

ВЛИЯНИЕ ВАРИАНТА ЛИМФОДИССЕКЦИИ НА РАЗВИТИЕ МЕТАХРОННОЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ДИССЕМИНАЦИИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА



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

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

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

³Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Введение. Метахронная перитонеальная диссеминация (МПД) – превалирующий вариант прогрессирования рака желудка (РЖ), существенно ухудшает результаты его радикального лечения. Интраперитонеальная диссеминация опухолевых клеток может происходить в процессе лимфодиссекции (ЛД), что определяет целесообразность оценки ее влияния на развитие МПД.

Цель исследования – оценить влияние объема ЛД на развитие МПД у пациентов, радикально оперированных по поводу РЖ.

Материал и методы. Проанализированы результаты 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 ЛД – D1 (n=151) или D2 (n=929). Оценены показатели выживаемости (метод множительных оценок Каплана-Мейера), кумулятивной инцидентности (КИ) конкурирующих событий – МПД, метастазов другой локализации, случаев летальности, не связанной с РЖ (анализ конкурирующих рисков).

Результаты. Продемонстрирована возможность интраоперационной диссеминации опухолевых клеток в процессе выполнения ЛД в условиях метастатического изменения регионарных лимфоколлекторов и при отсутствии адъювантного лечения, что проявляется увеличением кумулятивной инцидентности МПД как в изолированном варианте (для пациентов после D1 ЛД – с $8,3 \pm 2,8\%$ при pN0 до $29,1 \pm 6,2\%$ при pN1-3 (pGray<0,05); для пациентов после D2 ЛД – с $9,4 \pm 1,3\%$ при pN0 до $27,3 \pm 2,1\%$ при pN1-3 (pGray<0,05)), так и при сочетании с другими отдаленными лимфогематогенными метастазами (для пациентов после D1 ЛД – с 0 при pN0 до $1,8 \pm 1,8\%$ при pN1-3; для пациентов после D2 ЛД – с $3,1 \pm 0,8\%$ при pN0 до $11,1 \pm 1,5\%$ при pN1-3 (pGray<0,05)).

Выводы. При оценке вероятности развития МПД целесообразной представляется оценка состояния регионарных лимфоколлекторов. Вариант выполненной ЛД не влияет на КИ прогрессирования РЖ, включая развитие МПД.

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

THE EFFECT OF LYMPH NODE DISSECTION ON THE DEVELOPMENT OF METACHRONOUS PERITONEAL DISSEMINATION AFTER GASTRIC CANCER RADICAL TREATMENT

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

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

²N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

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

Background. Metachronous peritoneal dissemination (MPD) is a prevailing pattern of gastric cancer (GC) progression, significantly aggravating the outcomes of its radical treatment. As intraperitoneal dissemination of tumor cells can occur during lymphodissection (LD), it is essential to assess its influence on the development of MPD.

Objective. To evaluate the influence of LD volume on MPD development in patients radically operated on for cancer.

Material and methods. There have been analyzed the outcomes of 1080 patients radically operated on for cancer (pT1-4N0-3M0) without esophageal transition (647 men, 433 women) depending on the volume of LD performed - D1 (n=151) or D2 (n=929). Survival rates (Kaplan-Meier multiplier estimation method), cumulative incidence (CI) of competing events - MPD, metastases of other localization, mortality not related to gastric cancer were estimated (competing risks analysis).

Results. There has been demonstrated the possibility of intraoperative dissemination of tumor cells during LD in the presence of metastatic changes of regional lymphocollectors and in the absence of adjuvant treatment, it being manifested by the increase of cumulative incidence of MPD only (for patients after D1 LD - from $8,3 \pm 2,8\%$ at pN0 to $29,1 \pm 6,2\%$ at pN1-3 (pGray<0,05); for patients after D2 LD - from $9,4 \pm 1,3\%$ at pN0 to $27,3 \pm 2,1\%$ at pN1-3 (pGray<0,05)), and in combination with other distant lymphohematogenic metastases (for patients after D1 LD, from 0 at pN0 to $1,8 \pm 1,8\%$ at pN1-3; for patients after D2 LD, from $3,1 \pm 0,8\%$ at pN0 to $11,1 \pm 1,5\%$ at pN1-3 (pGray<0,05)).

