

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© Коллектив авторов, 2020

В.В. РОДИОНОВ¹, В.В. КОМЕТОВА¹, С.Р. ИДРИСОВА², Ю.Г. САВИНОВ²,
И.С. БАЛАШОВ¹, П.И. БОРОВИКОВ¹, Л.А. АШРАФЯН¹**ОТЕЧЕСТВЕННАЯ НОМОГРАММА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. академика В.И. Кулакова», Москва, Россия²ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ отечественной номограммы, разработанной в Ульяновском государственном университете (УлГУ-номограммы), и зарубежной номограммы, разработанной в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC-номограммы), в точности предсказания метастатического поражения регионарных лимфоузлов в одной и той же популяции больных раком молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. В исследование вошли 420 пациенток с морфологически верифицированным инвазивным РМЖ, проходивших лечение в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова». У 137/420 (32,6%) больных диагностирован по меньшей мере метастаз в один подмышечный лимфатический узел. Вероятность поражения аксиллярных лимфоузлов рассчитывали с помощью MSKCC-номограммы, доступной на сайте Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (США), и с использованием УлГУ-номограммы. Для каждой номограммы были построены ROC-кривые (кривые операционных характеристик), интегральная оценка диагностического потенциала номограмм определялась площадью под ROC-кривой (AUC).

Результаты. При проведении однофакторного анализа выявлено, что размер первичного опухолевого узла ($p=0,001$), лимфоваскулярная инвазия ($p<0,001$), СБЗ ($p<0,001$), ЭР-статус ($p=0,025$) и HER2-статус ($p=0,032$) статистически значимо ассоциированы с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ. Обе номограммы показали умеренную предиктивную способность: AUC (95% ДИ) для УлГУ-номограммы составила 0,669 (0,6141–0,7239), для MSKCC-номограммы 0,694 (0,6405–0,7479), различия статистически значимыми не являются.

Заключение. Сравнительный анализ с MSKCC-номограммой продемонстрировал, что УлГУ-номограмма характеризуется равной прогностической ценностью и является более удобной в использовании.

Ключевые слова: рак молочной железы, регионарные лимфатические узлы, метастазы, номограмма.

Вклад авторов. Родионов В.В.: концепция и дизайн исследования; Кометова В.В., Идрисова С.Р.: сбор и обработка материала; Савинов Ю.Г., Балашов И.С., Боровиков П.И.: статистическая обработка данных; Родионов В.В.: написание текста; Ашрафян Л.А.: редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа частично финансирована в рамках государственного задания «Персонификация хирургического лечения больных раком молочной железы с использованием математической модели оценки индивидуального риска регионарного метастазирования» (номер государственного учета НИОКТР АААА-А18-118053190016-7 от 31.05.2018 г.).

Для цитирования: Родионов В.В., Кометова В.В., Идрисова С.Р., Савинов Ю.Г., Балашов И.С., Боровиков П.И., Ашрафян Л.А. Отечественная номограмма для оценки риска метастатического поражения регионарных лимфоузлов у больных раком молочной железы. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 76-81. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.76-81>

V.V. RODIONOV¹, V.V. KOMETOVA¹, S.R. IDRISOVA², YU.G. SAVINOV²,
 I.S. BALASHOV¹, P.I. BOROVIKOV¹, L.A. ASHRAFYAN¹

A RUSSIAN NOMOGRAM FOR ASSESSING THE RISK OF METASTATIC REGIONAL LYMPH NODE INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

¹Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Objective. To comparatively analyze the Russian nomogram developed at the Ulyanovsk State University (the UISU nomogram) and the foreign nomogram developed at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (the MSKCC nomogram) for accurately predicting metastatic regional lymph node involvement in the same population of patients with breast cancer (BC).

