

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-37-43



Использование статистического метода псевдорандомизации в сравнительной оценке диагностической эффективности методов медицинской визуализации на примере магнитно-резонансной томографии и контрастно-усиленного ультразвукового исследования

Е.А. Бусько^{1,2}, А.Б. Гончарова¹, Д.А. Бучина¹, А.С. Натопкина³

¹ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Екатерина Александровна Бусько katrn@mail.ru

Цель исследования – сравнение диагностической эффективности контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в первичной диагностике рака молочной железы методом псевдорандомизации.

Материалы и методы. С 2017 по 2018 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России были обследованы 176 женщин с различными заболеваниями молочных желез с помощью МРТ, которая проводилась на аппаратах Magnetom Aera (Siemens) и Signa Excite HD (GE) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т и специальной поверхностной катушкой breast coil. С 2018 по 2019 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России были обследованы 277 женщин с различными патологиями молочных желез при помощи широкого спектра ультразвуковых технологий, включающих эластографию и контрастное усиление (2,5 мл Соновью), выполненные на ультразвуковом сканере Hitachi Hi Vision Ascendus с помощью линейного датчика с диапазоном частот 5–13 МГц. При подозрении на злокачественный процесс пациенткам выполнялась трепанобиопсия с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями, а при определении признаков доброкачественности – пункция с последующим цитологическим исследованием. Результаты МРТ и мультипараметрического ультразвукового исследования, гистологического и цитологического заключения вносились в базу данных. В настоящей работе рассматривается единая база, содержащая 453 диагностические записи: 277 получены с помощью метода КУУЗИ, 176 – с помощью метода МРТ. Для решения поставленной задачи был использован алгоритм PSM: построение модели, расчет условных вероятностей, балансировка, проверка качества баланса, оценка эффективности. Основные и вспомогательные характеристики методов МРТ и КУУЗИ до и после подбора пар приведены в работе.

Выводы. Предложенный алгоритм реализован на языке R. По результатам работы программы видно, что оба метода диагностики показали отличные результаты, 95 % доверительные интервалы практически полностью перекрываются, из чего следует предварительный вывод о том, что данные методы являются эквивалентными по эффективности в первичной диагностике рака молочной железы.

Ключевые слова: псевдорандомизация, контрастно-усиленное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, молочная железа, рак молочной железы, онкология

Для цитирования: Бусько Е.А., Гончарова А.Б., Бучина Д.А., Натопкина А.С. Использование статистического метода псевдорандомизации в сравнительной оценке диагностической эффективности методов медицинской визуализации на примере магнитно-резонансной томографии и контрастно-усиленного ультразвукового исследования. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):37–43. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-37-43.

Comparative assessment of the diagnostic efficiency of medical imaging methods, as exemplified by magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound examination, based on propensity score matching

E.A. Busko^{1,2}, A.B. Goncharova¹, D.A. Buchina¹, A.S. Natopkina³

¹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

²National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Settlement Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

³I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Ekaterina Aleksandrovna Busko katrn@mail.ru

Objective: comparative assessment of the diagnostic efficiency of magnetic resonance imaging (MRI) and contrast-enhanced ultrasound examination in the primary diagnosis of breast cancer based on propensity score matching.

Materials and methods. From 2017 to 2018 on the basis of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov 176 women with various complaints of breast diseases were examined using MRI, which was carried out on a Magnetom Aera (Siemens) and Signa Excite HD (GE) apparatus with a magnetic field strength of 1.5 T and special surface breast coil. From 2018 to 2019 on the basis of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov 277 women with various complaints of breast diseases were examined using multiparametric ultrasonography (US) consisting of gray-scale US, color Doppler US, strain US, and contrast enhanced US, performed on a Hitachi Hi Vision Ascendus ultrasound scanner using a linear transducer in the frequency range 5–13 MHz. To verify the lesions, the patients underwent histological or cytological examination. The results of ultrasound examination, histological and cytological conclusions were entered into the database containing 453 diagnostic records: 277 were obtained using the multiparametric US and 176 – using the MRI method. To solve the problem, the propensity score matching algorithm was used: building a model, calculating conditional probabilities, balancing, checking the balance quality, evaluating efficiency. The main and auxiliary characteristics of the methods of MRI and contrast-enhanced ultrasound before and after the selection of pairs are given in the work.