Conclusions. The evaluation of regional lymphatic collectors state seems to be reasonable when assessing the probability of MPD development. The type of LD performed does not affect the CI of GC progression including MPD development.

Keywords: gastric cancer, metachronous peritoneal dissemination, cumulative incidence, lymphodissection

Автор, ответственный за переписку

Ревтович М. Ю., Белорусский государственный медицинский университет, e-mail: mihail_revtoovich@yahoo.com

Corresponding author:

Reutovich M. Yu., Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, e-mail: mihail_revtoovich@yahoo.com

Для цитирования: Ревтович, М. Ю. Влияние варианта лимфодиссекции на развитие метакронной перитонеальной диссеминации после радикального лечения рака желудка / М. Ю. Ревтович, А. В. Иванов, О. В. Красько // Гепатология и гастроэнтерология. 2024. Т. 8, № 1. С. 49-55. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-1-49-55>.

For citation: Reutovich MYu, Ivanov AV, Krasko OV. The effect of lymph node dissection on the development of metachronous peritoneal dissemination after gastric cancer radical treatment. *Hepatology and Gastroenterology*. 2024;8(1):45-55. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-1-45-55>.

Введение

На сегодняшний день хирургическое лечение – основной и неотъемлемый компонент лечебных мероприятий при резектабельном раке желудка (РЖ), определяющий успех лечения в целом. Достаточно четко в мире определены стандарты хирургического лечения РЖ, подразумевающие, наряду с радикальной операцией в объеме гастрэктомии или дистальной/проксимальной субтотальной резекции желудка, выполнение лимфодиссекции (ЛД) D2, необходимость которой впервые продемонстрирована Y. Kodama et al. (1981) и K. Maeyama et al. (1989) [1, 2, 3]. Авторы сообщили о 5-летней выживаемости 58% пациентов после расширенных D2-D3 операций по сравнению с 33% после операций в объеме D0-D1. Результаты данных исследований послужили предпосылкой для принятия ЛД D2 в качестве стандартной при хирургическом лечении РЖ в Японии. В последующем ЛД D2 стала использоваться в качестве стандарта и в странах Европы, несмотря на первоначально негативные отзывы о ее целесообразности [4]. Однако высокая частота прогрессирования РЖ с развитием МПД, несмотря на комбинированный и комплексный характер проводимого лечения, стало основанием для оценки влияния характера выполненной ЛД на развитие МПД у радикально оперированных пациентов.

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

Материал и методы

В исследование включены 1080 пациентов, радикально оперированных по поводу РЖ (pT1-4N0-3M0) без перехода на пищевод, из них мужчин было 647, женщин – 433. Дополнительное противоопухолевое лечение у данных пациентов не проводилось согласно стандартам, действовавшим в Республике Беларусь в 2012-2018 гг. [5]. Выбор данной ретроспективной когорты обусловлен необходимостью определить особенности структуры прогрессирования

РЖ у радикально оперированных пациентов при условии разного объема ЛД, но при отсутствии влияния противоопухолевого лекарственного лечения, направленного на предупреждение развития разных вариантов прогрессирования РЖ.

В работе оценено влияние на развитие МПД объема ЛД – D1 (n=151) или D2 (n=929). ЛД в объеме D2 включала моноблочное удаление клетчатки вместе с лимфатическими узлами I-II этапов метастазирования (1-12 группы лимфоузлов), D1 – лимфоузлов I этапа метастазирования (группы 1-7) согласно рекомендациям Японской ассоциации по изучению РЖ.

Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитывались показатели выживаемости:

1. 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.

