

Прогнозирование метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы

А.Х. Исмагилов¹, Н.Г. Аснина², И.П. Мошуров³, Г.А. Азаров³

¹ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 420012 Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 36;

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России; Россия, 394018 Воронеж, Университетская пл., 1;

³БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»; Россия 394036, Воронеж, ул. Вайцеховского, 4

Контакты: Наталия Георгиевна Аснина, e-mail: andrey050569@yandex.ru

Цель исследования. Решение задачи поиска прогностических факторов метастатического поражения регионарных лимфоузлов среди морфологических и молекулярных характеристик первичной опухоли молочной железы приблизит современную онкологию к нахождению оптимальной модели для индивидуализации диагностики и лечения рака молочной железы.

Материалы и методы. В работе проведен статистический анализ клинических данных и морфологических факторов, полученных в онкологическом отделении патологии молочной железы Воронежского областного клинического онкологического диспансера в ходе проведения комплексного исследования с участием 223 пациенток. Учитывались только стадии I (T1N0M0) и IIa (T2N0M0).

Результаты и обсуждение. В ходе исследования установлено, что для пациенток с отсутствием метастазов характерен относительно меньший средний размер опухоли ($20,43 \pm 9,28$ мм), чем у пациенток с метастазами ($27,43 \pm 12,4$ мм), причем 25 % из них имеют размер не более 10 мм, 50 % – от 10 до 34 мм и 25 % – не менее 34 мм. Разница в группах по признаку «возраст» отсутствует. Установлена статистическая зависимость ($p < 0,05$) между биологическим подтипом опухоли и ее гистологическим диагнозом, между биологическим подтипом опухоли в сочетании с гистологическим диагнозом и фактом отсутствия/наличия метастазов в лимфоузлы ($p < 0,0001$).

Выводы. Таким образом, установлено, что гистологическое и морфологическое исследование первичной опухоли дает необходимую информацию не только для определения ее чувствительности к разным видам системного лечения и выбора терапевтической тактики, но и для решения задачи прогнозирования метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, регионарные лимфатические узлы

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-13-19

Prediction of metastatic damage of regional lymphatic nodes in patients with breast cancer

A.Kh. Ismagilov¹, N.G. Asnina², I.P. Moshurov³, G.A. Azarov³

¹Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 36 Butlerov Str., Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia;

²Voronezh state University of Ministry of Education and Science of Russia; 1 University Square, Voronezh, 394018, Russia;

³Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary; 4 Vaitsekhovskiy Str., Voronezh, 394036, Russia

Purpose of the study. Solving the problem of searching for prognostic factors of metastatic lesion of regional lymph nodes among the morphological and molecular characteristics of the primary breast tumor will bring modern oncology closer to finding the optimal model for individualizing diagnosis and treatment of breast cancer.

Materials and methods. The statistical analysis of clinical data and morphological factors obtained in the oncology department of the breast pathology of the Voronezh regional clinical oncological dispensary during a comprehensive study involving 223 patients was carried out. Only the stages I T1N0M0 and IIa T2N0M0 were taken into account.

Results and discussion. The study found that patients with a lack of metastases are characterized by a relatively smaller average tumor size (20.43 ± 9.28 mm) than in patients with metastases (27.43 ± 12.4 mm), with 25 % of them having size ≤ 10 mm, 50 % – from 10 to 34 mm and 25 % – ≥ 34 mm. The difference in groups on the basis of “age” is absent. A statistical relationship ($p < 0.05$) between the biological tumor subtype and its histological diagnosis, between the biological tumor subtype and histological diagnosis and the absence / presence of metastases in the lymph nodes ($p < 0.0001$) was established.

Conclusions. Thus, it was established that the histological and morphological study of the primary tumor provides the necessary information not only to determine its sensitivity to different types of systemic treatment and the choice of therapeutic tactics, but also to solve the problem of predicting the metastatic lesion of regional lymph nodes in breast cancer patients.

Key words: breast cancer, regional lymph nodes

Введение

Проблема рака молочной железы (РМЖ) актуальна для современной онкологии, что связано с выраженным ростом заболеваемости женщин этой патологией и поиском новых путей лечения, в частности широким внедрением экономных оперативных вмешательств, новых противоопухолевых и гормональных препаратов.

