

Оптимизация ранней диагностики рака яичников при помощи современного оригинального программного комплекса ScOv

С.В. Хабаров^{1, 2}, С.О. Никогосян³, В.Г. Волков¹, Г.М. Чибисова¹

¹Кафедра акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»;
Россия, 300012 Тула, ул. Болдина, 128;

²кафедра клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования ФГБУ
ФНКЦ ФМБА; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

³гинекологическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»;
Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Сергей Вячеславович Хабаров s.v.habarov@mail.ru

Основными причинами неэффективности проводимого лечения больных раком яичников (РЯ) являются поздняя выявляемость злокачественных новообразований яичников при отсутствии скрининговых программ по ранней их диагностике и недостаточная онкологическая настороженность врачей общей практики и акушеров-гинекологов первичной лечебной сети. Мировой опыт свидетельствует, что проведение диагностических мероприятий всем женщинам без исключения оказывает минимальное влияние на летальность. На сегодня разумной альтернативой массовому скринингу должно стать обследование женщин, входящих в группу высокого риска развития РЯ, в том числе и с помощью универсального компьютеризированного скрининга, что делает этот метод весьма перспективным и экономически целесообразным.

Для выявления симптомов, статистически устойчиво связанных с ранними стадиями заболевания, проведено анкетирование 100 пациенток с морфологически подтвержденным РЯ IA – IC стадии, поступивших на лечение в гинекологическое отделение Тульского областного онкологического диспансера в период с 2010 по 2017 г., которые составили группу исследования (группа риска). В группу контроля были включены 200 женщин, проходивших профилактический медицинский осмотр в женских консультациях г. Тулы, без онкологических заболеваний в анамнезе и на момент осмотра. По результатам статистического анализа 22 симптомов разработана специальная оригинальная компьютерная программа ScOv, которая используется для выявления риска развития РЯ у женщин старше 40 лет на основе предъявляемых ими жалоб. Чувствительность данной программы составила 73,7 %, специфичность – 88,8 %. Ретроспективная проверка разработанной программы расчета индивидуального риска развития РЯ показала ее высокую эффективность и прогностическую надежность.

Ключевые слова: рак яичников, ранняя диагностика, скрининг, оригинальная компьютерная программа, чувствительность, специфичность

Для цитирования: Хабаров С.В., Никогосян С.О., Волков В.Г., Чибисова Г.М. Оптимизация ранней диагностики рака яичников при помощи современного оригинального программного комплекса ScOv. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):71–6.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-71-76

Optimization of early diagnosis of ovarian cancer using an original software ScOv

S.V. Khabarov^{1, 2}, S.O. Nikogosyan³, V.G. Volkov¹, G.M. Chibisova¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, Tula State University; 128 Boldina St., Tula 300012, Russia;

²Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Pathological Anatomy, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

³Department of Obstetrics and Gynecology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The most common causes of treatment failure in ovarian cancer (OC) include late diagnosis due to the absence of screening programs for its early detection and lack of vigilance by general practitioners and gynecologists. World experience suggests that screening of 100% of women has a minimal impact on mortality. Examination of women at high risk for OC is a sensible alternative to mass screening. This examination can be performed using universal computerized screening, which is a very promising and cost-effective method.

To identify the symptoms significantly associated with early-stage OC, we questionnaird 100 patients with morphologically verified stage IA–IC OC, admitted to the Department of Gynecology, Tula Regional Oncology Dispensary between 2010 and 2017 (experimental group). The control group included 200 women without malignant diseases, who underwent preventive medical examination in outpatient units of Tula. We analyzed the significance of 22 clinical symptoms and developed original computer software ScOv, which was subsequently used for identifying patients at high risk of OC among women aged 40 years and older by evaluating their complaints. The sensitivity and specificity of ScOv were 73.7 % and 88.8 % respectively. A retrospective check of the developed program demonstrated its high efficiency and prognostic value.

Key words: ovarian cancer, early diagnosis, screening, original computer program, sensitivity, specificity

For citation: Khabarov S.V., Nikogosyan S.O., Volkov V.G., Chibisova G.M. Optimization of early diagnosis of ovarian cancer using an original software ScOv. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(2):71–6.

Введение

Рак яичников (РЯ) по-прежнему остается сложнейшей проблемой для акушеров-гинекологов и онкологов всего мира. За последнее десятилетие практически во всех странах отмечается тенденция к росту показателей заболеваемости наряду с незначительным снижением смертности и 5-летней выживаемости [1]. Ежегодно в Российской Федерации РЯ выявляется у 12 тыс. женщин; в 2017 г. он занял 8-е место в структуре заболеваемости женского населения злокачественными новообразованиями (4,3 %) и 4-е — среди опухолей женских половых органов, включая рак молочной железы (11,2 %) [2–4]. Почти 60 % больных на момент выявления заболевания имеют запущенные стадии (в 2017 г. III стадия составила 39 % случаев, IV стадия — 19,5 %), что отражается на низкой выживаемости пациенток [1–3].

