

БИОИНФОРМАТИКА
BIOINFORMATICS

УДК 519.23

<https://doi.org/10.37661/1816-0301-2024-21-2-36-53>*Оригинальная статья*
*Original Article***Дооперационное прогнозирование Т-стадии рака желудка на базе моделей порядковой регрессии****О. В. Красько¹✉, М. Ю. Ревтович², А. И. Потейко³**¹*Объединенный институт проблем информатики**Национальной академии наук Беларуси,**ул. Сурганова, 6, Минск, 220012, Беларусь**✉E-mail: krasko@newman.bas-net.by*²*Белорусский государственный**медицинский университет,**пр. Дзержинского, 83, Минск, 220083, Беларусь**E-mail: mihail_revtovich@yahoo.com*³*Республиканский научно-практический центр им. Н. Н. Александрова,**аг. Лесной, Минский район, 223040, Беларусь**E-mail: drpatseika@gmail.com***Аннотация**

Цели. Исследование порядковых регрессий, представленных набором бинарных логистических регрессий, и их применение в клинической практике при Т-стадировании рака желудка.

Методы. Использовались методы статистических моделей порядковой регрессии, оценки эффективности модели и анализа выживаемости.

Результаты. Основные модели порядковой регрессии были изучены и применены к клиническим данным рака желудка. К известным прогностическим критериям по классификации TNM в многофакторной регрессионной модели добавлены некоторые клинические предикторы, результаты представляются перспективными для персонализированного подхода при планировании объема лечения для повышения его эффективности.

Заключение. Проведенное исследование показало, что комплексное использование порядковых моделей наряду с мультиномиальными дает дополнительную информацию, которая помогает понять поведение латентной переменной в сложных процессах онкологических заболеваний. Клиническая часть исследования создает предпосылки к дифференцированному подходу к предоперационному планированию объема лечения пациентов с одинаковой Т-стадией на основе результатов моделирования.

Ключевые слова: порядковые регрессионные модели, метрики производительности и классификации моделей, TNM-классификация, дооперационное Т-стадирование рака желудка, анализ выживаемости

Для цитирования. Красько, О. В. Дооперационное прогнозирование T-стадии рака желудка на базе моделей порядковой регрессии / О. В. Красько, М. Ю. Ревтович, А. И. Потейко // Информатика. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 36–53. <https://doi.org/10.37661/1816-0301-2024-21-2-36-53>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию | Received 11.03.2024

Подписана в печать | Accepted 26.04.2024

Опубликована | Published 28.06.2024

Preoperative prediction of gastric cancer T-staging based on ordinal regression models

Olga V. Krasko^{1✉}, Mikhail Yu. Reutovich², Aliaksandr I. Patseika³

¹*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*

²*Belarusian State Medical University,
av. Dzerzhinsky, 83, Minsk, 220083, Belarus
E-mail: mihail_revtovich@yahoo.com*

³*N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus,
Lesnoy, Minsk District, 223040, Belarus
E-mail: drpatseika@gmail.com*

Abstract

Objectives. Study of ordinal regressions presented via the set of binary logistic regressions and their application in clinical practice for T-staging of gastric cancer.

Methods. Methods of ordinal regression statistical models, model performance assessment, and survival analysis were used.

Results. Basic ordinal regression models have been studied and applied to the clinical data of gastric cancer. Some clinical predictors have been added to the well-known prognostic criteria according to the TNM classification in the multifactor regression model, results seem appropriate for a personalized approach when planning the treatment volume for improving efficacy.

Conclusion. The study showed that the analysis of ordinal models, along with multinomial ones, provides additional information that helps to understand the behavior of the latent variable in the complex cancer processes. The clinical part of the study facilitates a differentiated approach to preoperative planning of the treatment volume for patients with the same T-stage, based on modeling results.

Keywords: ordinal regression models, model performance and classifications metrics, TNM-descriptors, preoperative T-staging of gastric cancer, survival analysis

For citation. Krasko O. V., Reutovich M. Yu., Patseika A. I. *Preoperative prediction of gastric cancer T-staging based on ordinal regression models*. Informatika [Informatics], 2024, vol. 21, no. 2, pp. 36–53 (In Russ.). <https://doi.org/10.37661/1816-0301-2024-21-2-36-53>

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

Введение. Использование регрессионных моделей в медицине связано с необходимостью анализа биомедицинских данных. Медицинские исследователи все чаще используют регрессионные модели при анализе биомедицинских данных. Особенно популярными становятся логистические регрессии. За последние годы были решены вычислительные задачи оценки этих моделей, и в настоящее время модели можно легко оценить с помощью статистических пакетов. Однако их интерпретация нуждается в пояснении. Правильная интерпретация предполагает анализ после оценки, который преобразует оцененные параметры модели в более полезную информацию о влиянии различных ковариат на зависимую переменную, измеренную в номинальной шкале.

Набор логистических регрессий может решать задачи моделирования переменных, которые измеряются в порядковой шкале. Целью настоящей статьи является краткое определение и описание порядковых регрессий, построенных на наборе бинарных логистических регрессий, демонстрация их использования в клинической практике.

1. Базовые модели для порядковых категориальных переменных. С. С. Стивенс [1] дал первоначальные определения номинальных и порядковых шкал, которые определяют возможности математической обработки переменных, измеренных в этих шкалах. Номинальные шкалы присваивают номера категориям (классам) в виде меток без какого-либо порядка, подразумеваемого числами; порядковая шкала возникает в результате операции ранжирования категорий номинальной шкалы. Поскольку любое преобразование, «сохраняющее порядок», оставляет форму шкалы неизменной, эта шкала имеет структуру того, что можно назвать изотонической или сохраняющей порядок группой [1].

Существует широкое и постоянно растущее разнообразие моделей, которые можно использовать для получения категориальных результатов и прогнозов [2]. В разд. 1 рассматриваются базовые модели с зависимой переменной, измеренной в порядковой шкале. Эти модели интересны сами по себе, а также служат основой для огромного и растущего числа альтернативных моделей, доступных для порядковых переменных (ПП).

Различают несколько базовых порядковых регрессионных моделей, в основе которых лежат предположения, связанные с явлениями и процессами окружающего мира: кумулятивную модель, которая предполагает, что в основе ПП-отклика лежит ненаблюдаемая латентная переменная, а наблюдаемая ПП рассматривается как категоризация основной непрерывной латентной переменной; последовательную модель, которая представляет собой модель латентного процесса и может моделировать динамику его развития; модель смежных категорий, которая может отражать дискретную динамику некоторого латентного процесса; модель стереотипа, которая считает, что один класс ПП считается основным состоянием изучаемого множества объектов, а остальные – степенями отклонения от основного состояния.

Если $Y \in \{1, \dots, J\}$ означает порядковую категорию ПП, то набор бинарных переменных (БП), описывающий состояние ПП, может быть получен несколькими способами, что и приводит к нескольким вариантам бинарных моделей: кумулятивная модель пропорциональных рисков (proportional odds version of the cumulative logit model, the parallel regression model, grouped continuous model) [3–5], последовательная модель (sequential model, continuation ratio model) [6–9], модель смежных категорий (adjacent categories model) [4, 7, 9–11], модель стереотипной порядковой регрессии (stereotype model) [12, 13].

Все вышеназванные модели предлагают решения через наборы более простых моделей БП, которые образуются на базе категорий ПП. Количество бинарных моделей на единицу меньше, чем число категорий ПП, варианты сведения к набору бинарных моделей представлены в табл. 1. Функция связи бинарных моделей может быть не только логистической, но использование логит-преобразования в этих моделях ведет к понятной интерпретации поведения ковариат и их влияния на изучаемую ПП, что важно в клинических исследованиях. А. Агрести [2] отмечает, что логит-модели являются наиболее популярными для применения в медицинской статистике.