Известно, что основные осложнения после операций у больных РМЖ (лимфостаз верхней конечности, парестезии, контрактура плечевого сустава) связаны с лимфодиссекцией, которая сопровождает радикальную операцию на молочной железе. При этом почти у половины пациенток, страдающих РМЖ, удаление регионарных лимфатических узлов выполняется необоснованно, так как после гистологического исследования операционного материала у них не обнаруживаются метастазы в аксиллярных лимфатических узлах [1].

Своевременная диагностика поражения регионарных лимфатических узлов имеет важное значение для определения прогноза и выбора оптимальной лечебной тактики [2–5]. Однако следует отметить, что неинвазивные методы диагностики метастазов в лимфоузлы характеризуются низкой специфичностью и недостаточной чувствительностью. Именно поэтому внедрение процедуры биопсии сигнальных лимфоузлов (БСЛУ) стало революционной инновацией на пути минимизации объема хирургического лечения. Как функциональная концепция, БСЛУ получила широкую доказательную базу и сегодня считается методом выбора во многих клинических ситуациях, при которых ранее она считалась невыполнимой [6]. Однако из-за технических сложностей процедура БСЛУ рутинно применяется не во всех стационарах.

Таким образом, ведущиеся в последние годы среди онкологов активные дискуссии по вопросу полного отказа от лимфодиссекции у больных РМЖ с отсутствием клинических данных о поражении регионарных лимфоузлов [7] приводят к необходимости поиска прогностических факторов метастатического поражения регионарных лимфоузлов среди морфологических и молекулярных характеристик первичной опухоли молочной железы. Решение этой задачи приблизит современную онкологию к нахождению оптимальной модели для индивидуализации диагностики и лечения РМЖ.

Цель исследования — поиск прогностических факторов метастатического поражения регионарных лимфоузлов среди морфологических и молекулярных характеристик первичной опухоли молочной железы.

Материалы и методы

В работе проведен статистический анализ клинических данных и морфологических факторов, полученных в онкологическом отделении патологии молочной железы Воронежского областного клинического онкологического диспансера в ходе проведения комплексного

исследования с участием 223 пациенток с использованием пакета Statistica 13 (триал-версия с сайта www.statsoft.ru/products/trial). Учитывались только стадии I (T1N0M0) и IIa (T2N0M0).

Клинические данные включают возраст и локализацию опухоли. Морфологические факторы включают размер опухоли, гистологический вариант, степень злокачественности, лимфоваскулярную инвазию, статус регионарных лимфоузлов, а также основанные на иммуногистохимическом определении эстрогеновых (ЭР) и прогестероновых рецепторов (ПР), сверхэкспрессии рецептора HER2 и маркера клеточной пролиферации Ki-67 биологические подтипы опухоли, которые выделялись в соответствии с табл. 1 [8, 9].

Таблица 1. Клинико-патоморфологическое определение рака молочной железы в зависимости от биологического подтипа опухоли

Table 1. Clinical and pathomorphological features of breast cancer depending on its biological subtype

Биологический подтип опухоли Biological subtype of the tumor	Клинико-патоморфологическое определение Clinical and pathomorphological features
Люминальный А Luminal A	ЭР- и/или ПР-положительный (по рекомендациям ASCO/CAP, 2010); HER2/neu-негативный (ASCO/CAP); Ki-67 — низкий (<14 %) ER- and/or PR-positive (according to the ASCO/CAP Recommendations, 2010); HER2/neu-negative (ASCO/CAP); low Ki-67 (<14 %)
Люминальный В Luminal B	«Люминальный В (HER2-негативный)»: ЭР- и (или) ПР-положительный; HER2/neu-негативный; Ki-67 высокий “Luminal B (HER2-negative)”: ER- and (or) PR-positive; HER-2/neu-negative; high Ki-67 «Люминальный В (HER2-положительный)»: ЭР- и (или) ПР-положительный; любой Ki-67; HER2 сверхэкспрессирован или амплифицирован “Luminal B (HER2-positive)” ER- and (or) PR-positive; any Ki-67; HER-2 is overexpressed or amplified
Сверхэкспрессирующий Overexpressing	«HER2-положительный (не люминальный)»: HER2 сверхэкспрессирован или амплифицирован; ЭР и ПР отсутствуют “HER2-positive (non-luminal)”: HER-2 is overexpressed or amplified; ER and PR are absent
Трижды негативный Triple-negative	ЭР и ПР отсутствуют; опухоль HER2-негативная Both ER and PR are absent; the tumor is HER2-negative