Conclusion. The proposed algorithm is implemented in the R language. The results of the program are that both diagnostic methods showed excellent results, 95 % confidence intervals almost completely overlap, from which a preliminary conclusion should be made that these methods are equivalent in efficiency in the primary diagnosis of breast cancer.

Key words: propensity score matching, contrast-enhanced ultrasound, strain elastography, magnetic resonance imaging, breast lesions, breast cancer, oncology

For citation: Busko E.A., Goncharova A.B., Buchina D.A., Natopkina A.S. Comparative assessment of the diagnostic efficiency of medical imaging methods, as exemplified by magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound examination, based on propensity score matching. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(3):37–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-37-43.

Введение

Основой всех медицинских исследований является статистический анализ данных. Медицинская статистика дает возможность врачу обосновать ту или иную тактику лечения или необходимость использования диагностического метода. Для проведения сравнительного анализа эффективности различных методов лучевой диагностики необходимо их одновременное выполнение, что не всегда является безопасным и целесообразным для пациента. Однако если проводить сравнение эффективности методов на разных группах пациентов, на изучаемый исход могут влиять различные вмешивающиеся факторы (конфаундеры), что затрудняет проведение анализа. Данная проблема имеет решение – применение статистического метода псевдорандомизации (propensity score matching, PSM), который используется для устранения систематических различий сравниваемых групп. Впервые понятие PSM

было введено Рубином и Розенбаумом в 1983 г. [1, 2]. Однако широкое распространение метод получил лишь после 2000 г. [3–5] и в данный момент наиболее успешно используется в области доказательной медицины, оперирующей результатами клинических исследований [6, 7].

Метод псевдорандомизации – это статистический метод, позволяющий определить идентичных пациентов из 2 разных групп и оценить влияние возможных действующих факторов. При использовании метода рассчитывается вероятность попадания каждого наблюдения в основную или контрольную группу с учетом набора его характеристик [8, 9]. Благодаря полученным вероятностям можно подобрать группы сопоставления таким образом, чтобы значения соответствия по переменным были сбалансированы между ними [10, 11]. За счет этого компенсируется неравномерное распределение характеристик, присущее

обсервационным исследованиям, и учитывается возможная ошибка при оценке различий между группами [6, 12].

В настоящее время для PSM не существует общепринятых рекомендаций по выбору модели, также открытым остается вопрос о количестве и природе включаемых в модель характеристик, методах балансировки и расчета воздействия, что подтверждает необходимость более детальной проработки метода проведения PSM для медицинских исследований [6].

Перспективным направлением применения PSM является сравнение диагностической эффективности различных методов медицинской визуализации [7]. Изучение возможностей нового диагностического метода диктует необходимость сравнения его с эталонным, общепринятым методом с уже доказанной высокой эффективностью [1, 13, 14].

В современной онкоммаммологии для оценки васкуляризации различных заболеваний молочной железы используются диагностические методы с контрастным усилением. Согласно данным литературы и мировому клиническому опыту, магнитно-резонансная томография (МРТ) является высокочувствительным методом диагностики новообразований и используется как «золотой стандарт» диагностики. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) – относительно новая технология, с пока еще не изученной эффективностью в диагностике рака молочной железы (РМЖ), которая, как и МРТ, позволяет оценивать васкуляризацию патологического изменения. Изучение возможностей нового метода КУУЗИ и определение перспектив его применения в диагностике РМЖ требуют не только определения его диагностической эффективности, но и сравнения с эталонным и общепризнанным методом МРТ. Проверка гипотезы об эквивалентной эффективности КУУЗИ и МРТ в диагностике РМЖ может быть осуществлена с помощью обследования пациенток 2 методами в течение одного короткого промежутка времени, например в течение 1 дня. Однако, учитывая значительную стоимость проведения 2 процедур диагностики и временные затраты, проведение 2 исследований у 1 пациента для оценки одного и того же патологического процесса в рамках рутинной диагностической деятельности нецелесообразно.

