

# БИОИНФОРМАТИКА

## BIOINFORMATICS



УДК 519.23  
<https://doi.org/10.37661/1816-0301-2024-21-1-65-82>

Оригинальная статья  
Original Paper

## Прогнозирование и принятие решений на основе модели нелинейных рисков при лечении рака желудка

О. В. Красько<sup>1✉</sup>, М. Ю. Ревтович<sup>2</sup>, А. В. Иванов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Объединенный институт проблем информатики  
Национальной академии наук Беларуси,  
ул. Сурганова, 6, Минск, 220012, Беларусь  
✉E-mail: [krasko@newman.bas-net.by](mailto:krasko@newman.bas-net.by)

<sup>2</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный  
медицинский университет»,  
пр. Дзержинского, 83, Минск, 220083, Беларусь  
E-mail: [mihail\\_revtoich@yahoo.com](mailto:mihail_revtoich@yahoo.com)

<sup>3</sup>Республиканский научно-практический центр им. Н. Н. Александрова,  
аг. Лесной, Минский район, 223040, Беларусь  
E-mail: [tennis5000@rambler.ru](mailto:tennis5000@rambler.ru)

### Аннотация

**Цели.** В исследовании ставятся цели разработать модель нелинейных рисков развития неблагоприятных исходов и оценить ее пригодность для прогнозирования в клинической практике.

**Методы.** Используются методы анализа выживаемости, регрессионные статистические модели.

**Результаты.** Предложен практический подход к оценке нелинейных рисков развития неблагоприятных событий на примере лечения рака желудка. Предложена и исследована модель прогнозирования метастазной перитонеальной диссеминации у радикально оперированных по поводу рака желудка пациентов. Оценены риски в различные периоды наблюдения и клиническая пригодность разработанного подхода.

**Заключение.** В клинической онкологической практике большую роль играет не только своевременное лечение, но и предупреждение неблагоприятных исходов после окончания лечения. Индивидуализация наблюдения за пациентом после лечения снижает риски фатальных исходов, затраты на дополнительные исследования и лечение в случае прогрессирования онкозаболевания. По результатам данного исследования предлагаются решения, которые должны привести к более эффективной и качественной тактике наблюдения после проведенного лечения рака желудка, к выбору оптимальных подходов и получению клинически благоприятных исходов заболевания. Предложенный метод прогноза рисков в конечном итоге приведет к индивидуализированному ведению пациента на основании его данных.

**Ключевые слова:** нелинейные риски, модель Файна – Грея, рак желудка, перитонеальная диссеминация, прогнозирование

**Для цитирования.** Красько, О. В. Прогнозирование и принятие решений на основе модели нелинейных рисков при лечении рака желудка / О. В. Красько, М. Ю. Ревтович, А. В. Иванов // Информатика. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 65–82. <https://doi.org/10.37661/1816-0301-2024-21-1-65-82>

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

Поступила в редакцию | Received 08.11.2023

Подписана в печать | Accepted 29.12.2023

Опубликована | Published 29.03.2024

---

---

## Prediction and decision-making based on nonlinear risks model in stomach cancer treatment

Olga V. Krasko<sup>1✉</sup>, Mikhail Yu. Reutovich<sup>2</sup>, Andrey V. Ivanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*The United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, st. Surganova, 6, Minsk, 220012, Belarus*

✉E-mail: [krasko@newman.bas-net.by](mailto:krasko@newman.bas-net.by)

<sup>2</sup>*Belarusian State Medical University, av. Dzerzhinsky, 83, Minsk, 220083, Belarus*

E-mail: [mihail\\_revtovich@yahoo.com](mailto:mihail_revtovich@yahoo.com)

<sup>3</sup>*N. N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Lesnoy, Minsk Region, 223040, Belarus*

E-mail: [tennis5000@rambler.ru](mailto:tennis5000@rambler.ru)

### Abstract

**Objectives.** The goals are to develop a nonlinear risk model and examine its prediction applicability for clinical use.

**Methods.** Methods of survival analysis and regression statistical models were used.

**Results.** A practical approach to assessing nonlinear risks of adverse events using the example of gastric cancer treatment is proposed. A model for predicting the metachronous peritoneal dissemination in patients undergoing radical surgery for gastric cancer was proposed and studied. Assessment of risks for various periods of observation was performed, and the clinical suitability of developed approach was assessed.

**Conclusion.** In clinical oncological practice, not only timely treatment plays an important role, but also the prevention of adverse outcomes after treatment. Individualization of patient monitoring after treatment reduces the risks of fatal outcomes and the costs of additional research and treatment in the event of cancer progression. Based on the results of this study, we propose solutions that should lead to more effective and high-quality treatment tactics and follow-up after treatment for gastric cancer, also to the selection of optimal approaches and to obtaining clinically favorable outcomes of the disease. The proposed risk prediction method will ultimately lead to individualized patient management based on the results of personal data.

**Keywords:** nonlinear hazard, Fine – Grey model, gastric cancer, peritoneal dissemination, predict

**For citation.** Krasko O. V., Reutovich M. Yu., Ivanov A. V. *Prediction and decision-making based on nonlinear risks model in stomach cancer treatment*. Informatika [Informatics], 2024, vol. 21, no. 1, pp. 65–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.37661/1816-0301-2024-21-1-65-82>

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

**Введение.** Анализ выживаемости является основным подходом к анализу данных в клинических онкологических исследованиях и многих других биомедицинских исследованиях [1–4]. Анализ выживаемости, или в более общем смысле анализ времени до события, относится к набору методов анализа промежутка времени до наступления четко определенной конечной точки интереса. Уникальной особенностью данных о выживаемости является то, что обычно не у всех пациентов происходит событие (например, смерть) к концу периода наблюдения, поэтому фактическое время выживания для некоторых пациентов неизвестно. Это явление, называемое цензурой, необходимо учитывать в анализе, чтобы можно было сделать обоснованные выводы.

Во многих приложениях анализа выживаемости интерес сосредотачивается на том, как ковариаты могут повлиять на результат. В клинических исследованиях корректировка эффектов лечения с учетом эффектов других объясняющих переменных может иметь решающее значение, если рандомизированные группы несбалансированы по отношению к важным прогностическим факторам, а в эпидемиологических когортных исследованиях достоверные эффекты воздействия могут быть получены только в том случае, если сделана некоторая корректировка для вмешивающихся переменных. В таких ситуациях полезна регрессионная модель, а наиболее важной моделью для данных о выживаемости является модель регрессии пропорциональных рисков Кокса. Модель предложена в 1972 г. и занимает одно из центральных мест в анализе выживаемости в клинических исследованиях [5, 6]. Она используется для изучения предикторов как благоприятных, так и неблагоприятных исходов во многих областях медицины (онкологии, кардиологии и др.), для прогноза и принятия решений при проведении определенного лечения. Однако на сегодняшний момент только лишь прогнозирование не способствует индивидуализации лечения. Необходимо рассматривать большой пласт вопросов, связанных с принятием решений на основании сделанного прогноза.

Настоящая статья демонстрирует подход от разработки модели до ее клинического использования на примере принятия решения о необходимости и сроках лапароскопии (диагностической операции, которая выполняется для оценки наличия остаточной опухоли у пациентов без клинических проявлений заболевания после ранее проведенного противоопухолевого лечения) в дополнение к стандартному объему обследования радикально оперированных онкологических пациентов.

**1. Регрессионные модели анализа времени до события.** Опишем математическую нотацию полупараметрической регрессионной модели Кокса.

Пусть вектор  $X_i = (X_{i1}, \dots, X_{ip})$  – значения наблюдений  $p$  различных ковариат для субъекта  $i$ ,  $i = 1, \dots, N$ , где  $N$  – размер выборки.

