



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.023>  
УДК 616.33-006.6-089:611.42



Ревтович М.Ю.<sup>1</sup>✉, Хуссейн Х.С.<sup>1</sup>, Красько О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук  
Беларуси, Минск, Беларусь

## Способ дооперационной оценки вероятности метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов при раке желудка

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ, написание статьи – Ревтович М.Ю.; концепция и дизайн исследования, редактирование и анализ – Красько О.В.; сбор материала и анализ, обработка данных и написание статьи – Хуссейн Х.С.

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

Подана: 14.04.2025

Принята: 30.05.2025

Контакты: mihail\_revtoich@yahoo.com

### Резюме

**Введение.** Сложности дооперационного N-стадирования рака желудка (РЖ) создают предпосылки для нерационального подхода к планированию лечения. Возможным вариантом повышения точности дооперационной оценки состояния регионарных лимфоколлекторов при РЖ является разработка и использование прогностических моделей.

**Цель.** Разработать модель дооперационной оценки вероятности метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN+) при РЖ по клиническим данным.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов радикального лечения 1054 пациентов с РЖ. Для построения прогностической модели использована линейная логистическая регрессия. Валидация модели выполнена на тестовой выборке с определением параметров ее производительности, клиническая валидация – на основании оценки скорректированной выживаемости (СВ) по Каплану – Майеру. Расчеты проведены в программе R v. 4.3.

**Результаты.** Установлено, что риск наличия pN+ до операции имеется при наличии следующих факторов: возраст (увеличение на 1 год) – ОШ 1,02 (95% ДИ 1,0–1,04) на 1 год,  $p=0,040$ ; размер опухоли (натуральный логарифм) – ОШ 1,8 (95% ДИ 1,4–2,4),  $p<0,001$ ; инфильтративный вариант роста – ОШ 1,9 (95% ДИ 1,3–2,9),  $p=0,001$ ; неогезивная аденокарцинома – ОШ 1,6 (95% ДИ 1,0–2,4),  $p=0,051$ ; подозрение на наличие cN+ по данным предоперационного обследования – ОШ 4,0 (95% ДИ 2,6–6,2),  $p<0,001$ . Параметры разработанной прогностической модели продемонстрировали ее хорошую дискриминационную способность и высокую прогностическую точность: индекс конкордации – 0,778, индексы производительности: Соммерса (Dxy) – 0,556; дискриминации (D) – 0,256; U=–0,003; S=1,052. Клиническая валидация с построением кривых СВ для групп с патогистологически подтвержденным состоянием регионарных лимфоузлов pN+ и pN0 продемонстрировала их прогностическую

неоднородность и преимущества определения прогнозных значений p<sub>rN</sub> по модели для оценки особенностей клинического течения РЖ.

**Выводы.** Комплексный учет клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса, а также возраста пациента в рамках использования разработанной прогностической модели дает возможность повысить точность дооперационного N-стадирования, позволяя оптимизировать дооперационное планирование объема противоопухолевого лечения.

**Ключевые слова:** рак желудка, дооперационное N-стадирование

---

Reutovich M.<sup>1</sup>✉, Hussein H.<sup>1</sup>, Krasko O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> United Institute of Informatics Problems, National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

## A Method of Pre-Operative Assessment of the Probability of Metastatic Lesion to Regional Lymphocollectors in Gastric Cancer

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept and design of the study, collection of material, analysis and article writing – Reutovich M.; concept and design of the study, editing and analysis – Krasko O.; collection of material and analysis, data processing and article writing – Hussein H.

**Funding:** the authors declare no specific funding (grants or other types of research funding).

Submitted: 14.04.2025

Accepted: 30.05.2025

Contacts: mihail\_revtovich@yahoo.com

### Abstract

---

**Introduction.** The challenges of preoperative N-staging of gastric cancer (GC) establish the necessity for an aberrant strategy for treatment planning. The creation and implementation of prognostic models might improve the accuracy of preoperative assessments the condition of regional lymph collectors in GC.

**Purpose.** To develop a model for predicting metastatic lesions of regional lymph nodes (pN+) in gastric cancer in preoperative setting based on clinical data

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the results of radical treatment of 1054 patients with GC was performed. To develop a prognostic model based on linear logistic regression, The model was validated on a test sample with the determination of its performance parameters, clinical validation was based on the assessment of adjusted survival (AS) according to Kaplan – Meier. Calculations were performed in the R v. 4.3 program.

**Results.** It was determined that the chance of having pN+ before surgery was present in the presence of the following factors: age (increase by 1 year) – OR 1.02 (95% CI 1.0–1.04) per year, p=0.040; tumour size (natural logarithm) – OR 1.8 (95% CI 1.4–2.4), p<0.001; infiltrative growth variant – OR 1.9 (95% CI 1.3–2.9), p=0.001; non-cohesive adenocarcinoma – OR 1.6 (95% CI 1.0–2.4), p=0.051; suspicion of the presence of cN+ according to preoperative assessment – OR 4.0 (95% CI 2.6–6.2), p<0.001. The parameters of the established prognostic model revealed strong discriminate ability and high



prognosis accuracy: concordance index – 0.778, performance indices: Sommers (Dxy) – 0.556; discrimination (D) – 0.256; U=–0.003; S=1.052. Clinical validation with the construction of SV curves for the true pN+ and pN0 groups demonstrated their prognostic heterogeneity and the advantages of determining the prognostic values of prN using the model for assessing the features of the clinical course of gastric cancer.

**Conclusions.** A comprehensive consideration of the clinical and morphological features of the tumour process, as well as the patient's age, within the framework for employing the developed prognostic model, increases the accuracy of preoperative N-staging and facilitating optimal preoperative planning of the volume of antitumour treatment.

**Keywords:** gastric cancer, preoperative N-staging

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Современным стандартом радикального лечения местнораспространенного рака желудка (РЖ) является комбинация радикального хирургического и системного лекарственного лечения. В качестве последнего рассматривают периоперационную полихимиотерапию (ППХТ), неоадъювантную полихимиотерапию (НПХТ) и адъювантную полихимиотерапию (АПХТ) [1–3]. Кроме этого, у ряда пациентов, прежде всего с инфильтративными формами роста РЖ, существует необходимость дополнения вышеупомянутого объема противоопухолевого лечения (радикальная операция в сочетании с системной химиотерапией) интраоперационной интраперитонеальной химиотерапией, направленной на предупреждение развития метастатической диссеминации [4].