2. Скорректированная выживаемость (СВ) – в качестве события 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.

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 Холма на множественные сравнения.

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. Под кумулятивной инцидентностью понимали интенсивный показатель, отражающий накопление рассматриваемых событий за определенный временной интервал в динамике наблюдения. Конкурирующий характер вышеперечисленных событий предполагает обязательный характер наступления одного из них в качестве первого в течение периода после завершения радикального лечения.

При оценке кумулятивной инцидентности разных событий, упомянутых выше, использован анализ конкурирующих рисков, сравнение инцидентности для разных групп осуществлялось с помощью критерия Грея (pGray) [7, 8].

Статистический анализ данных выполнялся с использованием статистического пакета Rv. 3.1.1 (GPL лицензия) с использованием пакетов survival и cmprsk [9, 10].

Результаты и обсуждение

Медиана наблюдения в рассматриваемой выборке составила 97 месяцев.

Сравнение групп с разным объемом ЛД не выявило статистически значимых различий в функциях выживаемости, значения которых составили для D1 и D2, соответственно: ОВ – $51,0 \pm 4,1\%$ и $56,8 \pm 1,6\%$ (plog-rank=0,04); СВ – $68,9 \pm 4,1\%$ и

$67,2 \pm 1,6\%$ (plog-rank=0,826); ВСП – $65,7 \pm 4,2\%$ и $63,2 \pm 1,7\%$ (plog-rank=0,551); ВСД – $67,5 \pm 4,2\%$ и $65,0 \pm 1,6\%$ (plog-rank=0,519) [11].

Различий не отмечено также в значениях 5-летней КИ МПД и ОЛГМ при статистически значимом увеличении КИ комбинации МПД и ОЛГМ – p=0,001 (табл. 1).

Обращает внимание статистически значимое увеличение 5-летней 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 (в данном случае с РЖ). Подтверждение тому – практически двукратное увеличение показателей КИ летальных исходов от неонкологической патологии после выполнения ЛД D1 – $16,6 \pm 3,0\%$, ЛД D2 – $9,6 \pm 1,0\%$ (pGray=0,002). В то же время 5-летняя КИ случаев прогрессирования РЖ составила после ЛД D1 и D2, соответственно, $29,8 \pm 3,7\%$ и $34,3 \pm 1,6\%$ (pGray=0,229), что подтверждает ранее сделанный вывод об отсутствии влияния варианта ЛД на отдаленные результаты лечения [11].

Принимая во внимание ранее отмеченную в ряде исследований возможность интраоперационной диссеминации опухолевых клеток с последующим развитием МПД в условиях отсутствия превентивной интраперитонеальной химиотерапии, оценка отдаленных результатов разных вариантов ЛД проведена в группах пациентов с наличием (pN+) или отсутствием (pN0) метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов (табл. 2) [12, 13].

Отмечено снижение показателей выживаемости, включая ВСД, у пациентов с поражением регионарных лимфоколлекторов (pN+) вне зависимости от варианта выполненной ЛД. Пред-

Таблица 1. – Пятилетняя кумулятивная инцидентность вариантов прогрессирования рака желудка и случаев летальности, не связанной с прогрессированием опухолевого процесса, в группах с разным объемом лимфодиссекции

Table 1. – 5-year cumulative incidence of variants of gastric cancer progression and non-tumor progression-related mortality in groups with different lymph node dissection volumes

Объем лимфодиссекции	Пятилетняя кумулятивная инцидентность (%±SE)			
	МПД	ОЛГМ	МПД+ОЛГМ	Летальные исходы от неонкологической патологии и осложнений лечения
D1, n=151	15,9±3,0	12,6±2,7	0,7±0,7	21,2±3,3
D2, n=929	17,0±1,2	9,4±1,0	7,8±0,9	11,7±1,1
p	0,530	0,180	0,001	<0,0001

