

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.33-006.6-089.166-085.28-037

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-27-37>

Поступила в редакцию 17.05.2021

Received 17.05.2021

**М. Ю. Ревтович<sup>1</sup>, О. В. Красько<sup>2</sup>, В. Т. Малькевич<sup>3</sup>, А. И. Потейко<sup>3</sup>**<sup>1</sup>*Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь*<sup>2</sup>*Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*<sup>3</sup>*Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь***ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА У РАДИКАЛЬНО ОПЕРИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ ЖЕЛУДКА IIВ–IIIС СТАДИИ, С УЧЕТОМ ПРИМЕНЕНИЯ АДЬЮВАНТНОЙ ПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРМОХИМИОТЕРАПИИ**

**Аннотация.** Высокая вероятность прогрессирования рака желудка (РЖ) после радикальных операций определяет актуальность проведения исследований, направленных на выявление потенциальных предикторов клинического течения РЖ в отдаленные сроки после проведения противоопухолевого лечения.

Объектами исследования являлись 345 радикально оперированных по поводу РЖ пациентов (pT4a-bN0-3M0, III–IV тип по R. Borjmann) в период с 2008 по 2018 г., у 68 из которых интраоперационно была проведена перфузионная термохимиотерапия (цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup>, доxorубин 50 мг/м<sup>2</sup>, 1 ч, 42 °С). Для оценки отдаленных результатов лечения (выживаемости, свободной от прогрессирования, – ВСП) использованы метод множительных оценок Каплана–Мейера, многофакторный анализ (модель Кокса).

Установлено, что неблагоприятными факторами, ассоциированными с прогрессированием РЖ, являются: метастатическое поражение регионарного лимфоколлектора (pN1-2 – относительный риск (ОР) 1,7 (95 % ДИ 1,2–2,5),  $p_{\text{Cox}} = 0,003$ ; pN1-2 – ОР 3,6 (95 % ДИ 2,5–5,1),  $p_{\text{Cox}} < 0,001$ ), степень распространенности опухолевого процесса, требующая выполнения гастрэктомии (в стандартном или комбинированном варианте) или комбинированной дистальной резекции желудка в отличие от стандартной субтотальной резекции желудка (ОР 1,4 (95 % ДИ 1,1–1,8),  $p_{\text{Cox}} = 0,017$ ), а также ситуации, когда объем лечебных мероприятий ограничивается только радикальным хирургическим лечением (ОР 1,6 (95 % ДИ 1,1–2,2),  $p_{\text{Cox}} = 0,012$ ). По результатам регрессионного анализа (модель Кокса) построена номограмма для расчета ВСП, применение которой требует оценки категории pN и объема проведенного лечения (объем перенесенной операции и наличия или отсутствия перфузионной термохимиотерапии). Отмечена высокая информативность предложенной номограммы – индекс конкордации составил 0,67.

Разработанная номограмма позволяет с высокой точностью прогнозировать ВСП у пациентов с инфильтративными формами РЖ pT4a-bN0-3M0 на основании учета клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса и объема проведенного радикального лечения.

**Ключевые слова:** рак желудка, интраоперационная интраперитонеальная термохимиотерапия, характер прогрессирования, номограмма

**Для цитирования:** Прогнозирование прогрессирования опухолевого процесса у радикально оперированных пациентов, страдающих раком желудка IIВ–IIIС стадии, с учетом применения адьювантной перфузионной термохимиотерапии / М. Ю. Ревтович [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 27–37. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-27-37>

**Mikhail Yu. Reutovich<sup>1</sup>, Volha V. Krasko<sup>2</sup>, Victor T. Malkevich<sup>3</sup>, Aliaksandr I. Patseika<sup>3</sup>**<sup>1</sup>*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus*<sup>2</sup>*United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*<sup>3</sup>*N. N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Republic of Belarus***PROGNOSTICATION OF TUMOR PROGRESSION IN RADICALLY OPERATED STAGE IIВ–IIIС CANCER PATIENTS AFTER UNDERGOING ADJUVANT PERFUSION THERMOCHEMOTHERAPY**

**Abstract.** The study topicality was conditioned by a need to find potential predictors of gastric cancer (GC) clinical progression in view of a high probability of long-term gastric cancer development in the post-surgery period.

The study was conducted during 2008–2018 and involved 345 radically operated gastric cancer patients (pT4a-bN0-3M0, types III–IV according to the R. Borjmann classification). Out of this cohort, 68 patients underwent intraoperative hyperthermic chemoperfusion (cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, 1 hour, 42 °C). Long-term treatment results (progression-free survival (PFS)) were assessed by means of the Kaplan-Meier estimator method and the Cox multivariate analysis.

The unfavorable factors resulting in the GC progression included the metastatic damage of the regional lymph node (pN1-2 – RR 1.7 (95 % CI 1.2–2.5),  $p_{\text{Cox}} = 0.003$ ; pN1-2 – RR 3.6 (95 % CI 2.5–5.1),  $p_{\text{Cox}} < 0.001$ ), the extent of the tumor process requiring either a standard or combined gastrectomy or a combined distal stomach resection in comparison with a standard subtotal stomach resection (RR 1.4 (95 % CI 1.1–1.8),  $p_{\text{Cox}} = 0.017$ ), and the situations where the patient treatment volume was limited to only radical surgery (RR 1.6 (95 % CI 1.1–2.2),  $p_{\text{Cox}} = 0.012$ ). Based on the results of the Cox regression analysis, the nomogram was developed to predict PFS using the evaluation of the pN category and the volume of administered therapeutic procedures (surgical intervention extent and administration or non-administration of hyperthermic chemoperfusion). The nomogram demonstrated a highly predictive performance scoring a concordance index of 0.67.

The proposed nomogram provides a fairly high accuracy of predicting PFS in the infiltrative GC patients (pT4a-bN0-3M0) proceeding from the tumor morphology evaluation and the radical treatment extent.