Целью исследования является сравнение диагностической эффективности КУУЗИ и МРТ в первичной диагностике РМЖ методом псевдорандомизации.

Материалы и методы

С 2017 по 2018 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России были обследованы 176 женщин с различными заболеваниями молочной железы с помощью МРТ, которая проводилась на аппаратах Magnetom Aera (Siemens) и Signa Excite HD

(GE) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т и специальной поверхностной катушкой breast coil. Все результаты заносились в базу данных. Общая характеристика пациенток, входящих в выборку, приведена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациенток, входящих в выборку магнитно-резонансной томографии

Table 1. General characteristics of patients included in the sample magnetic resonance imaging

Показатель Parameter	Минимальные и непальпируемые образования (<15 мм) Minimal and non-palpable lesions (<15 mm)	Пальпируемые образования (>15 мм) Palpable lesions (>15 mm)	Всего Total
Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)	176 (100)	0	176 (100)
Средний возраст, лет Average age, years	47,8 ± 11,0	0	47,8 ± 11,0
Репродуктивный период, n (%) Reproductive period, n (%)	102 (57,95)	0	102 (57,95)
Менопауза, n (%) Menopause, n (%)	74 (42,05)	0	74 (42,05)

С 2018 по 2019 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России были обследованы 277 женщин с различными жалобами на заболевания молочной железы с помощью широкого спектра ультразвуковых технологий, включающих эластографию и контрастное усиление (2,5 мл Соновью), выполненные на ультразвуковом сканере Hitachi Hi Vision Ascendus с помощью линейного датчика в диапазоне частот 5–13 МГц. Общая характеристика пациенток, входящих в выборку, приведена в табл. 2.

Полученные показатели заносились в электронные базы данных, на основании которых получено 2 свидетельства о регистрации электронных ресурсов в ФГНУ «Институт научной и педагогической информации» Российской академии образования ОФЭРНИО [15, 16].

При подозрении на злокачественный процесс при МРТ ($n = 62$) и КУУЗИ ($n = 76$) выполнялась трепанобиопсия с последующим гистологическим и, при необходимости, иммунохимическим исследованием. При признаках доброкачественного заболевания по данным МРТ ($n = 144$) и КУУЗИ ($n = 201$) выполнялась пункция для исключения злокачественного процесса с последующим цитологическим исследованием. Для всех пациенток результаты МРТ, КУУЗИ,

гистологического и цитологического заключения внесли в базы данных [15, 16]. В настоящей работе рассматривается единая база, содержащая 453 диагностические записи: 277 получены с помощью метода КУУЗИ и 176 – с помощью метода МРТ [15, 16].

Таблица 2. Общая характеристика пациенток, входящих в выборку контрастно-усиленного ультразвукового исследования

Table 2. General characteristics of patients included in the sample contrast-enhanced ultrasound

Показатель Parameter	Минимальные и непальпируемые образования (<15 мм) Minimal and non-palpable lesions (<15 mm)	Пальпируемые образования (>15 мм) Palpable lesions (>15 mm)	Всего Total
Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)	181 (65,34)	96 (34,66)	277 (100)
Средний возраст, лет Average age, year	44,4 ± 11,0	41,5 ± 11,7	43,6 ± 12,1
Репродуктивный период, n (%) Reproductive period, n (%)	120 (66,30)	69 (71,88)	189 (68,23)
Менопауза, n (%) Menopause, n (%)	61 (33,70)	27 (28,12)	88 (31,77)

Результаты

Для решения поставленной задачи был описан алгоритм PSM.