Примечание. ЭР — эстрогенные рецепторы, ПР — прогестероновые рецепторы, HER2 (HER2/neu) — рецептор эпидермального фактора роста раковой клетки.

Note. ER — estrogen receptors, PR — progesterone receptors, HER2 (HER2/neu) — epidermal growth factor receptor

В табл. 2 представлены клинико-морфологические данные 223 пациенток, разделенных на группы по признаку «отсутствие/наличие метастазов в лимфоузлы».

Результаты и обсуждения

Анализ данных на основе числовых статистических характеристик

Как видно из табл. 2, исходные данные содержат как количественные (возраст пациентки, размер опу-

холи), так и качественные характеристики (гистологический диагноз, биологический подтип, квадрант).

Сначала обратимся к числовым характеристикам (размер опухоли и возраст) и проведем их статистический анализ, предварительно разделив на группы по признаку отсутствия/наличия метастазов в лимфоузлы (табл. 3).

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что для пациенток с отсутствием метастазов характерен относительно меньший средний размер

Таблица 2. Клинико-морфологические данные больных раком молочной железы с отсутствием /наличием (Met 0 / Met 1) метастазов, N = 223
Table 2. Clinical and morphological data for patients with breast cancer with or without metastases (Met 0 / Met 1), N = 223

Характеристика Parameter	Число больных раком молочной железы The number of patients with breast cancer					
	Met 0, n = 154		Met 1, n = 69		Всего Total	
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%
Средний возраст, лет Mean age, years	61,32 ± 10,38		61,00 ± 12,02		61,25 ± 11,22	
Средний размер опухоли, мм Mean tumor size, mm	20,43 ± 9,28		27,43 ± 12,40		22,61 ± 10,83	
Локализация (квадрант) Localization (quadrant)						
Верхненаружный Upper-outer	89	57,79	47	68,11	136	61,00
Нижненаружный Lower-outer	25	16,23	8	11,59	33	14,80
Верхневнутренний Upper-inner	28	18,18	9	13,04	37	16,60
Нижневнутренний Lower-inner	12	7,79	5	7,24	17	7,60
Гистологический диагноз Histological diagnosis						
Инвазивная карцинома G2 G2 invasive carcinoma	98	63,63	52	75,36	150	67,26
Инвазивная карцинома G3 G3 invasive carcinoma	17	11,03	9	13,04	26	11,66
Инвазивная карцинома G1 G1 invasive carcinoma	21	13,63	8	11,6	29	13,00
Муцинозная карцинома G2 G2 mucinous carcinoma	7	4,54	0	0	7	3,14
Внутрипротоковая карцинома <i>in situ</i> G2 G2 intraductal carcinoma <i>in situ</i>	11	7,00	0	0	11	5,00
Биологический подтип Biological subtype						
Люминальный А Luminal A	70	45,45	20	28,98	90	40,36
Люминальный В Her – Luminal B Her –	46	29,87	31	44,92	77	34,53
Люминальный В Her+ Luminal B Her+	11	7,14	4	5,79	15	
Трижды негативный Triple-negative	23	14,93	6	8,69	29	
Сверхэкспрессирующий Overexpressing	4	2,60	8	11,59	12	

опухоли ($20,43 \pm 9,28$ мм), чем у пациенток с метастазами ($27,43 \pm 12,4$ мм), причем 25 % из них имеют размер не более 10 мм, 50 % – от 10 до 34 мм и 25 % – не менее 34 мм. Разница в группах по признаку «возраст» отсутствует.