Таблица 2. – Пятилетняя выживаемость в группах с разным объемом лимфодиссекции
Table 2. – 5-year survival rates in groups with different lymph node dissection volumes

Объем лимфодиссекции	ОВ (%±SE) ♣	СВ (%±SE)	ВСП (%±SE)	ВСД (%±SE)
D1-pN0, n=96	63,5±4,9	82,1±4,2*, †	81,4±4,2*, †	82,3±4,2*, †
D2-pN0, n=488	73,3±2,0	84,9±1,7‡	82,0±,8‡	83,3±1,8‡
D1-pN+, n=55	29,1±6,1	43,9±7,7**	35,5±7,4**	39,3±7,6**
D2-pN+, n=441	38,4±2,3	46,9±2,5	41,9±2,5	44,4±2,5
p _{log-rank}	<0,001	<0,001	<0,001	0,519

Примечание – при расчете показателей ВСД в качестве события учитывалось развитие МПД как изолированное, так и в комбинации с ОЛГМ; ♣ – статистически значимые различия при попарных сравнениях всех групп с поправкой Холма; * – при попарных сравнениях групп D1-pN0 и D2-pN0 не различаются; ** – при попарных сравнениях групп 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 с поправкой Холма; ‡ – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой D2-pN0 и группами D1-pN1-3, D2-pN1-3 с поправкой Холма.

ставленные результаты подтверждают ранее сделанный вывод о возможности интраоперационной диссеминации опухолевых клеток и необходимости использования интраперитонеальной химиотерапии в профилактическом варианте у рассматриваемой категории пациентов [12, 13, 14].

Результаты оценки 5-летней КИ неблагоприятных событий после радикального хирургического лечения РЖ в группах с разным объемом лимфодиссекции аналогичны представленным выше для показателей выживаемости (табл. 3).

В частности, отмечено увеличение 5-летней КИ прогрессирования РЖ у пациентов с pN+ (см. примечание к табл. 3), а также некоторое увеличение 5-летней КИ летальных исходов от неонкологической патологии после выполнения ЛД D1 в сравнении с D1 вне зависимости от N статуса. Влияние варианта ЛД на КИ летальных исходов от осложнений лечения отсутствовало, при этом состояние регионарных

лимфоколлекторов (pN0 или pN+) не оказывало влияния на рассматриваемый показатель.

Детальный анализ структуры прогрессирования после разных вариантов ЛД у пациентов с разным N статусом продемонстрировал увеличение КИ МПД у пациентов с поражением регионарных лимфоколлекторов вне зависимости от варианта выполненной ЛД (табл. 4), что подтверждает результаты ряда исследований, продемонстрировавших возможность увеличения частоты МПД при условии выполнения ЛД у пациентов с pN+ и при отсутствии адъювантной интраперитонеальной химиотерапии [11, 12, 13, 14].

Таким образом, развитие МПД определяется не вариантом выполненной ЛД (D1 или D2), а наличием или отсутствием метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов, когда выполнение диссекции (в качестве обязательного компонента радикального лечения) становится причиной интраоперационной

Таблица 3. – Пятилетняя кумулятивная инцидентность неблагоприятных событий после радикального хирургического лечения рака желудка в группах с разным объемом лимфодиссекции
Table 3. – 5-year cumulative incidence of adverse events after radical surgical treatment of gastric cancer in groups with different lymph node dissection volumes

Объем лимфодиссекции, состояние регионарных лимфоузлов, pN	5-летняя кумулятивная инцидентность (%±SE)		
	прогрессирования рака желудка	летальных исходов от осложнений лечения	летальных исходов от неонкологической патологии
D1-pN0, n=96	16,7±3,8*, †	2,1±1,5	17,7±3,9#
D2-pN0, n=488	16,6±1,7 ‡	1,6±0,6	9,9±1,4
D1-pN1-3, n=55	52,7±6,9**	9,1±3,9	14,5±4,8
D2-pN1-3, n=441	53,9±2,4	2,3±0,7	9,3± 1,4
Критерий Грея	<0,001	0,117	0,002

Примечания – * – при попарных сравнениях групп D1-pN0 и D2-pN0 не различаются; ** – при попарных сравнениях групп 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 с поправкой Хольма; ‡ – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой D2-pN0 и группами D1-pN1-3, D2-pN1-3 с поправкой Хольма; # – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группами D1-pN0 и D2-pN1-3 с поправкой Холма.