Основными причинами неэффективности проводимого лечения больных РЯ являются поздняя выявляемость злокачественных опухолей придатков матки при отсутствии скрининговых программ по ранней их диагностике и недостаточная онконастороженность врачей общей практики и акушеров-гинекологов первичной лечебной сети [5]. Раннее выявление РЯ должно стать одним из ключевых способов повышения результативности лечения, улучшения качества жизни и снижения инвалидизации больных опухолями яичников [6, 7].

Также не вызывает сомнений главная роль ранней диагностики злокачественных новообразований яичников в выживаемости больных. Так, по примерной оценке, если бы 75 % случаев РЯ были обнаружены на I или II стадиях, смертность снизилась бы на 50 % [8].

Модель, разработанная Ассоциацией онкологов России, показала, что постановка диагноза РЯ на ранней (I) стадии в отличие от поздних (III, IV) дает увеличение продолжительности жизни до 3,4 года для каждой пациентки. Показатель 5-летней выживаемости при адекватном лечении составит >90 % против 15–20 % при III стадии заболевания [9].

Рак яичников — одна из самых трудных, с точки зрения ранней верификации, локализаций злокачественной опухоли, и на первый взгляд очевидным решением проблемы запаздывающего лечения и низкой выживаемости при РЯ могло бы стать массовое обследование. Однако, к сожалению, до настоящего времени многочисленные попытки решения проблемы

по скринингу и раннему распознаванию симптомов РЯ не привели к успехам [10, 11].

Опыт многих стран свидетельствует, что проведение диагностических мероприятий всем женщинам без исключения (в том числе не входящим в группу высокого риска и не имеющим каких-либо симптомов РЯ) оказывает минимальное влияние на летальность [5]. Целесообразность проведения массового отбора для диагностирования злокачественных новообразований яичников, включающего ежегодный клинический осмотр, определение концентрации онкомаркера СА-125 в сыворотке крови и выполнение трансвагинального ультразвукового исследования, оценивали в ряде масштабных научных работ с различным дизайном (проекты UK Collaborative Trial Of Ovarian Cancer Screening и Prostate, Liver, Colorectal And Ovarian Cancer Screening: Randomized Controlled Trial), но полученные результаты весьма неоднозначны из-за невыраженной степени влияния массовых обследований на показатели смертности от РЯ, а также частые ложноположительные результаты тестов, приводящие к неоправданным и небезопасным верификационным и хирургическим вмешательствам. Поэтому методики усовершенствования раннего выявления злокачественных новообразований яичников имеют столь большое значение. Кроме того, в настоящее время ни один из представленных алгоритмов не соответствует критериям экономической эффективности даже в самых развитых странах [9].

В РФ на правительственном уровне алгоритм по онкогинекологическому скринингу пока не принят. О собственно онкологическом скрининге сказано в Приказе Минздрава России от 15.11.2012 № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», но только в контексте оказания онкодиспансерами методической помощи в его проведении организациями, предоставляющими первичную специализированную медико-санитарную помощь [12].

Международный стандарт выявления РЯ The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk (актуальная версия 2011 г.), принятый Обществом гинекологической онкологии (Society of Gynecologic Oncology, SGO) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) в 1988 г., предусматривает необходимость проведения обследования женщин

с синдромом наследственной предрасположенности к возникновению РЯ (семейный РЯ, семейный рак молочной железы/яичников, синдром Линча 2-го типа (наследственный неполипозный рак толстой кишки)), с мутацией генов-супрессоров опухолевого роста *BRCA1* и *BRCA2* и симптомами, которые могут быть ассоциированы с РЯ (увеличение или вздутие живота при наличии брюшной или тазовой боли, чувство быстрой насыщаемости, затруднения при приеме пищи). Алгоритм диагностики злокачественных опухолей яичников включает клинический осмотр, лучевые методы визуализации и иммунологический анализ крови [13–15].

На сегодня разумной альтернативой массовому скринингу должно стать обследование женщин из группы высокого риска по развитию РЯ (селективный скрининг) [6, 11], в том числе и с помощью универсального компьютеризированного скрининга, что делает этот метод весьма перспективным и экономически целесообразным. В настоящее время существует ряд компьютерных программ для сбора медицинских статистических данных (EpiInfo, OpenEpi, Seer-Stat), но в ранней диагностике РЯ данные программы не применяются [16, 17].

