
СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

УДК 519.25

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ В ЗАДАЧЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н. Г. Аснина*, М. Б. Васильев**, А. Х. Исмагилов***, Г. А. Азаров**

**Воронежский государственный университет*

***БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

****ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ*

Поступила в редакцию 28.02.2017 г.

Аннотация. В статье предпринята попытка с помощью инструментов статистического анализа данных, выявить наиболее значимые факторы метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. К таким инструментам относятся анализ таблиц сопряженности, логлинейный анализ и другие инструменты, которые используются в современной доказательной медицине.

Ключевые слова: статистический анализ данных, таблицы сопряженности, логлинейный анализ, доказательная медицина.

Annotation. The article attempts using the tools of statistical data analysis, to identify the most significant factors of metastatic regional lymph nodes in patients with breast cancer. These tools include the analysis of contingency tables, log-linear analysis and other tools, which are used in modern evidence-based medicine.

Keywords: statistical data analysis, contingency tables, log-linear analysis, evidence-based medicine.

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].

В то же время неинвазивные методы диагностики метастазов в лимфоузлы характеризуются низкой специфичностью и недостаточной чувствительностью.

Таким образом, становится очевидной необходимость поиска предикторов метастатического поражения регионарных лимфоузлов среди морфологических и молекулярных характеристик первичной опухоли молочной железы.

© Аснина Н. Г., Васильев М. Б., Исмагилов А. Х., Азаров Г. А., 2017

Целью данной работы является выявление статистически значимых зависимостей между перечисленными факторами и фактом наличия (отсутствия) метастаз в регионарных лимфоузлах.

КЛАССИФИКАЦИЯ РМЖ

Рак молочной железы – это довольно разнородная группа злокачественных новообразований. Как правило, в полном описании опухоли присутствуют следующие группы признаков: анатомическое расположение опухоли; размер опухоли; стадия опухоли (суммарный показатель размера опухоли и объема метастатического поражения); клеточный тип опухоли (какие клетки дали начало росту); гистопатологический уровень дифференцировки клеток опухоли; тип экспрессируемых (представленных на поверхности клетки) специфических рецепторов опухоли и др.

С точки зрения гистологии различают *неинфильтрирующую карциному* (внутрипротоковый рак и дольковый рак) и *инфильтрирующую карциному* (внутрипротоковый рак и дольковый рак)

Местоположение опухоли: верхне-внутренний квадрант, нижне-внутренний квадрант, верхне-наружный квадрант, нижне-наружный квадрант.

Для протоковых или дольковых раков обязательно оценивают агрессивность роста опухоли. Агрессивность оценивается по способности к прорастанию в окружающие ткани.

На инвазивность роста оказывает влияние уровень гистопатологической дифференцировки опухолевой ткани. Она оценивается при микроскопическом исследовании результатов биопсии.

Выделяют следующие уровни дифференцировки:

- G1 – высоко дифференцированный рак;
- G2 – умеренно дифференцированный;
- G3 – низко дифференцированный;
- G4 – недифференцированный.

Молочная железа в целом является эстрогензависимым органом, поэтому часто клетки опухоли также имеют рецепторы к эстрогену, а также прогестерону [2–3].

В табл. 1 представлены опухолевые подтипы основанные на ИГХ-определении эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (ЭР и ПР) сверхэкспрессии HER2 и маркера клеточной пролиферации Ki-67 [2–3].

Для достижения указанной выше цели был проведен статистический анализ данных с использованием пакета Statistica 13 (Триал-версия с сайта www.statsoft.ru/products/trial), полученных в онкологическом отделении патологии молочной железы Воронежского областного клинического онкологического диспансера в ходе проведения комплексного

Таблица 1

Подтипы РМЖ (St.Gallen, 2011)

