов на момент подтверждения прогрессирования РЖ); КИ комбинации МПД и ОЛГМ; КИ летальных исходов от причин, не связанных с прогрессированием РЖ; КИ летальных исходов от осложнений лечения. Конкурирующий характер вышеперечисленных событий предполагает неотвратимость наступления одного из них в качестве первого в течение периода после завершения радикального лечения.

При оценке кумулятивной инцидентности различных событий, упомянутых выше, использован анализ конкурирующих рисков [8], сравнение инцидентности для различных групп осуществлялась с помощью критерия Грея (p_{Gray}) [9]. При выявлении общей неоднородности по log-rank критерию проводился апостериорный (post-hoc) попарный анализ групп с поправкой Хольма на множественные сравнения.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием статистического пакета Rv. 3.1.1 (GPL лицензия) с использованием пакетов *survival* [10] и *cmprsk* [11].

Результаты: Медиана наблюдения в рассматриваемой выборке составила 97 мес.

Увеличение объема операции от стандартной радикальной СРЖ до стандартной радикальной ГЭ, а при более распространенном опухолевом процессе – до комбинированных операций, сопровождалось снижением показателей выживаемости (таблица 1).

Таблица 1 – 5-летняя выживаемость в группах с различным типом операции

Анализируемый признак	Показатели выживаемости			
	ОВ (%±SE)	СВ (%±SE)	ВСП (%±SE)	ВСД (%±SE)
<i>Тип операции</i>				
Гастрэктомия, n=334	47,4±2,7 [#]	58,5±2,9 [#]	53,9±2,9 [#]	55,8±2,9 [#]
Комбинированные операции*, n=107	31,3±4,5 [†]	40,0±5,2 [†]	36,9±5,1 [†]	39,5±5,2 [†]
Субтотальная резекция желудка**, n=639	64,5±1,9	76,2±1,8	72,5±1,8	74,3±1,8
$P_{log-rank}$	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<i>Объем лимфодиссекции</i>				
D1, n=151	51,0±4,1	68,9±4,1	65,7±4,2	67,5±4,2
D2, n=929	56,8±1,6	67,2±1,6	63,2±1,7	65,0±1,6
$P_{log-rank}$	0,04	0,826	0,551	0,519

Примечания:

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

* – комбинированные гастрэктомия / субтотальная резекция желудка;

** – проксимальная / дистальная субтотальная резекция желудка;

[#] – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой пациентов, перенесших гастрэктомию, и остальными с поправкой Хольма;

[†] – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой пациентов, перенесших комбинированные операции, и остальными с поправкой Хольма

Ожидаемо худшие результаты лечения с низкими показателями выживаемости и высокой КИ прогрессирования РЖ отмечены в группе пациентов, перенесших

комбинированные операции, и обусловлены как более распространенным опухолевым процессом pT4b, так и более высокой КИ осложнений лечения у данных паци-

ентов в сравнении с когортой, в которой были выполнены стандартные операции (таблица 1, 2):

1) более распространенный опухолевый процесс, по поводу которого, как правило, выполняется ГЭ (в сравнении с СРЖ), а также комбинированные операции, следствием чего явилось более частое развитие прогрессирования опухолевого процесса, КИ которого составила соответственно $42,3 \pm 2,7\%$ и $55,6 \pm 4,9\%$, превысив аналогичный показатель после СРЖ – $25,6 \pm 1,7$ ($p_{\text{Gray}} < 0,001$);

2) более высокая частота осложнений и связанная с ними КИ летальных исходов от осложнений лече-

ния после выполнения ГЭ и комбинированных операций – $3,6 \pm 1,0\%$ и $4,7 \pm 2,1\%$ соответственно, в сравнении с СРЖ – $11,0 \pm 1,2\%$ ($p_{\text{Gray}} = 0,006$).

Ранее аналогичная зависимость выживаемости от объема выполненной операции была описана J. Deng et al. (2015) [12] и F.F. Chen et al. (2016) [13].

Детальный анализ структуры прогрессирования позволил установить, что основной причиной, оказавшей негативное влияние на отдаленные результаты лечения после выполнения комбинированных операций, было увеличение КИ МПД (таблица 2).