В настоящее время отсутствует алгоритм выбора оптимального объема противоопухолевого лекарственного лечения по одному из возможных вариантов, упомянутых выше (радикальная операция в сочетании с АПХТ или периоперационной ПХТ), на основании оценки исходной степени распространенности опухолевого процесса, описываемой числовыми значениями категорий Т и N классификации TNM Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC). Очевидно, что распространенный опухолевый процесс с наличием метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов является основанием для того, чтобы начать противоопухолевое лечение с системной химиотерапии, повысив абластичность выполняемой операции. Наоборот, для определенной группы пациентов с pN0 (например, pT2N0M0) оправданно будет начать лечение с радикальной операции, дополнив ее АПХТ.

Определение категории N до операции у пациентов, страдающих РЖ, при проведении дооперационной оценки степени распространенности опухолевого процесса является сложной задачей в связи с преимущественной ориентацией на размеры метастатически измененных лимфоузлов, которые в ряде случаев не претерпевают существенных изменений при их метастатическом поражении, что обуславливает появление ложноотрицательных результатов исследования [5]. Именно в связи с отсутствием существенных изменений в размерах регионарных лимфоузлов при их метастатическом поражении и, наоборот, значительным увеличением их размеров в случае реактивной гиперплазии обусловлена низкая чувствительность и специфичность компьютерной томографии при оценке категории N [6]. Адекватное

дооперационное стадирование РЖ возможно лишь в 70% случаев [6]. В противном случае объем назначаемого лечения и сроки его проведения (до или после операции) не будут соответствовать имеющейся вероятности прогрессирования опухолевого процесса. Последнее негативно отражается на результатах лечения местнораспространенного РЖ в целом за счет как отсутствия эффекта предупреждения прогрессирования у лиц с высокой вероятностью его развития, так и неоправданного развития осложнений у пациентов с низким риском прогрессирования.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать прогностическую модель (номограмму) оценки вероятности метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов на основании анализа дооперационных данных для повышения результативности лечения РЖ.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработка прогностической модели выполнена на выборке из 1054 радикально оперированных по поводу РЖ пациентов в период 2008–2021 гг. в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (табл. 1).

Пациенты, включенные в исследование, отвечали следующим критериям: 1) патогистологически подтвержденный диагноз аденокарциномы желудка без перехода опухоли на пищевод и наличия отдаленных метастазов; 2) отсутствие предоперационного противоопухолевого лечения (химиотерапия, лучевая терапия); 3) отсутствие в анамнезе сопутствующих острых и хронических воспалительных заболеваний, являющихся причиной изменения клеточного состава крови.

Локализация опухоли в желудке, а также макроскопическая форма роста первичной опухоли (по R. Borrmann) оценивались по данным дооперационной фиброгастроуденоскопии (ФГДС) и/или компьютерной томографии (КТ) брюшной полости. Размеры опухолей измерены до 1 мм по данным КТ и/или ФГДС, при наличии расхождений в размерах учитывалось значение, полученное после выполнения эндоскопического исследования.

Послеоперационная патогистологическая оценка степени метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов (категория pN) проведена в соответствии с классификацией опухолей по системе TNM 8-го пересмотра [7], гистологический тип – по классификации ВОЗ [8].

Статистический анализ: количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75], качественные – числом и процентами в группах в виде n (%). Сравнение в группах проводилось по критерию Манна – Уитни и критерию хи-квадрат соответственно. Прогностическая модель построена на основе линейной логистической регрессии, при этом на первом этапе общая когорта пациентов была разделена случайным образом на обучающую и тестовую выборки. В предварительную модель, построенную на обучающей выборке, были включены прогностические факторы, которые показали свою дискриминационную способность в предыдущем исследовании [9], и далее модель редуцирована методом пошагового исключения [10].

Валидация модели выполнена на тестовой выборке с определением параметров производительности: ранговой корреляции Соммерса (Dxy) [11], площади



под кривой  $AUC = D_{xy} / 2 + 0,5$ , индекса дискриминации  $D$  [12]; для оценки и калибровки уравнения регрессии рассчитан уклон модели  $S$  на тестовой выборке.

Клиническая валидация модели проводилась на основании оценки отдаленных результатов лечения в группах  $pN0/pN1$ . Оценка проводилась по скорректированной (или канцер-специфической) выживаемости (СВ) – в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием. Выживаемость оценивалась на основании оценки Каплана – Майера с расчетом стандартной ошибки ( $S \pm SE$ ), сравнение групп проводилось лог-ранк-критерием.

Все расчеты осуществлялись в статистическом пакете R, версия 4.3 [13]. Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При разработке прогностической модели вся выборка случайным образом была разделена на 2 когорты – обучающую и тестовую, сопоставимые по полу, возрасту, клинко-морфологическим характеристикам опухолевого процесса, а также по дооперационным значениям лабораторных показателей (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Характеристика обучающей и тестовой когорт**  
**Table 1**  
**Characteristics of the training and test cohorts**