Целью настоящего исследования являлась разработка оригинальной компьютерной скрининговой программы, позволяющей выделить группу женщин высокого риска развития злокачественных новообразований придатков матки на основе жалоб пациентки, которые могут быть ассоциированы с РЯ, для дальнейшего углубленного обследования в соответствии с международными стандартами.

Материалы и методы

В ходе работы для выявления симптомов, статистически наиболее устойчиво связанных с ранними стадиями заболевания, проведено анкетирование 100 пациенток с морфологически подтвержденным РЯ, поступивших на лечение в гинекологическое отделение Тульского областного онкологического диспансера в период с 2010 по 2017 г. и составивших 1-ю группу — группу исследования (группа риска). У 45 женщин были зафиксированы IA и IB стадии опухолевого процесса, у 55 — IC стадия. Средний возраст больных составил 54 ± 8 лет.

Во 2-ю группу — группу контроля — были включены 200 женщин, проходивших профилактический медицинский осмотр в женских консультациях г. Тулы, без онкологических заболеваний, в возрастной категории 51 ± 7 лет. Критериями включения в эту группу были возраст старше 40 лет и отсутствие выявленных злокачественных заболеваний в анамнезе и на момент осмотра. Из исследования исключали пациенток моложе 40 лет, а также имевших онкологические заболевания других локализаций в течение жизни.

Для проведения исследования нами была разработана специальная анкета. Анкетирование проводили по жалобам, которые пациентки 1-й группы предъявляли в течение полутора лет до постановки подтвержденного диагноза РЯ, а пациентки 2-й группы — в течение последних полутора лет до профилактического осмотра и анкетирования. Такой временной интервал был обусловлен началом предъявления жалоб подавляющим большинством пациенток 1-й группы именно в этот период. Опрос респондентов 1-й группы проводили не позднее 3 мес после постановки диагноза. В анкету вошли вопросы по 22 жалобам. Определение степени риска зависело от характера предъявляемых жалоб.

Исследование носило наблюдательный характер и являлось аналитическим (случай — контроль). Все пациентки давали информированное согласие на участие в исследовании. Процедура исследования соответствовала Национальному стандарту РФ ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232ст), стандартам Хельсинкской декларации WMA (1964 г., с пересмотром от 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004 и 2008 г.). Исследование одобрено экспертной комиссией ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» по вопросам медицинской этики.

Обработку данных выполняли с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics (Predictive Solutions, США), а также пакета статистических программ, интегрированных в Microsoft Excel 2016.

Для выявления РЯ на ранних стадиях развития нами на базе платформы Microsoft .NET Framework 1.1 создана специальная компьютерная программа ScOv. Продукт реализован на языке высокого уровня C# (шап), и его запуск возможен при наличии предустановленного пакета Microsoft .NET Framework начиная с указанной версии.

Результаты и обсуждение

Разработанная нами оригинальная компьютерная программа ScOv (свидетельство РФ о регистрации программы для ЭВМ № 2 011 6 16 670, зарегистрирована в Реестре программ для ЭВМ 07.07.2011) позволяет оценить группу риска развития РЯ на основе анализа жалоб, выявленных в ходе опроса пациенток и независимо связанных со злокачественными новообразованиями данной локализации.

Суть задачи формирования группы риска по РЯ состояла в том, что в эту группу на основе выявления некоторого числа симптомов включалась (или не включалась) конкретная пациентка. В качестве диагностического критерия интерпретации результатов анкетирования мы использовали ряд показателей,

ведущим из которых являлось отношение правдоподобия (likelihood ratio, LR+), которое в нашем случае показывало, во сколько раз выше вероятность получить данную жалобу у больных с ранними стадиями РЯ, нежели у здоровых женщин. Значения LR+ >1 соответствовали ситуации, когда женщина со злокачественной опухолью яичников с большей вероятностью будет иметь данный симптом по сравнению со здоровой. Чем больше значение LR+, тем сильнее связь между определенной жалобой и заболеванием. Статистическая обработка данных опроса проведена по каждой из 22 жалоб, внесенных в анкету. С учетом положительного результата LR+ >1 нами сделан вывод о том, что из 22 изученных симптомов 20 повышают риск развития РЯ. Эти симптомы могут рассматриваться как клинические маркеры злокачественного новообразования яичников, одновременно помогая проводить отбор женщин для последующего углубленного обследования.