Таблица 2 – Пятилетняя кумулятивная инцидентность вариантов прогрессирования рака желудка и случаев летальности, не связанной с прогрессированием опухолевого процесса, в группах с различным типом операции

Тип операции	Пятилетняя кумулятивная инцидентность (%±SE)			
	МПД	ОЛГМ	МПД+ОЛГМ	летальные исходы от неонкологической патологии и осложнений лечения
Гастрэктомия, n=334	$21,6 \pm 2,3^{\#}$	$11,4 \pm 1,7$	$9,3 \pm 1,6^{\#} \ddagger$	$13,5 \pm 1,9$
Комбинированные операции*, n=107	$36,8 \pm 4,7^{\dagger}$	$9,4 \pm 2,8$	$9,4 \pm 2,9$	$15,0 \pm 3,5$
Субтотальная резекция желудка**, n=639	$11,1 \pm 1,2$	$9,1 \pm 1,1$	$5,0 \pm 0,9$	$12,4 \pm 1,3$
p_{Gray}	<0,001	0,657	0,022	0,757

Примечания:

* – комбинированные гастрэктомия / субтотальная резекция желудка;

** – проксимальная / дистальная субтотальная резекция желудка;

– статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой пациентов, перенесших гастрэктомию, и остальными;

† – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой пациентов, перенесших комбинированные операции, и остальными группами;

‡ – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой пациентов, перенесших гастрэктомию, и группой после субтотальной резекции желудка

Последнее может быть объяснено более интенсивной диссеминацией опухолевых клеток в полости брюшины в случае выполнения комбинированных операций в сравнении со стандартными, что обусловлено не только более интенсивной диссеминацией клеток с поверхности опухоли, но и диссеминацией клеток из метастатически измененных регионарных лимфоузлов. Таким образом, объем проведенного хирургического лечения позволяет сориентироваться в отношении возможного варианта

прогрессирования РЖ, в частности МПД, и может быть использован при оценке вероятности прогрессирования.

Сравнение групп с различным объемом ЛД не выявило статистически значимых различий в функциях выживаемости и КИ прогрессирования (таблица 1, 3), что соответствует литературным данным, согласно которым нет четкой взаимосвязи между увеличением объема ЛД и частотой развития прогрессирования РЖ, в частности, МПД [14].

Таблица 3 – Пятилетняя кумулятивная инцидентность неблагоприятных событий в группах с различным объемом лимфодиссекции

Объем лимфодиссекции	Пятилетняя кумулятивная инцидентность (%±SE)		
	прогрессирование рака желудка	летальных исходов от осложнений лечения	летальных исходов от неонкологической патологии
D1, n=151	$29,8 \pm 3,7$	$4,6 \pm 1,7$	$16,6 \pm 3,0$
D2, n=929	$34,3 \pm 1,6$	$1,9 \pm 0,5$	$9,6 \pm 1,0$
Критерий Грея	0,229	0,331	0,002

Обращает внимание статистически значимое увеличение КИ летальных исходов от неонкологической патологии в группе пациентов с ЛД D1, что объясняется выполнением данного сокращенного объема ЛД у пациентов с сопутствующей патологией, которая зачастую носит конкурирующий характер в сравнении с основным заболеванием.

Однако при оценке КИ рассматриваемых вариантов прогрессирования в группах pN+ и pN0 увеличение КИ МПД у пациентов с поражением регионарных лимфоколлекторов вне зависимости от варианта выполненной ЛД (таблица 4), что под-

тверждает результаты ряда исследований, продемонстрировавших возможность увеличения частоты МПД при условии выполнения ЛД у пациентов с pN+ и при отсутствии адъювантной интраперитонеальной химиотерапии [4, 15].

Таким образом, развитие МПД зависит не от варианта выполненной ЛД (D1 или D2), а от наличия метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов, когда выполнение ЛД (в качестве обязательного компонента радикального лечения) становится причиной интраоперационной диссеминации опухолевых клеток.