Таблица 4. – Пятилетняя кумулятивная инцидентность вариантов прогрессирования рака желудка и случаев летальности, не связанной с прогрессированием опухолевого процесса, в группах с разным объемом лимфодиссекции
Table 4. – 5-year cumulative incidence of variants of of gastric cancer progression and non-tumor progression-related mortality in groups with different lymph node dissection volumes

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

Примечания – * – при попарных сравнениях групп D1 – pN0 и D2 – pN0 не различаются; ** – при попарных сравнениях групп 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 – pN0 и группой D2 – pN1-3; ♣ – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой D1 – pN1-3 и группой D2 – pN1-3.

диссеминации опухолевых клеток из пересеченных лимфоузлов и/или сосудов. Следствие того – развитие МПД при условии отсутствия противоопухолевой терапии (системной и/или интраперитонеальной), направленной на элиминацию опухолевых клеток из полости брюшины.

Традиционный для онкологических исследований анализ показателей выживаемости не позволяет оценить вклад отдельных анализируемых факторов, в частности, например, клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса, а также использованных в каждом конкретном случае вариантов противоопухолевого лечения на характер прогрессирования РЖ. Иначе говоря, изолированная оценка показателей выживаемости не позволяет уточнить характер влияния того или иного фактора на развитие одного из вариантов прогрессирования. 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. Общепринятый 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 информативным в этом отношении представляется оценка кумулятивной инцидентности конкурирующих событий, в качестве которых могут выступать разные варианты прогрессирования РЖ (МПД и/или ОЛГМ), а также случаи летальности, не связан-

ные с РЖ (случаи летальности, обусловленные осложнениями лечения или сопутствующей патологией). Детальный анализ КИ конкурирующих событий, выполненный в данном исследовании, позволил оценить влияние использованного варианта ЛД на превалирующий вариант прогрессирования РЖ.

Учитывая, что значительный удельный вес в структуре прогрессирования РЖ составляет МПД, существенно ухудшающая в случае своего развития прогноз заболевания, принципиально разграничение всех клинических ситуаций, которые могут быть отнесены к понятию «прогрессирование РЖ», на варианты прогностически неблагоприятные: с формированием МПД (в сочетании с ОЛГМ или без такового), и относительно прогностически более благоприятные: с развитием других отдаленных лимфогенных и/или гематогенных метастазов [11, 13, 14]. Кроме того, при анализе воздействия разных факторов, потенциально влияющих на результаты лечения РЖ, целесообразно «исключить» случаи летальности от сопутствующих (то есть неонкологических) заболеваний и случаи летальности от хирургических осложнений по следующим причинам: 1) сопутствующая патология не имеет отношения к течению основного заболевания (в данном случае РЖ), 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 РЖ и не позволяет оценить эффективность противоопухолевого лечения в случае его проведения [15].

Результаты проведенного исследования позволили определить КИ разных вариантов

прогрессирования РЖ в зависимости от объема выполняемой ЛД. Кроме того, благодаря использованному анализу конкурирующих рисков случаи прогрессирования опухолевого процесса были отделены от летальности, не связанной с основным заболеванием (в данном случае с РЖ), то есть от случаев летальности, обусловленных сопутствующей патологией и осложнениями лечения.