Subjects and methods. The study enrolled 420 patients with morphologically verified invasive BC who had been treated at the Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary or the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. At least one metastatic axillary lymph node was diagnosed in 137/420 (32.6%) patients. The probability of axillary lymph node metastasis was calculated using the MSKCC nomogram available on the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center website (USA) and using the UISU nomogram. For each nomogram, receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed; the integrated assessment of the diagnostic potential of the nomograms was determined by the area under the ROC curve (AUC).

Results. Univariate analysis revealed that primary node tumor size ($p = 0.001$), lymphovascular invasion ($p < 0.001$), total malignancy score ($p < 0.001$), estrogen receptor status ($p = 0.025$), and HER2 status ($p = 0.032$) were statistically significantly associated with metastatic regional lymph node involvement in BC patients. Both nomograms showed moderate prediction abilities: the AUC (95% CI) for the UISU nomogram was 0.669 (0.6141–0.7239); that for the MSKCC nomogram was 0.694 (0.6405–0.7479); the differences were not statistically significant.

Conclusion. The comparative analysis using the MSKCC nomogram has demonstrated that the UISU nomogram has equal prognostic value and is more convenient to use.

Keywords: breast cancer, regional lymph nodes, metastases, nomogram.

Author contributions. Rodionov V.V.: concept and design of the investigation; Kometova V.V., Idrisova S.R.: material collection and processing; Savinov Yu.G., Balashov I.S., Borovikov P.I.: statistical data processing; Rodionov V.V.: writing the text; Ashrafyan L.A.: editing.

Conflict of interests. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The investigation has been partially sponsored within the state assignment “Personification of surgical treatment in breast cancer patients, by using a mathematical model for assessing an individual risk for regional metastasis” (Nationwide R&D registration number AAAA-A18-118053190016-7 dated May 31, 2018).

For citation: Rodionov V.V., Kometova V.V., Idrisova S.R., Savinov Yu.G., Balashov I.S., Borovikov P.I., Ashrafyan L.A. A Russian nomogram for assessing the risk of metastatic regional lymph node involvement in patients with breast cancer. *Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology.* 2020; 2: 76-81. (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.76-81>

Исторически подмышечная лимфодиссекция являлась стандартной процедурой при выполнении радикальных операций у больных раком молочной железы (РМЖ). Главным аргументом в пользу лимфодиссекции являются: профилактика аксиллярного рецидива и получение прогностической информации, необходимой для планирования последующей адьювантной терапии [1]. Но, с другой стороны, у больных РМЖ без метастазов в регионарные лимфатические узлы (50–60% от общего числа пациентов) данная хирургическая процедура является не только бесполезной, но и вредной, т.к. увеличивает количество ранних (длительная лимфорея, формирование лимфокисты) и поздних (ограничение движений и отек верхней конечности, нейропатии, болевой синдром) послеоперационных осложнений, частота которых достигает 70% [2, 3]. Для уменьшения объема аксиллярной лимфодиссекции и снижения частоты послеоперационных осложнений в последнее время применяется

биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ). Необходимо констатировать, что БСЛУ позволила значительно снизить количество осложнений, но не исключила их полностью. Частота послеоперационных осложнений после применения БСЛУ, по данным разных авторов, может достигать 25% [2, 4]. В исследовании Lucci A. и соавт. парестезии подмышечной области регистрировались у 22% пациентов, повреждение плечевого сплетения – у 0,7% и лимфедема – у 7% соответственно [2]. В другом проспективном мультицентровом исследовании из 431 больной, которой была выполнена БСЛУ, 10,9% пациенток жаловались на парестезии, 8,1% – на боль в области верхней конечности или плеча и 7,7% – на боль в молочной железе [4]. Поэтому в последние годы начинают активно дискутироваться вопросы полного отказа от хирургического вмешательства на регионарных лимфоузлах при отсутствии клинических и инструментальных данных, свидетельству-

