

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

METHOD FOR PREDICTING THE RISK OF DEVELOPMENT OF MALIGNANT NEW TUMORS OF THE LUNG

**V. Malashenko
T. Vorobiev
N. Goncharova**

Summary. The work was carried out on the basis of statistical data processing by creating a multifactor model. In the process of developing the method, a survey was conducted on 559 people (304 people (54.38 %) — positive group: 1 — there are malignant tumors of the lungs; 255 people (45.62 %) — negative group: 0 — no malignant tumors of the lungs), on the basis of which a questionnaire of 75 questions was formed. These questions are compiled on the basis of genetic and modifying — exogenous and endogenous risk factors for the development of tumor and pre-tumor lung diseases, early clinical signs and general questions.

In addition, the work used materials from the medical histories of the patients surveyed and data from histological studies.

The data were processed using a statistical software package: STATISTICAStatSoft, Inc. (2014) (dataanalysissoftwaresystem), version 12.5, and MedCalcStatisticalSoftwareversion 15.8 (MedCalcSoftwarebvba, Ostend, Belgium; 2015) in the Windows environment, and multivariate statistical analysis was also applied.

Keywords: lung cancer; questionnaire screening; risk factors; at-risk groups; multivariate statistical ROC analysis.

Малашенко Виктор Николаевич

докт. мед. наук, проф., ФГБОУ ВО
«Ярославский государственный медицинский
университет» Минздрава России
malashenko_1957@mail.ru

Воробьев Тихон Юрьевич

врач-ординатор, ФГБОУ ВО
«Ярославский государственный медицинский
университет» Минздрава России,
tihonvorobiev@yandex.ru

Гончарова Наталья Владиславовна

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
Nata0719@yandex.ru

Аннотация. Работа выполнена на основе статистической обработки данных с помощью создания многофакторной модели. В процессе разработки способа было проведено анкетирование 559 человек (304 человека (54,38 %) — положительная группа: 1 — есть злокачественные образования легких; 255 человек (45,62 %) — отрицательная группа: 0 — нет злокачественных образований легких), на основе которого была сформирована анкета из 75 вопросов. Данные вопросы составлены на основе генетических и модифицирующих — экзогенных и эндогенных факторов риска развития опухолевых и предопухолевых заболеваний легких, ранних клинических признаков и вопросов общего характера.

Помимо этого, в работе были использованы материалы из историй болезни анкетированных пациентов и данные гистологических исследований.

Данные были обработаны при помощи пакета статистических программ: программы STATISTICAStatSoft, Inc. (2014) (dataanalysissoftwaresystem), version 12.5, и MedCalcStatisticalSoftwareversion 15.8 (MedCalcSoftwarebvba, Ostend, Belgium; 2015) в среде Windows, также применен многофакторный статистический анализ.

Ключевые слова: рак легких; анкетный скрининг; факторы риска; группы риска; многофакторный статистический ROC анализ.

Введение

Рак легкого (РЛ.) — группа злокачественных заболеваний, происходящих из эпителиальной ткани бронхов различного калибра. По данным статистики является одним из наиболее частых злокачественных новообразований в мире.

Основной причиной развития рака являются канцерогенное воздействие химических веществ табачного дыма, различных химических производств, загрязненного атмосферного воздуха, ионизирующее излучение, вирусная инфекция. Риск развития онкопатологии легкого повышается при наличии 3-х и более эпизодов онколо-

гических заболеваний у близких родственников, злокачественной патологии иной локализации, в зависимости от возраста пациента и наличия других хронических заболеваний легких. Развитие рака легкого может иметь длительный скрытый период, не позволяющий локализовать злокачественный процесс. Исследования показали, что развитие онкологического процесса может протекать порядка 5–10 лет.

На ранних стадиях заболевания чаще всего пациента обычно ничего не беспокоит, и единственной возможностью выявления заболевания является регулярная диспансеризация с выполнением рентгенографии органов грудной клетки или, что предпочтительнее, низкодозо-

вой спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, а также выполнение в группах риска бронхоскопического исследования, цитологического исследования мокроты.