Биологический подтип РМЖ	Клинико-патоморфологическое определение
Люминальный А	ЭР- и(или) ПР-положительный (согласно рекомендациям ASCO/CAP (2010); HER2/neu-негативный (ASCO/CAP); Ki-67 – низкий (<14%)*
Люминальный В	«Люминальный В (HER2-негативный)»: ЭР- и(или) ПР-положительный; HER-2/neu-негативный; Ki-67 высокий;
	«Люминальный В (HER2-позитивный)»: ЭР- и(или) ПР-положительный; любой Ki-67; HER2 сверхэкспрессирован или амплифицирован
Erb-B2 сверхэкспрессирующий	«HER2-позитивный (не люминальный)»: HER-2 сверхэкспрессирован или амплифицирован; ЭР и ПР отсутствуют
Трижды негативный (дуктальный)	ЭР и ПР отсутствуют; опухоль HER2-негативная

Таблица 2

Исходные данные

№	Возраст	Сторона	Квадрант	Er	PgR	Ki67	Her2	ГДЗ	ГДЗ, мм	met	Биологический подтип
1	76	левая	н/нар	90	0	18	0	инвазивная карцинома G2	38	1	Люминальный А
2	66	левая	в/нар	96	12	28	0	инвазивная карцинома G2	23	1	Люминальный В Her -
3	58	левая	в/нар	99	0	15	0	инвазивная карцинома G2	22	1	Люминальный А
4	61	левая	в/нар	0	0	50	3+	инвазивная карцинома G2	66	1	Сверхэкспрессирующий

Таблица 3

Числовые статистические характеристики

Числовые характеристики	ГДЗ	Инвазивная карцинома G1		Инвазивная карцинома G2		Метастазов нет		Метастазы есть	
		Размер (мм)	Ki-67	Размер (мм)	Ki-67	Размер (мм)	Ki-67	Размер (мм)	Ki-67
N		29	29	150	150	152	154	69	69
Средняя арифметическая		15,10	15	23,25	29,2	20,43	29,90	27,43	35,84
Медиана		15	15	21,5	25	19	23,5	24	28
Min		7	1	3	5	3	1	10	5
Max		25	27	70	95	60	98	70	90
Lo Q		11	10	17	16	10	10	15	12
Up Q		18	18	28	35	34	70	45	80
Интерквартильная широта		7,0	8	11	19	10	18	15	32
Стандартное отклонение		4,95	6,9	10,79	18,9	9,28	22,91	12,40	22,61
Coef.Var.(%)		32,79	45,8	46,40	64,9	45,44	76,63	45,19	63,08

исследования у 223 пациенток. Учитывались только стадии I T1N0M0 и II a T2N0M0.

Фрагмент исходных данных представлен в табл. 2.

АНАЛИЗ ДАННЫХ НА ОСНОВЕ ЧИСЛОВЫХ СТАТИСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Как видно из табл. 2, исходные данные содержат как количественные (возраст пациентки, размер опухоли, ki-67 и т. д.), так и качественные характеристики (гистологический диагноз, биологический подтип, квадрант).

Сначала обратимся к числовым характеристикам (размер опухоли и индекс пролиферации Ki-67) и проведем их анализ, предварительно разделив их на группы по признаку «гистологический диагноз» и по признаку отсутствия (наличия) метастаз в лимфоузлы (табл. 3).

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что для пациентов с гистологическим диагнозом *инвазивная карцинома G1* характерен относительно небольшой средний размер опухоли (15,1 мм ± 4,95), причем 25 % из них имеют размер ≤ 11 мм, 50 %

от 11 мм до 18 мм и 25 % ≥ 18 мм. То же самое можно сказать об индексе пролиферации, который тоже имеет достаточно низкий средний ($15 \pm 6,9$) и максимальный (27) уровень.

Картина несколько меняется для пациентов с гистологическим диагнозом *инвазивная карцинома G2*. Так средний размер опухоли составил ($23,25 \text{ мм} \pm 10,79$), причем 25 % из них имеют размер ≤ 17 мм, 50 % от 17 мм до 28 мм и 25 % ≥ 28 мм. То же самое можно сказать об индексе пролиферации, который тоже достаточно увеличился в среднем ($29,2 \pm 18,9$).