**Keywords:** gastric cancer, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, recurrence patterns, nomogram

**For citation:** Reutovich M. Yu., Krasko V. V., Malkevich V. T., Patseika A. I. Prognostication of tumor progression in radically operated stage IIB–IIIC cancer patients after undergoing adjuvant perfusion thermochemotherapy. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 27–37 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-27-37>

**Введение.** Результаты хирургического лечения при раке желудка (РЖ) можно считать удовлетворительными лишь при начальных стадиях опухолевого процесса. В Республике Беларусь практически у 60 % пациентов РЖ выявляется на III–IV стадии [1], когда даже после радикальной операции более 85 % заболевших погибают от дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса. На сегодняшний день применение перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии (ИИТХТ) рассматривается в качестве одного из вариантов предупреждения прогрессирования опухолевого процесса у радикально оперированных пациентов с язвенно-инфильтративным и диффузно-инфильтративным РЖ [2]. Тем не менее в ряде случаев подобного комплексного лечения оказывается недостаточно для предупреждения прогрессирования РЖ, что может быть обусловлено неполным учетом всех факторов неблагоприятного прогноза и отсутствием дифференцированного подхода к определению необходимого объема адъювантного лечения РЖ [3]. Следовательно, проведение исследований, направленных на определение потенциальных предикторов клинического течения РЖ в отдаленные сроки после проведения радикального лечения на основании персонализированной прогностической оценки клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса и проведенного лечения, представляется актуальным. Персонализированная прогностическая оценка подразумевает использование номограмм, преимуществами которых являются возможность индивидуального прогнозирования, а не отнесение пациента к определенной прогностической категории [4].

Цель исследования – оценить факторы риска прогрессирования рака желудка IIB–IIIC стадии (III–IV тип по Borrmann, pT4a-bN0-3M0) после радикального хирургического лечения, в том числе после применения адъювантной перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии, и разработать на основании полученной информации модель прогнозирования выживаемости, свободной от прогрессирования.

**Объекты и методы исследования.** В исследование были включены 345 пациентов (213 мужчин, 132 женщины), которым в период с 2008 по 2018 г. проведено радикальное хирургическое лечение по поводу РЖ IIB–IIIC стадии без распространения на абдоминальный сегмент пищевода (III–IV тип по Borrmann, pT4a-bN0-3M0). Возраст пациентов варьировался от 24 до 87 лет, составив в среднем  $62 \pm 11$  лет. Радикальное хирургическое лечение включало выполнение гастрэктомии или субтотальной резекции желудка в сочетании с лимфодиссекцией D2 согласно рекомендациям Японской ассоциации по изучению рака желудка (Japanese Gastric Cancer Association – JGCA, 1998). Пациентам группы 1, включавшей 68 человек (44 мужчины, 24 женщины) в возрасте от 24 до 73 лет (средний возраст  $56 \pm 8$  лет), после завершения формирования анастомозов и ушивания лапаротомной раны проведена перфузионная ИИТХТ с помощью аппарата Thermochem HT-1000 с использованием цисплатина  $50 \text{ мг/м}^2$  и доксорубицина  $50 \text{ мг/м}^2$  (продолжительность – 1 ч, температура перитонеального перфузата –  $42^\circ \text{C}$ ). Пациентам группы 2 (277 человек – 169 мужчин, 108 женщин, средний возраст  $63 \pm 11$  лет) было проведено только радикальное хирургическое лечение. Пациенты до 40 лет в группах 1 и 2 составили 4 (5,9 %) и 5 (1,8 %) соответственно ( $p = 0,079$ ). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Признак	Группа 1 (n = 68)	Группа 2 (n = 277)	p
pT:			
pT4a	55 (80,9 %)	224 (80,9 %)	>0,99
pT4b	13 (19,1 %)	53 (19,1 %)	
pN:			
pN0	23 (33,8 %)	78 (28,2 %)	0,424
pN1	8 (11,8 %)	55 (19,9 %)	
pN2	15 (22,1 %)	53 (19,1 %)	
pN3	22 (32,4 %)	91 (32,9 %)	
G:			
GI	6 (8,8 %)	8 (2,9 %)	0,139
GII	17 (25 %)	67 (24,2 %)	
GIII	39 (57,4 %)	167 (60,3 %)	
GIV	6 (8,8 %)	35 (12,6 %)	

Различия в частоте встречаемости pT, pN, G в группах оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . В качестве критерия оценки отдаленных результатов использована выживаемость, свободная от прогрессирования (ВСП). В качестве события при расчете принимали факт регистрации прогрессирования РЖ, а также факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием, т. е. с РЖ. Наблюдение рассматривалось как «полное», если имелись данные о событии, при отсутствии информации о событии – как «цензурированное». Сравнительный анализ выживаемости проводили, используя log-rank тест Манта-Кокса.

Влияние применяемого варианта лечения и характеристик опухолевого процесса на выживаемость оценивали с помощью непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса [5], значимость влияния фактора риска на выживаемость – с помощью критерия Вальда (Wald test). При проведении регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса параметр считали значимо влияющим на исход при  $p < 0,05$ . Относительный риск (ОР) рассчитывали как экспоненциальное преобразование соответствующего коэффициента регрессии, доверительные интервалы – на основе соответствующих доверительных интервалов коэффициентов регрессии также путем экспоненциального преобразования.

С целью оценки производительности модели (пригодности для прогноза), включающей в себя калибровку для предотвращения переобучения и смещения и определение дискриминационной мощности модели, проведена процедура внутренней валидации полученной модели [6] с помощью бутстрепинга с 5000 повторами по следующим показателям (индексам):  $D_{ху}$  ( $D_{ху}$ -статистика, которая демонстрирует, насколько исход объясняется линейной комбинацией предикторов, и которая связана с индексом конкордации как  $2(C - 0,5)$ , где  $C$  – индекс конкордации),  $D$  (индекс дискриминации, характеризующий способность модели различать группы благоприятного и неблагоприятного прогноза),  $U$  (индекс ненадежности между калиброванной моделью и исходными данными),  $S$  (калибровочный уклон для оценки степени согласия между наблюдаемыми и прогнозируемыми рисками развития неблагоприятного исхода).

Статистический анализ данных выполнялся с помощью статистического пакета R v. 3.1.1 (GPL лицензия) [7] с использованием пакетов *survival* [8] и *rms* [9].

**Результаты исследования.** Медиана наблюдения составила 73 мес. Признаки прогрессирования опухолевого процесса отмечены у 224 пациентов, медиана наблюдения до прогрессирования составила 20 мес.