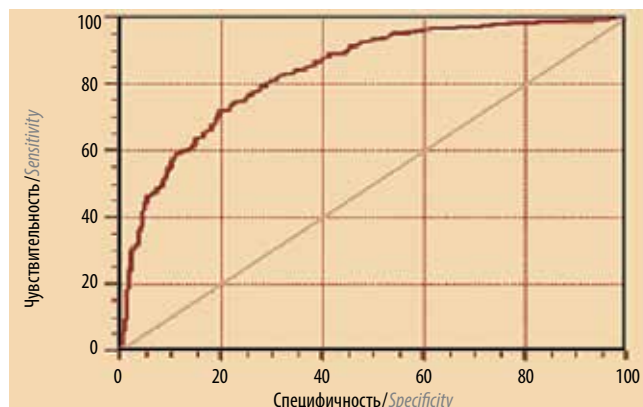
В разработанном по результатам исследования компьютерном продукте для диагностирования РЯ на ранних стадиях развития ScOv использовались эти статистически значимые симптомы.

Данный комплекс создан на основе прогностической модели и адаптирован для практического применения в условиях амбулаторного приема. Программа может быть использована для индивидуального прогнозирования развития РЯ у женщин старше 40 лет и формирования групп риска на 1-м этапе популяционного скрининга населения при планировании мероприятий по ранней диагностике РЯ. При тестировании программа определяет уровень риска у каждой опрашиваемой пациентки. Полученный результат помогает врачам общей практики и акушерам-гинекологам женских консультаций в своевременной постановке диагноза и определении дальнейшей тактики ведения пациентки.

В созданной программе реализована методика оценки степени риска развития РЯ согласно заполненной анкете. Программа позволяет оперативно вводить, сохранять и удалять данные по пациенткам. При этом осуществлены методы проверки корректности введенной информации. Также предусмотрена возможность проведения повторных опросов одной и той же пациентке с целью подтверждения ранее полученных результатов.

Для оценки эффективности данного программного продукта в дальнейшем было проведено тестирование 100 пациенток, больных РЯ, имевших IA–IC стадии, и 200 здоровых женщин.

Исходя из полученных результатов, оценены чувствительность (73,7 %) и специфичность (88,8 %) разработанного продукта, с использованием программ Statistica 10.0 и SPSS Statistics создана ROC-кривая



ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности программы ScOv

ROC curve for sensitivity and specificity of the ScOv software

(Receiver Operating Characteristic) – график, позволивший оценить качество программы с помощью проведения ROC-анализа (см. рисунок).

Количественную интерпретацию ROC-кривой обеспечил показатель AUC (Area Under ROC Curve) – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Согласно экспертной шкале для значений AUC полученный нами показатель AUC 0,722 говорит о хорошем прогностическом качестве модели и, следовательно, о высокой чувствительности и специфичности программы ScOv.

Для оценки эффективности созданного программного продукта также был проведен условный поиск случаев РЯ среди массива анкетных данных 50 пациенток с РЯ и 100 здоровых женщин. Ретроспективная проверка разработанной нами программы расчета индивидуального риска РЯ продемонстрировала ее высокую эффективность и прогностическую надежность, о чем свидетельствовали незначительные (5 %) расхождения показателей прогнозируемого и реального рисков.