Следует отметить, так же, что *коэффициент вариации*, представляющий собой относительную меру разброса, выраженную в процентах, в группе инвазивной карциномы G2 для Ki-67 составил 64,9 %, что говорит о неоднородности выборки группы по характеристике Ki-67.

Кроме того, из приведенной таблицы видно, что выборка в группах «наличие метастаз» и «отсутствие метастаз», так же является весьма неоднородной по изучаемым характеристикам (*коэффициент вариации* Ki-67 составил 63,08 % и 76,63 % соответственно).

ОЦЕНКА СТАТИСТИЧЕСКОЙ НАЧИМОСТИ ЗАВИСИМОСТИ ФАКТА НАЛИЧИЯ (ОТСУТСТВИЯ) МЕТАСТАЗ В ЛИМФОУЗЛАХ ОТ РАЗМЕРА ОПУХОЛИ

Так как распределение величины размера опухоли и индекса Ki-67 не подчиняются нормальному закону распределения ($K-S d = ,12779, p < ,01, K-S d = ,19384, p < ,01$ соответственно), то для ответа на интересующий нас вопрос, есть ли статистически значимая связь между размером опухоли и фактом наличия (отсутствия) метастаз в лимфоузлы, воспользуемся непараметрическим критерием U Манна – Уитни для [5] двух независимых выборок (табл. 4).

Из приведенной таблицы видно, значение U на уровне значимости $p < 0,05$ позволяет отвергнуть нулевую гипотезу о статистической однородности двух выборок, разделенных по признаку отсутствие (наличие) метастаз. То есть в нашем случае, мы можем констатировать, что показатель «размер опухоли» статистически значимо влияет на факт возникновения метастаз.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ КАТЕГОРИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФОУЗЛАХ

Выше нами была установлена статистическая связь между размером опухоли и фактом наличия метастаз в лимфоузлах. Однако только одного объясняющего фактора не достаточно, для решения прогностических и диагностических задач.

Обратимся к исходным данным (табл. 1) и проведем статистический анализ теперь уже категориальных факторов.

Прежде всего оценим распределение первичной опухоли по расположению (табл. 5).

Из приведенного анализа видно, что опухоль существенно чаще (61 %) встречается в верхнем наружном квадранте и существенно реже (7,5 %) в нижнем внутреннем.

Далее, с использованием таблиц сопряженности был проведен анализ «структуры каждого квадранта» по биологическим подтипам (табл. 6) и гистологическому диагнозу (табл. 7).

Из приведенных таблиц видно, что диагноз «инвазивная карцинома G2» встречается в 67,26 % случаев, а «структура распределения по биологическим подтипам и гистологическому диагнозу» в каждом квадранте почти идентична.

Данное наблюдение поможет нам в дальнейших исследованиях.

Таблица 4

Результаты теста Манна – Уитни

variable	Mann-Whitney U Test $p < ,05000$								
	Rank Sum Group 1	Rank Sum Group 2	U	Z	p-	Z	p	Valid N Group 1	Valid N Group 2
ГДЗ, мм	9517,50	15013,50	3385,50	4,218	0,000025	4,224763	0,000024	69	152

Таблица 5

Распределение по расположению опухоли

Группа	Таблица частот: Квадрант			
	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. Процент
в/нар	136	136	60,98655	60,9865
н/нар	33	169	14,79821	75,7848
в/вн	37	206	16,59193	92,3767
н/вн	17	223	7,62332	100,0000

Таблица 6

Распределение по биологическим подтипам опухоли

Квадрант	Биологический подтип					
	Люминаль- ный В Her +	Люминаль- ный В Her -	Люминаль- ный А	Трижды негативный	Сверхэкспрес- сирующий	Строка Всего
в/нар	12	46	55	15	8	136
%	8,82 %	33,82 %	40,44 %	11,03 %	5,88 %	
н/нар	1	12	11	6	3	33
%	3,03 %	36,36 %	33,33 %	18,18 %	9,09 %	
в/вн	2	11	18	6	0	37
%	5,41 %	29,73 %	48,65 %	16,22 %	0,00 %	
н/вн	0	8	6	2	1	17
%	0,00 %	47,06 %	35,29 %	11,76 %	5,88 %	
Всего	15	77	90	29	12	223
%	6,73 %	34,53 %	40,36 %	13,00 %	5,38 %	