Проведение интраперитонеальной химиотерапии привело к снижению общего количества случаев прогрессирования РЖ, в том числе метастатической перитонеальной диссеминации – у 37 (54,4 %) из 68 пациентов. В то же время в группе контроля прогрессирование опухолевого процесса было отмечено у 187 (67,5 %) из 277 пациентов. Следствием этого явилось увеличение в группе 1 показателей 3- и 5-летней ВСП до  $47,1 \pm 6,3$  и  $42,1 \pm 6,3$  % соответственно (для сравнения: после

радикального хирургического лечения (группа 2) эти же показатели составили  $36,5 \pm 3,0$  и  $27,1 \pm 2,9$  %,  $p_{\log\text{-rank}} = 0,01$ ).

Для оценки влияния на прогноз местнораспространенного РЖ интраперитонеальной химиотерапии проведен регрессионный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. В модель в качестве ковариат были включены потенциально неблагоприятные для развития прогрессирования опухолевого процесса факторы, в частности степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (pN), степень дифференцировки первичной опухоли (G). Кроме того, в модель была включена ковариата, характеризующая объем перенесенного лечения (стандартная или комбинированная гастрэктомия, стандартная или комбинированная субтотальная резекция желудка). Поскольку данный фактор определяется степенью местной распространенности опухолевого процесса (pT4a или pT4b, pN), это может оказать негативное влияние на прогноз РЖ при распространенном опухолевом процессе, когда возникает необходимость выполнения комбинированной операции у данной когорты пациентов (например, у пациентов с опухолью pT4bN1-3M0). Кроме того, выполнение стандартной радикальной операции у пациентов с инвазией первичной опухолью серозной оболочки (pT4a) и/или распространением опухоли на соседние структуры (pT4b) сопровождается более интенсивной диссеминацией опухолевых клеток в брюшной полости, что также потенциально может негативно повлиять на течение РЖ в отдаленные сроки после хирургического лечения, особенно при отсутствии адьювантной перфузионной ИИТХТ (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Оценка относительного риска наступления неблагоприятного исхода, связанного с прогрессированием РЖ (модель Кокса)

Table 2. Assessment of the relative risk of an adverse outcome associated with gastric cancer progression (Cox model)

Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом	Результаты регрессионного анализа				
	Предварительная модель		Окончательная модель		
	$\beta$	$p$	$\beta$	ОР (95 % ДИ)	$p$
Возраст	0	0,566	–		
T4b против T4a	0,15	0,398	–		
Аденокарцинома GII против GI	0,15	0,708	–		
Аденокарцинома GIII против GI	–0,01	0,978	–		
Аденокарцинома GIV против GI	0,17	0,673	–		
pN1-2 против pN0	0,57	0,002	0,54	1,7 (1,2–2,5)	0,003
pN3 против pN0	1,33	<0,001	1,27	3,6 (2,5–5,1)	<0,001
Стандартная гастрэктомия, комбинированная гастрэктомия, комбинированная субтотальная резекция желудка против стандартной субтотальной резекции желудка	0,34	0,018	0,34	1,4 (1,1–1,8)	0,017
Хирургическое лечение против комплексного лечения (операция + перфузионная ИИТХТ)	0,48	0,009	0,45	1,6 (1,1–2,2)	0,012

Оценка ОР прогрессирования опухолевого процесса у радикально оперированных пациентов позволила установить факторы неблагоприятного прогноза, а именно:

1) метастатическое поражение регионарного лимфоколлектора в сочетании с инвазией первичной опухолью серозной оболочки увеличивает риск прогрессирования пропорционально количеству пораженных регионарных лимфоузлов: с увеличением их количества с pN1-2 до pN3 риск прогрессирования возрастает в 1,7–3,6 раза в сравнении с таковым у пациентов с pN0;

2) распространенный опухолевый процесс, требующий выполнения гастрэктомии (в стандартном или комбинированном варианте) или комбинированной субтотальной резекции желудка в сравнении со случаями, при которых достаточно выполнения стандартной дистальной субтотальной резекции желудка;

3) в случае, если объем лечебных мероприятий ограничивается только радикальным хирургическим лечением без перфузионной ИИТХТ, риск прогрессирования опухолевого процесса в отдаленные сроки после операции увеличивается в 1,6 раза.

Таким образом, наличие вышеперечисленных факторов риска прогрессирования, характеризующих распространенность опухолевого процесса (pN1-3), а также объем проведенного лечения (необходимость выполнения гастрэктомии или комбинированных операций), обуславливают недостаточную эффективность радикального хирургического лечения, особенно при отсутствии адьювантной терапии. Наибольший риск прогрессирования РЖ был отмечен при метастатическом поражении регионарного лимфоколлектора pN3 (ОР 3,6 (95 % ДИ 2,5–5,1),  $p_{\text{Cox}} < 0,001$ ).

Оценка показателей ВСП в группах сравнения с учетом значения категории pN и объема проведенного лечения (стандартная или комбинированная операция с перфузионной ИИТХТ или без нее) продемонстрировала наилучшие ее показатели у пациентов с pN3 (табл. 3).

Таблица 3. Оценка ВСП на основе построенной модели в зависимости от варианта проведенного лечения у пациентов с различным pN

Table 3. Evaluation of the progression free survival based on the constructed model depending on the treatment option in the patients with different pN

pN	Тип операции	Вариант проведенного лечения	Выживаемость, свободная от прогрессирования		
			2-летняя	3-летняя	5-летняя
pN0	Гастрэктомия (стандартная, комбинированная)/комбинированная субтотальная резекция желудка	Хирургическое лечение	61,5 ± 8,1	52,6 ± 10,4	43,1 ± 13,4
pN1-2			43,3 ± 11,5	33,1 ± 14,9	23,4 ± 9,5
pN3			17,6 ± 21,1	10,1 ± 28,0	4,9 ± 37,9
pN0	Стандартная субтотальная резекция желудка		70,7 ± 6,4	63,2 ± 8,2	54,8 ± 10,6
pN1-2			55 ± 8,9	45,4 ± 11,4	35,5 ± 14,9
pN3			28,9 ± 19,0	19,4 ± 25,0	11,7 ± 33,4
pN0	Гастрэктомия (стандартная, комбинированная)/комбинированная субтотальная резекция желудка	Хирургическое лечение + перфузионная термохимиотерапия	73,4 ± 6,9	66,4 ± 9,0	58,5 ± 11,6
pN1-2			58,7 ± 10,9	49,4 ± 14,4	39,7 ± 18,7
pN3			33,1 ± 21,1	23,2 ± 28,0	14,7 ± 36,9
pN0	Стандартная субтотальная резекция желудка		80,2 ± 5,2	74,7 ± 6,7	68,2 ± 8,7
pN1-2			68,3 ± 8,0	60,5 ± 10,5	51,7 ± 13,6
pN3			45,4 ± 16,5	35,2 ± 21,9	25,4 ± 28,8