1. Построение модели. На данном этапе был проведен отбор переменных, кодирующих характеристики, учитывая теоретические представления о связи этих характеристик как с фактором, так и с исходом исследования. В рамках поставленной задачи был проведен отбор следующих характеристик: возраст, менструальный статус, размер новообразования, классификация по BI-RADS, количество очагов, гистологическое заключение. Переменной фактора был принят тип метода диагностики, а переменной исхода – гистологическое заключение. Также нормирован каждый столбец со значениями характеристик по максимальному значению.

2. Расчет условных вероятностей. Для расчета условных вероятностей применялась логит-модель. Логистическая регрессия – это статистическая модель, которая позволяет предсказать вероятности принадлежности объекта к какому-либо классу по значениям множества характеристик. В качестве зависимой бинарной переменной брался факт принадлежности пациента к основной группе. В качестве независимых – характеристики, потенциально влияющие на исход.

3. Балансировка. Для решения поставленной задачи использовался метод подбора пар 1:1 при помощи поиска ближайшего соседа (nearest neighbor matching). Для каждого наблюдения из основной группы подбиралось наиболее близкое по значению вероятности наблюдение из контрольной группы (рис. 1). Для оценки вклада изучаемого фактора необходимо рассматривать пары, попадающие в зону перекреста значений вероятностей.

4. Проверка качества баланса. После подбора пар (134 наблюдения) проверялась согласованность групп по всем характеристикам. Для оценки согласия, помимо визуализации (рис. 2), применялась каппа Коэна (Cohen's kappa) [3].

Каппа Коэна = 0,767; 95 % доверительный интервал 0,656–0,878. Таким образом, наблюдается существенное согласие методов КУУЗИ и МРТ по выборке из 134 пациенток [3].

5. Оценка эффективности. Для оценки и сравнения эффективности методов КУУЗИ и МРТ проводился парный анализ на основании PMS и вычислялись основные и вспомогательные характеристики для каждого метода. Также строилась ROC-кривая [3].

В табл. 3, 4 представлены основные и вспомогательные характеристики методов КУУЗИ и МРТ до (277 наблюдений и 176 наблюдений соответственно)

Баланс распределения для расстояний / Distribution balance for distance

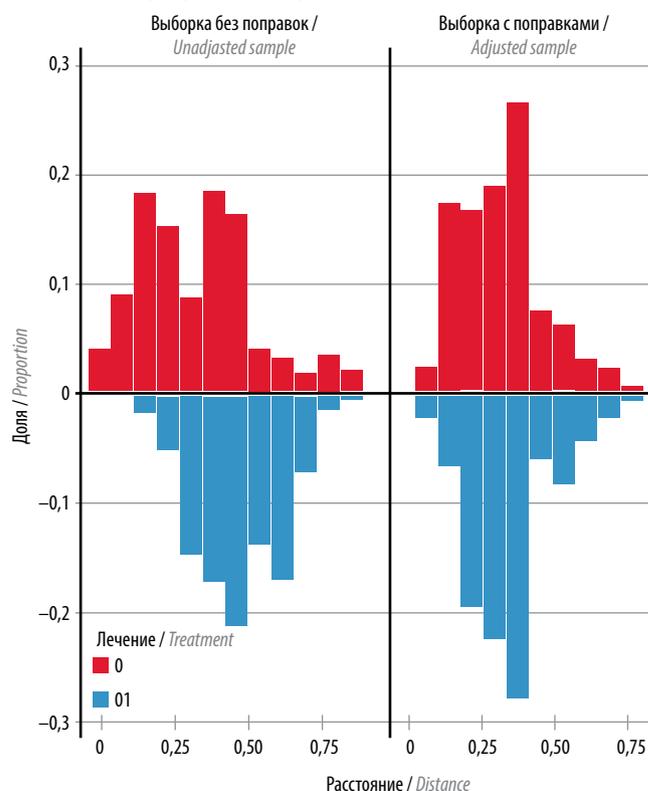


Рис. 1. Распределительный баланс между группами до и после подбора пар
Fig. 1. Distributional balance between groups before and after pairing