Таблица 7

Распределение по гистологическому диагнозу

	Инв-ая карцинома G2	Инв-ая карцинома G3	Инв-ая карцинома G1	Муциноз- ная карци- нома G2	внутри- протоко- вая карци- нома in situ G2	внутри- протоко- вая карци- нома in situ G3	Всего
в/нар	90	16	17	5	8	0	136
%	66,18 %	11,76 %	12,50 %	3,68 %	5,88 %	0,00 %	
н/нар	19	6	3	2	2	1	33
%	57,58 %	18,18 %	9,09 %	6,06 %	6,06 %	3,03 %	
в/вн	28	3	6	0	0	0	37
%	75,68 %	8,11 %	16,22 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	
н/вн	13	1	3	0	0	0	17
%	76,47 %	5,88 %	17,65 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	
Всего	150	26	29	7	10	1	223
%	67,26 %	11,66 %	13,00 %	3,14 %	4,48 %	0,45 %	100,0 %

Оценка влияния биологического подтипа опухоли на наличие метастаз в лимфоузлах (таблицы сопряженности)

Будем оценивать влияние интересующих нас факторов, путем оценки взаимосвязи частоты встречаемости одного признака с частотой встречаемости другого признака.

Для этого используются таблицы сопряженности. Столбцы этой таблицы обозначают градации одного признака, строки – градации другого признака. В каждой ячейке записывается число случаев с сопряженными признаками.

В общем случае $H(0)$ формулируется следующим образом:

– или частота встречаемости одного признака не зависит от частоты встречаемости другого признака

– или какой-либо фактор не влияет на частоту встречаемости признака (признаков) [4].

Ниже приведен фрагмент сводной таблицы частот (сопряженности) возникновения метастаз в зависимости от биологического подтипа опухоли при условии, что опухоль

расположена в верхнем наружном квадранте и имеет гистологический диагноз «инвазивная карцинома G2» (табл. 8).

Из приведенной таблицы видно, что при наличии люминальной формы А опухоли шанс появления метастаз оценивается лишь в 17,5 %, в то время как с люминальной формой В HER+ уже в 40 %, для люминальной формой В HER- и вовсе в 60 %.

Кроме того, приведенные ниже статистики убедительно демонстрируют наличие статистически значимого влияния биологического подтипа опухоли на наличие/отсутствие метастаз в лимфоузлах (табл. 9).

Здесь критерий хи-квадрат Пирсона вычисляется по формуле

$$\chi^2 = \sum \frac{(H - T)^2}{T} = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s \frac{\left(n_{ij} - \frac{n_{i*} n_{j*}}{n} \right)^2}{\frac{n_{i*} n_{j*}}{n}};$$

коэффициент фи-квадрат (ϕ^2) по формуле $\phi^2 = \frac{\chi^2}{n}$.

Таблица 8

Таблица частот

	Квадрант	ГДЗ_1	Биологический подтип	met 0	met 1	Строка Всего s
Группа	в/нар	инвазивная карцинома G2	Люминальный В Her +	6	4	10
				60,00 %	40,00 %	66,67 %
Всего %				2,69 %	1,79 %	4,48 %
Группа	в/нар	инвазивная карцинома G2	Люминальный В Her -	14	22	36
				38,89 %	61,11 %	46,75 %
Всего %				6,28 %	9,87 %	16,14 %
Группа	в/нар	инвазивная карцинома G2	Люминальный А	28	6	34
				82,35 %	17,65 %	37,78 %
Всего %				12,56 %	2,69 %	15,25 %
Группа	в/нар	инвазивная карцинома G2	Трижды негативный	4	1	5
				80,00 %	20,00 %	17,24 %
Всего %				1,79 %	0,45 %	2,24 %
Группа	в/нар	инвазивная карцинома G2	Сверхэкспрессирующий	2	3	5
				40,00 %	60,00 %	41,67 %
Всего %				0,90 %	1,35 %	2,24 %
Группа	Всего			54	36	90
				60,00 %	40,00 %	