Данные, представленные в табл. 2, 3, позволяют рассматривать наличие массивного метастатического поражения регионарного лимфоколлектора pN3 в качестве инициального этапа системного прогрессирования РЖ, существенно ухудшающего его прогноз, несмотря на проведение перфузионной ИИТХТ. Последнее обосновывает целесообразность дополнения адьювантной ИИТХТ системной адьювантной полихимиотерапией (АПХТ) для предупреждения системного прогрессирования РЖ в случаях, классифицированных как pN3.

Для использования полученных результатов моделирования в клинической практике нами проведена оценка производительности разработанной модели (см. табл. 2). Результаты оценки производительности модели с помощью бутстреппинга с 5000 повторами представлены в табл. 4.

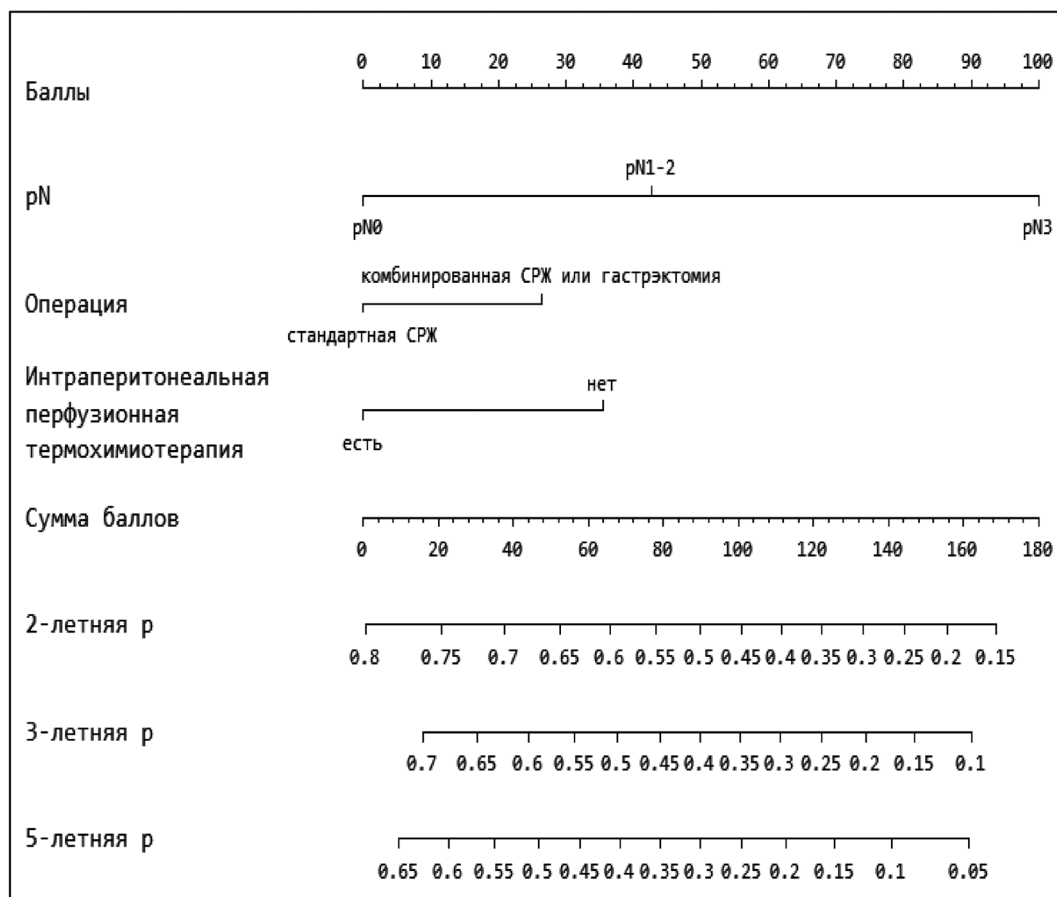
Представленные значения показателей производительности (индексы) свидетельствуют о приемлемой согласованности ( $D_{ху}$ -статистика), удовлетворительной дискриминационной способности (индекс дискриминации  $D$  больше 0), согласии (индекс ненадежности  $U$  приближается к 0) разработанной модели прогнозирования ВСП. Значение калибровочного уклона ( $S$ ), близкое к 1 (в нашем случае – 0,977), свидетельствует о приемлемом общем согласии между наблюдаемыми

Таблица 4. Показатели производительности модели прогнозирования прогрессирования опухолевого процесса у радикально оперированных пациентов

Table 4. Performance indicators of the model for predicting tumor progression in radically operated patients

Индекс	Индекс производительности модели			Разница в индексах тестового и обучающего набора (оптимизм)	Скорректированный индекс
	исходный	для обучающего набора	для тестового набора		
$D_{ху}$	0,327	0,327	0,320	0,006	0,320
$D$	0,029	0,030	0,028	0,002	0,027
$U$	-0,001	-0,001	0,001	-0,001	0,001
$S$	1,0	1,0	0,977	0,023	0,977





Номограмма, прогнозирующая выживаемость, свободную от прогрессирования. СРЖ – субтотальная резекция желудка  
 Nomogram for predicting progression-free survival. Gastric cancer (СРЖ) – subtotal gastric resection

и прогнозируемыми рисками развития прогрессирования РЖ в отдаленные сроки после радикальной операции. Индекс конкордации составил 0,67.