Таблица 1
Построение наборов бинарных моделей для порядковых регрессий

Table 1
Construction of binary models sets for ordinal regressions

Категории упорядоченной зависимой переменной $Y \in \{1, \dots, J\}$ <i>Categories of an ordinal dependent variable $Y \in \{1, \dots, J\}$</i>	Бинарные сопоставления категорий ПП <i>Binary comparisons of the ordered categorical variables</i>			
	Кумулятивная модель пропорциональных рисков <i>Proportional odds version of the cumulative logit model</i>	Последовательная модель <i>Continuation ratio model</i>	Модель смежных категорий <i>Adjacent category model</i>	Модель стереотипа <i>Stereotype model</i>
1	1 vs 2, ..., J	1 vs 1 vs 2, ..., J	1 vs 2	1 vs J
2	1, 2 vs 3, ..., J	2 vs 3, ..., J	2 vs 3	2 vs J
...				
j	1, ..., j vs j+1, ..., J	j vs j+1, ..., J	j vs j+1	j vs J
...				
J-1	1, ..., J-1 vs J	J-1 vs J	J-1 vs J	J-1 vs J

1.1. Кумулятивная логит-модель с пропорциональными шансами. При предположении о ненаблюдаемой латентной переменной модель определяет совокупную вероятность того, что латентная переменная порождает категорию ПП, меньшую или равную заданной категории

$Y \leq j: \Pr(Y \leq j | \mathbf{x}) = \sum_{r=1}^j \Pr(Y = r | \mathbf{x})$. Данная модель может быть представлена набором функций:

$$g_j(\mathbf{x}) = \log \left[\frac{\Pr(Y \leq j | \mathbf{x})}{\Pr(Y > j | \mathbf{x})} \right] = \beta_{0j} - \beta^T \mathbf{x}, \quad j = 1, \dots, J-1, \quad (1)$$

где $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)^T$ – вектор коэффициентов регрессии, которые считаются одинаковыми для любой бинарной модели набора и не зависят от категории ПП (модель с параллельным уклоном). Коэффициенты смещения отвечают условию $\beta_{01} < \beta_{02} < \dots < \beta_{0J-1}$. Отрицательный знак при $\beta^T \mathbf{x}$ позволяет интерпретировать положительные коэффициенты как «возрастание ковариаты вызывает возрастание категории ПП».

Кумулятивная логит-модель с пропорциональными шансами сравнивает группы категорий ПП, а условную вероятность каждой категории ПП можно получить следующим образом: поскольку $\Pr(Y \leq j | \mathbf{x}) = 1 - \Pr(Y > j | \mathbf{x})$, то с учетом формулы (1) $\Pr(Y \leq j | \mathbf{x}) = \frac{\exp(g_j(\mathbf{x}))}{1 + \exp(g_j(\mathbf{x}))}$. Из этого следует равенство

$$\Pr(Y = j | \mathbf{x}) = \begin{cases} \Pr(Y \leq j | \mathbf{x}), & j = 1; \\ \Pr(Y \leq j | \mathbf{x}) - \Pr(Y \leq j-1 | \mathbf{x}), & j = 2, \dots, J-1; \\ 1 - \Pr(Y \leq j-1 | \mathbf{x}), & j = J. \end{cases} \quad (2)$$

Экспоненцированный коэффициент регрессии интерпретируется как отношение шансов на единицу изменения соответствующего признака, причем отношение шансов не зависит от категории ПП. Оно определяет, что влияние некоторого признака на шансы оказаться ниже заданной точки отсечения латентной переменной одинаково для всех точек отсечения, и обеспечивает тем самым экономную (в смысле степеней свободы) модель влияния признаков на ПП.

Еще одним преимуществом описываемой модели является то, что она относительно инвариантна к выбору количества категорий ответа, чего нельзя сказать о других моделях порядкового ответа [4].

1.2. Последовательная порядковая модель. Данная модель сравнивает вероятность каждой категории ПП с вероятностью более высоких категорий ПП:

$$g_j(\mathbf{x}) = \log \left[\frac{\Pr(Y = j | \mathbf{x})}{\Pr(Y > j | \mathbf{x})} \right] = \beta_{0j} - \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}, \quad j = 1, \dots, J-1. \quad (3)$$

Также влияние конкретной ковариаты на ПП можно описать одним коэффициентом (и отношением шансов).

Последовательная порядковая модель сравнивает категорию с группой более высоких категорий ПП. Условная вероятность каждой категории ПП представляется как [13]

$$\Pr(Y = j | \mathbf{x}) = \begin{cases} \frac{\exp(g_1(\mathbf{x}))}{1 + \exp(g_1(\mathbf{x}))}, & j = 1; \\ \frac{\exp(g_j(\mathbf{x}))}{\prod_{r=1}^j [1 + \exp(g_r(\mathbf{x}))]}, & j = 2, \dots, J-1; \\ 1 - \sum_{r=1}^{J-1} \Pr(Y = r | \mathbf{x}), & j = J. \end{cases} \quad (4)$$

Модель описывает условия выживания (или прохождения категорий по порядку) в дискретное время, поскольку выживание в момент времени $j+1$ является релевантным при условии, что субъект дожил до момента времени j .

1.3. Порядковая регрессионная модель смежных категорий. Данная модель представляется в виде набора бинарных моделей:

$$g_j(\mathbf{x}) = \log \left[\frac{\Pr(Y = j | \mathbf{x})}{\Pr(Y = j+1 | \mathbf{x})} \right] = \beta_{0j} - \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}, \quad j = 1, \dots, J-1. \quad (5)$$

Как и в случае модели пропорциональных рисков, эффект воздействия определенной объясняющей переменной на отклик может быть описан одним коэффициентом (отношением шансов). При снятии этого ограничения данная модель фактически переходит в полиномиальную модель.

Порядковая регрессионная модель сравнивает локально две смежные категории порядкового отклика. Интерпретация экспоненцированного коэффициента регрессии остается такой же, как и в предыдущих моделях.

Условная вероятность каждого отклика определяется выражением [13]

$$\Pr(Y = j | \mathbf{x}) = \begin{cases} \frac{\exp\left(\sum_{r=j}^{J-1} g_r(\mathbf{x})\right)}{1 + \sum_{q=1}^{J-1} \exp\left(\sum_{r=q}^{J-1} g_r(\mathbf{x})\right)}, & j = 1, \dots, J-1; \\ 1 - \sum_{q=1}^{J-1} \Pr(Y = q | \mathbf{x}), & j = J. \end{cases} \quad (6)$$

Для категории $Y \in \{1, \dots, J\}$ регрессионные модели сравнивают вероятность попадания в эту категорию j с вероятностью попадания в следующую по величине категорию $j+1$. Полученные модели описывают эффекты локальных отношений шансов, а не агрегированной кумулятивной вероятности в модели пропорциональных шансов. Модель смежных категорий наиболее подходит, когда интерес сосредоточен на интерпретации эффектов на уровне отдельной категории, а не на кумулятивных категориях.