ющих об их поражении. Для этого клиницист должен иметь надежные предикторы метастатического поражения регионарных лимфоузлов, в первую очередь основываясь на биологической характеристике первичной опухоли. По данным литературы, наиболее частыми факторами, определяющими метастатическое поражение лимфоузлов у больных РМЖ, являются: возраст пациента, размер опухоли, лимфоваскулярная инвазия, гистологический вариант, мультифокальность, HER2-статус и степень злокачественности (G) [5–8]. Большинство указанных факторов хорошо известны; вместе с тем, необходимо отметить, что большинство исследований носили ретроспективный характер без дополнительной валидации. Более того, величина каждого прогностического фактора широко варьирует, и точность индивидуального прогноза метастатического поражения регионарных лимфоузлов зависит от анализа комбинации этих факторов. В данном случае на помощь приходит номограмма, которая представляет собой прогностический алгоритм, позволяющий оценить вероятность определенного исхода индивидуально для каждого конкретного пациента. Bevilacqua и соавт. из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) разработали математическую модель, предсказывающую вероятность метастатического поражения СЛУ у больных РМЖ. Данная модель базируется на анализе 9 факторов: возраст, размер опухолевого узла, гистологический вариант, локализация опухоли, лимфоваскулярная инвазия, мультифокальность, степень злокачественности, статус эстрогеновых (ЭР) и прогестероновых рецепторов (ПР). Площадь под кривой операционных характеристик (AUC) составила 0,754, что свидетельствует о достаточно хорошей прогностической ценности данной номограммы [9]. Данная номограмма была с успехом перепроверена в Германии [10] и Китае [11].

Желание улучшить MSKCC-номограмму заставляет искать новые прогностические факторы метастатического поражения регионарных лимфоузлов у больных РМЖ и разрабатывать новые математические модели. Сотрудниками Ульяновского государственного университета (УлГУ) была разработана номограмма, предсказывающая метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ на основе анализа таких факторов, как возраст, размер и локализация опухолевого очага, суммарный балл злокачественности, HER2-статус [12, 13]. Площадь под ROC-кривой (AUC) в разработанной номограмме (УлГУ-номограмме) составила 0,737, что говорит о высокой точности прогнозирования разработанной модели. Настоящая работа посвящена валидации и сравнительному анализу УлГУ-номограммы и MSKCC-номограммы в точности предсказания метастатического поражения регионарных лимфоузлов в одной и той же популяции больных РМЖ.

Материалы и методы

В исследование вошли 420 пациенток с морфологически верифицированным инвазивным РМЖ. Из общего числа пациенток 260 проходили лечение

в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер Ульяновска» (ГУЗ ОКОД) и 160 – в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»). Критериями исключения стали неoadьювантная терапия и наличие злокачественных новообразований других локализаций до постановки диагноза РМЖ. Всем пациенткам было выполнено хирургическое лечение, 137/420 (32,6%) больных имели по меньшей мере метастаз в один подмышечный лимфатический узел. Средний возраст пациенток составил 58 (51–66) лет. В анализ включены следующие клинико-морфологические и иммуногистохимические параметры: возраст, размер и локализация первичного опухолевого узла, мультицентричность, гистологический вариант (классификация ВОЗ, 2012 г.), степень злокачественности (согласно критериям Ноттингемской классификации), лимфоваскулярная инвазия, суммарный балл злокачественности и результаты, статус ЭР и ПР, HER2-статус. Вероятность поражения аксиллярных лимфоузлов рассчитывалась с помощью MSKCC-номограммы, доступной на сайте <http://www.mskcc.org/mskcc/html/15938.cfm>, и с использованием УлГУ-номограммы.

Для количественных данных описательной статистики показатели представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (IQR). Для оценки значимости различий при сравнении двух групп применялся тест Вилкоксона–Манна–Уитни. За критическое значение для отклонения нулевой гипотезы принималось значение $p\text{-value}=0,05$. Для качественных признаков данные представлены в виде абсолютного числа и доли в процентах (n (%)). Для оценки статистической значимости различий долей применялся тест хи-квадрат (χ^2) Пирсона либо, при малом количестве наблюдений, – точный тест Фишера. Критическим значением для отклонения нулевой гипотезы принималось значение $p\text{-value}=0,05$. Обработку данных проводили с использованием статистического пакета R v.3.5.