Таблица 4 – Пятилетняя кумулятивная инцидентность вариантов прогрессирования рака желудка и случаев летальности, не связанной с раком желудка, в группах с различным объемом лимфодиссекции

Объем лимфодиссекции, состояние регионарных лимфоузлов pN	Пятилетняя кумулятивная инцидентность (%±SE)			
	МПД	ОЛГМ	МПД+ОЛГМ	летальные исходы от неонкологической патологии и осложнений лечения
D1–pN0, n=96	8,3±2,8*†	8,3±2,8	0	19,8±4,1***
D2–pN0, n=488	9,4±1,3‡	3,9±0,9‡	3,1±0,8‡	11,7±1,5
D1–pN1-3, n=55	29,1±6,2**	20,0±5,5	1,8±1,8	23,6±5,8§
D2–pN1-3, n=441	27,3±2,1	15,5±1,7	11,1±1,5	11,6±1,5
p _{Gray}	<0,001	<0,001	<0,001	0,002

Примечания:

* – при попарных сравнения группы D1– pN0 и D2–pN0 не различаются;

** – при попарных сравнения группы D1–pN1-3 и D2–pN1-3 не различаются;

† – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой D1–pN0 и группами D1–pN1-3, D2–pN1-3;

‡ – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой D2–pN0 и группами D1–pN1-3, D2–pN1-3;

§ – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой D1–pN1-3 и группой D2–pN1-3

В связи с вышеизложенным при оценке вероятности МПД во внимание должен быть принят как объем проведенного хирургического лечения, так и наличие метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN+). Последнее может быть сопряжено с такими характеристиками опухолевого процесса как инфильтративная форма роста первичной опухоли, некогезивный вариант аденокарциномы, субтотальное поражение желудка и т.д., то есть при разработке прогностических моделей необходим комплексный учет ряда потенциальных предикторов неблагоприятного прогноза.

Обсуждение: Традиционный для онкологических исследований анализ показателей выживаемости свидетельствует о недостаточной его информативности для уточнения влияния отдельных факторов, в частности, объема проведенной операции и ЛД, на структуру прогрессирования РЖ, включая отдельные его варианты. Обусловлено это отсутствием возможности разграничения случаев летальности, не связанных с основным заболеванием (в данном случае с РЖ), например, при расчете показателей ОВ. Второй причиной недостаточной информативности является отсутствие возможности разграничения конкретных вариантов прогрессирования, предполагающее учет возникновения различных локализаций метастазов, в частности, МПД.

Проведенный в данном исследовании анализ конкурирующих рисков позволил определить кумулятивную инцидентность различных вариантов прогрессирования РЖ, определив более точную картину факторов (в данном случае объема операции и ЛД), ответственных за развитие того или иного варианта прогрессирования, и отделив их от летальности, не связанной с прогрессированием РЖ. Установлено, что основным вариантом прогрессирования, определяющим неблагоприятный прогноз после выполнения радикальных операций, как в стандартном, так и в комбинированном варианте, является развитие МПД, КИ которой превалирует в структуре прогрессирования. Оценка влияния объема хирургического лечения на частоту МПД после лечения РЖ неоднозначна по данным литературы. В частности, по данным Kang L.-Y. и соавт. (2013) [16] различий в количестве случаев диссеминированного поражения брюшины в отдаленные сроки после стандартных радикальных и комбинированных операций отмече-

но не было. Результаты нашего исследования, напротив, продемонстрировали высокую частоту МПД, занимающей лидирующие позиции в структуре случаев прогрессирования РЖ после выполнения комбинированных операций. Также отмечено, что количество случаев МПД в динамике наблюдения определяется не вариантом выполненной ЛД, а наличием метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов. Последнее требует обязательного применения адъювантной интраперитонеальной химиотерапии, направленной на элиминацию опухолевых клеток, диссеминированных в полость брюшины.

Таким образом, результаты анализа кумулятивной инцидентности вариантов прогрессирования РЖ свидетельствуют о том, что хирургический метод лечения при выходе опухолевого процесса за пределы желудка является относительно радикальным из-за высокой вероятности развития метастазов, наиболее частым вариантом которых является МПД. Все вышесказанное обосновывает необходимость разработки и использования адъювантного лечения (например, интраперитонеальной химиотерапии), направленного на предотвращение формирования канцероматоза в отдаленные сроки после радикальной операции. При этом более рациональным для дополнения стандартного объема лечебных мероприятий интраперитонеальной химиотерапией является индивидуальный подход с оценкой вероятности развития МПД на основании имеющихся у пациента предикторов возможного прогрессирования РЖ, в качестве которых могут выступать, в том числе и объем выполненного хирургического лечения, а также клиничко-морфологические особенности опухолевого процесса (pN+ и ассоциированные с ним морфологические характеристики первичной опухоли).