В связи с необходимостью учета в практических условиях одновременно нескольких прогностических факторов, зачастую оказывающих различное влияние на продолжительность безрецидивного периода и показатели выживаемости, возникает необходимость персонализированного подхода к оценке прогноза клинического течения РЖ.

Для реализации данного подхода при оценке вероятности ВСП у пациентов с местнораспространенным раком желудка pT4a-b при различных вариантах противоопухолевого лечения разработана номограмма (см. рисунок).

Номограмма составлена с учетом независимых прогностических факторов, установленных при проведении многофакторного анализа (см. табл. 2). Каждому из использованных в номограмме факторов присвоено определенное количество баллов в соответствии с коэффициентом регрессии, а итоговая сумма баллов определяет ВСП после радикального хирургического лечения РЖ в сроки от 2 до 5 лет.

Преимуществом использования номограммы по сравнению с прочими методами количественного определения риска прогрессирования РЖ является возможность выполнения персонализированной прогностической оценки вместо простого отнесения пациента к одной из групп риска, на которые была разделена вся когорта обследованных в соответствии с имеющейся вероятностью развития прогрессирования РЖ. Данный подход позволяет индивидуально подойти к планированию объема лечебных мероприятий и кратности контрольных обследований в рамках диспансерного наблюдения после выполнения радикального хирургического лечения в зависимости от объема оперативного вмешательства и наличия или отсутствия адъювантной перфузионной ИИТХТ. Для иллюстрации этого положения приводим следующие клинические примеры.

*Пример 1.* Пациент С., 1942 г. рождения, амбулаторная карта № 7545/09, диагноз: язвенно-инfiltrативный рак тела желудка, pT4aN0M0, стадия IIb; 28.09.2009 пациенту проведено хирургическое лечение – гастрэктомия, лимфодиссекция D2. Адьювантное лечение не проводилось из-за отказа пациента. Определено: характер проведенной операции (стандартная гастрэктомия) – 28 баллов; гистологически степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (pN0) – 0 баллов; пациенту не была проведена интраперитонеальная химиотерапия – 35 баллов. Общая сумма баллов – 63. При данной сумме баллов прогнозируемая 2-летняя ВСП составляет 44 %, 3-летняя – 34, 5-летняя – 24 %. Прогрессирование опухолевого процесса с развитием метастатической перитонеальной диссеминации диагностировано через 668 дней после радикального хирургического лечения (28.09.2009), 13.04.2012 пациент умер от основного заболевания.

*Пример 2.* Пациент Т., 1957 г. рождения, амбулаторная карта № 832/14, диагноз: язвенно-инfiltrативный рак тела желудка, pT4aN0M0, стадия IIb; 29.10.2014 пациенту проведено хирургическое лечение – гастрэктомия, лимфодиссекция D2, перфузионная ИИТХТ (цисплатин, доксорубин при температуре 42 °С в течение 1 ч). Определено: характер проведенной операции (стандартная гастрэктомия) – 28 баллов; гистологически степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (pN0) – 0 баллов; пациенту проведена перфузионная ИИТХТ – 0 баллов. Общая сумма баллов – 28. При данной сумме баллов прогнозируемая 2-летняя ВСП составляет 76 %, 3-летняя – 68, 5-летняя – 58 %. На момент написания данной статьи пациент жив, признаки прогрессирования заболевания отсутствуют.

Таким образом, проведение адьювантной перфузионной ИИТХТ, несмотря на одинаковую степень распространенности опухолевого процесса, позволило предупредить прогрессирование РЖ и добиться ремиссии заболевания, улучшив, таким образом, прогноз рака желудка в отдаленные сроки после радикальной операции.

Наиболее неблагоприятную когорту пациентов составляют пациенты с массивным метастатическим поражением регионарного лимфоколлектора, когда количество метастазов в регионарных лимфоузлах составляет 7 и более (pN3). У данной категории пациентов прогрессирование РЖ, несмотря на комбинированный и комплексный характер проведенного лечения, развивается не как исключение, а как правило [10]. Для иллюстрации приводим следующее клиническое наблюдение.

*Пример 3.* Пациент Л., 1955 г. рождения, амбулаторная карта № 621/10, диагноз: язвенно-инfiltrативный рак антрального отдела желудка, pT4aN3M0, стадия IIb; 24.02.2010 пациенту проведено хирургическое лечение – дистальная субтотальная резекция желудка, лимфодиссекция D2, перфузионная ИИТХТ (цисплатин, доксорубин при температуре 42 °С в течение 1 ч). Определено: характер проведенной операции (стандартная дистальная субтотальная резекция желудка) – 0 баллов; гистологически степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (pN3) – 100 баллов; пациенту проведена интраперитонеальная химиотерапия – 0 баллов. Общая сумма баллов – 100. При данной сумме баллов прогнозируемая 2-летняя ВСП составляет 45 %, 3-летняя – 35, 5-летняя – 25 %. Прогрессирование опухолевого процесса с развитием метастазов в парааортальных лимфоузлах отмечено через 1462 дня после операции (24.02.2014), 19.07.2014 пациент умер от основного заболевания.

Проведение комплексного лечения в случае массивного метастатического поражения регионарного лимфоколлектора не позволило предупредить прогрессирование опухолевого процесса, что обусловлено возможным наличием субклинических отдаленных лимфогематогенных метастазов как проявление инициальных этапов системного прогрессирования РЖ. Проведение перфузионной ИИТХТ в данной ситуации не может оказать влияния на отдаленные результаты лечения из-за преимущественно регионарного эффекта последней [11], что диктует целесообразность ее комбинации с системной АПХТ [2]. Для иллюстрации данного положения приводим следующее клиническое наблюдение.