Результаты и обсуждение

При проведении однофакторного анализа было выявлено, что размер первичного опухолевого узла ($p=0,001$), лимфоваскулярная инвазия ($p<0,001$), суммарный балл злокачественности ($p<0,001$), статус ЭР ($p=0,025$) и HER2-статус ($p=0,032$) статистически значимо ассоциированы с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ (таблица).

Полученные результаты некоторым образом отличаются от данных, опубликованных в других работах. Американские специалисты из MSKCC в 2004 г. на основании анализа результатов хирургического лечения 702 больных РМЖ продемонстрировали, что только размер опухолевого очага ($p=0,001$) и лимфоваскулярная инвазия ($p=0,003$) являются факторами риска метастазирования в регионарные лимфоузлы [14]. В работе немецких авторов под руководством

Klar M. (2009) статистически значимыми предикторами метастатического поражения регионарных лимфоузлов у 545 больных РМЖ явились размер опухоли ($p<0,001$), гистологический вариант ($p<0,001$), степень злокачественности ($p=0,015$), HER2-статус ($p=0,039$), лимфоваскулярная инвазия ($p<0,001$) и мультифокальность ($p=0,007$) [10]. В работе китайских ученых в исследование были включены 1227 пациенток с РМЖ, которым была выполнена БСЛУ. Как показали результаты исследования, размер ($p<0,001$) и локализация ($p=0,004$) опухоли, степень злокачественности ($p<0,001$), лимфоваскулярная инвазия ($p<0,001$), мультифокальность ($p<0,001$), статус ЭР ($p<0,001$) и ПР ($p=0,002$) коррелируют с вероятностью метастатического поражения подмышечных лимфоузлов [11]. Сотрудниками УлГУ был проведен ретроспективный анализ клинико-морфологических данных 529 пациенток с диагнозом РМЖ, проходивших лечение в ГУЗ ОКОД. Двести тридцать пять из 529 пациенток (44,4%) имели по меньшей мере метастаз в один подмышечный лимфатический узел.

Следующим этапом оценивали диагностические характеристики УлГУ-номограммы в сравнении с MSKCC-номограммой, которая на данный момент