Таблица 9

Статистики: Биологический подтип(5) x met(2)

Statistic	Подтаблица: Квадрант_Ут:в/нар ГДЗ_1:инвазивная карцинома G2		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	15,43028	df = 4	p = ,00389
M-L Chi-square	16,14589	df = 4	p = ,00283
Phi	,4140623		

Таблица 10

Таблица частот

Биолог. подтип \ ГДЗ	Люминальный В Her +	Люминальный В Her -	Люминальный А	Трижды негативный	Сверхэкспрессирующий	ВСЕГО
инвазивная карцинома G2	13 (8,67 %)	60 (40,00 %)	59 (39,33 %)	12 (8,00 %)	6 (4,00 %)	150
инвазивная карцинома G3	2 (7,69 %)	6 (23,08 %)	0 (0,00 %)	13 (50,00 %)	5 (19,23 %)	26
инвазивная карцинома G1	0 (0,00 %)	6 (20,69 %)	23 (79,31 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	29
Total %	7,32 %	35,12 %	40,00 %	12,20 %	5,37 %	100 %

Таблица 11

Статистики: ГДЗ_1(3) x Биологический подтип

Statistic	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	75,49489	df = 8	p = ,00000
M-L Chi-square	74,12739	df = 8	p = ,00000
Phi	,6068507		
Contingency coefficient	,5187956		
Cramer's V	,4291082		

Используя тот же подход проверим наличие связи между гистологическим биологическим типом опухоли (табл. 10).

Из табл. 11 видно, что существует очень сильная статистическая зависимость между биологическим подтипом опухоли и ее гистологическим диагнозом.

Для выяснения структуры взаимодействия факторов, влияющих на частоту появления метастазов, обратимся к логлинейному анализу

Логлинейная модель

Логлинейный анализ является более «глубоким» методом исследования многомерных таблиц, а именно, этот метод посредством моделирования частот в таблице сопряженности позволяет проверить статистическую

значимость различных факторов, присутствующие в таблице сопряженности и их взаимодействия.

Проверим взаимодействие фактора *A* – «Биологический подтип», который имеет пять уровней ($i = 1, 2, 3, 4, 5$), фактора *B* – «ГДЗ» три уровня ($j = 1, 2, 3$), и фактора *C* – «met» два уровня ($k = 1, 2$).

Построим логлинейную модель вида:

$$\ln \hat{n}_{ijk} = \lambda + \lambda_i^A + \lambda_j^B + \lambda_k^C +$$

$$+ \lambda_{ij}^{AB} + \lambda_{ik}^{AC} + \lambda_{jk}^{BC} + \lambda_{ijk}^{ABC},$$

где \hat{n}_{ijk} – теоретические частоты наблюдений, λ – логарифмы эффектов различных сочетаний факторов *A*, *B* и *C* на различных уровнях (интерпретируется как вклад факторов и их сочетаний в частоту).

Таблица 12

K-коэффициент взаимодействий

К фактор	DF	Max.Lik Chi-squ.	Probab. p	Pearson Chi-squ	Probab. p
1	7	249,4680	0,000000	371,7284	0,000000
2	14	72,5586	0,000000	89,8097	0,000000
3	8	9,1668	0,328420	8,3938	0,395982

Таблица 13

Испытания предельной и частичной Ассоциации

Эффект	DF	Pt.Assn. Chi-sqr.	Pt.Assn. p	Mg.Assn. Chi-sqr.	Mg.Assn. p
1	4	102,3810	0,000000		
2	1	20,7323	0,000005		
3	2	126,3547	0,000000		
12	4	12,9423	0,011561	13,19247	0,010373
13	8	59,0514	0,000000	59,30173	0,000000
23	2	0,0643	0,968339	0,31461	0,854445

Таблица 14

Тест	Биологический подтип(5) * met(2) * ГД(3) Model: 21,31		
	Chi-sqr	df	p
Max Likelihood Chi-square	9,231157	10	0,510316
Pearson Chi-square	8,447081	10	0,585253

Переходя от логарифмов к натуральным значениям, получают теоретические (ожидаемые) частоты \hat{n}_{ijk} .