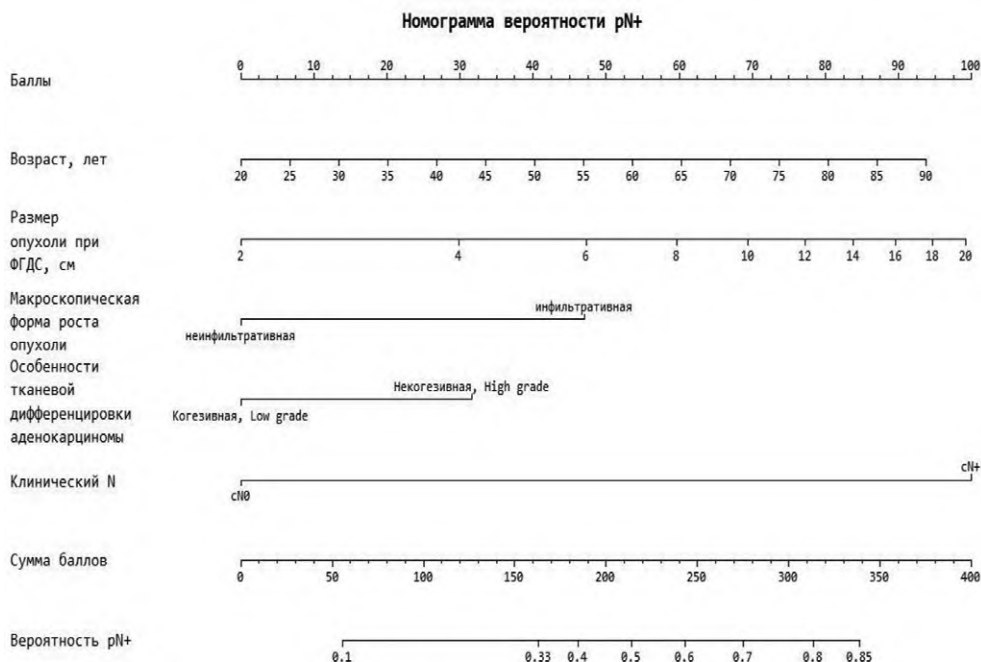
Показатели	Выборки пациентов		p
	обучающая, n=528	тестовая, n=526	
Возраст (Me [Q25; Q75])	65 [57; 72]	64 [56; 72]	0,504
Пол:			>0,99
– жен., n (%)	212 (40,2)	211 (40,1)	
– муж., n (%)	316 (59,8)	315 (59,9)	
Размер опухоли, см (Me [Q25; Q75])	5,0 [3,0; 7,0]	5,0 [3,0; 7,0]	0,808
Макроскопическая форма роста:			0,625
– типы I–II, n (%)	234 (44,3)	242 (46,0)	
– типы III–IV, n (%)	294 (55,7)	284 (54,0)	
Степень дифференцировки опухоли:			0,255
– когезивная, Low grade (GI–II), n (%)	180 (34,1)	198 (37,6)	
– некогезивная, High grade (GIII), n (%)	348 (65,9)	328 (62,4)	
Распространенность поражения стенки желудка:			0,148
– поражение 1–2 отделов желудка	400 (75,8)	419 (79,7)	
– тотально-субтотальное поражение, n (%)	128 (24,2)	107 (20,3)	
<b>Лабораторные показатели</b>			
Уровень фибриногена, Me [Q25; Q75]	3,9 [3,3; 4,7]	3,8 [3,3; 4,6]	0,422
Тромбоциты, $\times 10^9/l$ , Me [Q25; Q75]	296 [238; 367]	284 [235; 350]	0,092
NLR, Me [Q25; Q75]	2,1 [1,6; 3,2]	2,1 [1,6; 3,0]	0,832
PLR, Me [Q25; Q75]	163,7 [122,1; 226,8]	164,2 [120,2; 222,8]	0,743
LMR, Me [Q25; Q75]	3,6 [2,6; 4,5]	3,5 [2,7; 4,5]	0,402
FLR Me [Q25; Q75]	2,2 [1,7; 2,9]	2,2 [1,7; 3,0]	0,698
<b>Категория cN</b>			
cN			0,126
cN0	218(41,5)	194 (36,7)	
cN+	309 (58,5)	333 (63,3)	

**Таблица 2**  
**Модель прогнозирования pN+**  
**Table 2**  
**Model of pN+ prediction**

Факторы, ассоциированные с глубиной инвазии стенки желудка	Результаты регрессионного анализа				
	Предварительная модель		Модель после снижения размерности		
	Коэффициент b	p	Коэффициент b	Отношение шансов ОШ (95% ДИ)	P
Возраст, на 1 год	0,010	0,139	0,019	1,02 (1,0–1,04)	0,040
Log (размер опухоли, см)	0,51	<0,001	0,60	1,8 (1,4–2,4)	<0,001
Макроскопическая форма роста опухоли инфильтративная vs неинфильтративная	0,74	<0,001	0,65	1,9 (1,3–2,9)	0,001
Особенности тканевой дифференцировки: некогезивная, High grade vs когезивная, Low grade	0,45	0,052	0,44	1,6 (1,0–2,4)	0,051
Распространенность поражения стенки желудка: тотально-субтотальное поражение vs поражение 1–2 отделов желудка	–0,23	0,348	–	–	–
cN+ vs cN0	1,39	<0,001	1,39	4,0 (2,6–6,2)	<0,001
Фибриноген сыворотки при повышении на 1 г/л	0,02	0,872	–	–	–
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	–0,05	0,059	–	–	–
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	–0,07	0,621	–	–	–
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,5096	0,380	–	–	–
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	–0,00	0,800	–	–	–
NLR	–0,06	0,705	–	–	–
PLR	0,00	0,584	–	–	–
FLR	0,03	0,641	–	–	–
LMR	0,08	0,219	–	–	–

Построение многофакторной модели выполнено на обучающей выборке (табл. 2). В предварительную модель включены факторы, определение которых возможно на этапе дооперационного обследования пациента с учетом их дискриминационной способности, установленной на предыдущем этапе исследования, и статистически значимо взаимосвязанные с наличием метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов (pN+) [9].

Таким образом, прогностически значимыми для наличия метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов при местнораспространенном РЖ до операции являются: возраст, размер первичной опухоли (натуральный логарифм), инфильтративный вариант макроскопической формы роста, некогезивный вариант аденокарциномы, подозрение на наличие метастатического поражения регионарных лимфоузлов по данным предоперационного обследования.



**Рис. 1. Номограмма, прогнозирующая ожидаемую вероятность наличия у пациента pN+ при раке желудка**  
**Fig. 1. Nomogram predicting the expected probability of pN+ for stomach cancer**

С целью оценки производительности модели (пригодности для прогноза), включающей в себя калибровку для предотвращения переобучения и смещения и оценку дискриминационной мощности модели, проведена процедура валидации полученной модели на тестовой выборке с определением ряда индексов, значения которых составили: ранговая корреляция Соммерса (Dху) – 0,556; индекс дискриминации (D), существенно отличающийся от 0 и равный 0,256; индекс ненадежности  $U = -0,003$ . Значение калибровочного уклона (S), равное 1,052 (т. е. близкое к 1), свидетельствовало о хорошей согласованности между моделью и данными тестовой выборки. AUC для тестовой выборки составила 0,778 (95% ДИ 0,739–0,820). Все вышеизложенное свидетельствует о хорошей дискриминационной способности и высокой прогностической точности модели.