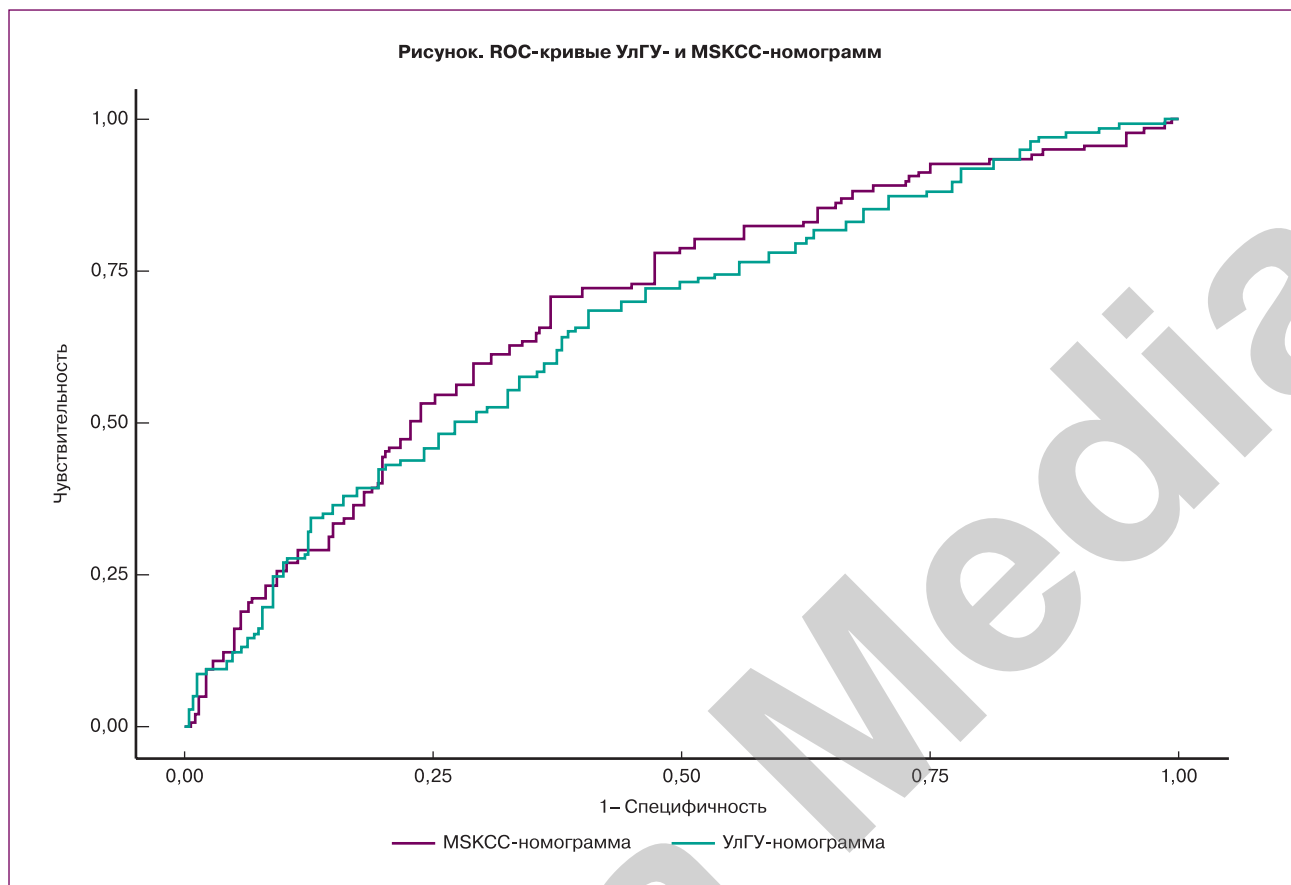
является общепризнанной среди онкологического сообщества. С этой целью производили оценку вероятности поражения регионарных лимфоузлов у одной и той же популяции пациенток. Для каждой номограммы были построены ROC-кривые (кривые операционных характеристик); интегральная оценка диагностического потенциала номограмм определялась площадью под ROC-кривой (AUC) (рисунок).

Как видно из представленных данных, AUC ROC для УлГУ-номограммы и MSKCC-номограммы статистически значимо не отличаются. Так, AUC (95% ДИ) для УлГУ-номограммы составила 0,669 (0,6141–0,7239), для MSKCC-номограммы 0,694 (0,6405–0,7479). Оба значения характеризуют соответствующие индексы, как обладающие умеренной предиктивной способностью. Выбор граничного значения для обеих номограмм был обусловлен максимизацией суммы чувствительности и специфичности. Для УлГУ-номограммы граничное значение составило 46, для MSKCC-номограммы – 40. Соответствующие этой граничной точке значения специфичности и чувствительности составили 0,686 и 0,593, 0,708 и 0,632 соответственно. Чувствительность и специфичность обеих номограмм статистически значимо