Таблица 3. Описательная статистика числовых показателей исходных данных (размер опухоли, возраст пациентки)

Table 3. Descriptive statistics of the patient' data (tumor size, patient's age)

Характеристика Parameter	Метастазов нет Without metastases		Метастазы есть With metastases	
	Размер опухоли, мм Tumor size, mm	Возраст, лет Age, years	Размер опухоли, мм Tumor size, mm	Возраст, лет Age, years
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	152	154	69	69
Средняя арифметическая Mean	20,43	61,32	27,43	61,1
Медиана Median	19	62	24	62
минимум minimum	3	32	10	31
максимум maximum	60	87	70	83
Нижняя квартиль Lower quartile	10	55	15	54
Верхняя квартиль Upper quartile	34	68	45	69
Стандартное отклонение Standard deviation	9,28	10,88	12,40	12,03
Коэффициент вариации, % Coefficient of variation, %	45,44	17,75	45,19	19,7

Оценка статистической значимости зависимости факта наличия/отсутствия метастазов в лимфоузлы от размера опухоли

Так как распределение величины размера опухоли не подчиняется нормальному закону распределения ($K - S d = 0,12779$, $p < 0,01$), то для ответа на интересующий нас вопрос, есть ли статистически значимая связь между размером опухоли и фактом наличия/отсутствия метастазов в лимфоузлы, воспользуемся непараметрическим критерием U Манна–Уитни для двух независимых выборок [10].

Значение $U = 3385,5$ на уровне значимости $p < 0,05$ позволяет отвергнуть нулевую гипотезу о статистической однородности двух выборок, разделенных по признаку «отсутствие/наличие метастазов». Иначе говоря, в нашем случае мы можем констатировать, что показатель «размер опухоли» статистически значимо влияет на факт возникновения метастазов.

Анализ влияния категориальных факторов на метастазирование в регионарные лимфоузлы

Выше нами была установлена статистическая связь между размером опухоли и фактом наличия метастазов в лимфоузлы. Однако только одного объясняющего фактора недостаточно для решения прогностических и диагностических задач.

Обратимся к исходным данным (см. табл. 2) и проведем статистический анализ теперь уже категориальных факторов. Для этого будем использовать таблицы сопряженности. Столбцы этих таблиц обозначают градации одного признака, строки – градации другого признака. В каждой ячейке записывается число случаев с сопряженными признаками [11].

Для начала оценим зависимость частоты появления того или иного биологического подтипа (табл. 4)

Таблица 4. Распределение локализации опухоли по биологическим подтипам

Table 4. Tumor localization depending on its biological subtype

Квадрант Quadrant	Биологический подтип, <i>n</i> (%) Biological subtype, <i>n</i> (%)					Всего Total
	люминальный В Her+ luminal B Her+	люминальный В Her – luminal B Her –	люминальный А luminal A	трижды негативный triple-negative	сверхэкспрессирующий overexpressing	
Верхненаружный Upper-outer	12 (8,82)	46 (33,82)	55 (40,44)	15 (11,03)	8 (5,88)	136
Нижненаружный Lower-outer	1 (3,03)	12 (36,36)	11 (33,33)	6 (18,18)	3 (9,09)	33
Верхневнутренний Upper-inner	2 (5,41)	11 (29,73)	18 (48,65)	6 (16,22)	0 (0,00)	37
Нижневнутренний Lower-inner	0 (0,00)	8 (47,06)	6 (35,29)	2 (11,76)	1 (5,88)	17
Всего Total	15 (6,73)	77 (34,53)	90 (40,36)	29 (13,00)	12 (5,38)	223

Таблица 5. Распределение локализации опухоли по гистологическому диагнозу, n (%)

Table 5. Tumor localization depending on the histological diagnosis, n (%)

Квадрант Quadrant	Карцинома Carcinoma					Всего, n Total, n
	инвазивная, G2 invasive, G2	инвазивная, G3 invasive, G3	инвазивная, G1 invasive, G1	муцинозная, G2 mucinous, G2	внутрипротоковая in situ, G2 intraductal in situ, G2	
Верхненааружный Upper-outer	90 (66,18)	16 (11,76)	17 (12,50)	5 (3,68)	8 (5,88)	136
Нижненааружный Lower-outer	19 (57,58)	6 (18,18)	3 (9,09)	2 (6,06)	3 (9,1)	33
Верхневнутренний Upper-inner	28 (75,68)	3 (8,11)	6 (16,22)	0 (0,00)	0 (0,00)	37
Нижневнутренний Lower-inner	13 (76,47)	1 (5,88)	3 (17,65)	0 (0,00)	0 (0,00)	17
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>150 (67,26)</i>	<i>26 (11,66)</i>	<i>29 (13,00)</i>	<i>7 (3,14)</i>	<i>11 (5,0)</i>	<i>223</i>