Модель смежных категорий является специальным случаем базовой мультиномиальной логит-модели (см. разд. 1.5) с исходным вектором ковариат $\mathbf{x}$, умноженным на член, линейный по j :

$$g_j(\mathbf{x}) = \log \left[\frac{\Pr(Y = j | \mathbf{x})}{\Pr(Y = J | \mathbf{x})} \right] = \beta_{0j} - \beta^T (J - j)\mathbf{x}, j = 1, \dots, J - 1.$$

1.4. Модель стереотипной порядковой регрессии. Данная модель занимает промежуточное состояние между порядковыми регрессиями и мультиномиальной моделью. Модель описывается набором бинарных моделей:

$$g_j(\mathbf{x}) = \log \left[\frac{\Pr(Y = j | \mathbf{x})}{\Pr(Y = J | \mathbf{x})} \right] = \beta_{0j} - \phi_j \beta^T \mathbf{x}, j = 1, \dots, J - 1, \quad (7)$$

где $1 \equiv \phi_1 > \phi_2 > \dots > \phi_k \equiv 0$. Данное условие позволяет оценить и отобразить категории ПП в отрезок $[0, 1]$ и выявить расположение упорядоченных категорий ПП.

Интерпретация экспоненцированного коэффициента регрессии остается такой же, как и в предыдущих моделях относительно категории J .

Условная вероятность каждой категории рассчитывается по формуле

$$\Pr(Y = j | \mathbf{x}) = \frac{\exp(g_j(\mathbf{x}))}{\sum_{r=1}^J \exp(g_r(\mathbf{x}))}, j = 1, \dots, J. \quad (8)$$

1.5. Мультиномиальная модель. Первые четыре описанные модели работают с упорядоченными категориями. В мультиномиальной модели (polytomous model, multinomial model) допускается отсутствие порядка в изучаемой категориальной переменной, фактически осуществляется переход в номинальную шкалу изменений [1]. Это приводит к набору независимых моделей бинарной логистической регрессии, в которой любая категория (любая метка) может быть выбрана в качестве опорной, и всегда возможно данную опорную категорию считать последней в листе перечислений меток номинальной переменной. Тогда верно равенство

$$g_j(\mathbf{x}) = \log \left[\frac{\Pr(Y = j | \mathbf{x})}{\Pr(Y = J | \mathbf{x})} \right] = \beta_{0j} - \beta_j^T \mathbf{x}, j = 1, \dots, J - 1. \quad (9)$$

Интерпретация коэффициентов в терминах отношения шансов опирается на выбранную категорию, с которой сравниваются остальные категории мультиномиальной переменной.

Условная вероятность отклика к определенной категории определяется по формуле

$$\Pr(Y = j | \mathbf{x}) = \begin{cases} \frac{\exp(g_j(\mathbf{x}))}{1 + \sum_{r=1}^{J-1} \exp(g_r(\mathbf{x}))}, j = 1, \dots, J-1; \\ \frac{1}{1 + \sum_{r=1}^{J-1} \exp(g_r(\mathbf{x}))}, j = J. \end{cases} \quad (10)$$

В первых четырех моделях накладывается ограничение на параметры, которые должны быть идентичны для каждой бинарной регрессии (модели с параллельными уклонами, в которых различаются только параметры смещения β_0), в последней это ограничение снято. Тем не менее мультиномиальная модель, модель стереотипной порядковой регрессии и регрессионная модель смежных категорий связаны друг с другом [4, 14, 15].

Необходимо заметить, что описанные выше модели являются базовыми, на их основе возможно построение более сложных соотношений ковариат. В статистической литературе появляются варианты моделей гетерогенного выбора. Например, модель логистического ответа с ограничениями пропорциональности (logistic response model with proportionality constraints) [16] конструирует модель таким образом, что при оценке определяются мультипликативные скаляры, выражающие пропорциональное изменение эффекта определенных предикторов в зависимости от изменения категории. Связь между категориями и линейным предиктором определяется выражением

$$g_j(\mathbf{x}) = \log \left[\frac{\Pr(Y = j | \mathbf{x})}{1 - \Pr(Y = j | \mathbf{x})} \right] = \beta_{0j} - \lambda_j \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}, j = 1, \dots, J-1. \quad (11)$$

Также в работе [16] предложена модель, названная логистической моделью с частичными ограничениями пропорциональности (logistic response model with partial proportionality constraints). Эта модель более универсальна, чем модель (11). Связь линейного предиктора имеет вид

$$g_j(\mathbf{x}) = \log \left[\frac{\Pr(Y = j | \mathbf{x})}{1 - \Pr(Y = j | \mathbf{x})} \right] = \beta_{0j} - \lambda_j \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x} + \gamma_j^T \boldsymbol{\omega}, j = 1, \dots, J-1,$$

где $\mathbf{x}$ и $\boldsymbol{\omega}$ – векторы ковариат; $\boldsymbol{\beta}$ – вектор коэффициентов, которые фиксированы для всех категорий ПП; $\boldsymbol{\gamma}$ – вектор коэффициентов, которые изменяются в зависимости от категории ПП.

Таким образом, можно получить различные гибкие конструкции наборов логистических регрессий на базе исходных моделей порядковых регрессий. Большой таксономический обзор моделей ПП приведен в работе [17].

2. Анализ пригодности модели. Анализ соответствия модели данным и ее производительности – необходимый этап после подбора модели. Модель должна достаточно адекватно описывать данные, а также давать прогнозы возможной точности. Для тщательного изучения имеется множество оценок соответствия модели данным, пригодности модели при дальнейшем использовании ее в процессе прогнозирования. Существует несколько категорий оценки пригодности (производительности) моделей. Некоторые из них универсальны, некоторые представляют интерес только для задач классификации:

- традиционные тесты на пригодность;
- информационные критерии;

- анализ остатков;
- тесты семейства Хосмера – Лемешова;
- матрица классификации (матрица рассогласования).

К традиционным метрикам можно отнести статистики R^2 и псевдо- R^2 , девиацию, отношения правдоподобия. Они характеризуют в первую очередь тот факт, что наличие модели позволяет снизить неопределенность в отношении зависимой переменной.

Тесты по информационным критериям, таким как AIC, BIC, HQIC, и их всевозможные модификации относятся, скорее всего, к сравнению различных моделей, построенных для одной и той же зависимой переменной, а не к внутренней непротиворечивости модели данным. Анализ остатков, наоборот, описывает отклонение данных от конкретной модели, выявление отклонений и артефактов в данных.

Хосмер и Лемешов [18] разработали ряд остатков, которые можно использовать для бинарной логистической модели, а также критерий согласия, который является одним из лучших способов оценки соответствия логистических моделей данным. Тест Хосмера – Лемешова – это статистический тест степени соответствия данным для моделей логистической регрессии. Он оценивает, соответствует ли наблюдаемая частота событий ожидаемой частоте событий, разделяя результаты прогноза на подгруппы по децилям (10 подгрупп, но возможно разделение на другое число подгрупп). Модели, для которых ожидаемая и наблюдаемая частоты событий в подгруппах схожи, считаются хорошо откалиброванными. Также предложены варианты тестов согласия специально для моделей порядковой регрессии [19, 20]. Сравнительный анализ таких тестов приведен в работе [21], для порядковых регрессий предлагается проводить три теста: тест Хосмера и Лемешова, тест Липсица [19] и тест Пулькстениса – Робинсона [20].

Матрица классификации (матрица рассогласования) – один из тестов соответствия, впервые предложенный Карлом Пирсоном в 1904 г. Он получил распространение в машинном обучении для задач классификации. Данный метод дает интерпретируемое представление о качестве прогнозирования по модели, хотя не отвечает на вопросы о качестве соответствия модели данным, возможно сравнение моделей по качеству прогноза. На основании матрицы классификации для каждой категории определяется число:

- объектов, которые правильно классифицированы моделью в данную категорию; это число истинно положительных (true positive, TP) случаев в категории;
- ложноположительных (false positive, FP) случаев в данной категории, классифицируемых моделью в данную категорию, но согласно данным они относятся к любой другой категории;
- объектов, которые правильно классифицированы моделью не в данную категорию; это число истинно отрицательных (true negative, TN) случаев в категории;
- ложноотрицательных (false negative, FN) случаев в данной категории, которые модель не классифицирует в данную категорию, но согласно данным они относятся к этой категории.