Результаты данного исследования имеют прикладное значение и служат обоснованием, с одной стороны, для проведения интраперитонеальной химиотерапии, направленной на элиминацию свободных опухолевых клеток из полости брюшины, особенно у пациентов с массивным метастатическим поражением регионарных лимфоколлекторов. С другой стороны, факт метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов (так называемый N статус), а не вариант выполненной лимфодиссекции, должны учитываться при оценке индивидуального прогноза рассматриваемой категории пациентов в рамках применения многофакторных прогностических моделей. Общеизвестно, что факт метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов – один из наиболее негативно влияющих на прогноз клинического течения РЖ, в том числе и после радикального лечения [16, 17]. Представленные выше результаты – подтверждение этому, в связи с чем при разработке прогностических моделей должен учитываться именно N статус, а не вариант выполненной ЛД.

Выводы

1. Общепринятый подход с оценкой показателей выживаемости не позволяет определить влияние рассматриваемых признаков на характер прогрессирования опухолевого процесса, что определяет целесообразность использования подхода на основании оценки кумулятивной инцидентности конкурирующих событий, в качестве которых для рака желудка могут быть вари-

анты его прогрессирования, летальные исходы от осложнений лечения и летальные исходы от сопутствующей патологии.

2. Вариант выполненной лимфодиссекции не влияет на кумулятивную инцидентность прогрессирования рака желудка, которая составляет после лимфодиссекции D1 $29,8 \pm 3,7\%$, после D2 – $34,3 \pm 1,6\%$ ($p=0,229$), в том числе на кумулятивную инцидентность метакронной перитонеальной диссеминации, составляющую после D1 и D2 диссекций $15,9 \pm 3,0\%$ и $17,0 \pm 1,2\%$, соответственно ($p=0,530$). При оценке вероятности развития МПД целесообразной представляется оценка состояния регионарных лимфоколлекторов.

3. Наличие метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов обуславливает более частое развитие прогрессирования опухолевого процесса как при выполнении D1, так и при выполнении D2 диссекции, при этом кумулятивная инцидентность прогрессирования для D1 и D2 диссекций составляет, соответственно, для пациентов с pN1-3 $52,7 \pm 6,9\%$ и $53,9 \pm 2,4\%$, превышая аналогичные показатели для пациентов с pN0 – $16,7 \pm 3,8\%$ и $16,6 \pm 1,7\%$ ($p_{\text{Gray}} < 0,001$).

4. Возможность интраоперационной диссеминации опухолевых клеток в процессе выполнения лимфодиссекции в условиях метастатического изменения регионарных лимфоколлекторов и при отсутствии адъювантного лечения обуславливает увеличение кумулятивной инцидентности метакронной перитонеальной диссеминации как в изолированном варианте (для пациентов после D1 диссекций – с $8,3 \pm 2,8\%$ при pN0 до $29,1 \pm 6,2\%$ при pN1-3 ($p_{\text{Gray}} < 0,05$); для пациентов после D2 диссекций – с $9,4 \pm 1,3\%$ при pN0 до $27,3 \pm 2,1\%$ при pN1-3 ($p_{\text{Gray}} < 0,05$)), так и при сочетании с другими отдаленными лимфогематогенными метастазами (для пациентов после D1 диссекций – с 0 при pN0 до $1,8 \pm 1,8\%$ при pN1-3; для пациентов после D2 диссекций – с $3,1 \pm 0,8\%$ при pN0 до $11,1 \pm 1,5\%$ при pN1-3 ($p_{\text{Gray}} < 0,05$)).