Таблица 6. Сопряженность гистологического диагноза и биологического типа опухоли, n (%)

Table 6. Correlation between the histological diagnosis and biological subtype of the tumor, n (%)

Инвазивная карцинома Invasive carcinoma	Биологический подтип Biological subtype					всего, % total, %
	люминальный В Her+ luminal B Her+	люминальный В Her – luminal B Her –	люминальный А luminal A	трижды негативный triple-negative	сверхэкспресси- рующийся overexpressing	
G2	13 (8,67)	60 (40,00)	59 (39,33)	12 (8,00)	6 (4,00)	150
G3	2 (7,69)	6 (23,08)	0 (0,00)	13 (50,00)	5 (19,23)	26
G1	0 (0,00)	6 (20,69)	23 (79,31)	0 (0,00)	0 (0,00)	29
<i>Всего, %</i> <i>Total, %</i>	<i>7,32</i>	<i>35,12</i>	<i>40,00</i>	<i>12,20</i>	<i>5,37</i>	<i>100</i>

и гистологического диагноза (табл. 5) от локализации опухоли. Из табл. 4 и 5 видно, что «структура распределения по биологическим подтипам и гистологическому диагнозу» для верхненааружного квадранта повторяет среднее распределение. При этом такая закономерность теряется при условии иной локализации опухоли. Так, например, биологический подтип опухоли люминальный А в среднем встречается у 40,36 % пациенток, при этом в случае локализации опухоли в нижненааружном квадранте – у 33,33 %, а в верхневнутреннем – уже у 48,65 %. Гистологический диагноз «инвазивная карцинома G2» в среднем встречается у 67,26 %, а в случае локализации опухоли в нижненааружном квадранте – у 57,58 % и в верхневнутреннем – уже у 75,68 %. Однако следует отметить, что выявленные зависимости не являются статистически значимыми и, возможно, возникли

за счет неравномерности распределения опухоли по локализации.

Используя тот же подход, проверим наличие связи между гистологическим биологическим типом опухоли (табл. 6).

Из табл. 6 видно, что существует сильная статистическая зависимость ($\chi^2 = 75,5, p < 0,05$) между биологическим подтипом опухоли и ее гистологическим диагнозом. Так, например, биологический подтип опухоли люминальный А в среднем встречается у 40,0 % пациенток, при этом в случае гистологического диагноза «инвазивная карцинома G2» – у 39,33 %, а в случае гистологического диагноза «инвазивная карцинома G1» – уже у 79,31 %, при этом в случае гистологического диагноза «инвазивная карцинома G3» биологический подтип опухоли люминальный А не наблюдается вовсе.

Таблица 7. Сопряженность гистологического диагноза, биологического подтипа опухоли и отсутствия/наличия (Met 0 / Met 1) метастазов в лимфоузлы, n (%)

Table 7. Correlation between the histological diagnosis, biological subtype of the tumor, and presence/absence of metastases to lymph nodes (Met 0 / Met 1), n (%)

Инвазивная карцинома Invasive carcinoma	Биологический подтип Biological subtype	Met 0	Met 1
G1	Люминальный А Luminal A	15 (65,22)	8 (34,78)
	Люминальный В Her – Luminal B Her –	6 (100,00)	0
G2	Люминальный А Luminal A	47 (79,66)	12 (20,34)
	Люминальный В Her – Luminal B Her –	32 (52,46)	29 (47,54)
	Люминальный В Her+ Luminal B Her+	9 (69,23)	4 (30,77)
	Сверхэкспрессирующий Overexpressing	2 (33,33)	4 (66,67)
	Трижды негативный Triple-negative	8 (66,67)	4 (33,33)
G3	Люминальный В Her – Luminal B Her –	3 (50,00)	3 (50,00)
	Люминальный В Her+ Luminal B Her+	2 (100,00)	0 (0,00)
	Сверхэкспрессирующий Overexpressing	1 (20,00)	4 (80,00)
	Трижды негативный Triple-negative	11 (84,62)	2 (15,38)

Используя предыдущие рассуждения и учитывая факт статистически значимой связи между гистологическим диагнозом и биологическим подтипом опухоли, оценим совместное влияние этих факторов на факт отсутствия/наличия метастазов в лимфоузлы (табл. 7).