Заключение:

1. Общепринятый подход с оценкой показателей выживаемости не позволяет определить влияние объема проводимого хирургического лечения на характер прогрессирования опухолевого процесса, что определяет целесообразность использования подхода на основании оценки кумулятивной инцидентности конкурирующих событий, в качестве которых для местнораспространенного РЖ могут выступать метастазная перитонеальная диссеминация и/или её комбинация с

отдаленными лимфогематогенными метастазами, летальные исходы от осложнений лечения и летальные исходы от сопутствующей патологии.

2. Распространенный опухолевый процесс, требующий выполнения комбинированных операций, обуславливает статистически значимое увеличение 5-летней кумулятивной инцидентности прогрессирования (55,6±4,9%) в сравнении со стандартным радикальным лечением (после ГЭ 42,3±2,7%, после СРЖ 25,6±1,7%), в том числе увеличение 5-летней КИ метастазной перитонеальной диссеминации в изолированном варианте (после комбинированных операций – 36,8±4,7% и после стандартных ГЭ и СРЖ – 21,6±2,3% и 11,1±1,2%, соответственно; $p_{\text{Gray}} < 0,001$) и при сочетании с отдаленными лимфогематогенными метастазами другой локализации (после комбинированных операций – 9,4±2,9% и после стандартных ГЭ и СРЖ – 9,3±1,6% и 5,0±0,9%, соответственно; $p_{\text{Gray}} = 0,022$).

3. Вариант выполненной лимфодиссекции не влияет на кумулятивную инцидентность прогрессирования рака желудка, которая составляет после ЛД D1 29,8±3,7%, после D2 – 34,3±1,6% ($p=0,229$), в том числе на кумулятивную инцидентность метастазной перитонеальной диссеминации, составляющую после D1 и D2 диссекций 15,9±3,0% и 17,0±1,2%, соответственно ($p=0,530$).

4. Наличие метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов обуславливает более частое развитие прогрессирования опухолевого процесса как при выполнении D1, так и при выполнении D2 диссекции, при этом 5-летняя кумулятивная инцидентность прогрессирования для ЛД D1 и D2 составляет для пациентов с pN1-3 52,7±6,9% и 53,9±2,4%, соответственно, превышая аналогичные показатели для пациентов с pN0 – 16,7±3,8% и 16,6±1,7% ($p_{\text{Gray}} < 0,001$), в том числе КИ МПД после ЛД D1 – с 8,3±2,8% при pN0 до 29,1±6,2% при pN1-3 ($p_{\text{Gray}} < 0,05$) и после ЛД D2 – с 9,4±1,3% при pN0 до 27,3±2,1% при pN1-3 ($p_{\text{Gray}} < 0,05$).

5. Представляется актуальной разработка прогностических моделей, позволяющих оценить риск развития метастазной перитонеальной диссеминации для индивидуального подхода к определению объема противоопухолевого лечения, направленного на её предупреждение. При оценке вероятности развития МПД целесообразной представляется оценка объема операции и состояния регионарных лимфоколлекторов.

Список использованных источников:

1. Agnes A., Biondi A., Laurino A., Strippoli A., Ricci R., Pozzo C., Persiani R., D'Ugo D. A detailed analysis of the recurrence timing and pattern after curative surgery in patients undergoing neoadjuvant therapy or upfront surgery for gastric cancer // *J. Surg. Oncol.* – 2020. – Vol. 122, № 2. – P. 293-305. <https://doi.org/10.1002/jso.25959>

2. Aoyama T., Yoshikawa T., Hayashi T., Kuwabara H., Mikayama Y., Ogata T., Cho H., Tsuburaya A. Risk factors for peritoneal recurrence in stage II/III gastric cancer patients who received S-1 adjuvant chemotherapy after D2 gastrectomy // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 1568-1574. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2158-5>

3. Соломенный С.В., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р., Мингазимов Р.С. Анатомические предпосылки развития и особенности течения канцероматоза брюшины // *Ульян. мед. журн.* – 2016. – № 3. – С. 91-99 [Solomennyy S.V., Gancev K.SH., Kzyrgalin S.H.R., Minigazimov R.S. Anatomicheskie predposylki razvitiya i osobennosti techeniya kanceromatoza bryushiny // *Ulyan. med. zhurn.* – 2016. – № 3. – S. 91-99 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/anatomicheskie-predposylki-razvitiya-i-osobennosti-techeniya-kantseromatoza-bryushiny/viewer>