На основании данных четырех характеристик строятся метрики качества классификации: точность, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов и др. [22]. Для клинических моделей точность, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов имеют четкую интерпретацию и позволяют судить о прогностических возможностях модели не специалисту по машинному обучению.

3. Содержательная постановка задачи. Современная стратегия радикального лечения рака желудка (РЖ) предполагает наряду с выполнением хирургического лечения проведение адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) или периоперационной полихимиотерапии (ППХТ), включающей в себя проведение курсов химиотерапии как до, так и после операции. Кроме того, при инфильтративных формах РЖ сообщается о необходимости дополнения стандартного объема лечебных мероприятий интраперитонеальной ПХТ (проводится во время операции) [23, 24].

Учитывая необходимость дооперационного планирования объема противоопухолевого лекарственного лечения, в частности дооперационного блока ППХТ, а также интраперитонеальной

ПХТ, проведение которой более результативно одновременно с радикальным хирургическим лечением, целесообразно уже в дооперационном периоде иметь представление о степени местной распространенности опухолевого процесса, описываемого дескрипторами классификации TNM (Tumor Node Metastasis – международная классификация стадий злокачественных новообразований).

Таким образом, может быть сформулирована следующая прикладная задача: на основе прецедентных данных предварительных дооперационных анализов и исследований прогнозировать глубину инвазии первичной опухолью стенки желудка (Т-дескриптор) на этапе дооперационного обследования для последующего планирования объема противоопухолевого лечения, т. е. провести Т-стадирование до патоморфологического исследования.

4. Описание исследуемой когорты и основные факторы прогноза. В исследование включены данные 1054 пациентов, которым в период 2008–2021 гг. было проведено радикальное лечение по поводу местно-распространенного рака желудка. В 100 % случаев диагноз был подтвержден морфологически и установлена категория Т-дескриптора.

Локализация опухоли в желудке, а также макроскопическая форма роста первичной опухоли оценивались по данным дооперационной фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) и (или) компьютерной томографии (КТ) брюшной полости. Размеры опухолей измерены до 1 мм по данным КТ и (или) ФГДС, при наличии расхождений в размерах учитывалось значение, полученное после выполнения эндоскопического исследования. Глубина инвазии (клинический Т-дескриптор, сТ) опухоли определялась до операции ориентировочно на основании данных КТ брюшной полости по наличию признаков инвазии серозной оболочки (сТ4а) или распространения опухоли на соседние структуры (сТ4б). При отсутствии признаков, позволявших заподозрить распространенный опухолевый процесс, опухоль классифицировалась как сТ2 или сТ3. Кроме того, в случае описания эндоскопических признаков раннего РЖ опухоль стадировалась как сТ1, а для опухолей более 1 см в диаметре – как сТ2. Гистологическая структура опухоли уточнялась по результатам дооперационного морфологического исследования, в котором оценивался уровень тромбоцитов и фибриногена сыворотки до операции.

После операции проводилась патогистологическая оценка глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (рТ-дескриптор) на основании гистологического исследования удаленного желудка. При этом оценка категории рТ выполнялась в соответствии с классификацией опухолей по системе TNM восьмого пересмотра, согласно которой: Т1 – опухоль поражает собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой; Т2 – опухоль поражает мышечную оболочку; Т3 – опухоль поражает субсерозный слой; Т4 – опухоль прорастает в серозную оболочку и (или) распространяется на соседние структуры [23].

На первом шаге рассмотрено соотношение клинического (дооперационного) и патогистологического (постоперационного) Т-дескрипторов (сТ и рТ соответственно). Установлено несоответствие стадии сТ, определяемой по результатам дооперационного обследования, и стадии рТ, определяемой по результатам послеоперационного морфологического исследования. Соотношение категорий сТ и рТ представлено в табл. 2 и на рис. 1.

Таблица 2
Соотношение клинического и гистологического Т-дескрипторов

Table 2
The correlation between clinical and histological T-descriptors

	рТ1	рТ2	рТ3	рТ4	Всего Total
сТ1	51 (22,6)	2 (1,0)	0	0	53
сТ2	175 (76,8)	99 (48,3)	53 (32,5)	8 (1,7)	335
сТ3	2 (0,9)	103 (50,2)	100 (61,3)	236 (51,5)	441
сТ4	0	1 (0,5)	10 (6,1)	214 (46,7)	225
Всего	228	205	163	458	1054

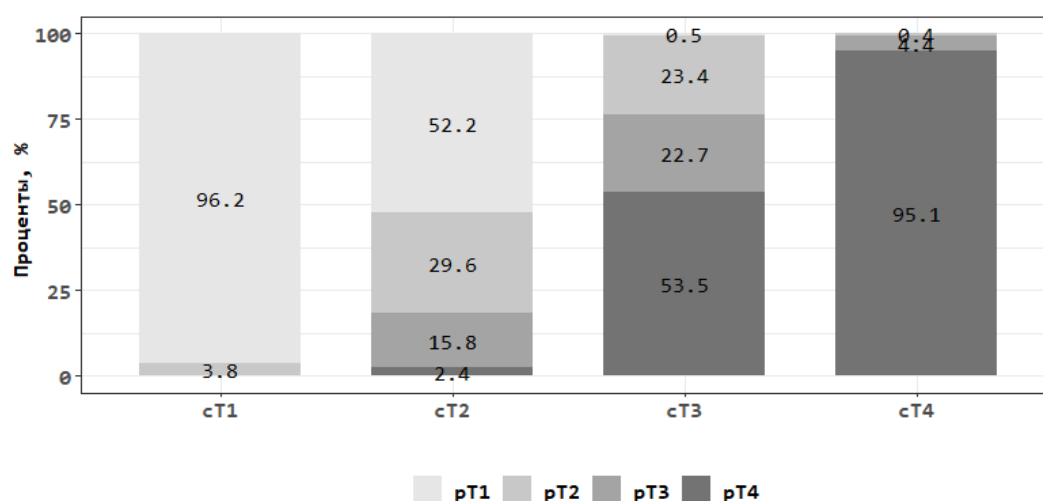


Рис. 1. Соотношение клинического и гистологического T-стадирования

Fig. 1. The correlation between clinical and histological T-staging

Матрица рассогласования приведена в табл. 3. Каппа Коэна [23] составила 0,273, что можно трактовать как незначительное соответствие клинического cT-дескриптора патоморфологическому pT-дескриптору. Точность прогноза pT-дескриптора только по клиническому cT-дескриптору составила 0,44 (95 %-й доверительный интервал (ДИ) от 0,41 до 0,47).

Таблица 3

Метрики классификации гистологического T-дескриптора на основании клинического T-дескриптора

Table 3

Classification metrics of pT-descriptor based on cT-descriptor

Метрики классификации Classification metrics	pT-дескриптор pT-descriptor			
	pT1	pT2	pT3	pT4
Чувствительность	0,224	0,483	0,614	0,467
Специфичность	0,998	0,722	0,617	0,982
Прогностическая ценность положительного результата	0,962	0,296	0,227	0,951
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,824	0,853	0,897	0,706

На основании проделанного сравнения клинического и гистологического T-дескрипторов можно сделать вывод о том, что клинически сложно определить категорию T-дескриптора. Более 50 % случаев, определенных как cT2, оказались случаями, классифицированными в категорию pT1, и более 50 % случаев, определенных как cT3, оказались случаями, классифицированными в категорию pT4, т. е. в большинстве случаев стадия была завышена или занижена.