*Пример 4.* Пациент Н., 1953 г. рождения, амбулаторная карта № 07905/15, диагноз: язвенно-инfiltrативный рак нижней трети тела и антрального отдела желудка, pT4aN3M0, стадия IIIa; 14.10.2015 пациенту выполнена дистальная субтотальная резекция желудка, лимфодиссекция D2, перфузионная ИИТХТ (цисплатин, доксорубин при температуре 42 °С в течение 1 ч), в послеоперационном периоде 8 курсов АПХТ (оксалиплатин, капецитабин). Определено: характер

проведенной операции (стандартная дистальная субтотальная резекция желудка) – 0 баллов; гистологически степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (pN3) – 100 баллов; пациенту проведена интраперитонеальная химиотерапия – 0 баллов. Общая сумма баллов – 100. При данной сумме баллов прогнозируемая 2-летняя ВСП составляет 45 %, 3-летняя – 35, 5-летняя – 25 % (так же, как и в предыдущем примере). На момент написания данной статьи пациент жив, признаки прогрессирования заболевания отсутствуют.

Несмотря на одинаковое количество баллов, определенное по номограмме в последних двух наблюдениях (100 баллов), и одинаковые значения показателей ВСП в примерах № 3 и № 4, предотвратить прогрессирование РЖ удалось благодаря 8 курсам АПХТ в дополнение к комплексному лечению. Таким образом, у пациентов с множественными метастазами в регионарных лимфоузлах (pN3) целесообразно проведение комплексного лечения, включающего помимо радикальной операции перфузионную ИИТХТ в сочетании с послеоперационной АПХТ.

Таким образом, результаты проведенного исследования подчеркивают важность проведения адьювантного лечения у пациентов с местнораспространенным РЖ, при этом обязательным компонентом такого лечения у пациентов с высоким риском имплантационного метастазирования (III–IV тип по Borrmann, pT4a-bN0-3M0) должна быть перфузионная ИИТХТ, которая позволяет предупредить прогрессирование РЖ после радикального хирургического лечения. В случае массивного метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (pN3) целесообразно дополнить вышеупомянутое комплексное лечение 7–8 курсами системной АПХТ.

**Обсуждение.** Радикальное хирургическое лечение составляет основу лечебных мероприятий при местнораспространенном РЖ pT4a-bN0-3M0 [12]. Тем не менее у более чем 50 % пациентов с ПВ–ПС стадией РЖ в отдаленные сроки после радикальной операции отмечается прогрессирование опухолевого процесса [10, 13]. С одной стороны, это свидетельствует о недостаточной эффективности радикального хирургического лечения для предупреждения прогрессирования РЖ, с другой – о необходимости индивидуального подхода к прогнозированию клинического течения РЖ после проведенного оперативного вмешательства, основанного на использовании прогностических моделей, учитывающих не только клинико-морфологические особенности опухолевого процесса (например, описываемые классификацией pTNM (American Joint Committee on Cancer – AJCC)), но и объем хирургического и адьювантного лечения.

В ряде исследований продемонстрировано, что проведение перфузионной ИИТХТ позволяет улучшить отдаленные результаты лечения радикально оперированных пациентов с pT4a-b, в частности увеличить ВСП [2, 10, 14–16]. Из этого следует, что факт проведения адьювантной ИИТХТ обязательно должен быть принят во внимание при прогнозировании результатов лечения РЖ pT4a-b, как это было выполнено в работе J. Lu с соавт. [17].

Положительное влияние адьювантной ИИТХТ на прогноз РЖ было продемонстрировано нами при проведении многофакторного анализа. В частности, было отмечено увеличение риска прогрессирования РЖ при отсутствии адьювантной ИИТХТ у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов (III–IV тип по Borrmann, pT4a-bN0-3M0) (ОР 1,6 (95 % ДИ 1,1–2,2),  $p_{\text{Cox}} = 0,012$ ). Это было учтено при разработке предлагаемой прогностической модели и отличает ее от аналогов, ранее опубликованных в литературе [18–20]. Кроме этого, важной для прогнозирования ВСП является информация об особенностях проведенного оперативного вмешательства (стандартная или комбинированная операция, субтотальная резекция желудка или гастрэктомия), поскольку косвенно это свидетельствует о распространенности первичной опухоли по стенке желудка (вовлечение, например, тела и антрального отдела) и о переходе опухоли на соседние структуры (pT4b). Очевидно, в процессе выполнения комбинированных мультиорганных резекций (а также в дооперационном периоде) происходит интенсивная диссеминация опухолевых клеток в брюшной полости, что определяет неблагоприятный прогноз течения РЖ. С другой стороны, выполнение субтотальной резекции желудка возможно при небольших опухолях (до 2–3 см), располагающихся в дистальной или проксимальной частях желудка, в то время как более распространенный опухолевый процесс требует выполнения гастрэктомии, что несомненно негативно сказывается на продолжительности безрецидивного периода. Данный факт не нашел отражения ни в одной из прогностических моделей, предложенных к настоящему времени, и не описывается категорией pT классифи-



кации рTNM (AJCC), что свидетельствует о несомненном преимуществе разработанной номограммы перед существующими аналогами [17, 18, 21, 22]. Кроме этого, фактором, способствующим интраоперационной диссеминации опухолевых клеток, помимо инвазии первичной опухолью серозной оболочки является метастатическое поражение регионарных лимфоузлов [23]. При этом, как ранее было продемонстрировано в ряде публикаций, в случае массивного метастатического поражения регионарного лимфоколлектора рN3 выполнение адьювантной интраперитонеальной химиотерапии в ряде случаев неспособно кардинально повлиять на прогноз РЖ [15, 24]. Результаты проведенного нами многофакторного анализа подтвердили факт неблагоприятного влияния метастатического поражения регионарных лимфоузлов на прогрессирование РЖ, обосновав необходимость включения данного признака в предлагаемую номограмму.

Таким образом, разработанная номограмма позволяет более точно в сравнении с широко применяемой в рутинной клинической практике классификацией TNM (AJCC) прогнозировать клиническое течение РЖ рT4a-b за счет учета не только степени метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (рN1-3), но и особенностей проведенного противоопухолевого лечения (объем перенесенной операции, наличие или отсутствие перфузионной ИИТХТ). В случае массивного метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (рN3) программа адьювантного лечения РЖ помимо периоперационной ПХТ или адьювантной системной ПХТ (что предусмотрено современной стратегией лечения местнораспространенного РЖ) должна включать перфузионную термохимиотерапию, особенно у пациентов с инфильтративными формами роста первичной опухоли.