В России рак лёгкого занимает 1 место среди онкологических заболеваний — его доля в данной патологии составляет 12 %: у мужчин — 19,5 % и 3,8 % у женского населения. В структуре смертности населения Российской Федерации от злокачественных новообразований наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, лёгкого — 17,7 %. Соотношение ежегодно умерших и заболевших пациентов составляет 87 % [8, с. 1].

Среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, удельный вес пациентов с опухолями трахеи, бронхов, лёгкого составляет 3,1 % [5, с. 5].

На фоне роста общего показателя морфологической верификации, удельный вес морфологически верифицированного диагноза рака трахеи, бронхов, лёгкого составляет — 82,7 %. Наиболее низкие показатели морфологической верификации злокачественных новообразований трахеи, бронхов и лёгкого отмечаются в Воронежской области (57,7 %), Ненецком автономном округе (59,3 %), Приморском крае (61,4 %), Ростовской области (62,2 %) [5, с. 8].

Показатели диагностики в IV стадии максимальны при злокачественных новообразованиях: трахеи, бронхов, лёгкого (среднероссийский показатель — 42,0 %) в Тульской области (61,9 %), Астраханской области (60,4 %), Республике Адыгея (56,1 %), Магаданской (55,1 %), Смоленской (55,0 %), Орловской (54,8 %) областях, Краснодарском крае (54,8 %) [5, с. 9].

По данным Международного агентства исследований рака (МАИР), количество первичных случаев рака в 184 странах мира возросло до 14,1 млн, количество смертей увеличилось до 8,2 млн. Первое место среди всех злокачественных новообразований принадлежит РЛ (13 % всех случаев). Наибольшее число умерших приходится на РЛ (1,6 млн, или 19,4 % от общего количества смертей от рака) [2, с. 15, 16], [4], [7].

В Ярославской области удельный вес пациентов с IV клинической стадией в 2022 году уменьшился по сравнению с 2020 годом (25,8 %) и 2021 годом (24,1 %) и составил 23,3 %. При этом доля запущенных случаев, наблюдавшаяся при злокачественных новообразованиях трахеи, бронхов и лёгкого в 2020 году, составила 46,1 %, в 2021 году — 49,9 %, в 2022 году — 51,3 %, соответственно [6, с. 1].

Среди причин смерти от онкологической патологии чаще других встречались новообразования органов

дыхания (17 %). Среди мужчин, умерших: в период 2020 года — 26,0 %, в период 2021 года — 26,7 %, в период 2022 года — 26,4 % страдали раковыми опухолями органов дыхания. В 2020 году и 2022 году женщины Ярославской области умирали от злокачественных новообразований органов дыхания в 6 раз реже, чем мужчины (11 и 69 умерших на 100 тысяч человек населения в 2020 году и 12 и 68 умерших на 100 тысяч человек населения в 2022 году, соответственно). В 2021 году женщины Ярославской области умирали от злокачественных новообразований органов дыхания в 5 раз реже, чем мужчины (13 и 67 умерших на 100 тысяч человек населения соответственно) [6, с. 2].

Доля морфологической верификации диагноза в Ярославской области составляет — 98,2 % [5, с. 9].

Высокий уровень смертности является следствием выявления заболевания лишь на поздних стадиях. Один из основных путей снижения смертности от рака легких — это ранняя его диагностика. Внедрение флюорографического скрининга позволяет снизить смертность от РЛ, в среднем на 30 %, за счет выявления заболевания на ранних стадиях. В тоже время его эффективность зависит от количества обследованных мужчин и женщин. Скрининг считается эффективным, если им охвачено 70 % мужского и женского населения. В идеале, осуществить такое количество флюорографических исследований в течение года, даже в крупных городах, при наличии ограниченного количества флюорографов и специалистов, мало реально. Поэтому, оптимальной системой скрининга является работа с группами повышенного риска на постоянной основе.