Представленные выше данные согласуются с данными литературы. В частности, сообщается, что частота совпадения клинической стадии РЖ при дооперационном стадировании и патоморфологической стадии, устанавливаемой при послеоперационном морфологическом исследовании, составляет 44 %, при этом отмечается как занижение, так и завышение стадии [26]. Следствием этого является неадекватный объем лечебных мероприятий, что согласно литературным данным сопровождается снижением показателей выживаемости. В частности, авторы [26] отметили статистически значимые различия в показателях пятилетней общей выживаемости в группе верно и неверно стадированных пациентов – 71,6 % против 41,8 % ($p < 0,001$). Особенно выраженными были различия в выживаемости при неточном определении категорий T4 и N.

Предположим, что pT-дескриптор является зависимой переменной, которую можно прогнозировать на основании комплексной оценки данных дооперационного обследования пациента, включая результаты лабораторных анализов. Дополнительные данные могут быть некоторым образом связаны с категорией T-дескриптора и при правильном подборе модели снизить ошибку в дооперационном определении категории T-дескриптора. По литературным данным и результатам собственных исследований были выделены предикторы, которые приведены в табл. 4.

Таблица 4
Предварительно исследованные предикторы

Table 4
Previously studied predictors

Фактор <i>Factor</i>	Описание <i>Description</i>	Тип переменной, уровни фактора <i>Type of variable, factor levels</i>
Возраст	Возраст пациента на момент операции (включены пациенты только 18+ лет)	Количественный, положительный
Макроскопическая форма роста опухоли	Макроскопическая форма роста первичной опухоли, устанавливается при эндоскопическом исследовании и интраоперационной ревизии	Бинарный; уровни: <i>инфильтративная</i> <i>неинфильтративная</i>
cT-дескриптор опухолевого процесса	Глубина инвазии первичной опухолью стенки желудка, устанавливается на основании результатов дооперационного обследования пациента, носит ориентировочный характер	Порядковый; уровни: <i>cT1</i> <i>cT2</i> <i>cT3</i> <i>cT4</i>
cN-дескриптор опухолевого процесса	Степень метастатического поражения регионарных лимфоузлов, устанавливается на основании результатов дооперационного обследования пациента, носит ориентировочный характер	Бинарный; уровни: <i>cN0</i> <i>cN+</i>
Степень дифференцировки аденокарциномы	Гистологическая градация степени дифференцировки опухоли, определяемой при дооперационной биопсии первичной опухоли	Бинарный; уровни: <i>некогезивная, high grade (GIII)</i> <i>когезивная, low grade (GI-II)</i>
Фибриноген до операции	Белок плазмы крови, показатель гемостаза, устанавливается на основании результатов лабораторных исследований	Бинарный; уровни: <i>норма</i> <i>выше нормы</i>
Тромбоциты до операции	Один из показателей сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза, устанавливается на основании результатов лабораторных исследований	Количественный, положительный

5. Результаты моделирования. Для сравнительного моделирования использовались пять основных моделей (см. разд. 1). Зависимая переменная «pT-дескриптор» содержала четыре уровня: pT1, pT2, pT3, pT4.

Различные метрики сравнительной пригодности моделей приведены в табл. 5, метрики классификации – в табл. 6. Выбраны следующие метрики производительности модели: псевдо- R^2 МакФаддена [27], остаточная девиация, логарифм правдоподобия, BIC, AIC, критерий Хосмера – Лемешова. Для оценки классификационных возможностей моделей выбраны следующие метрики: точность, каппа Коэна, чувствительность, специфичность, ценность положительного прогноза, ценность отрицательного прогноза.

Таблица 5
Метрики производительности моделей для зависимой переменной «pT-дескриптор» с четырьмя категориями

Table 5
Model performance metrics for the dependent variable "pT-descriptor" with four categories

Метрики производительности модели Model performance metrics	Кумулятивная модель пропорциональных рисков Proportional odds version of the cumulative logit model	Последовательная модель Continuation ratio model	Модель смежных категорий Adjacent category model	Модель стереотипа Stereotype model	Мультиномиальная модель Multinomial model
R ² МакФаддена	0,431	0,428	0,432	0,447	0,459
Остаточная девиация	1559,85	1568,63	1557,53	1514,97	1483,53
Логарифм правдоподобия	-779,93	-784,31	-778,76	-757,49	-741,76
BIC	1650,34	1659,11	1648,01	1619,38	1713,22
AIC	1585,85	1594,63	1583,53	1544,97	1549,53
Критерий Хосмера – Лемешова, p-value	0,014	<0,001	0,007	0,919	0,733

Таблица 6
Метрики классификации моделей

Table 6
Model classification metrics

Классификационные метрики модели Model classification metrics	pT-дескриптор pT-descriptor			
	pT1	pT2	pT3	pT4
Порядковая кумулятивная модель				
Точность (95 % ДИ)	0,671 (0,642, 0,699)			
Каппа Коэна	0,514			
Чувствительность	0,8553	0,3902	0,0982	0,9083
Специфичность	0,9298	0,8905	0,9327	0,7718
Ценность положительного прогноза	0,7708	0,4624	0,2105	0,7536
Ценность отрицательного прогноза	0,9588	0,8581	0,8497	0,9163
Последовательная порядковая модель				
Точность (95 % ДИ)	0,663 (0,634, 0,692)			
Каппа Коэна	0,501			
Чувствительность	0,8246	0,3854	0,0797	0,9148
Специфичность	0,9383	0,8881	0,9271	0,7584
Ценность положительного прогноза	0,7866	0,4540	0,1667	0,7442
Ценность отрицательного прогноза	0,9509	0,8568	0,8463	0,9206
Порядковая регрессионная модель смежных категорий				
Точность (95 % ДИ)	0,670 (0,641, 0,698)			
Каппа Коэна	0,510			
Чувствительность	0,8684	0,3756	0,0552	0,9214
Специфичность	0,9237	0,8916	0,9517	0,7483
Ценность положительного прогноза	0,7586	0,4556	0,1731	0,7378
Ценность отрицательного прогноза	0,9622	0,8554	0,8463	0,9253
Модель стереотипной порядковой регрессии				
Точность (95 % ДИ)	0,683 (0,654, 0,711)			
Каппа Коэна	0,525			
Чувствительность	0,8816	0,4439	0,0061	0,9323
Специфичность	0,9213	0,8775	0,9899	0,7383
Ценность положительного прогноза	0,7556	0,4667	0,1000	0,7324
Ценность отрицательного прогноза	0,9657	0,8673	0,8448	0,9342
Мультиномиальная модель				
Точность (95 % ДИ)	0,695 (0,666, 0,722)			
Каппа Коэна	0,546			
Чувствительность	0,8947	0,4146	0,1411	0,9170
Специфичность	0,9189	0,8963	0,9731	0,7601
Ценность положительного прогноза	0,7528	0,4913	0,4894	0,7460
Ценность отрицательного прогноза	0,9693	0,8638	0,8610	0,9226

В результате анализа выявлено, что порядковые регрессии, в основе которых лежат предположения о латентной переменной или о некоем непрерывном процессе, показали более низкую производительность, чем модель стереотипа и мультиномиальная модель. Более того, критерий Хосмера – Лемешова показал рассогласование порядковых моделей с имеющимися данными.