References

1. Ter-Ovanesov MD, Fatuev OE, Gaboyan AS, Levitsky AV, Lesnidze EE, Baksiyan GA. The current status of problem of combined treatment for locally advanced gastric cancer. Achievements and failures: the main trends of clinical oncology. *Problems in oncology*. 2015;61(3):329-338. edn: TUWEEZ. (Russian).
2. Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K, Matsusaka T, Inokuchi K. Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach. *World J Surg*. 1981;5(2):241-8. doi: 10.1007/BF01658301.
3. Maruyama K, Gunvén P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg*. 1989;210(5):596-602. doi: 10.1097/0000658-198911000-00005.
4. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, Welvaart K, van Krieken JH, Meijer S, Plukker JT, van Elk PJ, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H, Sasako M. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2069-77. doi: 10.1200/JCO.2004.08.026.
5. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Ob utverzhdenii nekotorykh klinicheskikh protokolov "Algoritmy diagnostiki i lechenija zlokachestvennykh novoobrazovanij". Prikaz № 258 (March 11, 2012). [Internet]. Minsk; 2012. Available from: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000674_38002_258.pdf (Russian).
6. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011;14(2):101-12. doi: 10.1007/s10120-011-0041-5.
7. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999;94(446):496-509. doi: 10.1080/01621459.1999.10474144.
8. Kuk D, Varadhan R. Model selection in competing risks regression. *Stat Med*. 2013;32(18):3077-88. doi: 10.1002/

- sim.5762.
9. cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks [Internet]. Available from: <https://cran.r-project.org/package=cmprsk>.
 10. Kuznetsova A, Brockhoff PB, Christensen RHB. lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models. *Journal of Statistical Software*. 2017;82(13):1-26. doi: 10.18637/jss.v082.i13.
 11. Reutovich MYu, Krasko OV, Ivanov AV. 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(69):53-58. doi: 10.52532/2663-4864-2023-3-69-53-58. edn EDLQBR. (Russian).
 12. 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;21(6):1991-7. doi: 10.1245/s10434-014-3525-9.
 13. 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 Approaches. *J Invest Surg*. 2017;30(5):318-324. doi: 10.1080/08941939.2016.1247930.
 14. Reutovich M. Evaluation of the reek gene methylation status prediction of metachronous peritoneal dissemination in patients with resectable gastric cancer. *Eurasian Journal of Oncology*. 2021;9(1):40-48. doi: 10.34883/PI.2021.9.1.016. edn: PYYHHP. (Russian).
 15. Reutovich M, Krasko O, Ivanov A, Zakharava V. 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):171-87. doi: 10.34883/PI.2023.11.3.018. edn: RCJBIU. (Russian).
 16. Caspers IA, Sikorska K, Slagter AE, van Amelsfoort RM, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van de Velde CJH, Lind P, Nordmark M, Jansen EPM, Verheij M, van Sandick JW, Cats A, van Grieken NCT. Risk Factors for Metachronous Isolated Peritoneal Metastasis after Preoperative Chemotherapy and Potentially Curative Gastric Cancer Resection: Results from the CRITICS Trial. *Cancers (Basel)*. 2021;13(18):4626. doi: 10.3390/cancers13184626.
 17. Deng J, Liu J, Wang W, Sun Z, Wang Z, Zhou Z, Xu H, Liang H. Validation of clinical significance of examined lymph node count for accurate prognostic evaluation of gastric cancer for the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system. *Chin J Cancer Res*. 2018;30(5):477-491. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.05.01.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Ревтович М. Ю., Белорусский государственный медицинский университет, e-mail: mihail_revtovich@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0001-7202-6902

Иванов А. В., Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, e-mail: andry.ivan.13@gmail.com, ORCID ID: 0009-0005-1288-2121

Красько О. В., Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, e-mail: krasko@newman.bas-net.by, ORCID ID: 0000-0002-4150-282X

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee

Information about authors:

Reutovich M. Yu., Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, e-mail: mihail_revtovich@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0001-7202-6902

Ivanov A. V., N.N. Alexandrov National Cancer Center, e-mail: andry.ivan.13@gmail.com, ORCID ID: 0009-0005-1288-2121

Krasko O. V., United Institute of Informatics Problems, National Academy of Sciences, e-mail: krasko@newman.bas-net.by, ORCID ID: 0000-0002-4150-282X

Поступила: 19.04.2024

Принята к печати: 30.04.2024

Received: 19.04.2024

Accepted: 30.04.2024