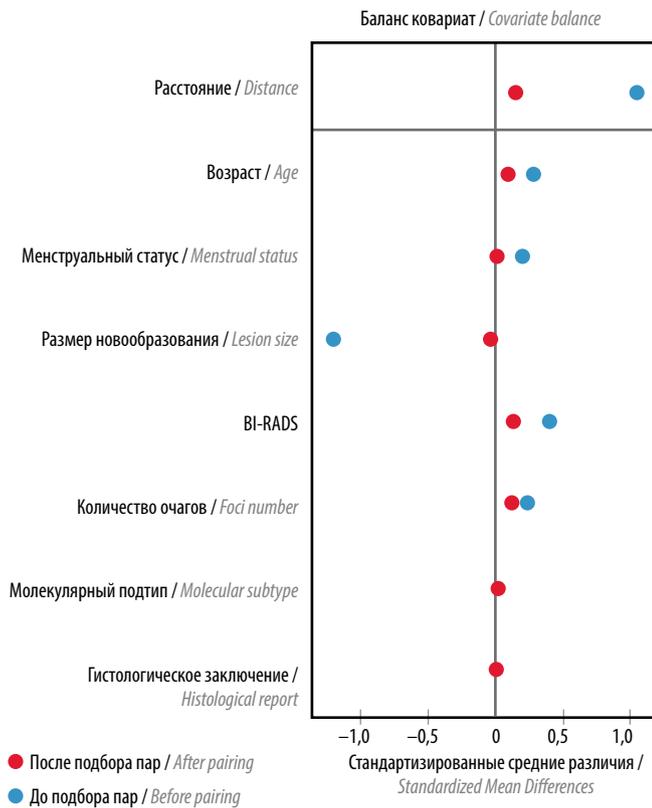


Рис. 2. График ковариантного баланса до и после подбора пар
Fig. 2. Covariant balance plot before and after pairing

и после подбора пар (134 наблюдения). На рис. 3 приведены ROC-кривые для методов КУУЗИ и МРТ после подбора пар.

Показатели площади под кривой (AUC) методов КУУЗИ и МРТ равны 0,93 и 0,91 соответственно,

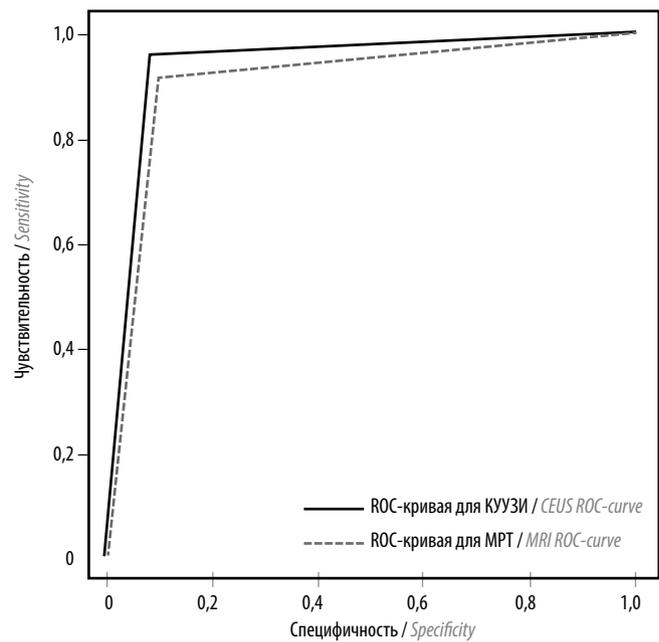


Рис. 3. ROC-кривые для методов контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ)

Fig. 3. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and magnetic resonance imaging (MRI) ROC-curves

что доказывает высокую эффективность обоих методов в диагностике РМЖ.