Самая большая ошибка классификации – это прогноз рТ-дескриптора категории рТ3 для любой из моделей. Также неудовлетворительно выглядит прогноз рТ2. Однако общая точность моделей статистически одинакова. Это свидетельствует о том, что часть данных не может быть однозначно классифицирована в рамках предложенных четырех последовательных категорий рТ-дескриптора согласно TNM-классификации.

Модель стереотипной порядковой регрессии, которая занимает промежуточное состояние между порядковыми регрессиями и мультиномиальной регрессионной моделью, показала, как изменяется параметр ϕ для каждой категории (рис. 3). Прогнозная категория рТ3 отклоняется от линейного изменения при изменении ПП, что и отражается в классификационных метриках моделей. Видимо, в рамках предложенных предикторов четкая классификация категории рТ3 крайне затруднительна.

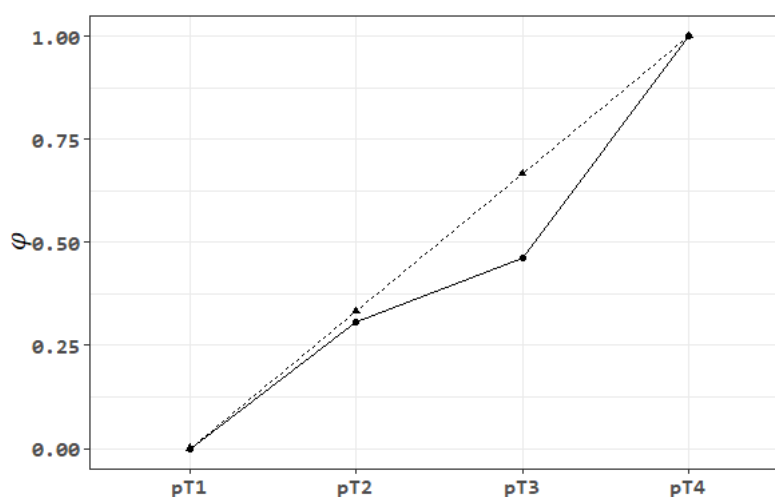


Рис. 3. Изменение параметра ϕ в модели стереотипа в зависимости от числового значения Т-дескриптора

Fig. 3. Changing the ϕ parameter in a stereotype model depending on the T-descriptor category

Для понимания того, как предикторы различают категории рТ-дескриптора, построена диаграмма изменения коэффициентов мультиномиальной модели, которая не связана с ограничениями моделей ПП (рис. 4).

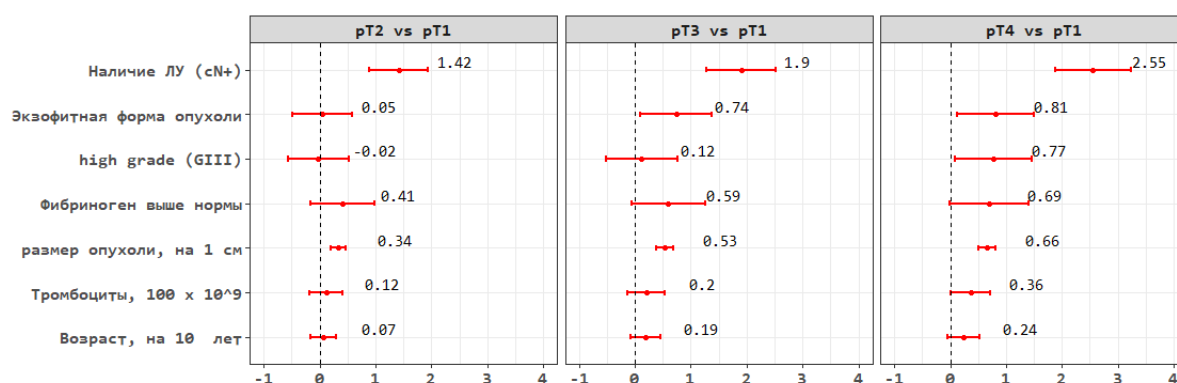


Рис. 4. Коэффициенты предикторов логистических регрессий, составляющих мультиномиальную модель

Fig. 4. Predictors coefficients of logistic regressions included in the multinomial model

На диаграмме видно, что некоторые предикторы, например размер опухоли, статистически значимы для любой категории, в то время как ряд других значимы только при более распространенном опухолевом процессе – pT3-4. Это свидетельствует о сложности и неоднородности процессов, лежащих в основе инвазии первичной опухолью стенки желудка, и необходимости комплексного учета нескольких признаков как при дооперационном T-стадировании, так и при оценке возможных вариантов клинического течения РЖ на основании прогнозируемой местной распространенности опухолевого процесса (т. е. T-стадирования РЖ).

На представленных предикторах невозможно с достаточной точностью классифицировать pT2- и pT3-дескрипторы. Для дальнейшего анализа категории pT2 и pT3 были объединены в одну категорию pT2-3. Соответственно, клинические категории cT2 и cT3 были также объединены в категорию cT2-3. Последнее логически обосновано и связано с ориентировочным характером разграничения T2 и T3 на этапе дооперационного обследования. При этом нетрудно представить, что это невозможно в принципе, поскольку инвазия в мышечную оболочку желудка или в субсерозный слой может быть определена и подтверждена только после постоперационного гистологического исследования удаленного желудка. Иными словами, разграничение категорий T2 и T3 на дооперационном этапе носит, как правило, субъективный характер за исключением случаев оценки глубины инвазии при использовании эндоультрасонографии. Хотя и в последнем случае также сообщается о высокой частоте неверного T-стадирования [28].

Краткие результаты моделирования переменной «pT-дескриптор» с тремя категориями приведены в табл. 7.

Таблица 7
Метрики производительности и классификации моделей для зависимой переменной «pT-дескриптор» с тремя категориями

Table 7
Model performance and classification metrics for the dependent variable "pT-descriptor" with three categories

Метрики производительности модели <i>Model performance metrics</i>	Кумулятивная модель пропорциональных рисков <i>Proportional odds version of the cumulative logit model</i>	Последовательная модель <i>Continuation ratio model</i>	Модель смежных категорий <i>Adjacent category model</i>	Модель стереотипа <i>Stereotype model</i>	Мультиномиальная модель <i>Multinomial model</i>
R ² МакФаддена	0,375	0,374	0,381	0,392	0,399
Остаточная девиация	1396,91	1400,38	1383,39	1359,82	1343,69
Логарифм правдоподобия	-698,46	-700,19	-691,70	-679,91	-671,84
BIC	1473,47	1476,94	1459,95	1443,35	1482,90
AIC	1418,91	1422,38	1405,39	1383,83	1383,69
Критерий Хосмера – Лемешова, p-value	0,006	<0,001	0,014	0,52	0,331
Точность (95 % ДИ)	0,689 (0,660, 0,717)	0,687 (0,658, 0,715)	0,687 (0,658, 0,715)	0,691 (0,662, 0,718)	0,700 (0,672, 0,728)
Каппа Коэна	0,514	0,508	0,510	0,522	0,535

Точность классификации и каппа Коэна в моделях с тремя категориями pT-дескриптора остались на уровне предыдущих моделей с четырьмя категориями pT-дескриптора, что свидетельствует об избыточности четырех категорий в рамках предложенного набора предикторов (см. табл. 4).

На диаграмме (рис. 5) показано, сколько процентов случаев в каждой категории зависимой переменной pT классифицированы корректно и ошибочно в мультиномиальной модели.