Модель Кокса базируется на ключевой концепции оценки функции риска  $h(t)$ , которая описывает интенсивность наступления событий. Тогда  $h(t)dt$  – моментальный риск, вероятность наступления события на интервале  $(t + \Delta t)$  при условии, что событие не наступило до момента времени  $t$ . Кокс предположил, что существует функция базового уровня  $h_0(t)$ , которая представляет степень риска для индивидуума, не имеющего воздействия факторов риска или в некоторых случаях имеющего стандартный набор факторов риска, тогда  $\log(h(t)) = \log(h_0(t)) + (\beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip})$ . Это ведет к описанию функции риска модели Кокса для субъекта  $i$  в виде равенства

$$h(t | X_i) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip}) = h_0(t) HR(X_i) \quad (1)$$

и дает функцию риска в момент времени  $t$  для субъекта  $i$ , который имеет вектор ковариат  $X_i$ . Здесь  $h_0(t)$  – базовая функция риска для изучаемой популяции, не зависящая от субъекта  $i$

и изменяющаяся только под воздействием конкретной реализации его вектора  $X_i = (X_{i1}, \dots, X_{ip})$ ;  $h(t | X_i)$  – оценка опасности конкретного субъекта  $i$  на протяжении всего времени изучения  $t$ ;  $HR(X_i) = \exp(\beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip})$  – модификатор базовой функции риска, не зависящий от времени наблюдения.

Кокс показал [5], что для представленной модели соотношение опасностей двух субъектов  $i, i = 1, \dots, N$ , и  $j, j = 1, \dots, N$ , является постоянным, т. е. соотношение пропорционально и постоянно, зависит только от значений ковариат субъектов  $i, j$  и не зависит от времени:

$$\frac{h(t | X_i)}{h(t | X_j)} = \frac{h_0(t) HR(X_i)}{h_0(t) HR(X_j)} = \frac{HR(X_i)}{HR(X_j)} = const.$$

Выполнение этого предположения является одним из основных условий допустимого применения линейной регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. При нарушении предположения могут быть получены прогнозные значения, далекие от реальной ситуации в когорте, для которой построена модель. При нарушении предположения о пропорциональных рисках существует несколько подходов [7–11], которые различными способами определяют поведение  $HR(X_i, t)$  во времени. Два основных подхода – это моделирование ковариат, зависящих от времени, которое описывается формулой

$$h(t | X_i) = h_0(t) \exp(\beta \times g(X_i, t)), \quad (2)$$

и моделирование коэффициентов регрессии, изменяющихся во времени, которое описывается формулой

$$h(t | X_i) = h_0(t) \exp(g(\beta, t) \times X_i). \quad (3)$$

Первый подход более распространен при ковариатах, которые представлены в количественной шкале, а также ковариатах, которые могут меняться в течение периода наблюдения. Примером таких ковариат являются повторные курсы химиотерапии, повторное хирургическое лечение, повторное измерение некоторого биомаркера и т. п.

В клинических исследованиях большинство ковариат, как правило, измеряются в момент старта периода наблюдения и носят качественный характер. Это, например, общепризнанная система стадирования TNM, где каждая из категорий отражает характеристики опухолевого процесса: T – размеры и распространенность первичной опухоли, N – состояние регионарных лимфоколлекторов, M – наличие или отсутствие отдаленных метастазов. Поэтому последствия, за которые отвечает тот или иной предиктор в момент старта наблюдения, могут быть описаны относительными рисками, меняющимися от года к году, т. е. можно рассматривать регрессионные модели с коэффициентами, изменяющимися во времени. Коэффициенты могут быть кучно-постоянными:

$$h(t | X_i) = h_0(t) \exp \left( \sum_j \beta_{1j} I(t_j < t < t_{j+1}) X_{i1} + \sum_j \beta_{2j} I(t_j < t < t_{j+1}) X_{i2} + \dots + \sum_j \beta_{pj} I(t_j < t < t_{j+1}) X_{i1} X_{ip} \right), \quad (4)$$

где  $j$  – временные интервалы, на которые разбит весь период наблюдения,  $j = 1, \dots, J$ ;  $I(\cdot)$  – индикаторная функция.

Основной вопрос, на который отвечают модели времени до события, – это вероятность развития неблагоприятного исхода к определенному моменту времени после старта наблюдения.

В условиях нескольких вариантов неблагоприятных событий функция опасности, связанная с конкретным событием, не имеет прямой интерпретации с точки зрения вероятности выживания для пациента. В этом случае рассматривается оценка кумулятивной инцидентности, связанная с каким-либо событием, поскольку оценка выживаемости в целом определяется несколькими событиями сразу. Для изучения конкретного типа события предлагается использовать модель Файна – Грея [12], которая в некотором смысле является аналогом модели Кокса и дает равномерно непротиворечивую оценку прогнозируемой кумулятивной инцидентности конкретного события для пациента с определенными ковариатами.

Если для модели Кокса функция риска в момент времени  $t$  определялась как 
$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}$$
, то для модели Файна – Грея необходимо учитывать тип события. Пусть имеется несколько вариантов событий  $k, k = 1, \dots, K$ , тогда для  $k$ -го события функция риска имеет вид

$$h_k(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr(t \leq T < t + \Delta t, E = k | T > t \cup (T < t \cap E \neq k))}{\Delta t}$$

и описывает риск наступления  $k$ -го события в момент времени  $t$  у субъектов, у которых еще не было ранее события типа  $k$  до момента времени  $t$ .

Все предположения, связанные с нарушением пропорциональных рисков, сохраняются для модели Файна – Грея [13].

Ниже будет изложен подход, который позволит определить кумулятивную инцидентность наступления неблагоприятного события с учетом изменения во времени коэффициентов ковариат в модели, а также на основе прогноза составить график проведения диагностических мероприятий для своевременного определения развития неблагоприятного события.

Поскольку цель, поставленная в исследовании, достаточно специфична для клинической аналитической эпидемиологии, рассматриваемый подход будет изложен на примере радикального лечения рака желудка.

**2. Описательная постановка задачи исследования.** У пациентов, радикально оперированных по поводу местнораспространенного рака желудка, имеет место высокий риск развития метастазов перитонеальной диссеминации (МПД), несмотря на проведенное противоопухолевое лечение (радикальную операцию в сочетании с адьювантной полихимиотерапией) [14–16], в том числе и при использовании различных вариантов интраперитонеальной химиотерапии [17]. При развитии прогрессирования опухолевого процесса брюшина может являться не единственным местом локализации отдаленных метастазов, поскольку не исключается лимфогематогенное метастазирование в различные органы с развитием отдаленных лимфогематогенных метастазов различной локализации. Кроме различных вариантов прогрессирования опухолевого процесса (МПД, отдаленные лимфогематогенные метастазы или их сочетание), у пациентов могут наблюдаться и другие неблагоприятные события (развитие метастазов; смерть по причинам, не связанным с основным заболеванием). Принимая во внимание сложность диагностики МПД с использованием методов неинвазивной интраскопической диагностики [18–20], целесообразно выделить когорту пациентов с высоким риском развития МПД для выполнения так называемых лапароскопий second-look (диагностических операций для оценки наличия остаточной опухоли у пациентов без клинических проявлений заболевания после ранее проведенного противоопухолевого лечения), предполагающих визуальную оценку брюшины с морфологическим исследованием ее биоптатов и позволяющих диагностировать МПД на начальных этапах ее развития.

В ряде исследований обращается внимание на отсутствие в настоящее время объективных показаний для лапароскопии с целью ранней диагностики МПД у радикально оперированных по поводу рака желудка пациентов [21]. В связи с этим более рациональным представляется прогнозирование МПД на основе применения математических моделей. Иначе говоря, после проведенного основного и дополнительного лечения необходимо понять, какие из пациентов нуждаются в персонализированном контроле и в какой период им лучше проводить диагностическую операцию по поводу подозрения на МПД. Таким образом, необходимо определить, кому и когда (в какие сроки наблюдения) проводить диагностическую операцию.