Для упрощения расчета оценки вероятности наличия у пациента pN+ в условиях повседневной клинической практики на основании линейной комбинации предикторов разработана номограмма (рис. 1).

Для расчета по номограмме вероятности наличия метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов необходимо: а) найти значения показателей пациента на каждой оси; б) провести вертикальные линии до верхней оси «Баллы» и определить количество баллов, соответствующее каждому показателю; в) суммировать баллы и найти полученный суммарный балл на линии «Сумма баллов»; г) провести

вертикальную линию вниз до шкалы «вероятность pN+». Полученное число будет равно искомой вероятности наличия у пациента метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов или отсутствия такового. Данную информацию необходимо использовать при планировании объема противоопухолевого лекарственного лечения, в том числе при решении вопроса о выборе между схемами лечения с периперитонеальной и адьювантной ПХТ, а также в ряде ситуаций при решении вопроса о назначении интраперитонеальной химиотерапии.

При определении групп риска наличия метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов (pN+) до операции рассчитаны значения прогнозной вероятности prN+ для тестовой выборки и соответствующие им показатели СВ (табл. 3).

Для определения групп риска наличия метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов до операции тестовая когорта разделена на части по квантилям вероятности прогноза prN+, далее рассчитаны показатели СВ для каждого из 2 интервалов Q (табл. 3).

Как видно из табл. 3, вероятность наступления неблагоприятного исхода (что демонстрируется снижением показателей СВ) нарастает с повышением прогнозной вероятности наличия N+, что свидетельствует о том, что:

1) факторы, включенные в модель, определяют не только вероятность наличия метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов, но и дальнейшее течение РЖ у радикально оперированных пациентов;

2) модель прогнозирует исход согласно клинической ситуации, когда наличие метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов ухудшает прогноз клинического течения РЖ [14–16].

**Таблица 3**  
Прогнозные значения вероятности (prN+) для тестовой выборки и показатели скорректированной выживаемости

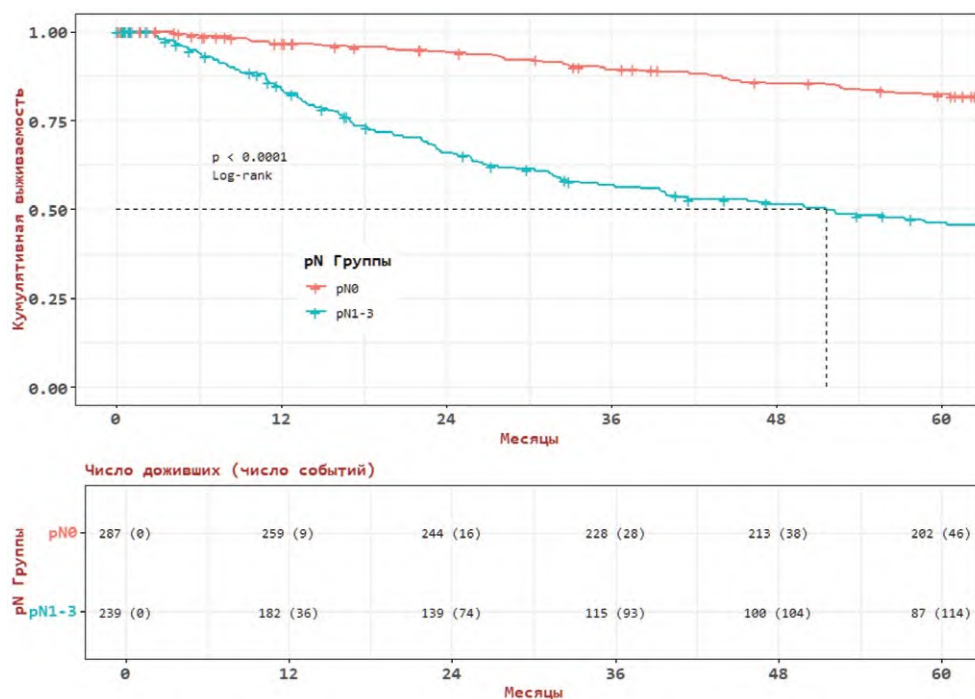
**Table 3**  
Predicted probability values (prN+) for the test cohort and cancer-specific survival rates

Квантили прогнозного значения по номограмме	Число наблюдений в тестовой выборке	Оцениваемый показатель	
		Прогнозное значение вероятности prN+	Показатели скорректированной выживаемости
Q1 (q0–q33)	179	0–0,33	87,8±2,6%
Q2 (q34–q100)	348	0,34–1 и выше	54,1±2,9%

**Таблица 4**  
Показатели СВ для групп pN0 и pN+

**Table 4**  
Cancer-specific survival rates for groups pN0 and pN+

Группа	Оцениваемый показатель	
	Число наблюдений в тестовой выборке	Показатели 5-летней скорректированной выживаемости
pN0	288	82,1±2,4%
pN+	239	46,1±3,5%



**Рис. 2. Скорректированная выживаемость для групп рN0 и рN+**  
**Fig. 2. Cancer-specific survival rates for groups рN0 and рN+**

При сопоставлении показателей СВ в группах рN0/рN+ (табл. 4) с прогнозными значениями вероятности наличия метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов до операции, рассчитанными на тестовой выборке, и соответствующими им значениями СВ (табл. 3, рис. 2) определено пороговое значение, позволяющее отнести пациента к группе с высокой вероятностью рN+ (группа неблагоприятного прогноза) и группе рN0 (группа относительно благоприятного прогноза).