Из табл. 7 видно, что существует сильная статистическая зависимость ($\chi^2 = 160,5$, $p < 0,0001$) между биологическим подтипом опухоли в сочетании с гистологическим диагнозом и фактом отсутствия/наличия метастазов в лимфоузлы.

Выводы

Таким образом, проведенный нами статистический анализ данных позволил предположить, что гистологическое и морфологическое исследование первичной опухоли дает необходимую информацию не только для определения ее чувствительности к разным видам системного лечения и выбора терапевтической тактики, но и для решения задачи прогнозирования метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф. Новые подходы к лечению рака молочной железы. Вопросы онкологии 2013;3:288–291. [Semiglazov V.F. New approaches to the treatment of breast cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2013;3: 288–291. (In Russ.)].
2. Канаев С.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф. и др. Радионуклидная визуализация путей лимфооттока от опухолей молочной железы. Вопросы онкологии 2010;4: 417–423. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Semiglazov V.F. et al. Radionuclide imaging of the lymphatic drainage pathways from breast tumors. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2010;4:417–423. (In Russ.)].
3. Чернов В.И., Афанасьев С.Г., Синилкин И.Г. и др. Радионуклидные методы исследования в выявлении «сторожевых» лимфатических узлов. Сибирский онкологический журнал 2008;4:5–10. [Chernov V.I., Afanasyev S.G., Sinilkin I.G. et al. Radionuclide methods for the detection of sentinel lymph nodes. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2008;4:5–10. (In Russ.)].
4. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R. et al. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703–7720. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.001. PMID: 16157938.
5. Nieweg O.E., Rijk M.C., Olmos R.A.V., Hoefnagel C.A. Sentinel node biopsy and selective lymph node clearance – impact on regional control and survival in breast cancer and melanoma. *J Nucl Med* 2005;32:631–634. DOI: 10.1007/s00259-005-1801-4. PMID: 15875179.
6. Криворотько П.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М., Зернов К.Ю., Бессонов А.А. и др. Биопсия сигнальных лимфа-

- тических узлов при раке молочной железы. Злокачественные опухоли 2016;4(спецвып.1):4–8. [Krivorotko P.V., Dashyan G.A., Paltuev R.M., Zernov K. Yu., Bessonov A.A. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors 2016;4(special issue No. 1):4–8. (In Russ.)].
7. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A Randomized clinical trial. JAMA 2011;305(6):569–575. DOI: 10.1001/jama.2011.90.1 PMID: 21304082.
8. Семиглазов В.Ф., Канаев С.В., Пожарисский К.М. и др. Стратегия лечения рака молочной железы, основанная на выделении биологических подтипов. Врач 2011;12:28–34. [Semiglazov V.F., Kanaev S.V., Pozharisskiy K.M. et al. Treatment strategy for breast cancer based on the identification of its biological subtypes. Vrach = Physician 2011;12:28–34. (In Russ.)].
9. Семиглазов В.Ф. Планирование лечения рака молочной железы в зависимости от биологического подтипа. Вопросы онкологии 2014;60(4):529–530. [Semiglazov V.F. Choosing a treatment strategy for breast cancer depending on its biological subtype. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2014;60(4):529–530. (In Russ.)].
10. Кремер Н.Ш. Теория вероятностей и математическая статистика. М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2004. [Kremer N.Sh. Probability theory and mathematical statistics. Moscow: UNITY-DANA, 2004. (In Russ.)].
11. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов. Питер, 2003. [Borovikov V. Statistica. Data analysis using computer: for professionals. Saint Petersburg, 2003. (In Russ.)].