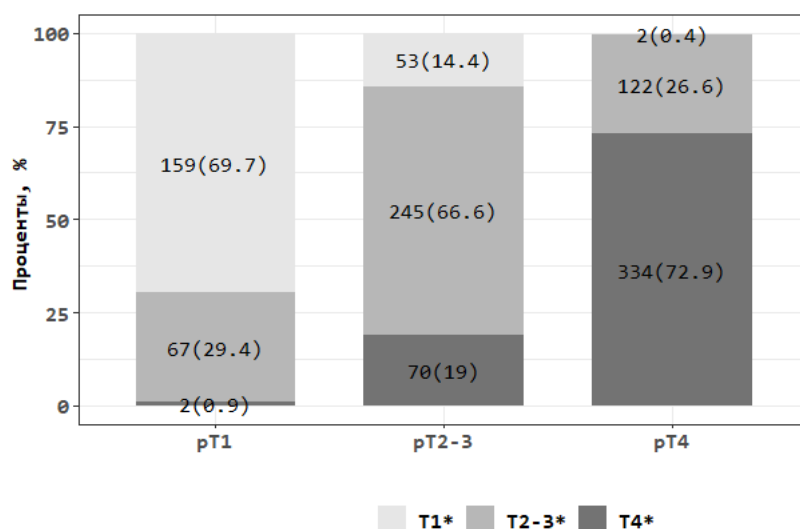


Рис. 5. Рассогласование гистологического cT-дескриптора и прогноза на базе мультиномиальной модели
Fig. 5. Misalignment between histological cT-descriptor and predicted T-descriptor based on the multinomial model

При дальнейших исследованиях данных по РЖ проводится дополнительная клиническая валидация моделей. Известно, что Т-стадирование связано с показателями выживаемости, и авторы связали прогнозные категории Т-дескриптора с выживаемостью пациентов после проведенного лечения.

Для каждой категории pT-дескриптора были построены кривые выживаемости в зависимости от прогнозных категорий Т-дескриптора, полученных по модели. Так, для пациентов с pT1-дескриптором были выделены группы «прогноз Т1» и «прогноз Т2-4»; для пациентов с pT2-3-дескриптором – группы «прогноз Т1», «прогноз Т2-3» и «прогноз Т4»; для группы с pT4-дескриптором – группы «прогноз Т1-3» и «прогноз Т4». Расчеты показали, что в рамках выделенных категорий прогнозные значения Т-дескриптора по модели дают дополнительную информацию о выживаемости пациентов с РЖ. На рис. 6 показаны кривые выживаемости по каждой категории для мультиномиальной модели.

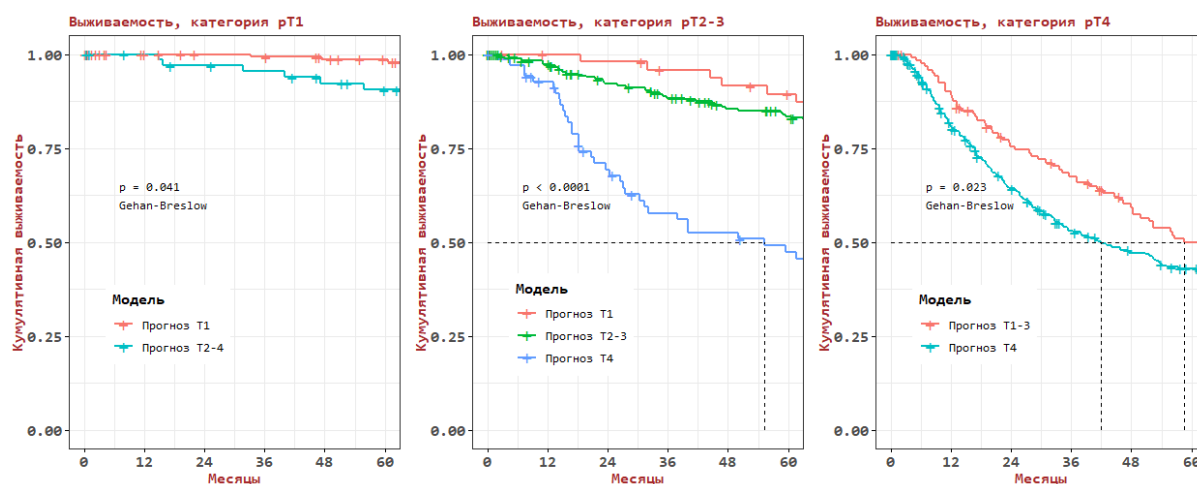


Рис. 6. Кумулятивная выживаемость по категориям cT с учетом модельного прогноза Т-дескриптора для мультиномиальной модели

Fig. 6. Cumulative survival in cT categories grouped by predicted T-descriptors based on the multinomial model

С увеличением глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (от pT1 до pT4) пациенты ожидаемо продемонстрировали ухудшение показателей выживаемости, что может объясняться усилением процессов лимфогенного метастазирования и увеличением количества метастатически пораженных регионарных лимфоузлов [29]. Однако согласно данным литературы на практике прямой зависимости между глубиной инвазии стенки желудка и частотой прогрессирования опухолевого процесса после проведенного радикального хирургического лечения не существует. Ряд исследователей обращают внимание на то, что при одинаковой стадии зачастую наблюдается различное клиническое течение РЖ [31]. Этот факт свидетельствует о том, что помимо общеизвестных прогностических критериев согласно классификации TNM существуют и другие, выяснение роли которых в прогнозировании клинического течения РЖ нуждается в уточнении. Представленные на рис. 6 результаты являются подтверждением вышесказанному: учет дополнительных критериев при оценке клинического течения РЖ позволяет выделить в пределах каждой из когорт pT1, pT2-3, pT4 подгруппы со стандартным (т. е. соответствующим по клиническому течению рассматриваемой T-стадии) и с неблагоприятным клиническим течением (т. е. соответствующим более распространенному опухолевому процессу с большей глубиной инвазии стенки желудка).

Таким образом, комплексный учет проанализированных в статье характеристик опухолевого процесса наряду с оценкой глубины инвазии первичной опухолью стенки при оценке прогноза клинического течения РЖ определил прогностическую неоднородность внутри каждой из когорт пациентов с идентичной глубиной инвазии стенки желудка (pT1, pT2-3, pT4), выделив (внутри каждой из упомянутых выше когорт) группы с различным клиническим течением РЖ, несмотря на радикальный характер выполненной операции и идентичное патоморфологическое T-стадирование. Как следует из информации, представленной на рис. 6, комплексная оценка на предоперационном этапе ряда признаков, а именно возраста пациента, макроскопической формы роста первичной опухоли, ее гистологической структуры, размера, наряду с уровнем тромбоцитов и фибриногена до операции повышает точность традиционно используемой в онкологии классификации TNM при оценке клинического течения РЖ в отдаленные сроки после радикальной операции. Ранее рядом исследователей было отмечено, что при одинаковой TNM-стадии зачастую после радикального хирургического лечения наблюдаются различные клинические течения РЖ [30, 31]. Последнее лишний раз подчеркивает актуальность полученных при моделировании результатов.

Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Повышение точности дооперационного T-стадирования возможно при комплексном учете факторов дооперационного обследования с использованием моделирования, которое позволило повысить точность прогноза глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (cT) в сравнении с традиционно используемым подходом, а также определить прогностическую неоднородность внутри каждой из когорт пациентов с идентичной глубиной инвазии стенки желудка (pT1, pT2-3, pT4).