**3. Описание исследуемой когорты и основные события.** Для решения поставленной задачи были использованы данные радикально оперированных пациентов, которым был проведен различный объем противоопухолевого лекарственного лечения. Подробно виды лечения, прогнозы и иные результаты представлены в работах авторов [17, 22–26]. Необходимо отметить, что из настоящего исследования исключались пациенты с неполным курсом любого из использованных вариантов химиотерапии (системной или интраперитонеальной), т. е. либо химиотерапия была проведена в запланированном объеме, либо она вообще не проводилась. Всего в данном исследовании использовались данные 1311 пациентов, которым в период 2008–2021 гг. было проведено радикальное комбинированное или комплексное лечение по поводу местнораспространенного рака желудка.

Основными предикторами развития МПД являлись: дескрипторы распространенности опухолевого процесса T и N, степень дифференцировки аденокарциномы, форма роста опухоли, вариант проведенного хирургического вмешательства, три вида дополнительного химиотерапевтического лечения (ХТ-1 (адьювантная системная полихимиотерапия), ХТ-2 и ХТ-3 – различные варианты интраперитонеальной химиотерапии).

Для понимания общей картины наступления неблагоприятных событий МПД рассмотрим интенсивность наступления событий во времени в исследуемой когорте, которая показана на рис. 1 в зависимости от наличия или отсутствия любого дополнительного химиотерапевтического лечения.

Интенсивность рассчитывалась как  $IR_i = \frac{n_i}{FU_i} \cdot 1000$ , где  $n_i$  – число событий (пациентов

в выявленной диссеминации за период времени (квартал  $i$ ),  $FU_i$  – число человеко-дней наблюдения в соответствующем квартале  $i$ ,  $i = 1, \dots, 20$  (первые пять лет наблюдения после лечения).

На рис. 1 видно, что у пациентов, получавших дополнительное химиотерапевтическое лечение, наибольшая интенсивность МПД приходится на второй и третий годы наблюдения, в то время как у пациентов, получавших только хирургическое лечение, пик неблагоприятных событий приходится на первый год наблюдения. После трех лет наблюдения интенсивности событий становятся сопоставимыми.

Также можно показать, что, например, пациенты с дескриптором опухоли N3 (массивное метастатическое поражение регионарных лимфоколлекторов) имеют наибольшую интенсивность в первый год наблюдения, сохраняя риск неблагоприятного события достаточно высоким и на третий-четвертый годы наблюдения. Аналогичные зависимости можно продемонстрировать еще по некоторым предикторам риска развития МПД.

Таким образом, необходимо построить модель прогноза неблагоприятного события (МПД) с учетом неоднородности интенсивности событий в первые пять лет наблюдений за пациентами после проведенного лечения, а также с учетом других конкурирующих событий (метахронная опухоль, отдаленные метастазы, смерть от причины, не связанной с основным заболеванием), которые могут происходить в течение периода наблюдения, и определить, каким именно пациентам и в какие сроки проводить дополнительные диагностические исследования.

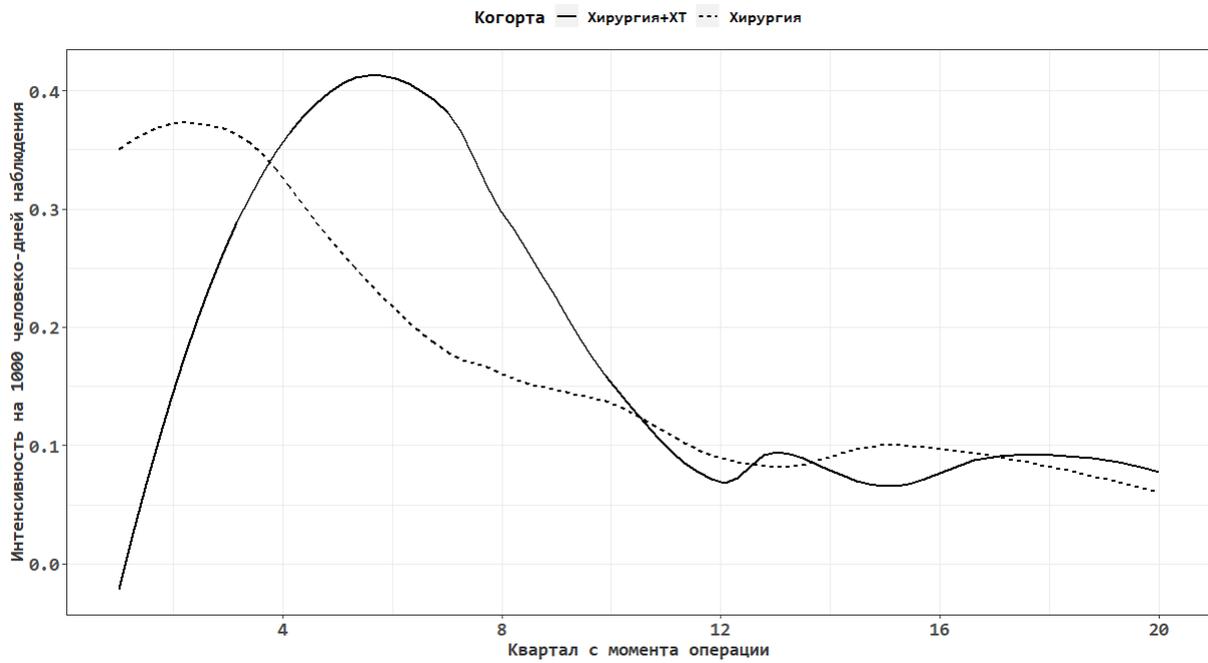


Рис. 1. Интенсивность событий в исследуемой когорте в зависимости от времени и лечения  
*Fig. 1. Event rates in the study cohort as a function of time and treatment*

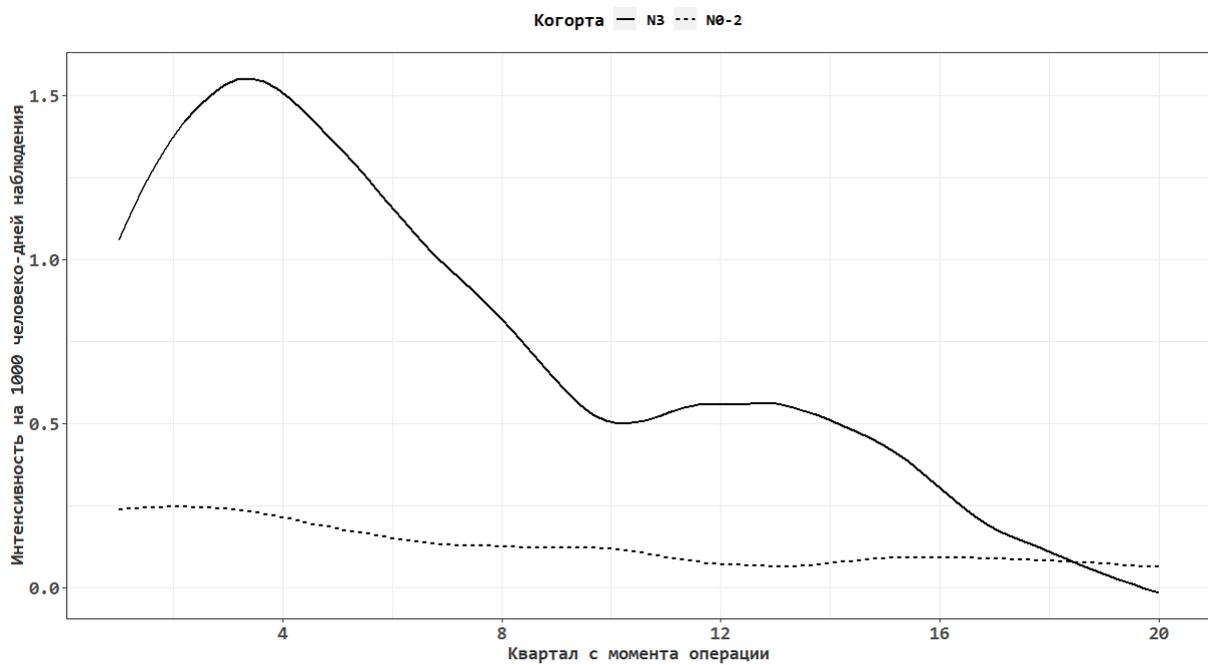


Рис. 2. Интенсивность событий в когорте без дополнительной химиотерапии в зависимости от времени и N-дескриптора опухолевого процесса  
*Fig. 2. Event rates in the study cohort without additional chemotherapy as a function of time and N-descriptor of tumor process*