Выводы

В статье рассмотрен метод псевдорандомизации и описан алгоритм, используемый для оценки эффективности 2 диагностических методов: нового —

Таблица 3. Основные и вспомогательные характеристики метода контрастно-усиленного ультразвукового исследования до и после подбора пар
Table 3. General and additional characteristics of contrast-enhanced ultrasound before and after pairing

Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование Contrast-enhanced ultrasound	До подбора пар Before pairing		После подбора пар After pairing	
	%	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	%	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Точность Accuracy	95,32	92,14–97,49	93,28	87,63–96,88
Чувствительность Sensitivity	89,02	80,18–94,86	87,04	75,10–94,63
Специфичность Specificity	97,96	94,86–99,44	97,5	91,26–99,70
Прогностическая ценность положительного результата Positive predictive value	94,81	87,23–98,57	95,92	86,02–99,50
Прогностическая ценность отрицательного результата Negative predictive value	95,52	91,67–97,93	91,76	83,77–96,62

Таблица 4. Основные и вспомогательные характеристики метода магнитно-резонансной томографии до и после подбора пар
Table 4. General and additional characteristics of magnetic resonance imaging before and after pairing

Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	До подбора пар Before pairing		После подбора пар After pairing	
	%	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	%	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Точность Accuracy	88,07	82,34–92,46	91,05	81,52–96,64
Чувствительность Sensitivity	72,58	59,77–83,15	84,91	72,41–93,25
Специфичность Specificity	96,49	91,26–99,04	95,06	87,84–98,64
Прогностическая ценность положительного результата Positive predictive value	91,84	80,40–97,73	91,84	80,4–97,73
Прогностическая ценность отрицательного результата Negative predictive value	86,61	79,43–92,01	90,59	82,29–95,58

КУУЗИ и эталонного – МРТ. Предложенный алгоритм реализован на языке R. По результатам работы программы видно, что оба метода диагностики показали отличные результаты, 95 % доверительные интервалы практически полностью перекрываются, из чего следует предварительный вывод о том, что данные методы являются эквивалентными по эффективности в диагностике РМЖ.

Использование статистического метода псевдорандомизации позволит расширить возможности медицинских исследований, так как не всегда целесообразно и безопасно для пациента проводить тестирование нового диагностического метода и выполнять эталонный метод одновременно. Псевдорандомизация позволяет проводить достоверное сравнение эффективности различных диагностических методов, выполненных в разных группах пациентов, путем устранения систематических различий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бусько Е.А. Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением у пациенток с патологией молочной железы. Свидетельство о регистрации электронного ресурса № 2019621027 от 17.06.2019. [Busko E.A. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with breast pathology. Certificate of registration of an electronic resource No. 2019621027 dated 17.06.2019. (In Russ.)].
2. Москалев А.В., Гладких А.А., Алышевская А.А. Возможность использования метода подбора больных по индексу соответствия (PSM) для устранения систематической ошибки отбора в ретроспективных нейрохирургических исследованиях. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2018;82(1):52–8. [Moskalev A.V., Gladkikh A.A., Alyshevskaya A.A. Evidence-based medicine: opportunities of the propensity score matching (psm) method in eliminating selection bias in retrospective neurosurgical studies. Voprosy neyrokhirurgii im N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2018;82(1):52–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/neiro201882152-58.
3. D'Agostino R.B. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a nonrandomized control group. Stat Med 1998;17(19):2265–81. DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(19981015)17:19<2265::aid-sim918>3.0.co;2-b.
4. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении. Наука и здравоохранение 2015;(4):5–17. [Grzhibovsky A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Case-control studies in health sciences. Nauka i zdravookhraneniye = Science and healthcare 2015;(4):5–17. (In Russ.)].
5. Красько О. Пособие по анализу медико-биологических данных (с примерами в R). Доступно по: https://www.researchgate.net/publication/312126731_Posobie_po_analizu_mediko-biologicheskikh_dannykh_s_primerami_v_R. [Krasko O. Manual on the analysis of biomedical data (with examples in R). Available at: https://www.researchgate.net/publication/312126731_Posobie_po_analizu_mediko-biologicheskikh_dannykh_s_primerami_v_R. (In Russ.)].
6. Cepeda M.S., Boston R., Farrar J.T. et al. Comparison of logistic regression *versus* propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders. Am J Epidemiol 2003;158(3):280–7. DOI: 10.1093/aje/kwg115.
7. Guo Sh.Y., Fraser M.W. Propensity Score Analysis: Statistical Methods and Applications, 2nd edn. USA: SAGE Publications, 2015. P. 448.
8. Austin P.C. Optimal caliper width for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. Pharm Stat 2011;10(2):150–61. DOI: 10.1002/pst.433.