Таблица. Однофакторный анализ клинико-морфологических данных

Характеристика	Отсутствие метастазов (n=283)	Наличие метастазов (n=137)	p
Средний возраст, годы	60,6 (51–67)	57 (50–65)	0,090
Средний размер опухоли, см	1,90 (1,50–2,50)	2,20 (1,50–3,00)	0,001
Локализация (квадрант), абс. (%)			0,2
верхне-наружный	194 (68,6)	89 (65,0)	
нижне-наружный	14 (4,9)	6 (4,4)	
верхне-внутренний	23 (8,1)	21 (15,3)	
нижне-внутренний	24 (8,5)	8 (5,8)	
центральный	28 (9,9)	13 (9,5)	
Гистологический тип опухоли, абс. (%)			0,3
протоковый	109 (38,5)	51 (37,2)	
дольковый	50 (17,7)	32 (23,4)	
смешанный	77 (27,2)	39 (28,4)	
особые варианты	47 (16,6)	15 (11,0)	
Степень злокачественности, абс. (%)			0,3
I	32 (11,3)	12 (8,8)	
II	184 (65,0)	83 (60,6)	
III	67 (23,7)	42 (30,6)	
Лимфоваскулярная инвазия, абс. (%)			<0,001
имеется	159 (56,2)	118 (86,1)	
отсутствует	124 (43,8)	19 (13,9)	
Мультифокальность, абс. (%)			0,7
имеется	22 (7,8)	13 (9,5)	
отсутствует	261 (92,2)	124 (90,5)	
Суммарный балл злокачественности	13,0 (12,0–15,0)	15,0 (13,0–17,0)	<0,001
Рецепторы эстрогенов, абс. (%)			0,025
имеются	213 (75,3)	117 (85,4)	
отсутствуют	70 (24,7)	20 (14,6)	
Рецепторы прогестерона, абс. (%)			0,053
имеются	187 (66,1)	104 (75,9)	
отсутствуют	96 (33,9)	33 (24,1)	
HER2/neu, абс. (%)			0,032
имеется	29 (10,2)	112 (81,8)	
отсутствует	254 (89,8)	25 (18,2)	

Рисунок. ROC-кривые УлГУ- и MSKCC-номограмм



не отличались друг от друга. Вместе с тем необходимо отметить, что УлГУ-номограмма отличается в положительную сторону меньшим количеством анализируемых факторов (5 против 9) и соответственно, большим удобством для пользователей.

Заключение

По результатам настоящего исследования, размер первичного опухолевого узла ($p=0,001$),

лимфоваскулярная инвазия ($p<0,001$), суммарный балл злокачественности ($p<0,001$), ЭР-статус ($p=0,025$) и HER2-статус ($p=0,032$) являются независимыми факторами риска метастатического поражения регионарных лимфоузлов у больных РМЖ. Валидация в проспективной группе и сравнительный анализ с MSKCC-номограммой продемонстрировали, что УлГУ-номограмма характеризуется равной прогностической ценностью и является более удобной в использовании.

Литература/References

1. Родионов В.В. Лимфодиссекция у больных ранним раком молочной железы: за и против (обзор). Креативная онкология и хирургия (электронный журнал). 2012; 24 с.
2. Lucci A., McCall L.M., Beitsch P.D., Whitworth P.W., Reintgen D.S., Blumencranz P.W., et al. Surgical complications associated with Sentinel Lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3657–63.
3. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., Beitsch P.D., Whitworth P.W., Blumencranz P.W., 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): 569–75.
4. Langer I., Guller U., Berclaz G., Koechli O.R., Schaefer G., Fehr M.K., et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 569 patients. *Ann. Surg.* 2007; 245: 452–61.
5. Choong P.L., deSilva C.J., Dawkins H.J., Sterrett G.F., Robbins P., Harvey J.M., et al. Predicting axillary lymph node metastases in breast carcinoma patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1996; 37: 135–49.
6. Voogd A.C., Coebergh J.W., Repelaer van Driel O.J., Roumen R.M., van Beek H.W., Vreugdenhil A., et al. The risk of nodal metastases in breast cancer patients with clinically negative lymph nodes: a population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2000; 62: 63–9.
7. Viale G., Zurrada S., Mariorano E., Mazzarol G., Pruneri G., Paganelli G., et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer.* 2005; 103: 492–500.
8. Rodionov V., Zankin V., Kometova V., Rodionova M. Clinico-pathological predictors of axillary lymph node metastases in women with breast cancer. *The Breast.* 2013; 22 (Suppl. 1): 59–60.
9. Bevilacqua J.L., Kattan M.W., Fey J.V., Cody H.S., Borgen P.I., Van Zee K.J. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(24): 3670–9.