**4. Решение задачи исследования.** В исследовании были учтены факторы, представленные в табл. 1.

Таблица 1  
Предварительно исследованные предикторы

Table 1  
Previously studied predictors

Фактор <i>Factor</i>	Описание <i>Description</i>	Уровни фактора <i>Factor levels</i>
Возраст	Возраст пациента на момент операции	До 56 лет, 56–66 лет, более 65 лет
Форма роста опухоли	Макроскопическая форма роста первичной опухоли, устанавливается при интраоперационной ревизии и (или) во время послеоперационного исследования удаленного макропрепарата желудка	Инфильтративная экзофитная
pT-дескриптор опухолевого процесса	Глубина инвазии первичной опухолью стенки желудка	pT1 pT2 pT3 pT4
pN-дескриптор опухолевого процесса	Степень метастатического поражения регионарных лимфоузлов	pN0 pN1 pN2 pN3
Степень дифференцировки аденокарциномы	Гистологический вариант аденокарциномы, устанавливается при послеоперационном морфологическом исследовании	Некогезивная, high grade (GIII), когезивная, low grade (GI-II)
Операция	Объем операции, определяется в процессе ее проведения	Стандартная комбинированная
Проведение ХТ-1 после хирургического лечения	Адювантная полихимиотерапия	Да, нет
Проведение ХТ-2 после хирургического лечения	Нормотермическая интраперитонеальная химиотерапия	Да, нет
Проведение ХТ-3 после хирургического лечения	Внутрибрюшная перфузионная интраоперационная термохимиотерапия	Да, нет

После подгонки модели Файна – Грея с конкурирующими рисками без учета изменения рисков во времени было выявлено, что такие факторы, как N-дескриптор опухоли, возраст более 65 лет, форма роста опухоли, степень дифференцировки аденокарциномы, а также ХТ-1, нарушают предположения о пропорциональности рисков [27]. Поэтому была проведена стратификация по временным интервалам наблюдения. Согласно стандартам обследования и лечения рака желудка в Республике Беларусь кратность обследования после проведения радикального лечения определяется следующим образом: первый год – один раз в три месяца, второй год – один раз в шесть месяцев, в последующем пожизненно – один раз в год [28]. Для решения поставленной задачи данные были стратифицированы по годам наблюдения (первый год, вто-

рой год, третий-пятый года) и на каждой страте были подогнаны коэффициенты модели [12], которые менялись в каждом периоде наблюдения для некоторых предикторов с учетом конкурирующих рисков [6–8, 12, 13].

Повторная подгонка модели с коэффициентами регрессии, которые изменяются по временным стратам (кусочно-постоянным) для вышеуказанных предикторов, была также проверена на соответствие предположению о пропорциональных рисках, и результат был удовлетворительным. Результаты подгонки модели приведены в табл. 2. Индекс конкродации составил 0,798 (SE = 0,011).

Таблица 2

Оценка отношения рисков по модели Файна – Грея с кусочно-постоянными коэффициентами

Table 2

Estimation of hazard ratio based on the Fine – Gray model with piecewise constant coefficients

Предиктор <i>Predictor</i>	Временная страта <i>Temporary stratum</i>	Отношение рисков <i>Risk ratio</i>	95 % CI	p-value
Возраст 56–65 vs менее 56	Весь период	0,83	0,62 – 1,10	0,2
Возраст 66+ vs менее 56	1-й год	0,92	0,64 – 1,34	0,7
Возраст 66+ vs менее 56	2-й год	0,53	0,32 – 0,87	0,012
Возраст 66+ vs менее 56	3-5-й года	0,59	0,37 – 0,92	0,021
pT2 vs pT1	Весь период	3,82	1,26 – 11,6	0,018
pT3 vs pT1	Весь период	11,7	4,03 – 33,8	<0,001
pT4 vs pT1	Весь период	18,3	6,44 – 52,1	<0,001
Операция комбинированная vs стандартная	Весь период	1,54	1,22 – 1,94	<0,001
pN1 vs pN0	1-й год	2,44	1,41 – 4,24	0,001
pN1 vs pN0	2-й год	1,10	0,52 – 2,34	0,8
pN1 vs pN0	3-5-й года	1,29	0,78 – 2,14	0,3
pN2 vs pN0	1-й год	2,27	1,27 – 4,05	0,006
pN2 vs pN0	2-й год	1,95	1,01– 3,78	0,048
pN2 vs pN0	3-5-й года	1,16	0,66 – 2,05	0,6
pN3 vs pN0	1-й год	3,96	2,34 – 6,68	<0,001
pN3 vs pN0	2-й год	2,86	1,62 – 5,03	<0,001
pN3 vs pN0	3-5-й года	0,95	0,52 – 1,75	0,9
Инfiltrативная vs экзофитная	1-й год	2,65	1,40 – 5,05	0,003
Инfiltrативная vs экзофитная	2-й год	6,76	2,11 – 21,7	0,001
Инfiltrативная vs экзофитная	3-5-й года	1,34	0,83 – 2,17	0,2

Окончание табл. 2

End of table 2

Предиктор <i>Predictor</i>	Временная страта <i>Temporary stratum</i>	Отношение рисков <i>Risk ratio</i>	95 % CI	p-value
Степень дифференцировки аденокарциномы: некогезивная (high grade, GIII) vs когезивная (low grade, GI-II)	1-й год	0,97	0,66 – 1,42	0,9
Степень дифференцировки аденокарциномы: некогезивная (high grade, GIII) vs когезивная (low grade, GI-II)	2-й год	1,93	1,09 – 3,42	0,024
Степень дифференцировки аденокарциномы: некогезивная (high grade, GIII) vs когезивная (low grade, GI-II)	3-5-й года	1,48	0,93 – 2,36	0,10
Проведение ХТ-2 после хирургии	Весь период	0,20	0,09 – 0,45	<0,001
Проведение ХТ-3 после хирургии	Весь период	0,30	0,18 – 0,50	<0,001
Проведение ХТ-1 после хирургии	1-й год	0,21	0,08 – 0,52	<0,001
Проведение ХТ-1 после хирургии	2-й год	0,67	0,33 – 1,34	0,3
Проведение ХТ-1 после хирургии	3-5-й года	0,74	0,32 – 1,71	0,5

Как следует из табл. 2, в возрасте более 65 лет риск развития диссеминации снижается с каждым годом наблюдения, риск при дескрипторе pN1 выше только в первый год наблюдения, риск при дескрипторе pN2 и pN3 выше только в первые два года наблюдения, однако дескриптор pN3 имеет более высокий риск по сравнению с остальными дескрипторами pN0–pN2. Степень дифференцировки аденокарциномы проявляет себя как фактор риска, начиная со второго года наблюдения. Также ХТ-1 «работает» как фактор снижения риска развития МПД только в первый год после проведенного лечения. Последнее объясняет результаты ранее проведенных исследований, продемонстрировавших недостаточную эффективность данного вида химиотерапии для предупреждения развития МПД у радикально оперированных по поводу рака желудка пациентов [14–16].