9. Becker S.O., Ichino A. Estimation of average treatment effects based on propensity scores. *Stata J* 2002;2(4):358–77. DOI: 10.1177/1536867X0200200403.
10. Garrido M.M., Kelley A.S., Paris J. et al. Methods for constructing and assessing propensity scores. *Health Services Res* 2014;49(5):1701–20. DOI: 10.1111/1475-6773.12182.
11. Austin P.C. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Beh Res* 2011;46:399–424. DOI: 10.1080/00273171.2011.568786.
12. Patomo E., Grotta A., Bellocco R. et al. Propensity score methodology for confounding control in health care utilization databases. *Epidemiol Biostat Public Health* 2013;10(3):8940. DOI: 10.2427/8940.
13. Sturmer T., Joshi M., Glynn R.J. et al. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol* 2006;59(5):437–47. DOI: 10.1016/J.JCLINEPI.2005.07.004.
14. Бусько Е.А. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением соноэластографии и эхоконтрастирования у пациенток с образованиями молочной железы. Свидетельство о регистрации электронного ресурса № 2019620435 от 6.03.2019. [Busko E.A. Multiparametric ultrasound examination using sonoelastography and contrast-enhanced ultrasonography in patients with breast tumors. Certificate of registration of an electronic resource No. 2019620435 dated 6.03.2019. (In Russ.)].
15. Rosenbaum P.R., Rubin D.B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70(1):41–55. DOI: 10.1093/biomet/70.1.41.
16. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Использование псевдорандомизации (propensity score matching) для устранения систематических различий сравниваемых групп в обсервационных исследованиях с дихотомическим исходом. *Экология человека* 2016;(5):50–64. [Propensity score matching as a modern statistical method for bias control in observational studies with binary outcome. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology* 2016;(5):50–64. (In Russ.)]. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-5-50-64.

Вклад авторов

Е.А. Бусько: вклад в концепцию и дизайн исследования с точки зрения медицины, проведение медицинских исследований, сбор медицинских данных, написание статьи, корректировка статьи;

А.Б. Гончарова: вклад в концепцию и дизайн исследования с точки зрения математики, получение и анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи;

Д.А. Бучина: реализация алгоритма на языке R, анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи;

А.С. Натопкина: вклад в концепцию с точки зрения медицины, корректировка статьи.

Authors' contributions

E.A. Busko: contribution to the concept and design of the study from a medical point of view, writing the article, correcting the article;

A.B. Goncharova: contribution to the concept and design of the study in terms of mathematics, obtaining and analyzing research data, writing the article, correcting an article;

D.A. Buchina: implementation of the algorithm in the R language, analysis of research data, writing the article, correcting the article;

A.S. Natopkina: contribution to the concept of the study from a medical point of view, correcting the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Бусько / E.A. Busko: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>

А.Б. Гончарова / A.B. Goncharova: <https://orcid.org/0000-0002-7980-1657>

Д.А. Бучина / D.A. Buchina: <https://orcid.org/0000-0002-4520-7668>

А.С. Натопкина / A.S. Natopkina: <https://orcid.org/0000-0002-7618-979X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол заседания № 3 от 15.02.2018, протокол заседания № 4/224 от 09.12.2019). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Ministry of Health of Russia (protocol № 3 from 15.02.2018, and protocol № 4/224 от 09.12.2019). All patients signed written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 23.07.2021. Принята к публикации: 15.08.2021.

Article submitted: 23.07.2021. Accepted for publication: 15.08.2021.