Заключение

Таким образом, разработанная на основе прогностической модели оригинальная компьютерная программа ScOv адаптирована для практического применения в общей лечебной сети и не требует дополнительных капиталовложений. Чувствительность программы составляет 73,7 %, специфичность – 88,8 %. Она может быть использована как для индивидуального прогнозирования заболевания, так и для оптимизации методов формирования групп риска на 1-м этапе популяционного скрининга женского населения, позволяя существенно сузить круг лиц, подлежащих дальнейшему селективному скринингу.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. Онкогинекология в практике гинеколога. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 288 с. [Venediktova M.G., Dobrokhotova Yu.Eh. Cancers in the practice of the gynecologist. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 288 p. (In Russ.)].
2. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология 2015;(1):6–15. [Aksel' E.M. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia. Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology 2015;(1):6–15. (In Russ.)].
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии в составе ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» (филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России), 2018. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. The state of cancer care in Russia in 2017. Moscow: Rossijskij Tsentri informatsionnykh tekhnologij i ehpidemiologicheskikh issledovanij v oblasti onkologii v sostave FGBU «MNIIOI im. P.A. Gertsena» (filial FGBU «Natsionalnyj meditsinskij issledovatel'skij tsentr radiologii» Minzdrava Rossii), 2018. (In Russ.)].
4. Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение). СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2008. 68 с. [Urmanceeva A.F., Kutusheva G.F., Ulrikh E.A. Ovarian carcinoma (clinical features, diagnosis and treatment). Saint Petersburg: LLC «Izdatel'stvo N-L», 2008. 68 p. (In Russ.)].
5. Никогосян С.О., Кузнецов В.В., Загаштоков А.З. Выявление рака яичников на ранних стадиях: преодоление трудностей. Status Praesens 2017;3(39):29–36. [Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V., Zagashnikov A.Z. Early detection of ovarian cancer: overcoming difficulties. Status Praesens 2017;3(39):29–36. (In Russ.)].
6. Жордания К.И., Калинин Е.В. Новая парадигма в этиологии серозного рака яичников. Российский биотерапевтический журнал 2014;(2):95–102. [Zhordania K.I., Kalinicheva E.V. New paradigm in the etiology of serous ovarian cancer. Rossijskij bioterapevicheskij zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2014;(2):95–102. (In Russ.)].
7. Кира Е.Ф., Синчихин С.П., Степанян Л.В., Мамиев О.Б. Основные вопросы онкогинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 288 с. [Kira E.F., Sinchikhin S.P., Stepanyan L.V., Mamiev O.B. The main issues of oncogynecology. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 288 p. (In Russ.)].
8. Макаров О.В., Мошковский С.А., Карпова М.А., Нариманова М.Р. Современное состояние проблемы ранней диагностики рака яичников и пути ее решения (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2015;11(1):76–82. [Makarov O.V., Moshkovskij S.A., Karpova M.A., Narimanova M.R. Current state of the problem of early diagnosis of ovarian cancer and ways to solve it (literature review). Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy = Tumors of female reproductive system 2015;11(1):76–82. (In Russ.)].
9. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б. и др. Скрининг рака яичников: реальность и перспективы. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2015;11(1):69–75. [Gerfanova E.V., Ashrafyan L.A., Antonova I.B. et al. Screening for ovarian cancer: reality and prospects. Review of the literature. Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy = Tumors of female reproductive system 2015;11(1):69–75. (In Russ.)].
10. Hamilton W., Peters T.J., Bankhead C., Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. BMJ 2009;339:b2998.
11. Jacobs I.J., Menon U., Ryan A. et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387(10022):945–56.
12. Роговская С.И., Овсянникова Т.В., Липчук О.В. Я иду искать... Организация онкоскрининга органов женской репродуктивной системы. Status Praesens 2018;5(51):39–45. [Rogovskaya S.I., Ovsyannikova T.V., Lishchuk O.V. I'm going to look for... The organization of cancer screening of the female reproductive system. Status Praesens 2018;5(51):39–45. (In Russ.)].
13. The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer in women at average risk, 2011. Available at: <http://www.sgo.org/content/uploads/2012/09/ACOG-SGO-committee-opinion.Role-of-OB-Gyn.2011>.
14. Чибисова Г.М., Хабаров С.В. Комплексное определение онкомаркеров СА-125, HE4 и индекса ROMA как фактор прогноза развития рака яичников. Вестник новых медицинских технологий 2018;25(3):15–20. [Chibisova G.M., Khabarov S.V. Complex determination of oncoprotein CA-125, HE4 and ROMA index as a prognosis of ovarian cancer. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij = Journal of New Medical Technologies 2018;25(3):15–20. (In Russ.)].
15. Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer 2013;132(5):1133–45.
16. Бохман Я.В., Максимов С.Я., Бахидзе Е.В. Выявление солитарных и первично-множественных опухолей в женской репродуктивной системе на основе селективного скрининга: новая медицинская технология. Федеральное агентство по высокотехнологичной медицинской помощи, ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий». СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2008. [Bokhman Ya.V., Maksimov S.Ya., Bakhidze E.V. Detection of solitary and primary multiple tumors in the female reproductive system on the basis of selective screening: new medical technology. Federalnoe agentstvo po vysokotekhnologichnoj meditsinskoj pomoshhi, FGU «NII onkologii im. N.N. Petrova Rosmedtekhnologii». Saint Petersburg: LLC «Izdatel'stvo N-L», 2008. (In Russ.)].
17. Sköld C., Borge T., Ekblom A. et al. Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women. Int J Cancer 2018;143(8):1858–67. DOI: 10.1002/ijc.31581.

Вклад авторов

С.В. Хабаров: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи, научная консультация;
С.О. Никогосян, В.Г. Волков: разработка дизайна исследования, научная консультация;

Г.М. Чибисова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа и их анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

S.V. Khabarov: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article editing, scientific advice;

S.O. Nikogosyan, V.G. Volkov: developing the research design, scientific advice;

G.M. Chibisova: developing the research design, obtaining data for analysis and analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.