Массовые профилактические осмотры (диспансеризация), способствуя ранней и своевременной диагностике наиболее распространенных хронических заболеваний, а также рака, приводящих к инвалидизации и преждевременной смерти, являются наиболее конкретным методом внедрения профилактического направления в здравоохранении РФ [3].

Однако до последнего времени эффективность профилактических осмотров остается недостаточно высокой, что можно объяснить небольшим охватом трудоспособного населения и тем, что на прием пациента врачу отводится всего лишь 15 минут. В следствие этого не удается подробно собрать онкологический анамнез. Профилактические осмотры носят поверхностный характер. Они позволяют обнаружить только опухоли наружной и запущенные случаи опухолей внутренней локализации. На наш взгляд, главной задачей профосмотров должно стать формирование групп повышенного риска для их последующего ежегодного диспансерного наблюдения и лечения. Однако при массовых профилактических обследованиях, мало используются Скрининг

говые тесты. Высокая заболеваемость, низкий уровень ранней диагностики, недостаток времени для формирования групп риска и на приеме у врачей первичного звена диктуют необходимость совершенствовать систему профилактических осмотров населения. Анкетный популяционный скрининг активно использовался, начиная с 60 годов прошлого столетия. Для удобства проведения и увеличения его эффективности в 80 годы, отдельные авторы, с появлением компьютеров, пытались автоматизировать процесс заполнения анкет людьми и их обработку [1].

Результаты опроса, анкетирования или компьютерного тестирования, призваны выявить «сигналы тревоги», однако, автоматизированный анкетный скрининг по формированию групп риска, у нас в стране, из-за отсутствия организации его использования на больших популяциях мужского и женского населения и научного обоснования его эффективности, широкого применения до сих пор не нашел.

Во многом это связано с отсутствием компьютерных программ для анализа проведенного анкетирования. Для программного обеспечения и оптимизации анкетирования, медицинский, субъективный язык оценки значимости ответов на вопросы в анкетах, необходимо перевести в объективный язык цифр, понятный для программистов и из множества факторов риска выявить наиболее значимые. Наступившая эпоха интернета должна позволить увеличить количество анкетированных мужчин и женщин. Создание таких программ на базе личного кабинета сайта «Госуслуг», или через интернет сайты поликлиник поможет оптимизировать процесс заполнения анкет и формировать группы для диспансерного наблюдения и обследования без непосредственного участия врачей.

Оценка эффективности скрининга методологически сложна и при этом оцениваются два очень важных фактора:

1. эффективность по отношению к стоимости предлагаемого метода. Известно, что скрининг экономически эффективен, если, обследовав 20 % населения, удастся выявить до 80 % всех случаев рака;
2. его приемлемость, как для обследуемого населения, так и для занятого с ним медицинского персонала (трудоемкость, простота, воспроизводимость и др.).

На взгляд многих исследователей, учет этих факторов позволил выделить многоэтапный селективный скрининг, как наиболее рациональный, когда на первом этапе для всех обследуемых используется простой, не травматичный тест, позволяющий выделить «группу риска», а на втором — чувствительные и специфичные диагностические методы применительно только к выделенной

ограниченной группе. Преимущества такого скрининга очевидны: снижается стоимость обследования одного пациента, уменьшается потребность в техническом и лабораторном обеспечении. Его использование позволит повысить эффективность флюорографического скрининга, за счет статистически обоснованного уменьшения количества обследуемых мужчин и женщин. Концентрация усилий, на ограниченном контингенте обследуемых позволит лучше распределять силы и средства профилактической медицины. Учитывая необходимость разработки системы использования автоматизированного анкетного скрининга и повышения его эффективности, на первом этапе своей научной работы мы поставили перед собой цель.

Цель исследования — упрощение и повышение точности анкетного метода прогнозирования риска развития злокачественных новообразований легких путем определения значимых факторов риска, включающих персональные критерии пациентов и критерии состояния их здоровья, с последующей компьютерной обработкой данных, расчетом прогностического коэффициента как классификационного значения уравнения регрессии и автоматизированным формированием диспансерных групп риска, без участия врача.