4. Ревтович М.Ю. Оценка статуса метилирования гена RECK при прогнозировании метастазной перитонеальной диссеминации у пациентов с резектабельным раком желудка // *Евразийский онколог. журн.* – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 40-48 [Revtovich M.YU. Ocenka statusa metilirovaniya gena RECK pri prognozirovanii metahronnoj peritoneal'noj disseminacii u pacientov s rezektabil'nym rakom zheludka // *Evrzjiskij onkolog. zhurn.* – 2021. – Т. 9, № 1. – S. 40-48 (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45599483>

5. Takebayashi K., Murata S., Yamamoto H., Ishida M., Yamaguchi T., Kojima M., Shimizu T., Shiomi H., Sonoda H., Naka S., Mekata E., Okabe H., Tani T. Surgery-induced peritoneal cancer cells in patients who have undergone curative gastrectomy for gastric cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 1991-1997. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3525-9>

6. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями: утв. 11 марта 2012 года, № 258 [Prikaz Ministerstva zdravooxraneniya Respubliki Belarus'. Algoritmy diagnostiki i lecheniya bol'nyx zlokachestvennymi novoobrazovaniyami: utv. 11 marta 2012 goda, № 258]

7. Japanese gastric cancer association. Japanese classification of gastric carcinoma // *Gastric Cancer.* – 2011. – Vol. 14, № 2. – P. 101-112. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0041-5>

8. Fine J.P., Gray R.J. A proportional hazards model for the sub-distribution of a competing risk // *J. Amer. Stat. Assoc.* – 1999. – Vol. 94(446) – P. 496-509. <https://doi.org/10.2307/2670170>

9. Kuk D., Varadhan R. Model selection in competing risks regression // *Stat. Med.* – 2013. – Vol. 32, № 18. – P. 3077-3088. <https://doi.org/10.1002/sim.5762>

10. cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks. R package version 2.2-7. <http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk>. 18.11.2022

11. Kuznetsova A., Bruun Brockhoff P., Haubo Bojesen Christensen R. lmerTest: tests in linear mixed effects models. R package version 2.0-29. [Electronic resource]. – 2015. <http://CRAN.R-project.org/package=lmerTest>

12. Deng J., Zhang R., Pan Y., Ding X., Cai M., Liu Y., Liu H., Bao T., Jiao X., Hao X., Liang H. 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. – Vol. 22, № 2. – P. 565-572. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4014-x>

13. Chen F.F., Huang D.D., Lu J.X., Zhou C.J., Zhuang C.L., Wang S.L., Shen X., Yu Z., Chen X.L. Feasibility of total gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer and predictive factors for its short- and long-term outcomes // *J. of Gastrointestinal Surgery.* – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 521-530. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-3059-x>

14. De Manzoni G., Roviello F., Siquini W. Surgery in the multimodal management of gastric cancer. – Milan: Springer Milano, 2012. – 266 p. <https://doi.org/10.1007/978-88-470-2318-5>

15. Ilhan E., Alemdar A., Ureyen O., Bas K. The Importance of Extensive Intraoperative Peritoneal Lavage as a Promising Method in Patients with Gastric Cancer Showing Positive Peritoneal Cytology Without Overt Peritoneal Metastasis and Other Therapeutic Approach // *J. Invest. Surg.* – 2017. – Vol. 30, № 5. – P. 318-324. <https://doi.org/10.1080/08941939.2016.1247930>

16. Kang L.Y., Mok K.T., Liu S.I., Tsai C.C., Wang B.W., Chen I.S., Chen Y.C., Chang B.M., Chou N.H. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer patients with serosal invasion // *J. of the Chinese Med. Assoc.* – 2013. – Vol. 76, № 8. – P. 425-431. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2013.04.004>

АНДАТПА

ОПЕРАЦИЯ МЕН ЛИМФОДИСЕКЦИЯ КӨЛЕМІНІҢ АСҚАЗАН ҚАТЕРЛІ ІСІГІНДЕГІ МЕТАХРОНДЫ ПЕРИТОНЕАЛЬДІ ДИССЕМИНАЦИЯНЫҢ ДАМУЫНА ӘСЕРІ

М.Ю. Ревтович¹, О.В. Красько², А.В. Иванов³

¹«Беларусь медициналық жоғары оқу орнынан кейінгі білім академиясы» мемлекеттік білім беру мекемесі, Минск, Беларусь;