Достаточно сложное пересечение факторов риска, каждого со своим влиянием на изменение кумулятивной инцидентности и выживаемости, приводит к тому, что имеет смысл рассмотреть результат пятилетнего прогноза как новый комбинированный предиктор (КП) МПД, который определит, насколько пациент подвержен риску МПД.

Подгонка модели с новым единственным КП МПД продемонстрировала значение индекса конкордации 0,785 (SE = 0,011). Проверка на пропорциональность рисков не выявила нарушения для данной модели с МПД. Внутренняя валидация модели с новым единственным КП МПД методом бутстрепа (5000 повторений) показала высокие параметры производительности модели [29], которые представлены в табл. 3.

Кроме оценки производительности, также были построены ROC-кривые для каждого года наблюдения и рассчитаны величины AUC [30], показанные на рис. 3. В диагностической медицине считается, что кривые ROC имеют несколько привлекательных особенностей: (а) ROC-кривая описывает внутреннюю способность модели к дискриминации, не привязывая ее к какому-либо конкретному порогу; (б) площадь под кривой ROC (AUC) можно интерпретировать как вероятность того, что результат прогноза для случайно выбранного индивидуума с событием превысит результат прогноза для случайно выбранного индивидуума без события; (с) значение AUC не зависит от распространенности исходов в популяции [29].

Таблица 3  
Параметры производительности модели

Table 3  
Model performance indices

Показатель* Index*	На полном наборе On full set	По обучающей выборке Based on training set	По тестовой выборке Based on test sample	Оптимизм Optimism	Скорректированный индекс Adjusted index
Somers' Dxy ранговой корреляции	0,567	0,566	0,567	-0,0006	0,567
Индекс уклона/калибровки	1,0000	1,0000	1,0006	-0,0006	1,0006
g-индекс	0,964	0,961	0,959	0,0013	0,963

Примечание: \*Somers' Dxy ранговой корреляции связан с индексом конкордации и определяет, насколько хорошо модель различает пациентов с высоким и низким риском развития МПД; индекс уклона/калибровки – насколько хорошо калибрована модель; g-индекс – это индекс Джини по логарифмической шкале относительного риска. Согласно работе [30] модель представляется пригодной для прогноза.

Note: \*Somers' Dxy rank correlation is related to the concordance index and determines how well the model distinguishes patients with high and low risk of developing IVD; slope/calibration index – how well the model is calibrated; g-index is Gini index on a logarithmic scale of relative risk. According to [30], the model seems suitable for forecasting.

По результатам анализа AUC КП МПД показывает высокую способность к дискриминации на любом сроке наблюдения (рис. 3). Данный КП МПД может быть принят в качестве прогностического фактора. По результатам моделирования можно определить уровень повышенного риска неблагоприятного исхода. На основании значения выше и ниже данного уровня принимается решение об индивидуальном контроле пациента по вопросу возможной МПД.

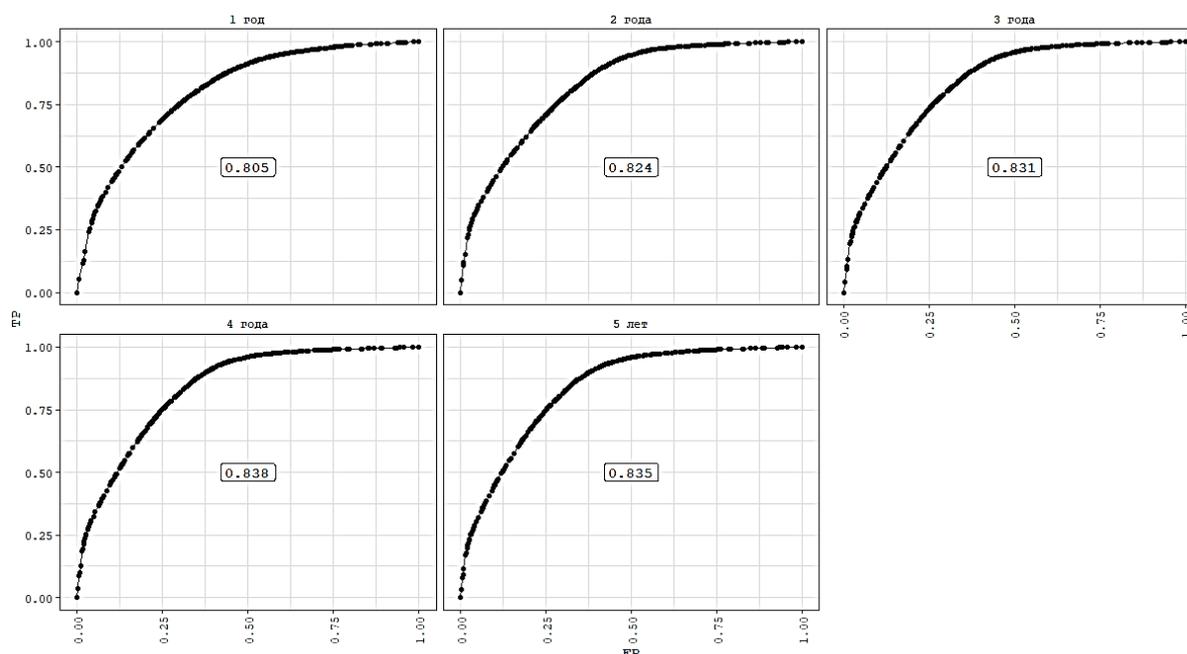


Рис. 3. AUC для модели с КП МПД

Fig. 3. AUC for model with complex predictor of metachronous peritoneal dissemination

Таким образом, можно получить ответ на первый вопрос: кого контролировать? Для ответа на второй вопрос – когда контролировать? – предлагается использовать значения прогноза риска развития МПД на год, два, три, четыре и пять лет, используя свойства кумулятивного накопления на основе модели табл. 1. Пусть вероятность не наступления неблагоприятного события за первый год составила  $P_1$ , за два года  $P_2$ , за три –  $P_3$  и т. д. Тогда вероятность наступления события в первый год  $p_1 = 1 - P_1$ , во второй  $p_2 = 1 - P_2/P_1$ , в третий  $p_3 = 1 - P_3/P_2$  и т. д. Таким образом, можно выявить максимальное значение вероятности наступления события в течение года наблюдения (первого, второго и т. д.) и соотнести с порядковым номером года наблюдения:  $I = \arg \max_{year} (p_{year})$ ,  $year = 1, \dots, 5$ . Этот год будет являться годом контроля, возможно с применением диагностической операции.

**5. Клиническая полезность разработанной модели.** Традиционные статистические меры для оценки моделей прогнозирования, новых маркеров и диагностических тестов включают чувствительность, специфичность, площадь под кривой, калибровку, индекс конкордации и другие меры производительности модели [29, 31]. Однако эти меры не дают ответа на вопрос, следует ли использовать модель (маркер, тест) в клинической практике, насколько она улучшит текущую ситуацию. Анализ решений (Decision Curve Analysis, DCA) [32–34] дает возможность рассмотреть полезность модели, учитывая клинические последствия использования модели, маркера или теста. Ключевой концепцией анализа решений является идея компромисса между различными конечными точками.

Применительно к рассматриваемой задаче можно определить соотношение, что вред от задержки диагностики МПД в  $q$  раз больше, чем вред от ненужной лапароскопии, т. е. одна обнаруженная МПД равна  $q$  ненужным лапароскопиям, как, например 1:3.

Чистая польза для модели рассчитывается следующим образом: польза – (вред · обменный курс), и полностью алгоритм расчета чистой пользы выглядит следующим образом:

1. Выбираем порог КП МПД, когда пациент считается под риском.

2. Рассчитываем число пациентов с таким же риском и выше, которые реально имели неблагоприятное событие (True Positive,  $TP$ ), и число пациентов с таким же риском и выше, которые не имели события (False Positive,  $FP$ ), но были отнесены к группе риска.