Материалы и методы

Работа выполнена на основе статистической обработки данных с помощью создания многофакторной модели. В процессе разработки способа было проведено анкетирование 559 человек (304 человека (54,38 %) — положительная группа: 1 — есть злокачественные образования легких; 255 человек (45,62 %) — отрицательная группа: 0 — нет злокачественных образований легких), на основе которого была сформирована анкета из 75 вопросов. Данные вопросы составлены на основе генетических и модифицирующих — экзогенных и эндогенных факторов риска развития опухолевых и предопухолевых заболеваний легких, ранних клинических признаков и вопросов общего характера.

Помимо этого, в работе были использованы материалы из историй болезни анкетированных пациентов и данные гистологических исследований.

Данные были обработаны при помощи пакета статистических программ: программы STATISTICAStatSoft, Inc. (2014) (dataanalysissoftwaresystem), version 12.5, и MedCalcStatisticalSoftwareversion 15.8 (MedCalcSoftwarebvba, Ostend, Belgium; 2015) в среде Windows, также применен многофакторный статистический анализ. В отличие от одномерного (однофакторного) дисперсионного анализа, многомерный (многофакторный) рассматривает зависимость исследуемой величины сразу от многих признаков, а также позволяет выявить связь между ними.

Методикой элементарного статистического анализа проводилась проверка достоверности различий в приведенных группах мужчин и женщин. В дальнейшем использовался ROC-анализ, для определения качества прогноза исследуемого явления по предикторам Р.Л. Возможность развития Р.Л., по наиболее значимым предикторам, проверялась при помощи статистического моделирования.

В ходе статистического анализа были отобраны независимые признаки, имеющие значимую корреляционную связь с развитием злокачественных новообразований легких.

Нами была создана база данных пациентов с диагнозом рака легких, предраковыми заболеваниями и условно здоровых, отражающая статистику больных с определенными факторами риска по развитию злокачественного новообразования, проходивших лечение и профилактические осмотры в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница» на которую получено авторское свидетельство № 2022621322 (заявка № 2022621241 от 06.06 2022 года).

Из 559 обследованных мужчин и женщин в группу больных раком легких вошло 304 человека (54,38 %), в группу предрака и условно здоровых пациентов вошло 255 человек (45,62 %). На этапе корреляции из 75 предикторов выявлены 7 наиболее прогностически значимых факторов риска развития злокачественных новообразований легких: возраст старше 50 лет (ВСПЛ); наличие в анамнезе хронических заболеваний легких (ХЗЛ); наличие в анамнезе травмы и/или операции на грудной клетке (ТиОГК); кашель более 1 месяца (КБОМ); беспричинное повышение температуры тела (БПТТ); кровохарканье (КХ); выкуривание одной или больше пачки сигарет в сутки (ПСвС). Уровень значимости составил $P < 0,0001$, это говорит о высоком уровне статистической значимости, т.к. $P \leq 0,001$. Площадь под ROC-кривой составила 0,872, что говорит об очень хорошем качестве модели, т.к. данная площадь располагается в пределах от 0,8 до 0,9; среднеквадратическая (стандартная) ошибка — 0,0149, которая дает нам представления о приближительной величине ошибки прогнозирования; доверительный интервал 95 % — от 0,841 до 0,899 (диапазон значений, область, в которой с определенным уровнем надежности (или доверия) содержится истинное значение параметра (например, среднего)), z-статистика составила — 24,994. Связанным критерием ценности и координаты ROC-кривой являются все значения, выше $> 0,423$, с чувствительностью — 79,61 и специфичностью — 80,00. Эти показатели отражают шансы поставить правильный диагноз заболевания у больных и здоровых людей. Чувствительность определяется, как доля пациентов, действительно имеющих заболевание среди

тех, у кого тест был положительным. Специфичность — доля людей, не имеющих заболевания среди всех, у кого тест оказался отрицательным. Индекс Юдена составил 0,5961.