### Выводы

1. После радикального хирургического лечения пациентов с язвенно-инфильтративным и диффузно-инфильтративным РЖ риск прогрессирования опухолевого процесса увеличивается в следующих случаях: а) при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах, при этом увеличение ОР прогрессирования происходит пропорционально увеличению степени метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (рN1-2 – ОР 1,7 (95 % ДИ 1,2–2,5),  $p_{\text{Cox}} = 0,003$ ; рN3 – ОР 3,6 (95 % ДИ 2,5–5,1),  $p_{\text{Cox}} < 0,001$ ); б) когда степень распространенности опухолевого процесса требует выполнения гастрэктомии (в стандартном или комбинированном варианте) или комбинированной дистальной резекции желудка (ОР 1,4 (95 % ДИ 1,1–1,8),  $p_{\text{Cox}} = 0,017$ ); в) когда объем лечебных мероприятий ограничен только радикальным хирургическим лечением (ОР 1,6 (95 % ДИ 1,1–2,2),  $p_{\text{Cox}} = 0,012$ ).

2. Разработанная номограмма, позволяющая прогнозировать выживаемость, свободную от прогрессирования, у радикально оперированных по поводу рака желудка пациентов не только на основании оценки степени распространенности опухолевого процесса (рN), но и с учетом проведенного интраоперационно объема противоопухолевого лечения, может помочь в планировании послеоперационного противоопухолевого лечения и обследования рассматриваемой категории пациентов в рамках диспансерного наблюдения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список использованных источников

1. Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии, 2018. – 286 с.
2. Reutovich, M. Y. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in prevention of gastric cancer metachronous peritoneal metastases: a systematic review / M. Y. Reutovich, O. V. Krasko, O. G. Sukonko // J. Gastrointest. Oncol. – 2021. – Vol. 12, suppl. 1. – P. S5–S17. <http://doi.org/10.21037/jgo-20-129>
3. Matharu, G. Systematic review of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer / G. Matharu, O. Tucker, D. Alderson // Brit. J. Surg. – 2011. – Vol. 98, N 9. – P. 1225–1235. <http://doi.org/10.1002/bjs.7586>
4. Разработка и валидация номограммы, позволяющей прогнозировать выживаемость без прогрессирования при терапии пазопанибом по поводу распространенного рака почки / M. W. Kattan [et al.] // Онкоурология. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 16–23.
5. Therneau, T. Modeling survival data: extending the Cox model / T. Therneau, P. Grambsch. – New York : Springer-Verlag, 2000. – 350 p.
6. Harrell, F. E. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors / F. E. Harrell, K. L. Lee, D. B. Mark // Stat. Med. – 1996. – Vol. 15, N 4. – P. 361–387. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19960229\)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4)

7. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. – Mode of access : <http://www.R-project.org/>. – Date of access : 21.01.2021.
8. Therneau T. (2015). *\_A Package for Survival Analysis in S\_*. version 2.38. – Mode of access : <https://CRAN.R-project.org/package=survival>>. – Date of access : 21.01.2021.
9. Harrell, F. E. (Jr.). rms: Regression Modeling Strategies. R package version 5.1-4. – Mode of access : <https://CRAN.R-project.org/package=rms>. – Date of access : 21.01.2021.
10. Reutovich, M. Yu. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients / M. Yu. Reutovich, O. V. Krasko, O. G. Sukonko // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 45, N 12. – P. 2405–2411. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.07.030>
11. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials / F. Coccolini [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 40, N 1. – P. 12–26. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.10.019>
12. Treatment of resectable gastric cancer / J. L. Dikken [et al.] // *Ther. Adv. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 5, N 1. – P. 49–69. <https://doi.org/10.1177/1756283X11410771>
13. Prediction of recurrence after radical surgery for gastric cancer: a scoring system obtained from a prospective multicenter study / D. Marrelli [et al.] // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 241, N 2. – P. 247–255. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000152019.14741.97>
14. Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study / M. K. Beeharry [et al.] // *BMC Cancer.* – 2019. – Vol. 19. – Art. 932. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6125-z>
15. Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis / J. Y. Huang [et al.] // *Asian Pacific J. Cancer Prevent.* – 2012. – Vol. 13, N 9. – P. 4379–4385. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.9.4379>
16. Phase II trial of prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer after curative surgery / B. Fan [et al.] // *BMC Cancer.* – 2021. – Vol. 21. – P. 216. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07925-2>
17. Development and external validation of a nomogram to predict recurrence-free survival after r0 resection for stage II/III gastric cancer: an international multicenter study / J. Lu [et al.] // *Front. Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 574611. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.574611>
18. Prediction of conditional probability of survival after surgery for gastric cancer: a study based on eastern and Western large data sets / Q. Zhong [et al.] // *Surgery.* – 2018. – Vol. 163, N 6. – P. 1307–1316. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.02.011>
19. Nomogram predicting long-term survival after D2 gastrectomy for gastric cancer / D.-S. Han [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 3834–3840. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.8343>
20. A nomogram for predicting individual survival of patients with gastric cancer who underwent radical surgery with extended lymph node dissection / K. Y. Song [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2014. – Vol. 17, N 2. – P. 287–293. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0270-x>
21. Nomogram for predicting the survival of gastric adenocarcinoma patients who receive surgery and chemotherapy / C. Y. Wang [et al.] // *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20. – Art. 10. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6495-2>
22. A nomogram to predict overall survival and disease-free survival after curative resection of gastric adenocarcinoma / Y. Kim [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22. – P. 1828–1835. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4230-4>
23. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis / T. Marutsuka [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9, N 2. – P. 678–685.
24. Kim, J.-I. A controlled clinical study of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraoperative hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP) / J.-I. Kim, H.-S. Bae // *Gastric Cancer.* – 2001. – Vol. 4, N 1. – P. 27–33. <https://doi.org/10.1007/s101200100013>