Пусть размер выборки равен  $N$ , чистая польза в случае проведения лапароскопии всем пациентам может быть рассчитана следующим образом: если  $D$  – число случаев диссеминации в исследуемой когорте, то чистая польза составит  $B_{all} = D/N - (1 - D/N) \times (1 : q)$ ,  $q$  в анализе решений называется обменным курсом. Если использовать модель, то чистая польза составит  $B_{model} = TP/N - (1 - FP/N) \times (1 : q)$ .

Фактически «обменный курс» является порогом принятия решения по модели. Модель дает результат прогноза от 0 до 1, который трактуется как риск развития события в течение пяти лет. Тогда при установке порога принятия решения на уровне  $p_{pr}$  «обменный курс» состав-

лит  $\frac{p_{pr}}{1 - p_{pr}}$ . Имея в виду различный «обменный курс», можно построить график чистой пользы

для разных значений  $p_{pr}$ . Данный график изображен на рис. 4, значения  $p_{pr}$  приведены в процентах. Значения  $p_{pr} > 0,5$  (т. е., исходя из результатов моделирования, более 50 % пациентов будут иметь неблагоприятные события) не рассматриваются, поскольку в этом случае клиническая стратегия сводится к рекомендации, что дополнительная лапароскопическая диагностика показана всем.

Для DCA-анализа разработанной модели использованы результаты прогноза (КП МПД) по данным 1311 пациентов, у которых в период 2008–2021 гг. было проведено радикальное комбинированное или комплексное лечение по поводу местнораспространенного рака желудка. Полученный прогноз (вероятность иметь событие МПД в первые пять лет наблюдения после

лечения) сравнивался с имеющимися данными продолжительного наблюдения за пациентами. Рассматривались три варианта принятия решений:

1. Не использовать лапароскопию. В этом случае имеем пятилетнюю кумулятивную инцидентность 22,9 %. Иными словами, почти четверть исследуемой популяции получит событие МПД в течение пяти лет после проведенного лечения.

2. Проверять всех. В этом случае три четверти популяции будет подвергнута процедуре (лапароскопии), которая им не нужна. Более того, нагрузка на клинику возрастает даже при условии, что вред от лапароскопии нулевой.

3. Проверять выборочно на основании расчета по модели.

Таблица 4

Расчет чистой пользы по различным вариантам принятия решений об определении МПД

Table 4

Net benefit for different strategies for detection of metachronous peritoneal dissemination (MPD)

Обменный курс, $p_{pr} \cdot 100\%$ Exchange rate, $p_{pr} \cdot 100\%$	Чистая польза, варианты Net benefit, options			Распределение событий в когорте после пяти лет наблюдения, n (%) Distribution of events in the cohort after five years of follow-up, n (%)			
	1	2	3	Без события, N=515 No event, N=515	МПД, N=316 MPD, N=316	Отдаленные метастазы, N=167 Distant metastases, N=167	Второй рак, N=55 Second cancer, N=55
5 % (1:19)	0	0,188	0,218	327 (63,5)	310 (98,1)	150 (89,8)	29 (52,7)
10 % (1:9)	0	0,143	0,195	244 (47,4)	299 (94,6)	139 (83,2)	21 (38,2)
20 % (1:4)	0	0,036	0,144	148 (28,7)	271 (85,8)	101 (60,5)	14 (25,5)
25 % (1:3)	0	-0,028	0,115	112 (21,7)	238 (75,3)	84 (50,3)	13 (23,6)
40 % (1:1.5)	0	-0,285	0,056	30 (5,8)	146 (46,2)	45 (26,9)	6 (10,9)
50 % (1:1)	0	-0,542	0,029	12 (2,3)	95 (30,1)	22 (13,2)	2 (3,6)

Из табл. 4 видно, что принимать решение по модели оправдано при любом «обменном курсе», чистая польза всегда больше в варианте 3. Более того, может быть обследована часть пациентов, у которых возможно развитие отдаленных метастазов, что также является дополнительным положительным эффектом принятия решений на основе модели по варианту 3. На рис. 4 видно, что модель дает чистую пользу при любом обменном курсе.

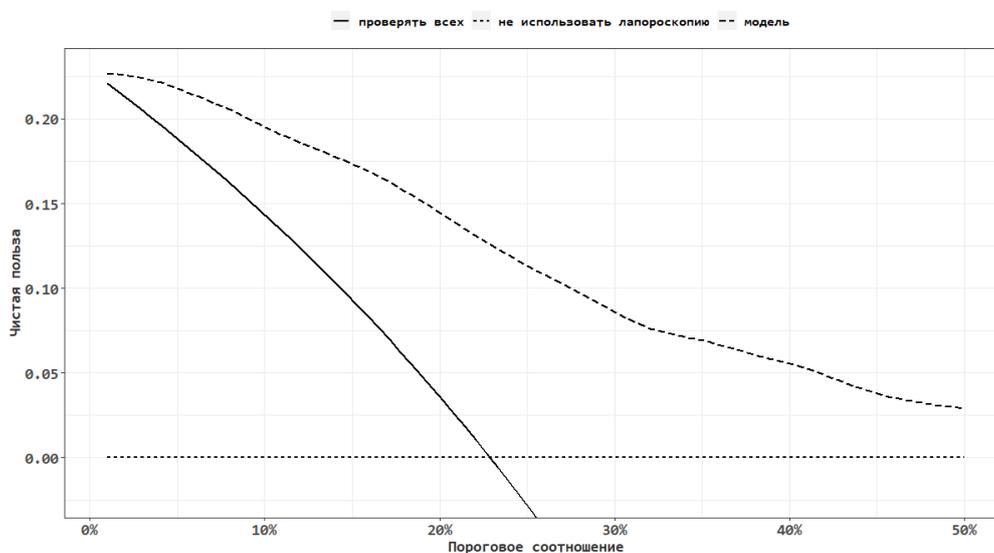


Рис. 4. Чистая польза при различных стратегиях выявления МПД

Fig. 4. DCA for different strategies for detection of metachronous peritoneal dissemination

Таким образом, можно утверждать, что разработанная модель дает преимущество в клинической практике, позволяя определять необходимость контроля МПД для пациентов с различными исходными характеристиками опухолевого процесса, различным дополнительным химиотерапевтическим лечением, а также с учетом возраста (см. табл. 1).

**Заключение.** В настоящем исследовании рассмотрен подход к построению модели прогноза и принятию решений на ее основе. В отличие от многих публикаций, которые исследуют только построение и валидацию модели, в работе учтены и проанализированы все аспекты – от построения модели до оценки ее пригодности в клинической практике. Основной акцент сделан на нелинейности рисков, которая присуща многим вариантам лечения, однако часто игнорируется из-за малого объема выборки, когда нелинейность рисков сложно оценить статистически. Иногда в публикациях игнорируется оценка условия пропорциональности рисков. При опубликовании модели прогноза на основе регрессии Кокса крайне редко сообщается о проверке предположений, лежащих в основе регрессии Кокса (регрессии Файна – Грея).

В клинической онкологической практике большую роль играет не только своевременное лечение, но и предупреждение неблагоприятных исходов после окончания лечения. Индивидуализация наблюдения за пациентом после лечения снижает риски фатальных исходов, затрат на дополнительные исследования и лечение в случае прогрессирования онкозаболевания. По результатам исследования принимаются решения, которые должны привести к более эффективной и качественной тактике лечения, к выбору оптимальных подходов и получению клинически благоприятных исходов заболевания. Изучаемые методы прогноза рисков должны в конечном итоге привести к индивидуализированному ведению пациента по результатам его данных.

Таким образом, в публикации не только преследуется цель разработать конкретную модель, но и демонстрируются пути продвижения модели – от построения и анализа ее валидности до клинической пригодности.