Логистическая регрессия и статистическая значимость указанных признаков с динамикой развития злокачественных новообразований легких представлены в таблице 1 «Результаты логистической регрессии» и рисунках «Способ прогнозирования риска развития злокачественных новообразований легких» 1 (Фигура 1: Площадь под ROC-кривой составила 0,872) и 2 (Фигура 2: Связанным критерием ценности и координаты ROC-кривой являются все значения, выше $> 0,423$, с чувствительностью — 79,61 и специфичностью — 80,00).

Таблица 1.

Результаты логистической регрессии

Переменная	Бета-коэффициент (β)	Стандартная ошибка бета-коэффициента	Уровень значимости P
Возраст старше 50 лет	0,144655	0,056658	0,010946
Наличие в анамнезе хронических заболеваний легких	0,018706	0,037915	0,621945
Наличие в анамнезе травмы и операции на грудной клетке	0,387527	0,036743	0,000000
Кашель более 1 месяца	0,003327	0,039827	0,933460
Беспричинное повышение температуры тела	0,219310	0,043757	0,000001
Кровохарканье	0,261440	0,038845	0,000000
Выкуривание одной или более пачки сигарет в сутки	0,213866	0,038341	0,000000
Константа	0,039463	0,053094	0,457633

Результаты и обсуждение

Уровень значимости составил: $P < 0,0001$. Прогностическая мощность, выраженная коэффициентом конкордации, составила 95 %.

Наличие каждого из признаков оценивается как 1 балл, а отсутствие — 0 баллов.

На основании математической обработки результатов исследования по методике Р. Фишера и определения факторов риска, включающих персональные критерии пациентов и критерии состояния здоровья их родственников, получены информативные признаки, создано и решено уравнение логистической регрессии и сформирован способ прогнозирования риска развития злокачественных новообразований легких, который заключается в определении прогностического коэффициента ПК по формуле:

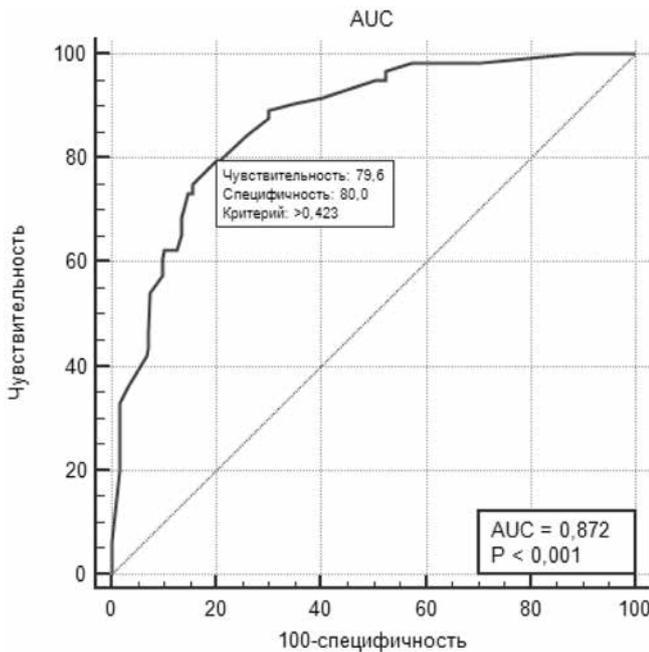


Рис. 1. Способ прогнозирования риска развития злокачественных новообразований легких (Фигура 1: Площадь под ROC-кривой составила 0,872)