Установлено, что 5-летняя СВ для интервала прогнозных значений вероятности 0–0,33 статистически значимо не отличалась у пациентов с отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах –  $82,1 \pm 2,4\%$  (рN0) и пациентов интервала Q1 –  $87,8 \pm 2,6\%$  (табл. 3, 4). Это позволяет рассматривать пациентов с прогнозными значениями до 0,33 включительно в качестве группы относительно благоприятного прогноза с отсутствием метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов. В случаях, если прогнозное значение вероятности превышало 0,34 и более, показатели 5-летней СВ не различались с группой пациентов рN+ ( $p=0,08$ ) –  $54,1 \pm 2,9\%$  и  $46,1 \pm 3,5\%$  (Q2) соответственно. Это позволяет рассматривать определяемое по номограмме значение прогнозной вероятности 0,34 и выше в качестве порогового для отнесения пациента к группе с высокой вероятностью наличия метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов (табл. 4, рис. 2).

Для оценки клинической целесообразности использования разработанной модели проведена ее дополнительная клиническая валидация с построением кривых кумулятивной СВ в зависимости от прогнозных категорий prN (prN0 или prN+), рассчитанных по модели, для каждой из патогистологически подтвержденных категорий pN0 и pN+. Расчеты показали, что в рамках каждой из рассматриваемых патогистологических категорий (pN0 и pN+) прогнозные значения соответствующей категории по модели дают дополнительную информацию о выживаемости пациентов и особенностях клинического течения РЖ в отдаленные сроки после проведенного лечения пациентов с РЖ (рис. 3).

Прогностическая неоднородность внутри каждой из известных патогистологических категорий заключалась в следующем. При определении по модели категории prN+ прогнозируется неблагоприятный характер клинического течения РЖ вне зависимости от состояния регионарных лимфоколлекторов, подтвержденного при традиционном патогистологическом исследовании, pN0 или pN+. В то же время отнесение пациента к прогностической категории prN0 предполагает благоприятное клиническое течение РЖ, что подтверждается статистически значимыми различиями в показателях скорректированной (кумулятивной) выживаемости в сравнении с прогностической категорией prN+ (рис. 3). Таким образом, использование разработанной прогностической модели дает дополнительную информацию для оценки особенностей течения опухолевого процесса в сравнении с традиционной используемой классификацией TNM.

Изложенное выше может быть объяснено следующим.

При определении по модели prN0 клиническое течение может соответствовать таковому у пациентов с наличием метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов (pN1-3) из-за наличия микрометастазов в лимфоузлах, не диагностированного при традиционном патогистологическом исследовании. Ранее в ряде

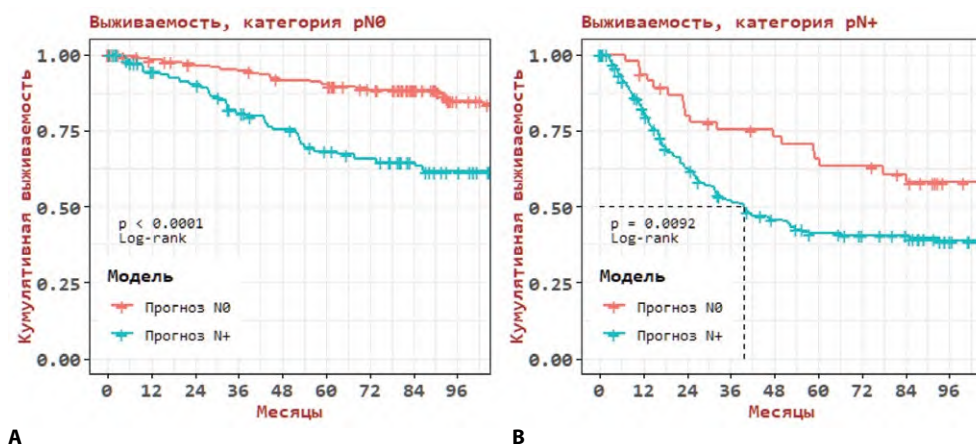


Рис. 3. Скорректированная кумулятивная выживаемость у пациентов с pN0 (A) и pN+ (B) с учетом модельного прогноза категории N  
Fig. 3. Cancer-specific survival in patients with pN0 (A) and pN+ (B), taking into account the model prognosis of category N



исследований было отмечено негативное их влияние на прогноз РЖ после радикального лечения [17–22].

Причина относительно благоприятного течения РЖ у пациентов с патогистологически подтвержденными метастазами в регионарных лимфоколлекторах pN+, т. е. по варианту клинического течения при наличии модельного прогноза prN0, может быть объяснена объединением в одной группе pN+ пациентов с единичными метастазами в регионарных лимфоузлах (pN1) и с массивным метастатическим поражением регионарных лимфоколлекторов (pN3). Прогноз у данных пациентов существенно отличается в сторону его ухудшения у пациентов с массивным метастатическим поражением регионарных лимфоколлекторов [19] и, наоборот, может существенно не отличаться между группами pN0 и pN1 [23].

Кроме того, нельзя не упомянуть, что помимо общеизвестных прогностических критериев согласно классификации pTNM существуют и другие, определение которых и выяснение их роли в прогрессировании РЖ представляется целесообразным и выходит за рамки данного исследования. В связи с этим такие критерии не учитываются в данной модели. В частности, по мнению Dai N. et al. (2009), пациенты с II–III стадиями опухолевого процесса представляют собой достаточно разнородную в прогностическом отношении категорию пациентов и использование для этих целей традиционной классификации pTNM представляется недостаточно точным [24].

Полученные при клинической валидации разработанной модели данные свидетельствуют о дополнительных клинических преимуществах применения разработанного способа оценки вероятности метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов на дооперационном этапе. Отнесение пациента по результатам применения прогностической модели к благоприятной прогностической группе prN0 является основанием для уточнения глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка путем применения эндоультрасонографии, поскольку в данном случае при раннем РЖ оправдано применение малоинвазивного лечения – эндоскопической резекции слизистой или эндоскопической подслизистой диссекции [7]. При более распространенном процессе по критерию T при наличии prN0 оправдан дифференцированный подход при выборе системного лекарственного лечения – АПХТ или ППХТ с учетом высокой частоты осложнений при проведении последней [25, 26] и нецелесообразности в связи с этим проведения ППХТ при низкой вероятности прогрессирования. Так, показатели выживаемости общей, скорректированной и выживаемости, свободной от прогрессирования, для включенных в данное исследование пациентов составили: pT2N0M0 – 79,2±3,4%; 93,1±2,2%; 91,7±2,4%, статистически значимо отличаясь от пациентов с pT3N0M0 – 68,7±5,3% (p=0,10); 81,0±4,7% (p=0,014); 77,4±5,0% (p=0,005) и с pT4N0M0 – 51,3±4,1% (p<0,001); 61,4±4,2% (p<0,001); 57,2±4,2% (p<0,001).