## References

1. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2004–2013). Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, 2018. 286 p. (in Russian).
2. Reutovich M. Y., Krasko O. V., Sukonko O. G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in prevention of gastric cancer metachronous peritoneal metastases: a systematic review. *Journal of Gastrointestinal. Oncology*, 2021, vol. 12, suppl. 1, pp. S5–S17. <https://doi.org/10.21037/jgo-20-129>
3. Matharu G., Tucker O., Alderson D. Systematic review of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. *British Journal of Surgery*, 2011, vol. 98, no. 9, pp. 1225–1235. <http://doi.org/10.1002/bjs.7586>
4. Kattan M. W., Sternberg C. N., Mehmud F., Bhatt K., McCann L., Motzer R. J. Development and validation of a prognostic nomogram for progression-free survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with pazopanib. *Onkourologiya = Cancer urology*, 2015, vol. 11, no. 4, pp. 16–23 (in Russian).
5. Therneau T., Grambsch P. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. New York, Springer-Verlag, 2000. 350 p.
6. Harrell F. E., Lee K. L., Mark D. B. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Statistics in Medicine*, 1996, vol. 15, no. 4, pp. 361–387. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19960229\)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4)
7. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <http://www.R-project.org/> (accessed 21.01.2021).
8. Therneau T (2015). *\_A Package for Survival Analysis in S\_*. version 2.38. Available at : <https://CRAN.R-project.org/package=survival>> (accessed 21.01.2021).
9. Harrell F. E. (Jr.). rms: Regression Modeling Strategies. R package version 5.1-4. Available at : <https://CRAN.R-project.org/package=rms> (accessed 21.01.2021).

10. Reutovich M. Yu., Krasko O. V., Sukonko O. G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology*, 2019 vol. 45, no. 12, pp. 2405–2411. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.07.030>
11. Cocolini F., Cotte E., Glehen O., Lotti M., Poiasina E., Catena F., Yonemura Y., Ansaloni L. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *European Journal of Surgical Oncology*, 2014, vol. 40, no. 1, pp. 12–26. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.10.019>
12. Dikken J. L., van de Velde C. J., Coit D. G., Shah M. A., Verheij M., Cats A. Treatment of resectable gastric cancer. *Therapeutics Advances Gastroenterology*, 2012, vol. 5, no. 1, pp. 49–69. <https://doi.org/10.1177/1756283X11410771>
13. Marrelli D., de Stefano A., de Manzoni G., Morgagni P., Di Leo A., Roviello F. Prediction of recurrence after radical surgery for gastric cancer: a scoring system obtained from a prospective multicenter study. *Annals of Surgery*, 2005, vol. 241, no. 2, pp. 247–255. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000152019.14741.97>
14. Beechary M. K., Zhu Z. L., Liu W. T., Yao X. X., Yan M., Zhu Z. G. Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study. *BMC Cancer*, 2019, vol. 19, art. 932. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6125-z>
15. Huang J. Y., Xu Y. Y., Sun Z., Zhu Z., Song Y. X., Guo P. T., You Y., Xu H. M. Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012, vol. 13, no. 9, pp. 4379–4385. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.9.4379>
16. Fan B., Bu Zh., Zhang J., Zong X., Ji X., Fu T., Jia Z., Zhang Y., Wu X. Phase II trial of prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer after curative surgery. *BMC Cancer*, 2021, vol. 21, p. 216. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07925-2>
17. Lu J., Xu B. B., Zheng C. H., Li P., Xie J. W., Wang J. B., Lin J. X., Chen Q. Y., Truty M. J., Huang C. M. Development and external validation of a nomogram to predict recurrence-free survival after R0 resection for stage II/III gastric cancer: an international multicenter study. *Frontiers in Oncology*, 2020, vol. 22, no. 10, p. 574611. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.574611>
18. Zhong Q., Chen Q. Y., Li P., Xie J. W., Wang J. B., Lin J. X. [et al.]. Prediction of conditional probability of survival after surgery for gastric Cancer: a study based on eastern and Western large data sets. *Surgery*, 2018, vol. 163, no. 6, pp. 1307–1316. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.02.011>
19. Han D.-S., Suh Y.-S., Kong S.-H., Lee H.-J., Choi Y., Aikou S., Sano T., Park B.-J., Kim W.-H., Yang H.-K. Nomogram predicting long-term survival after D2 gastrectomy for gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, vol. 30, pp. 3834–3840. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.8343>
20. Song K. Y., Park Y. G., Jeon H. M., Park C. H. A nomogram for predicting individual survival of patients with gastric cancer who underwent radical surgery with extended lymph node dissection. *Gastric Cancer*, 2014, vol. 17, no. 2, pp. 287–293. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0270-x>
21. Wang Ch.-Y., Yang J., Zi H., Zheng Zh.-L., Li B.-H., Wang Y. [et al.]. Nomogram for predicting the survival of gastric adenocarcinoma patients who receive surgery and chemotherapy. *BMC Cancer*, 2020, vol. 20, art. 10. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6495-2>
22. Kim Y., Spolverato G., Ejaz A., Squires M. H., Poultides G., Fields R. C. [et al.]. A nomogram to predict overall survival and disease-free survival after curative resection of gastric adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 2015, vol. 22, pp. 1828–1835. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4230-4>
23. Marutsuka T., Shimada S., Shiomori K., Hayashi N., Yagi Y., Yamane T., Ogawa M. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis. *Clinical Cancer Research*, 2003, vol. 9, no. 2, pp. 678–685.
24. Kim J.-I., Bae H.-S. A controlled clinical study of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraoperative hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP). *Gastric Cancer*, 2001, vol. 4, no. 1, pp. 27–33.

### Информация об авторах

*Ревтович Михаил Юрьевич* – д-р мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровка, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mihail\_revtovich@yahoo.com

*Красько Ольга Владимировна* – канд. техн. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (ул. Сурганова, 6, 220012, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: krasko@newman.bas-net.by

*Малькевич Виктор Тихонович* – д-р мед. наук, доцент, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, а/г Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: malkvt@mail.ru

*Потейко Александр Иванович* – торакальный хирург. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, а/г Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: drpatsejka@gmail.com

### Information about the authors

*Mikhail Yu. Reutovich* – D. Sc. (Med.), Associate Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mihail\_revtovich@yahoo.com

*Volha V. Krasko* – Ph. D. (Eng.), Associate Professor, Leading Researcher. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Sarganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: krasko@newman.bas-net.by

*Victor T. Malkevich* – D. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: malkvt@mail.ru

*Aliaksandr I. Patsejka* – thoracic surgeon. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: drpatsejka@gmail.com