10. Klar M., Foeldi M., Markert S., Gitsch G., Sticker E., Watermann D. Good prediction of the likelihood for sentinel lymph node metastasis by using the MSKCC nomogram in a German breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16: 1136–42.
11. Qiu P., Liu J., Wang Y., Yang G., Liu Y., Sun X., et al. Risk factors for sentinel lymph node metastasis and validation study of the MSKCC nomogram in breast cancer patients. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2012; 42 (11): 1002–7.
12. Rodionov V., Panchenko S., Voronov Y., Kometova V., Rodionova M. Predicting axillary metastasis in breast cancer patients without axillary surgery: a new nomogram. *E.J.C.* 2014; 50(Suppl. 2.): S 140.
13. Родионов В.В., Панченко С.В., Идрисова С.Р., Кометова В.В., Савинов Ю.Г. Номограмма для прогнозирования вероятности метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2015; 61(3): 435–8.
14. Van Zee K.J., Manasseh D.M., Bevilacqua J.L., Boolbol S.K., Fey J.V., Tan L.K., et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann. of Surg. Oncol.* 2004; 10(10): 1140–51.

Поступила 02.10.2019

Принята в печать 04.10.2019

Received 02.10.2019

Accepted 04.10.2019

Сведения об авторах:

Родионов Валерий Витальевич, д.м.н., заведующий отделением патологии молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com
 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Кометова Влада Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: vladakometova@gmail.com
 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Идрисова Сирина Рафаэлевна, аспирант кафедры онкологии и лучевой диагностики ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск.
 E-mail: idrisovsr987232@yandex.ru

432970, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42.

Савинов Юрий Геннадьевич, к.ф.-м.н., доцент кафедры прикладной математики ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск.
 E-mail: uras@aport.ru

432970, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42.

Балашов Иван Сергеевич, научный сотрудник лаборатории биоинформатики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: fiordmaster@gmail.com
 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

Боровиков Павел Игоревич, руководитель лаборатории биоинформатики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: borpi@mail.ru
 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Ашрафян Лев Андреевич, д.м.н., профессор, академик РАН, директор института онкогинекологии и маммологии, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: L_Ashrafyan@Oparina4.ru
 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

About the authors:

Valery V. Rodionov, MD, PhD, Head of Breast Cancer Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, 4 Academica Oparina str., Moscow, Russia, 117997, e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com

Vlada V. Kometova, PhD, Senior Researcher, Doctor of Pathology Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, 4 Academica Oparina str., Moscow, Russia, 117997, e-mail: vladakometova@gmail.com

Sirinya R. Idrisova, Graduate student of Oncology and Radiologist Department, Ulyanovsk State University, 42 L. Tolstoy str., Ulyanovsk, Russia, 432017, e-mail: idrisovsr987232@yandex.ru

Yury G. Savinov, PhD, Associate Professor of Department of Applied Mathematics, Ulyanovsk State University, 42 L. Tolstoy str., Ulyanovsk, Russia, 432017, e-mail: uras@aport.ru

Ivan S. Balashov, Researcher of Biostatistics Laboratory of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, 4 Academica Oparina str., Moscow, Russia, 117997, e-mail: fiordmaster@gmail.com

Pavel Borovikov I., MD, head of Biostatistics Laboratory of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, 4 Academica Oparina str., Moscow, Russia, 117997, e-mail: borpi@mail.ru

Lev A. Ashrafyan, MD, professor, academician of RAS, Head of the Institute of Oncogynecology and Mammology, Deputy director of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, 4 Academica Oparina str., Moscow, Russia, 117997, e-mail: L_Ashrafyan@Oparina4.ru