Неблагоприятный вариант prN+ диктует необходимость планирования у пациента действующего стандарта лечения местнораспространенного РЖ, предполагающего проведение радикальной операции в сочетании с АПХТ или ППХТ, что особенно оправдано для опухолей с глубиной инвазии pT3-4 [1–3].

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов у пациентов с местнораспространенным РЖ необходима для адекватного представления

о прогнозе его клинического течения в отдаленные сроки после радикального лечения. Ранее было сообщено, что 5-летняя общая выживаемость у пациентов с pN2-3 характеризуется крайне низкими значениями, колеблясь, по данным различных источников, в пределах 23,3–36,7% у пациентов с pN2 и 5,9–18,6% у пациентов с pN3 [27]. В то же время отсутствие метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов сопровождается значительно более высокими в сравнении с pN+ показателями общей выживаемости – до 86% [28].

Результаты данного исследования свидетельствуют о недостаточной точности дооперационного N-стадирования местнораспространенного РЖ, что согласуется с данными литературы [29, 30]. Сложности дооперационного N-стадирования иллюстрирует исследование Morgagni P. et al. (2012) [31], согласно которому в 22,9% случаев метастатическое поражение регионарных лимфоузлов не было отмечено при КТ-исследовании, но было установлено при послеоперационном патоморфологическом исследовании. В то же время при размерах лимфоузлов, превышающих 10 мм, их метастатическое поражение было подтверждено только в 60% случаев. Той же группой исследователей сообщается, что в случае округлой формы регионарных лимфоузлов метастазы в них были морфологически подтверждены только в 50% случаев.

Ohashi M. et al. (2016) [32] сообщили, что точная оценка состояния регионарных лимфоколлекторов по данным КТ-исследования возможна в 46% случаев (т. е. совпадение с результатами послеоперационного гистологического исследования возможно менее чем в половине случаев), в остальных случаях имеет место либо занижение стадии (under-staging) – 27,1%, либо, наоборот, ее завышение (over-staging) – 26,6%. В том же исследовании было отмечено, что фактором риска завышения N-стадии является тип II по R. Borgmann, в то время как факторами риска занижения N-стадии – инфильтративные варианты роста РЖ (по R. Borgmann) и размер опухоли  $\geq 6$  см.

Одним из путей повышения точности N-стадирования является применение всего арсенала дооперационной диагностики, что нецелесообразно как экономически, так и из-за необоснованного увеличения продолжительности предоперационного периода. При этом данный подход не гарантирует увеличения точности N-стадирования [33]. В связи с этим более рациональным представляется применение прогностических моделей, позволяющих учесть одновременно несколько признаков (клинико-морфологические характеристики опухолевого процесса, дооперационные значения лабораторных показателей и т. д.), доступных для оценки до операции, и оценить на основании этого вероятность наличия метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов. При этом создаются предпосылки для максимального приближения прогнозируемой категории pN к истинной категории pN, определяемой при послеоперационном патогистологическом исследовании. Кроме этого, исключается субъективизм при визуальной оценке КТ, и/или МРТ, и/или ультразвуковых изображений, зависящих в том числе от опыта соответствующего врача-специалиста, поскольку четких объективных критериев метастатического поражения регионарных лимфоузлов в литературе нет, за исключением случаев наличия множественных метастазов в регионарных лимфоузлах [34].

В литературе упоминаются попытки прогнозирования состояния регионарных лимфоузлов при РЖ, позволяющих прогнозировать наличие их массивного метастатического поражения, соответствующего pN2-3. В частности, Ri M. et al. (2022) [34]



на основании результатов многофакторного анализа предложили определять множественный характер поражения регионарных лимфоузлов по результатам КТ на основании следующего признака: обнаружение 2 и более лимфоузлов вне зависимости от их размера (диаметр лимфоузлов по короткой оси в исследовании колебался от 5 до 10 мм) было ассоциировано с наличием множественных метастазов в регионарных лимфоузлах, что было подтверждено по результатам патогистологического исследования. Использование данного подхода продемонстрировало высокий positive predictive value (PPV) (более 90% при различных размерах лимфоузлов по короткой оси), но в тоже время характеризовалось достаточно низкой чувствительностью, соответствовавшей таковой при стандартном КТ-исследовании, – 13,8–39,2% в зависимости от пороговой величины размера лимфоузла.

Предлагаемая для практического применения прогностическая модель обладает хорошей дискриминационной способностью и высокой прогностической точностью. Продемонстрирована возможность использования данных дооперационного обследования пациента для повышения точности N-стадирования РЖ до операции в плане максимально возможного приближения прогнозируемой с использованием модели категории pN к патогистологической категории pN, определяемой при послеоперационном патогистологическом исследовании.