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

#### Список использованных источников

1. Alonzo, T. A. Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating: by Ewout W. Steyerberg / T. A. Alonzo // *American J. of Epidemiology*. – 2009. – Vol. 170, iss. 4. – P. 528. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp129>
2. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD) / C. O'Mahony [et al.] // *European Heart J.* – 2014. – Vol. 35, no. 30. – P. 2010–2020.
3. Scrucca, L. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians / L. Scrucca, A. Santucci, F. Aversa // *Bone Marrow Transplantation*. – 2007. – Vol. 40, no. 4. – P. 381–387.
4. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction / M. Wolbers [et al.] // *Epidemiology*. – 2009. – Vol. 20, iss. 4 – P. 555–561.
5. Cox, D. R. Regression models and life-tables / D. R. Cox // *J. of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. – 1972. – Vol. 34, no. 2. – P. 187–202.
6. Hosmer, Jr. D. W. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data* / Jr. D. W. Hosmer, S. Lemeshow, S. May. – John Wiley & Sons, 2011. – 416 p.
7. Therneau, T. Using time dependent covariates and time dependent coefficients in the cox model / T. Therneau, C. Crowson, E. Atkinson // *Survival Vignettes*. – 2017. – Vol. 2, no. 3. – P. 1–25.
8. Murphy, S. A. Time-dependent coefficients in a Cox-type regression model / S. A. Murphy, P. K. Sen // *Stochastic Processes and their Applications*. – 1991. – Vol. 39, no. 1. – P. 153–180.
9. Thomas, L. Tutorial: survival estimation for Cox regression models with time-varying coefficients using SAS and R / L. Thomas, E. M. Reyes // *J. of Statistical Software*. – 2014. – Vol. 61. – P. 1–23.

10. Redmond, C. The methodologic dilemma in retrospectively correlating the amount of chemotherapy received in adjuvant therapy protocols with disease-free survival / C. Redmond, B. Fisher, H. S. Wieand // *Cancer Treatment Reports*. – 1983. – Vol. 67, no. 6. – P. 519–526.
11. Suissa, S. Immortal time bias in pharmacoepidemiology / S. Suissa // *American J. of Epidemiology*. – 2008. – Vol. 167, no. 4. – P. 492–499.
12. Fine, J. P. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk / J. P. Fine, R. J. Gray // *J. of the American Statistical Association*. – 1999. – Vol. 94, no. 446. – P. 496–509.
13. Li, J. Checking Fine and Gray subdistribution hazards model with cumulative sums of residuals / J. Li, T. H. Scheike, M. J. Zhang // *Lifetime Data Analysis*. – 2015. – Vol. 21, no. 2. – P. 197–217.
14. A detailed analysis of the recurrence timing and pattern after curative surgery in patients undergoing neoadjuvant therapy or upfront surgery for gastric cancer / A. Agnes [et al.] // *J. of Surgical Oncology*. – 2020. – Vol. 122, no. 2. – P. 293–305.
15. Incidence, time course and independent risk factors for metachronous peritoneal carcinomatosis of gastric origin – a longitudinal experience from a prospectively collected database of 1108 patients / F. Seyfried [et al.] // *BMC Cancer*. – 2015. – Vol. 15. – P. 1–10.
16. Lauren histologic type is the most important factor associated with pattern of recurrence following resection of gastric adenocarcinoma / J. H. Lee [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2018. – Vol. 267, no. 1. – P. 105.
17. 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. of Gastrointestinal Oncology*. – 2021. – Vol. 12, suppl. 1. – P. S5–S17. <https://doi.org/10.21037/jgo-20-129>
18. Analysis and external validation of a nomogram to predict peritoneal dissemination in gastric cancer / X. Chen [et al.] // *Chinese J. of Cancer Research*. – 2020. – Vol. 32, no. 2. – P. 197–207.
19. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT / C. Dromain [et al.] // *Abdominal Imaging*. – 2008. – Vol. 33. – P. 87–93.
20. Added value of pretreatment 18F-FDG PET/CT for staging of advanced gastric cancer: comparison with contrast-enhanced MDCT / Y. Kawanaka [et al.] // *European J. of Radiology*. – 2016. – Vol. 85, no. 5. – P. 989–995.
21. Peritoneal recurrence in gastric cancer following curative resection can be predicted by postoperative but not preoperative biomarkers: a single-institution study of 320 cases / F. Wu [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, no. 44. – P. 78120.
22. Ревтович, М. Ю. Местнораспространенный рак желудка: современные направления радикального лечения и прогнозирование отдаленных результатов : монография / М. Ю. Ревтович, О. В. Красько. – Минск : БелМАПО, 2022. – 217 с.
23. Результаты радикального лечения инфильтративных форм рака желудка с применением перфузионной термохимиотерапии / М. Ю. Ревтович [и др.] // *Евразийский онкологический журнал*. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 107–117.
24. Ревтович, М. Ю. Интраоперационная оценка риска развития канцероматоза после радикального хирургического лечения рака желудка / М. Ю. Ревтович, О. В. Красько // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2020. – № 2(56). – С. 26–30. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2020-2-56-26-30>
25. Reutovich, M. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer management: short- and long-term outcomes of a prospective randomized study / M. Reutovich, O. Krasko // *Oncology in Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 17, no. 5. – P. 187–193. <https://doi.org/10.5603/OCP.2021.0028>
26. Reutovich, M. Yu. Efficacy of adjuvant systemic chemotherapy combined with radical surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer treatment / M. Yu. Reutovich, O. V. Krasko, O. G. Sukonko // *Indian J. of Surgical Oncology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 337–343. <https://doi.org/10.1007/s13193-020-01102-w>
27. Schoenfeld, D. Partial residuals for the proportional hazards regression model / D. Schoenfeld // *Biometrika*. – 1982. – Vol. 69, no. 1. – P. 239–241.
28. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : клинический протокол : утв. Постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 60 от 06.07.2018 г. / под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. – Минск : Профессиональные издания, 2019. – С. 97–110.
29. Heagerty, P. J. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker / P. J. Heagerty, T. Lumley, M. S. Pepe // *Biometrics*. – 2000. – Vol. 56, no. 2. – P. 337–344.
30. Harrell, F. E. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis* / F. E. Harrell. – N. Y. : Springer, 2001. – 600 p.
31. Steyerberg, E. W. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating* / E. W. Steyerberg. – Springer, 2009. – 528 p.

32. Vickers, A. J. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models / A. J. Vickers, E. B. Elkin // *Medical Decision Making*. – 2006. – Vol. 26, no. 6. – P. 565–574.

33. Vickers, A. J. Net benefit approaches to the evaluation of prediction models, molecular markers, and diagnostic tests [Electronic resource] / A. J. Vickers, B. Van Calster, E. W. Steyerberg // *BMJ*. – 2016. – Vol. 352. – Mode of access: <https://www.bmj.com/content/bmj/352/bmj.i6.full.pdf>. – Date of access: 12.09.2023.

34. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers / A. J. Vickers [et al.] // *BMC Medical Informatics and Decision Making*. – 2008. – Vol. 8. – P. 1–17.

---

---

## References

1. Alonzo T. A. Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating: by Ewout W. Steyerberg. *American Journal of Epidemiology*, 2009, vol. 170, iss. 4, p. 528. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp129>

2. O'Mahony C., Jichi F., Pavlou M., Monserrat L., Anastasakis A., ..., Elliott P. M. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *European Heart Journal*, 2014, vol. 35, no. 30, pp. 2010–2020.

3. Scrucca L., Santucci A., Aversa F. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplantation*, 2007, vol. 40, no. 4, pp. 381–387.

4. Wolbers M., Koller M. T., Wittman J. C. M., Steyerberg E. W. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. *Epidemiology*, 2009, vol. 20, iss. 4, pp. 555–561.

5. Cox D. R. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 1972, vol. 34, no. 2, pp. 187–202.

6. Hosmer Jr. D. W., Lemeshow S., May S. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data*. John Wiley & Sons, 2011, 416 p.