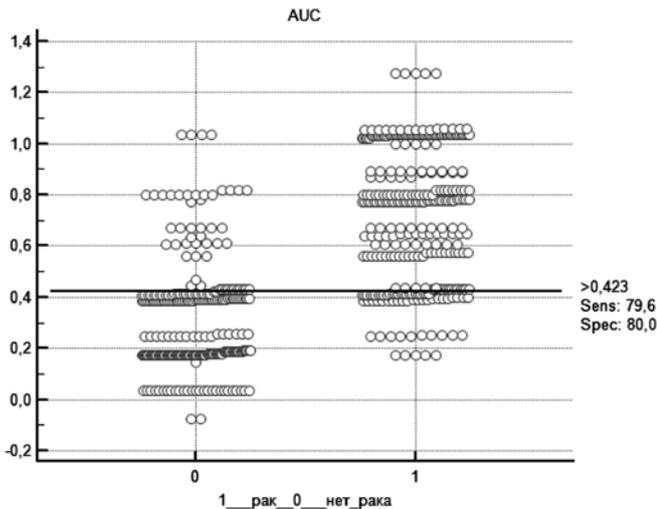


Рис. 2. Способ прогнозирования риска развития злокачественных новообразований легких (Фигура 2: Связанным критерием ценности и координаты ROC-кривой являются все значения, выше > 0,423, с чувствительностью — 79,61 и специфичностью — 80,00)

$$РЗНЛ = \text{Конст} + (ЗнП_1 \times \text{ВСПЛ}) + (ЗнП_2 \times \text{ХЗЛ}) + (ЗнП_3 \times \text{ТиОГК}) + (ЗнП_4 \times \text{КБОМ}) + (ЗнП_5 \times \text{БПТТ}) + (ЗнП_6 \times \text{КХ}) + (ЗнП_7 \times \text{ПСвС}),$$

где Конст — константа для данной совокупности = 0,039463;

ВСПЛ — возраст старше 50 лет: 0 — нет, 1 — да;

ХЗЛ — наличие в анамнезе хронических заболеваний легких: 0 — нет, 1 — да;

ТиОГК — наличие в анамнезе травмы и/или операции на грудной клетке: 0 — нет, 1 — да.

КБОМ — кашель более 1 месяца: 0 — нет; 1 — да;

БПТТ — беспричинное повышение температуры тела: 0 — нет; 1 — да;

КХ — кровохарканье: 0 — нет; 1 — да;

ПСвС — выкуривание одной или более пачки сигарет в сутки: 0 — нет, 1 — да;

ЗнП_{1...7} — наблюдаемое значение для соответствующей переменной:

ЗнП₁ = 0,144655; ЗнП₂ = 0,018706; ЗнП₃ = 0,387527; ЗнП₄ = 0,003327; ЗнП₅ = 0,219310; ЗнП₆ = 0,261440; ЗнП₇ = 0,21386.

И, если значение РЗНЛ меньше 0,423, то прогнозируют низкий риск, а если значение РЗНЛ больше или равно 0,423, то прогнозируют высокий риск развития злокачественных новообразований легких.

Используя полученное значение точки отсечения при решении представленного уравнения и анализируя полученный коэффициент, оценивают прогностический риск развития злокачественных новообразований легких следующим образом: если значение ПК меньше 0,423, то прогнозируют низкий риск, а при ПК от 0,423 и больше — высокий риск развития злокачественных новообразований легких.

Предлагаемый способ осуществляется следующим образом:

У каждого пациента определяют следующие показатели:

1. возраст старше 50 лет (ВСПЛ), при этом если возраст пациента меньше 50 лет присваивают значение — 0, а если больше 50 лет — 1;
2. наличие в анамнезе хронических заболеваний легких (ХЗЛ), и если в анамнезе не было хронических заболеваний легких, присваивают значение — 0, а если были — 1;
3. наличие в анамнезе травмы и/или операции на грудной клетке (ТиОГК), и если в анамнезе не было травмы и/или операции присваивают значение — 0, а если были — 1;
4. кашель более 1 месяца (КБОМ): при наличии кашля присваивают значение — 1, при отсутствии — 0;
5. беспричинное повышение температуры тела (БПТТ): при наличии данного признака присваивают значение — 1, при отсутствии — 0;
6. кровохарканье (КХ): при наличии данного признака присваивают значение — 1, при отсутствии — 0;
7. выкуривание одной или более пачки сигарет в сутки (ПСвС): при наличии данного признака присваивают значение — 1, при отсутствии — 0;