²«Беларусь Ұлттық Ғылым академиясының біріккен информатика мәселелері институты» мемлекеттік мекеме, Минск, Беларусь;

³«Н.Н. Александров атындағы Беларусь Ұлттық Онкологиялық орталығы» мемлекеттік мекеме, Минск, Беларусь

Өзектілігі: Метастазная перитонеальді диссеминация асқазан қатерлі ісігінің прогрессиясының құрылымындағы жетекші факторлардың бірі, бұл оны түбегейлі емдеу нәтижелерін айтарлықтай нашарлатады. Перитонеум қуысындағы ісік жасушаларының

таралу процестері көбінесе хирургиялық емдеу процесінде басталады, олардың метакронды перитонеальді диссеминация дамуына әсерін бағалау маңызды.

Зерттеудің мақсаты – түбегейлі операция мен лимфодиссекция көлемінің асқазан қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда метакронды перитонеальді диссеминацияның дамуына әсерін бағалау.

Әдістері: Орындалған операция көлеміне байланысты өңешке ауыспай (ерлер 647, әйелдер 433) асқазан обьрына (pT1-4N0-3M0) түбегейлі операция жасалған 1080 пациенттің (асқазанның проксимальды/дистальды субтотальды резекциясы, n=639 / гастрэктомия, n=334) түбегейлі хирургиялық емдеу нәтижелеріне талдау жүргізілді; стандартты/аралас операция, n=973/107) және орындалатын лимфодиссекция көлемі – D1 (n=151) немесе D2 (n=929). Сондай-ақ, өмір сүру деңгейі (Каплан-Мейердің көбейту әдісі), шоғырланымдық инциденттің – метакронды перитонеальді диссеминация, басқа локализацияның метастаздары, асқазан қатерлі ісігімен байланысты емес өлім жағдайлары (бәсекелес тәуекелдерді талдау) бағаланды.

Нәтижелері: Стандартты түбегейлі емдеумен салыстырғанда (гастрэктомиядан кейін $42,3 \pm 2,7\%$, асқазанның субтотальды резекциясынан кейін $25,6 \pm 1,7\%$) шоғырланымдық прогрессия инцидентінің статистикалық маңызды өсуі ($55,6 \pm 4,9\%$) анықталды, оның ішінде оқишаланған нұсқадағы метакронды перитонеальді диссеминацияның шоғырланымдық инцидентінің жоғарылауы (аралас операциялардан кейін $36,8 \pm 4,7\%$, стандартты гастрэктомиядан және асқазанның субтотальды резекциясынан кейін сәйкесінше $21,6 \pm 2,3\%$ және $11,1 \pm 1,2\%$ (pGray<0,001)) және біріктірілген кезде метакронды перитонеальді диссеминация, басқа локализацияның алыс лимфогематогендік метастаздарымен (аралас операциялардан кейін $9,4 \pm 2,9\%$, стандартты гастрэктомия және асқазанның субтотальды резекциясы кейін сәйкесінше $9,3 \pm 1,6\%$ және $5,0 \pm 0,9\%$, (pGray=0,022)) құрайды. Лимфа түйіндерінде метастатикалық зақымдануының болуы D1 лимфодиссекциясынан кейінгі метакронды перитонеальді диссеминацияның шоғырланымдық инцидентінің $8,3 \pm 2,8\%$ -нен (pN0) $29,1 \pm 6,2\%$ -ге дейін (pN1-3) (pGray<0.05) және D2 лимфодиссекциясынан кейін $9,4 \pm 1,3\%$ -дан (pN0) жоғарылауына әкелді. $27,3 \pm 2,1\%$ -ге дейін (pN1-3) (pGray<0.05).

Қорытынды: Даму ықтималдығын бағалау кезінде метакронды перитонеальді диссеминация операция көлемін және аймақтық лимфа түйіндерінің жағдайын бағалау ұсынылады. Қолданылған лимфодиссекция процедурасы метакронды перитонеальді диссеминацияның дамуын қоса алғанда, асқазан қатерлі ісігінің дамуының жиытық жиілігіне әсер етпеді.

Түйінді сөздер: асқазан қатерлі ісігі, метакронды перитонеальді диссеминация, шоғырланымдық инцидент, хирургиялық емдеу.