Проверим нулевую гипотезу о независимости числа случаев от факторов и их сочетания. Проверка осуществляется по критерию максимального правдоподобия и по критерию хи-квадрат Пирсона (табл. 12).

При $K = 1, 2$ $p < 0,05$, т. е. влияние самих факторов и их попарные сочетания статистически значимы, а сочетания по 3 факторам – незначимо.

В табл. 13 представлены данные о связи факторов и их сочетаний с ожидаемыми частотами наблюдений (рассчитанными по логлинейной модели).

Из нее видно, что статистически значимыми являются 5 эффектов ($p < 0,05$) по критерию максимального правдоподобия и по критерию хи-квадрат Пирсона).

Легко убедиться в том, что оптимальной оказалась модель, включающая взаимодействия 21, 31. Значимость модели проверяется по критериям максимального правдоподобия и по критерию хиквадрат Пирсона. Нулевая

гипотеза заключается в равенстве наблюдаемых и рассчитанных по модели ожидаемых частот. Так как $p = 0,51$ (т. е. $> 0,05$) нулевая гипотеза принимается и модель считается адекватной (табл. 14)

Данная модель подтверждает, сделанный нами ранее вывод о том, что частота появления метастаз в регионарных лимфоузлах значимо зависит от биологического подтипа опухоли, и дает новый результат, демонстрирующий усиление эффекта при сочетании факторов «биологический подтип опухоли» и «гистологический диагноз».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный статистический анализ данных, позволяет предположить, что задача прогнозирования метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы, основанного на гистологическом и морфологическом исследовании первичной опухоли, решаема.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семиглазов В. Ф. Новые подходы к лечению рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов // Вопросы онкологии. – 2013. – № 3. – С. 288–291.

2. Семиглазов В. Ф. Стратегия лечения рака молочной железы, основанная на выделении биологических подтипов / В. М. Семиглазов, С. В. Канаев., К. М. Пожарисский и др. // Врач. – 2011. – № 12. – С. 28–34.

Аснина Н. Г. – канд. техн. наук, доцент кафедры математических методов исследования операций, факультет ПММ, Воронежский государственный университет.

Тел.: +79036500675

E-mail: andrey050569@yandex.ru

Васильев М. Б. – канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением опухолей молочной железы и мягких тканей, БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»

Азаров Г. А. – врач-онколог хирургического отделения опухолей молочной железы и мягких тканей, БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»

Исмагилов А. Х. – д-р мед. наук, профессор, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

3. Семиглазов В. Ф. Планирование лечения рака молочной железы в зависимости от биологического подтипа / В. М. Семиглазов // Вопр. онкол. – 2014. – Т. 60 (4). – С. 529–530.

4. Кремер Н. Ш. Теория вероятностей и математическая статистика / Н. Ш. Кремер. – М. : ЮНИТИ-ДАНА, 2004. – 573 с.

5. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. – Питер, 2003. – 688 с.

Asnina N. G. – Ph. D., associate Professor, Department of mathematical methods of operations research, faculty of PMM, Voronezh state University.

Tel.: +79036500675

E-mail: andrey050569@yandex.ru

Vasilyev M. B. – K-D. med. Sciences, head of the surgical Department of tumors of the breast and soft tissues, BUZ VO «Voronezh regional clinical Oncology dispensary».

Azarov G. A. – doctor of surgical oncologist Department of breast tumors and soft tissues, BUZ VO «Voronezh regional clinical Oncology dispensary».

Ismagilov A. Kh. – Dr. med. Sciences, Professor, «Kazan state medical Academy» the Ministry of health of RF.