2. Представляется актуальным дальнейший поиск маркеров, учет значений которых в рамках прогностических моделей может помочь в повышении точности определения дооперационного T-дескриптора, а также в дифференцированном подходе к объему противоопухолевого лечения с учетом различных прогнозов клинического течения РЖ у пациентов с идентичной глубиной инвазии первичной опухолью его стенки.

3. В работе [15, с. 385] автор пишет: «Можно использовать упорядоченные уровни для полиномиальной модели, но информация, содержащаяся в порядке, теряется для понимания ответа» (One may use ordered levels for a multinomial model, but the information entailed in the order is lost to the understanding of the response). На основании проведенного анализа можно сказать, что сравнение результатов порядковых моделей и полиномиального аналога дает дополнительную информацию для понимания процессов, лежащих в основе данных реального мира.

4. Поведение латентной переменной, лежащей в основе процесса инвазии стенки желудка, обуславливается комплексными нарушениями гомеостаза организма, лежащими в основе прогрессирования опухолевого процесса, начиная с этапного увеличения размера первичной опу-

холи от инициальных неопластических изменений, описываемых как рак *in situ*, и заканчивая тотальной инвазией всех слоев стенки желудка.

Заключение. В настоящей работе продемонстрирован комплексный подход к моделированию ПП в прикладных онкологических задачах. В конечном счете принятие решения всегда остается за специалистом-онкологом, но современные математические модели позволяют уточнять комплексное влияние параметров организма и опухолевого процесса на исход заболевания и своевременно корректировать и оптимизировать противоопухолевое лечение.

Результаты представленного выше исследования наряду с данными литературы свидетельствуют о том, что помимо общеизвестных прогностических критериев согласно классификации TNM существуют и другие, выяснение роли которых в прогрессировании РЖ представляется целесообразным для персонифицированного подхода при планировании объема противоопухолевого лечения, направленного на повышение его результативности.

Проведенное исследование создает предпосылки к дифференцированному подходу к дооперационному планированию объема лечебных мероприятий у пациентов с одинаковой глубиной распространения опухоли в пределах стенки желудка в зависимости от прогнозируемых показателей выживаемости.

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

References

1. Stevens S. S. On the theory of scales of measurement. *Science*, 1946, vol. 103, no. 2684, pp. 677–680.
2. Agresti A. Modelling ordered categorical data: recent advances and future challenges. *Statistics in Medicine*, 1999, vol. 18, no. 17–18, pp. 2191–2207.
3. McCullagh P. Regression models for ordinal data. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 1980, vol. 42, no. 2, pp. 109–127.
4. Agresti A. *Analysis of Ordinal Categorical Data*, 2nd edition. John Wiley & Sons, 2010, 424 p.
5. McCullagh P. Proportional odds model: Theoretical background. *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online*, 2014. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118445112.stat05796> (accessed 27.02.2024).
6. Thompson Jr W. A. On the treatment of grouped observations in life studies. *Biometrics*, 1977, vol. 33, no. 3, pp. 463–470.
7. 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.
8. McCullagh P. Regression models for ordinal data. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 1980, vol. 42, no. 2, pp. 109–127.
9. Fienberg S. E. *The Analysis of Cross-Classified Categorical Data*, 2nd edition. Springer Science & Business Media, 2007, 212 p.
10. Powers D., Xie Y. *Statistical Methods for Categorical Data Analysis*, 2nd edition. Emerald Group Publishing, 2008, 296 p.
11. Fullerton A. S., Xu J. Constrained and unconstrained partial adjacent category logit models for ordinal response variables. *Sociological Methods & Research*, 2018, vol. 47, no. 2, pp. 169–206.
12. Anderson J. A. Regression and ordered categorical variables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 1984, vol. 46, no. 1, pp. 1–22.
13. Fernandez D., Liu I., Costilla R. A method for ordinal outcomes: The ordered stereotype model. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 2019, vol. 28, no. 4, p. e1801.
14. Long J. S., Cheng S. Regression models for categorical outcomes. *Handbook of Data Analysis*, 2004, pp. 259–284.
15. Hilbe J. M. *Logistic Regression Models*, 1st edition. CRC press, 2009, 656 p.
16. Hauser R. M., Andrew M. 1. Another look at the stratification of educational transitions: the logistic response model with partial proportionality constraints. *Sociological Methodology*, 2006, vol. 36, no. 1, pp. 1–26.
17. Tutz G. Ordinal regression: A review and a taxonomy of models. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, 2022, vol. 14, no. 2, p. e1545.

18. Hosmer D. W., Lemeshow S., Cook E. *Applied Logistic Regression*, 2nd edition. New York, John Wiley and Sons Inc., 2000, 376 p.
19. Lipsitz S. R., Fitzmaurice G. M., Molenberghs G. Goodness-of-fit tests for ordinal response regression models. *Journal of the Royal Statistical Society Series C: Applied Statistics*, 1996, vol. 45, no. 2, pp. 175–190.
20. Pulkstenis E., Robinson T. J. Goodness-of-fit tests for ordinal response regression models. *Statistics in Medicine*, 2004, vol. 23, no. 6, pp. 999–1014.
21. Fagerland M. W., Hosmer D. W. Tests for goodness of fit in ordinal logistic regression models. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 2016, vol. 86, no. 17, pp. 3398–3418.
22. Tharwat A. Classification assessment methods. *Applied Computing and Informatics*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 168–192.
23. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021. *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 2023, vol. 26, no. 1, pp. 1–25.
24. Götz T. O., Piso P., Lorenzen S., Bankstahl U. S., Pauligk C., ..., Königsrainer A. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type II/III adenocarcinoma – the phase III "PREVENT"-(FLOT9) trial of the AIO/CAOGI/ACO. *BMC Cancer*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 1–9.
25. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement*, 1960, vol. 20, no. 1, pp. 37–46.
26. Lin M., Chen Q.-Y., Zheng C.-H., Li P., Xie J.-W., ..., Huang C.-M. Effect of preoperative tumor under-staging on the long-term survival of patients undergoing radical gastrectomy for gastric cancer. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*, 2021, vol. 53, no. 4, pp. 1123–1133.
27. McFadden D. Conditional logit analysis of qualitative choice behavior. *Frontier in Econometrics*, New York, Academic Press, 1973, pp. 105–142.
28. Rosa F., Costamagna G., Doglietto G. B., Alfieri S. Classification of nodal stations in gastric cancer. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 2017, vol. 2. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5313280/pdf/tgh-02-2016.12.03.pdf> (accessed 27.02.2024).
29. Deng J., Zhang R., Pan Y., Ding X., Cai M., ..., Liang H. Tumor size as a recommendable variable for accuracy of the prognostic prediction of gastric cancer: a retrospective analysis of 1,521 patients. *Annals of Surgical Oncology*, 2015, vol. 22, pp. 565–572.
30. Dai N., Lu A.-P., Shou C.-C., Li J.-Y. Expression of phosphatase regenerating liver 3 is an independent prognostic indicator for gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 2009, vol. 15, no. 12, pp. 1499–1505.
31. Kim E. Y., Lee J. W., Yoo H. M., Park C. H., Song K. Y. The platelet-to-lymphocyte ratio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio: which is better as a prognostic factor in gastric cancer? *Annals of Surgical Oncology*, 2015, vol. 22, pp. 4363–4370.

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

Потейко Александр Иванович, врач онколог-хирург, онкологическое отделение гастроэзофагеальной патологии, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.
E-mail: drpatseika@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0000-7271-3913>

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
<https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>

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

Aliaksandr I. Patseika, Surgical Oncologist, Oncology Division of Gastroesophageal Abnormalities, N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.
E-mail: drpatseika@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0000-7271-3913>