ABSTRACT

THE EFFECT OF THE EXTENT OF SURGERY AND LYMPH NODE DISSECTION ON THE DEVELOPMENT OF METACHRONOUS PERITONEAL DISSEMINATION IN GASTRIC CANCER

M.Yu. Reutovich¹, O.V. Krasko², A.V. Ivanov³

¹State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education» Minsk, Belarus;

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

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

Relevance: Metachronous peritoneal dissemination (MPD) is among the top factors in the structure of gastric cancer (GC) progression, considerably worsening radical surgery outcomes. Since cancer cell dissemination in the peritoneal cavity is often triggered during surgery, assessing its role in MPD development is important.

The study aimed to assess the effect of the extent of radical surgery and lymph node dissection on the MPD development in radically operated gastric cancer patients.

Methods: The results of radical surgery performed on 1080 patients with gastric cancer (pT1-4N0-3M0) without spreading to the esophagus were assessed (647 males and 433 females) depending on the extent of surgical treatment (proximal/distal subtotal gastric resection (SGR), n=639/gastroectomy (GE), n=334; standard/combined surgery, n=973/107) and the extent of lymph node dissection (LD) – D1 (n=151) or D2 (n=929). Also assessed were survival rates (Kaplan-Meier multiplier estimation method), cumulative incidence (CI) of competing events – MPD, metastases of other localizations, and mortality cases unrelated to gastric cancer (competing risks analysis).

Results: The analysis showed a statistically significant increase in the cumulative incidence of GC progression after combined operations ($55.6 \pm 4.9\%$) as compared with the standard radical treatment (GE – $42.3 \pm 2.7\%$, SRG – $25.6 \pm 1.7\%$, respectively), including an increase in MPD CI in each of applied surgical procedures (after combined operations – $36.8 \pm 4.7\%$, after standard GE – $21.6 \pm 2.3\%$ and SRG – $11.1 \pm 1.2\%$, respectively; p_{Gray}<0.001). In the presence of lymphohematogenous metastases of other localizations, the relevant figures were $9.4 \pm 2.9\%$ after combined operations, $9.3 \pm 1.6\%$ after standard GE, and $5.0 \pm 0.9\%$ after SRG (p_{Gray}=0.022). Lymph node metastases increased MPD CI after LD D1 from $8.3 \pm 2.8\%$ (pN0) to $29.1 \pm 6.2\%$ (pN1-3) (p_{Gray}<0.05), those after LD D2 increased from $9.4 \pm 1.3\%$ (pN0) to $27.3 \pm 2.1\%$ (pN1-3) (p_{Gray}<0.05).

Conclusion: It is advisable to assess the extent of the planned surgical treatment and the condition of local lymph nodes when evaluating the probability of MPD development. The applied lymph dissection procedure did not affect the cumulative incidence of GC progression, including MPD development.

Keywords: gastric cancer, metachronous peritoneal dissemination (MPD), cumulative incidence, surgical treatment.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено за счет средств республиканского бюджета Республики Беларусь.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Ревтович М.Ю., Иванов А.В.; научный дизайн – Ревтович М.Ю., Красько О.В., Иванов А.В.; исполнение заявленного научного исследования – Ревтович М.Ю., Красько О.В., Иванов А.В.; интерпретация заявленного научного исследования – Ревтович М.Ю., Красько О.В., Иванов А.В.; создание научной статьи – Ревтович М.Ю., Красько О.В., Иванов А.В.

Сведения об авторах:

Ревтович Михаил Юрьевич (корреспондирующий автор) – д.м.н, доцент, профессор кафедры онкологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь, тел. +375447712330, e-mail: mihailevrevtovich@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0001-7202-6902;

Красько Ольга Владимировна – к.техн.наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Объединенный институт проблем информатики Национальной Академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь, тел. +375297078803, e-mail: krasko@newman.bas-net.by, ORCID ID: 0000-0002-4150-282X;

Иванов Андрей Владимирович – аспирант Республиканского научно-практического центра им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь, тел. +375291627105, e-mail: tennis5000@rambler.ru, ORCID ID: 0009-0005-1288-2121.

Адрес для корреспонденции: Ревтович М.Ю., Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра онкологии, ул. П. Бровки 3/3, Минск 220013, Республика Беларусь.