Обращаем внимание, что оценка состояния регионарных лимфоколлекторов (N0 или N+) имеет значение не только для раннего РЖ, но и для местнораспространенного РЖ. В случае раннего РЖ N-стадирование на дооперационном этапе определяет подход к выбору объема хирургического лечения – эндоскопическое или стандартное радикальное [7]. Для местнораспространенного РЖ адекватное N-стадирование создает условия для дифференцированного подхода к объему системного лекарственного лечения с учетом существующих различий в показателях выживаемости пациентов с pN0 и pN+ и различными числовыми значениями категории T, о чем было упомянуто выше. Предлагаемая прогностическая модель разработана для всей когорты пациентов с нематастатическим РЖ, что отличает данное исследование от ранее опубликованных в литературе [35–39]. В исследовании Zhao L.Y. et al. (2016) для прогнозирования pN+ при раннем РЖ предложена модель, учитывающая при оценке вероятности pN+ клинико-морфологические характеристики опухолевого процесса, такие как размер опухоли, степень дифференцировки, наличие изъязвления, сывороточный уровень ряда опухолевых маркеров (раково-эмбриональный антиген, СА 19-9, СА 125), глубина инвазии (слизистая оболочка или подслизистый слой), лимфовенозная инвазия [40]. Данная модель наиболее близка к ранее упоминаемым в литературе, однако обладает рядом недостатков: может быть использована только при раннем РЖ, большинство учитываемых при оценке вероятности pN+ признаков могут быть точно определены только в послеоперационном периоде, что ограничивает ее широкое применение. Напротив, предлагаемая нами модель лишена указанных выше недостатков. Кроме того, важным преимуществом разработанной модели является возможность прогнозирования клинического течения РЖ и дифференцированного подхода на основании данной информации к планированию объема противоопухолевого лекарственного лечения. В совокупности это создает предпосылки для повышения результативности лечения РЖ благодаря соблюдению рационального баланса между риском развития осложнений, связанных с проведением системной полихимиотерапии, и пользой от ее проведения с учетом

имеющейся вероятности прогрессирования опухолевого процесса. Важность соблюдения данного баланса ранее была отмечена в ряде исследований [41].

## ■ ВЫВОДЫ

1. Факторами риска наличия у пациентов с местнораспространенным РЖ метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов являются: возраст – ОШ 1,02 (95% ДИ 1,0–1,04 на 1 год),  $p=0,040$ ; размер первичной опухоли (натуральный логарифм) – ОШ 1,8 (95% ДИ 1,4–2,4),  $p<0,001$ ; инфильтративный вариант макроскопической формы роста – ОШ 1,9 (95% ДИ 1,3–2,9),  $p=0,001$ ; некегезивный вариант аденокарциномы – ОШ 1,6 (95% ДИ 1,0–2,4),  $p=0,051$ ; подозрение на наличие метастатического поражения регионарных лимфоузлов по данным предоперационного обследования – ОШ 4,0 (95% ДИ 2,6–6,2),  $p<0,001$ .
2. Разработана прогностическая модель (в виде номограммы), позволяющая на основании оценки вышеперечисленных факторов риска определить вероятность наличия у пациента с местнораспространенным РЖ метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов pN+. Индекс конкордации разработанной модели (AUC для тестовой выборки) – 0,778 (95% ДИ 0,739–0,820).
3. Комплексный учет клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса, а также возраста пациента при применении разработанной прогностической модели позволяет повысить точность дооперационного N-стадирования. Последнее создает предпосылки для оптимизации тактики ведения пациентов с неметастатическим РЖ за счет рационального дооперационного планирования объема противоопухолевого лечения с учетом истинной степени местной распространенности опухолевого процесса (наличия или отсутствия метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов) и возможности развития последующего прогрессирования РЖ.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May;393(10184):1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1
2. Takayama, Toshizo, Yasushi Tsuji. Updated Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer. *Journal of clinical medicine*. 2023 Oct. 24;12(21):6727. doi: 10.3390/jcm12216727
3. Liu, J., Wei, T., Xiang, Z. and Ding, Y. Current status and research progress of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2023;(11):156–170. doi: 10.4236/jbm.2023.113016
4. Götze, Thorsten O, et al. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type II/III adenocarcinoma – the phase III "PREVENT" – (FLOT9) trial of the AIO /CAOGI /ACO. *BMC cancer*. 2021 Oct. 29;(21)1:1158. doi: 10.1186/s12885-021-08872-8
5. Choi J.I., Joo I., Lee J.M. State-of-the-art preoperative staging of gastric cancer by MDCT and magnetic resonance imaging. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(16):4546–4557. doi: 10.3748/wjg.v20.i16.4546
6. Emam H., Mousa E., Abouelimged M., et al. Role of Multidetector CT in Staging of Gastric Carcinoma. *Journal of Cancer Therapy*. 2019;10:565–579. doi: 10.4236/jct.2019.107046
7. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric cancer*. 2023;26(1):1–25. doi: 10.1007/s10120-022-01331-8
8. Crețu, Oana Iulia, et al. Classification and Grading Systems in Gastric Adenocarcinomas. *Current health sciences journal*. 2022;(48)3:284–291. doi: 10.12865/CHSJ.48.03.06
9. Reutovich M., Kras'ko O., Hussein H. Evaluation of the potential for preoperative prediction of metastatic lesions in regional lymph nodes in gastric cancer. *Eurasian Journal of Oncology*. 2025;22(3). doi: 10.34883/EJO.2025.13.1.021. (in Russian)
10. Johansson Tommy. A procedure for stepwise regression analysis. *Statistical Papers*. 1992;33:21–29.
11. Newson R. Parameters behind "nonparametric" statistics: Kendall's tau, Somers' D and median differences. *Stata Journal*. 2002;2(1):45–64. doi: 10.1177/1536867X0200200103
12. Tjur T. Coefficients of determination in logistic regression models – a new proposal: the coefficient of discrimination. *The American Statistician*. 2009;63(4):366–372. doi: 10.1198/tast.2009.08210



13. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2023. Available at: <https://www.R-project.org/>.
14. Kinami, Shinichi, et al. Significance of Lymph Node Metastasis in the Treatment of Gastric Cancer and Current Challenges in Determining the Extent of Metastasis. *Frontiers in oncology*. 2022 Jan. 7;(11):806162. doi: 10.3389/fonc.2021.806162
15. Ergenç, M., Uprak, T.K., Akin, M.I., et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in gastric cancer: a Western-center analysis. *BMC Surg*. 2023;23(220). doi: 10.1186/s12893-023-02127-y
16. Deng, Jingyu, et al. 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. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2018;30(5):477–491. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.05.01
17. Blouhos, Konstantinos, et al. Recurrence of a pT2N0cM0 Lower Third Gastric Cancer with No. 6 Lymph Node Micrometastasis after R0 Extended Surgery. Should Adjuvant Therapy be Performed in Conventionally Node-Negative but Micrometastasis-Positive pT2 Gastric Cancer? *Journal of gastrointestinal cancer*. 2017;48(1):89–93. doi: 10.1007/s12029-016-9811-y
18. Tian, Yuan, et al. Clinical implications of micro lymph node metastasis for patients with gastric cancer. *BMC cancer*. 2023 Jun. 12;23(1):536. doi: 10.1186/s12885-023-11023-w
19. Lee, Chang Min, et al. Current status and scope of lymph node micrometastasis in gastric cancer. *Journal of gastric cancer*. 2015;15(1):1–9. doi: 10.5230/jgc.2015.15.1.1
20. Lou, Guo Chun et al. Clinical significance of lymph node micrometastasis in T1N0 early gastric cancer. *Mathematical biosciences and engineering*. *MBE*. 2020;17(4):3252–3259. doi: 10.3934/mbe.2020185
21. Huang JY, Xu YY, Li M, Sun Z, Zhu Z, Song YX, et al. The prognostic impact of occult lymph node metastasis in node-negative gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(12):3927–34. doi: 10.1245/s10434-013-3021-7
22. Natsugoe Shoji, et al. Lymph node micrometastasis in gastrointestinal tract cancer—a clinical aspect. *International journal of clinical oncology*. 2013;18(5):752–61. doi: 10.1007/s10147-013-0577-y
23. Reutovich M.Yu. Kras'ko O.V. *Locally advanced gastric cancer: modern directions of radical treatment and prediction of long-term results*. Minsk; 2022. 217 p.
24. Dai Ni, et al. Expression of phosphatase regenerating liver 3 is an independent prognostic indicator for gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(12):1499–505. doi: 10.3748/wjg.15.1499
25. Kurokawa, Yukinori, et al. Short-term outcomes of preoperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and S-1 for gastric cancer with extensive lymph node metastasis (JCOG1704). *Gastric cancer*. 2024;27(2):366–374. doi: 10.1007/s10120-023-01453-7
26. Wang, Xinxin, et al. Perioperative versus adjuvant S-1 plus oxaliplatin chemotherapy for stage II/III resectable gastric cancer (RESONANCE): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Journal of hematology & oncology*. 2024 Apr. 8;17(1):17. doi: 10.1186/s13045-024-01536-7
27. Spolverato, Gaya, et al. Prognostic Performance of Different Lymph Node Staging Systems After Curative Intent Resection for Gastric Adenocarcinoma. *Annals of surgery*. 2015;262(6):991–8. doi: 10.1097/SLA.0000000000001040
28. Gholami, Sepideh, et al. Number of Lymph Nodes Removed and Survival after Gastric Cancer Resection: An Analysis from the US Gastric Cancer Collaborative. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;(221)2:291–9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.024
29. Morgant, Stéphanie, et al. Computed tomography scan efficacy in staging gastric linitis plastica lesion: a retrospective multicentric French study. *Cancer management and research*. 2018 Sep. 24;10:3825–3831. doi: 10.2147/CMAR.S163141
30. Berlth, Felix, et al. Preoperative staging of nodal status in gastric cancer. *Translational gastroenterology and hepatology*. 2017 Feb. 7;2(8). doi: 10.21037/tgh.2017.01.08
31. Morgagni, Paolo, et al. Preoperative multidetector-row computed tomography scan staging for lymphatic gastric cancer spread. *World journal of surgical oncology*. 2012 Sep. 24;10:197. doi: 10.1186/1477-7819-10-197
32. Ohashi, Masaki, et al. Evaluation of 64-Channel Contrast-Enhanced Multi-detector Row Computed Tomography for Preoperative N Staging in cT2-4 Gastric Carcinoma. *World journal of surgery*. 2016;40(1):165–71. doi: 10.1007/s00268-015-3318-8
33. Vergadis, Chrysovalantis, Dimitrios Schizas. Is Accurate N – Staging for Gastric Cancer Possible? *Frontiers in surgery*. 2018 May 31;5:41. doi: 10.3389/fsurg.2018.00041
34. Ri, Motonari, et al. Identifying multiple swollen lymph nodes on preoperative computed tomography is associated with poor prognosis along with pathological extensive nodal metastasis in locally advanced gastric cancer. *European journal of surgical oncology*. 2022;48(2):377–382. doi: 10.1016/j.ejso.2021.08.017
35. Zhu, Haixing, et al. Preoperative prediction for lymph node metastasis in early gastric cancer by interpretable machine learning models: A multicenter study. *Surgery*. 2022;171(6):1543–1551. doi: 10.1016/j.surg.2021.12.015
36. Wang, Jinfeng, et al. Risk Factors of Lymph Node Metastasis and Its Prognostic Significance in Early Gastric Cancer: A Multicenter Study. *Frontiers in oncology*. 2021 Oct. 13;11:649035. doi: 10.3389/fonc.2021.649035
37. Liu, Zitao, et al. Construction of a nomogram for preoperative prediction of the risk of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Frontiers in surgery*. 2023 Jan. 6;9:986806. doi: 10.3389/fsurg.2022.986806
38. Hu, Pei, et al. Fibrinogen-to-Lymphocyte Ratio Was an Independent Predictor of Lymph Node Metastasis in Patients with Clinically Node-Negative Advanced-Stage Gastric Cancer. *International journal of general medicine*. 2023 Apr. 17;16:1345–1354. doi: 10.2147/IJGM.S407833
39. Liu, Dong-Yuan, et al. Analysis of lymph node metastasis and survival prognosis in early gastric cancer patients: A retrospective study. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2024;16(6):1637–1646. doi: 10.4240/wjgs.v16.i6.1637
40. Zhao, Lin-Yong, et al. A nomogram composed of clinicopathologic features and preoperative serum tumor markers to predict lymph node metastasis in early gastric cancer patients. *Oncotarget*. 2016;7(37):59630–59639. doi: 10.18632/oncotarget.10732
41. Zhao, Lin-Yong, et al. A nomogram composed of clinicopathologic features and preoperative serum tumor markers to predict lymph node metastasis in early gastric cancer patients. *Oncotarget*. 2016;7(37):59630–59639. doi: 10.18632/oncotarget.10732