7. Therneau T., Crowson C., Atkinson E. Using time dependent covariates and time dependent coefficients in the cox model. *Survival Vignettes*, 2017, vol. 2, no. 3, pp. 1–25.

8. Murphy S. A., Sen P. K. Time-dependent coefficients in a Cox-type regression model. *Stochastic Processes and their Applications*, 1991, vol. 39, no. 1, pp. 153–180.

9. Thomas L., Reyes E. M. Tutorial: survival estimation for Cox regression models with time-varying coefficients using SAS and R. *Journal of Statistical Software*, 2014, vol. 61, pp. 1–23.

10. Redmond C., Fisher B., Wieand H. S. The methodologic dilemma in retrospectively correlating the amount of chemotherapy received in adjuvant therapy protocols with disease-free survival. *Cancer Treatment Reports*, 1983, vol. 67, no. 6, pp. 519–526.

11. Suissa S. Immortal time bias in pharmacoepidemiology. *American Journal of Epidemiology*, 2008, vol. 167, no. 4, pp. 492–499.

12. Fine J. P., Gray R. J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association*, 1999, vol. 94, no. 446, pp. 496–509.

13. Li J., Scheike T. H., Zhang M. J. Checking Fine and Gray subdistribution hazards model with cumulative sums of residuals. *Lifetime Data Analysis*, 2015, vol. 21, no. 2, pp. 197–217.

14. Agnes A., Biondi A., Laurino A., Strippoli A., Ricci R., ..., D'Ugo D. A detailed analysis of the recurrence timing and pattern after curative surgery in patients undergoing neoadjuvant therapy or upfront surgery for gastric cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 2020, vol. 122, no. 2, pp. 293–305.

15. Seyfried F., Von Rahden B. H., Miras A. D., Gasser M., Maeder U., ..., Kerscher A. G. Incidence, time course and independent risk factors for metachronous peritoneal carcinomatosis of gastric origin – a longitudinal experience from a prospectively collected database of 1108 patients. *BMC Cancer*, 2015, vol. 15, pp. 1–10.

16. Lee J. H., Chang K. K., Yoon C., Tang L. H., Strong V. E., Yoon S. S. Lauren histologic type is the most important factor associated with pattern of recurrence following resection of gastric adenocarcinoma. *Annals of Surgery*, 2018, vol. 267, no. 1, p. 105.

17. 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>

18. Chen X., Chen S., Wang X., Nie R., Chen D., ..., Peng J. Analysis and external validation of a nomogram to predict peritoneal dissemination in gastric cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*, 2020, vol. 32, no. 2, pp. 197–207.

19. Dromain C., Leboulleux S., Auperin A., Goere D., Malka D., ..., Elias D. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT. *Abdominal Imaging*, 2008, vol. 33, pp. 87–93.
20. Kawanaka Y., Kitajima K., Fukushima K., Mouri M., Doi H., ..., Hirota S. Added value of pretreatment 18F-FDG PET/CT for staging of advanced gastric cancer: comparison with contrast-enhanced MDCT. *European Journal of Radiology*, 2016, vol. 85, no. 5, pp. 989–995.
21. Wu F., Shi C., Wu R., Huang Z., Chen Q. Peritoneal recurrence in gastric cancer following curative resection can be predicted by postoperative but not preoperative biomarkers: a single-institution study of 320 cases. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 44, p. 78120.
22. Reutovich M. Yu., Krasko O. V. Mestnorasprostrannyj rak zheludka: sovremennye napravlenija radikal'nogo lechenija i prognozirovanie otdalennyh rezul'tatov. *Locally Advanced Gastric Cancer: Modern Directions of Radical Treatment and Prediction of Long-Term Results*. Minsk, Belorusskaja medicinskaja akademija posleddiplomnogo obrazovanija, 2022, 217 p. (In Russ.).
23. Reutovich M. Yu., Krasko O. V., Malkevich V. T., Patseika A. I. *Results of radical treatment of infiltrative gastric cancer using perfusion thermochemotherapy*. *Evrazijskij onkologicheskij zhurnal [Eurasian Journal of Oncology]*, 2022, vol. 10, no. 2, pp. 107–117 (In Russ.).
24. Reutovich M. Yu., Krasko O. V. *Intraoperative risk assessment of carcinomatosis development after radical surgery for gastric cancer*. *Onkologija i radiologija Kazahstana [Oncology and Radiology of Kazakhstan]*, 2020, no. 2(56), pp. 26–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2020-2-56-26-30>
25. Reutovich M., Krasko O. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer management: short- and long-term outcomes of a prospective randomized study. *Oncology in Clinical Practice*, 2021, vol. 17, no. 5, pp. 187–193. <https://doi.org/10.5603/OCP.2021.0028>
26. Reutovich M. Yu., Krasko O. V., Sukonko O. G. Efficacy of adjuvant systemic chemotherapy combined with radical surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer treatment. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 2020, vol. 11, pp. 337–343. <https://doi.org/10.1007/s13193-020-01102-w>
27. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*, 1982, vol. 69, no. 1, pp. 239–241.
28. Sukonko O. G., Krasnogo S. A. (eds.). *Algoritmy diagnostiki i lechenija zlokachestvennyh novoobrazovanij : klinicheskij protokol : utverzhen Postanovleniem Ministerstva zdavoohranenija Respubliki Belarus' № 60 ot 06.07.2018 g. Algorithms for the Diagnosis and Treatment of Malignant Neoplasms : Clinical Protocol : Approved by Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus no. 60 of 07.06.2018*. Minsk, Professional'nye izdanija, 2019, pp. 97–110 (In Russ.).
29. Heagerty P. J., Lumley T., Pepe M. S. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics*, 2000, vol. 56, no. 2, pp. 337–344.
30. Harrell F. E. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. New York, Springer, 2001, 600 p.
31. Steyerberg E. W. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. Springer, 2009, 528 p.
32. Vickers A. J., Elkin E. B. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Medical Decision Making*, 2006, vol. 26, no. 6, pp. 565–574.
33. Vickers A. J., Van Calster B., Steyerberg E. W. Net benefit approaches to the evaluation of prediction models, molecular markers, and diagnostic tests. *BMJ*, 2016, vol. 352. Available at: <https://www.bmj.com/content/bmj/352/bmj.i6.full.pdf> (accessed 12.09.2023).
34. Vickers A. J., Cronin A. M., Elkin E. B., Gonen M. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 2008, vol. 8, pp. 1–17.

### Информация об авторах

Красько Ольга Владимировна, кандидат технических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси.  
E-mail: [krasko@newman.bas-net.by](mailto:krasko@newman.bas-net.by)  
<https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>

### Information about the authors

Olga V. Krasko, Ph. D. (Eng.), Assoc. Prof., Leading Researcher, The United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus.  
E-mail: [krasko@newman.bas-net.by](mailto:krasko@newman.bas-net.by)  
<https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>

*Ревтович Михаил Юрьевич*, доктор медицинских наук, доцент, декан лечебного факультета, Белорусский государственный медицинский университет.

E-mail: [mihail\\_revtovich@yahoo.com](mailto:mihail_revtovich@yahoo.com)

<https://orcid.org/0000-0001-7202-6902>

*Иванов Андрей Владимирович*, аспирант Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

E-mail: [tennis5000@rambler.ru](mailto:tennis5000@rambler.ru)

<https://orcid.org/0009-0005-1288-2121>

*Mikhail Yu. Reutovich*, D. Sc. (Med.), Assoc. Prof., Dean of the Faculty of General Medicine Belarusian State Medical University.

E-mail: [mihail\\_revtovich@yahoo.com](mailto:mihail_revtovich@yahoo.com)

<https://orcid.org/0000-0001-7202-6902>

*Andrey V. Ivanov*, Postgraduate Student N. N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus.

E-mail: [tennis5000@rambler.ru](mailto:tennis5000@rambler.ru)

<https://orcid.org/0009-0005-1288-2121>