Затем рассчитывают прогностический коэффициент (РЗНЛ) как классификационное значение уравнения регрессии по формуле:

$$\text{РЗНЛ} = \text{Конст} + (\text{ЗнП}_1 \times \text{ВСПЛ}) + (\text{ЗнП}_2 \times \text{ХЗЛ}) + (\text{ЗнП}_3 \times \text{ТиОГК}) + (\text{ЗнП}_4 \times \text{КБОМ}) + (\text{ЗнП}_5 \times \text{БПТТ}) + (\text{ЗнП}_6 \times \text{КХ}) + (\text{ЗнП}_7 \times \text{ПСвС}),$$

где Конст — константа для данной совокупности = 0,039463;

ЗнП_{1..7} — наблюдаемое значение для соответствующей переменной:

ЗнП₁ = 0,144655; ЗнП₂ = 0,018706; ЗнП₃ = 0,387527; ЗнП₄ = 0,003327; ЗнП₅ = 0,219310; ЗнП₆ = 0,261440; ЗнП₇ = 0,213866.

Если значение прогностического коэффициента (РЗНЛ) меньше 0,423, то прогнозируют низкий риск, а если значение РЗНЛ больше или равно 0,423, то прогнозируют высокий риск развития злокачественных новообразований легких.

Нами оформлена заявка на патент «Способ прогнозирования риска развития злокачественных новообра-

зований легких». Она прошла формальную экспертизу в Патентном бюро и зарегистрирована 09.10.2023 года под №2023119523/14(042104).

Заключение

1. Многофакторный статистический ROC анализ позволил нам выявить на этапе корреляции из 75 вопросов и ответов анкетированных мужчин и женщин 7 наиболее прогностически значимых и статистически достоверных предикторов и факторов риска развития злокачественных новообразований легких и вывести формулу по подсчету Прогностического коэффициента с чувствительностью — 79,61 и специфичностью — 80,00.
2. Полученные результаты позволят нам создать компьютерную программу по формированию групп риска и разработать автоматизированную систему тестирования на сайтах больниц и поликлиник города Ярославля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вилянский М.П., Углев Н.Н. 1980 Скрининг в массовых профилактических осмотрах: автоматизированная система. — Москва: [б.и.], 1987. — 160 с.
2. Мерабишвили В.М., Арсеньев А.И., Тарков С.А., Барчук А.А., Щербаков А.М., Демин Е.В., Мерабишвили Э.Н. Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 15–26. — doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26.
3. Министерство здравоохранения российской федерации, федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России «Организация проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения» методические рекомендации. Москва 2013 3.
4. Parkin D.M., Muir C.S., Whelan S.L., Gao Y.T., Ferlay J., Powell J. Cancer incidence in five continents. Vol. VI. IARC Scientific Publication № 120. Lyon, 1992. 1340.
5. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О.Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. — илл. — 239 с. ISBN 978-5-85502-255-1.
6. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Ярославской области (Ярославльстат) — О заболеваемости и смертности населения Ярославской области от злокачественных новообразований в 2020, 2021 и 2022 году*. — для сравнения использованы материалы трех документов за 2020, 2021 и 2022 год.
7. Forman D., Bray F., Brewster D.H., Gombemalawa C., Kohler B., Pineros M., Steliarova-Foucher E., Swaminathan R., Ferlay J. Cancer incidence in five continents. Vol. X. IARC Scientific Publication № 164. Lyon, 2014. 1365.
8. Universitetskaya_klinika/NIHirurgii_i_neotlozhnoy_medicini/Otdel_torakalnoy_khirurgii/rak_leghogo.pdf.

© Малашенко Виктор Николаевич (malashenko_1957@mail.ru); Воробьев Тихон Юрьевич (tikhonvorobyev@yandex.ru);

Гончарова Наталья Владиславовна (Nata0719@yandex.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»