

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

М.А. Бичков¹, М.М. Мриглоцький², Ю.А. Бичков¹

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

¹ Кафедра терапії № 1 та медичної діагностики ФПДО (зав. - проф. Є.Я. Скляров)

² Кафедра онкології і радіології ФПДО (зав. - проф. Т.Г. Фецич)

Реферат

Мета. Проаналізувати за допомогою математичного моделювання ефективність лікування раку грудної залози.

Матеріал і методи. Проаналізовано результати 5-ти річного виживання (5РВ) 331 жінки хворої на рак грудної залози з II ст. (T1-3N0-1M0), які знаходилися на лікуванні у Львівському регіональному онкоцентрі в 2006 році. Дослідні групи були сформовані методом стратифікаційної рандомізації: згідно клінічного стадіювання, за гістологічним варіантом пухлини, за методом лікування, за віковим критерієм. Апроксимація отриманих даних проводилась у програмному середовищі MatLab 7.10.0 за допомогою алгоритму Polynomial Curve Fitting (PolyFit). Значущість прогностичних факторів за їх поєднання та кореляційні зв'язки оцінювали за допомогою критеріїв Пірсона та Стьюдента. Величину похибки для апроксимованих даних оцінювали вбудованими методами, що використовувались у програмному середовищі.

Результати й обговорення. Аналіз отриманих даних показав, що уніфікований підхід до курації пацієнтів з раком грудної залози у наш час є невіправданим. За результатами нашого дослідження для кожного поєднання досліджуваних нами параметрів різні методики лікування давали відмінні розподіли основної ознаки - 5РВ. Якщо в одних випадках (пацієнтки з протоковим типом пухлини в стадії ІІБ) монометодика дає кращі результати при застосуванні її у віці 50-80 років, то в інших - вона виявляється недостатньо ефективною, при цьому за середніми значеннями вона дає найкращі результати за протокової форми пухлини в стадії ІІА та ІІБ та дещо гірші, ніж комбіноване лікування за долькової форми пухлини в стадії ІІА. Комбіноване лікування переважно дає кращі результати, ніж застосування лише хірургічного методу або використання комплексного методу, проте пік 5РВ при даній методиці є відмінним у різних поєднаннях стадії та гістотипу, при цьому, враховуючи лише середні значення, комбіноване лікування є приоритетним за долькової форми пухлини в стадії ІІА та ІІБ та за недиференційованої в стадії ІІА. Комплексне лікування дає кращі результати у пацієнтів з недиференційованим типом пухлини у віці старше 60-ти років. Проте у кожному конкретному випадку необхідно пам'ятати про ризик рецидивування, що при використанні лише хірургічного лікування (за даними нашого дослідження) є досить високим.

Висновки. Загальний підхід до лікування раку грудної залози не забезпечує найвищі результати в аспекті п'ятирічного виживання та рецидивування. Математичне моделювання дозволяє глибоко вивчити проблему та роз-

робити індивідуальний підхід до вибору методики ведення хворих, що забезпечить високу ефективність лікування та хороший прогноз для таких пацієнтів.

Ключові слова: рак грудної залози, математичне моделювання

Abstract

MATHEMATICAL MODELING OF INDIVIDUAL PREDICTION OF EFFECTIVENESS OF TREATMENT FOR BREAST CANCER

M.A. BYCHKOV, M.M. MRYHLOTSKY, Y.A. BYCHKOV
The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. To analyze the effectiveness of breast cancer treatment by means of mathematical modeling.

Methods. The results of 5-year survival (5YS) of 331 female patients with second stage breast cancer (T1-3N0-1M0), who were treated at Lviv regional oncological center in 2006, were analyzed. Study groups were formed by randomization stratification: according to clinical staging; by histological variants of the tumor; by treatment; by age. Approximation of the data was performed in MatLab 7.10.0 software environment for algorithm Polynomial Curve Fitting (PolyFit). The significance of prognostic factors in their combination and correlation were assessed by Pearson and Student criteria. The magnitude of the error for the approximated data was evaluated by integrated methods used in the software environment.

Results. Mean 5-year survival for both the whole sample and for individual groups can only be statistical in nature and does not reflect the actual connection between the studied traits. Certain methods of mathematical modeling allow us to establish the nature and extent of interaction between different parameters and their combinations. Thus, an approximation algorithm for PolyFit brings out the advantages and disadvantages of methods of treatment in each case. Compared with the Kaplan-Meier procedure, a current "gold standard" in cancer research, methods of mathematical modeling with cubic regression (including the method we used) can predict the course of the disease more accurately as a whole and in terms of efficiency treatment. However, the presence of Runge phenomenon (large error at the "end" of the approximated graph) can be regarded as a drawback of this technique, which can be avoided by increasing research sample and the degree of approximation, and taking into account only a certain segment of the graph, corresponding to $Me \pm 1\delta$ (the latter

method was used in our study). The accuracy of predicted data ranged from 75% to 95%. Data analysis showed that the unified approach to treatment of patients with breast cancer is not justified. For each combination of parameters we have studied, different methods of treatment yielded different distributions of the main features (5YS). While in some cases (for patients with ductal type tumors in stage IIB) mono method offers better results when used at the age of 50-80 years, in others it is not sufficiently effective; besides, the results are the best in the mean in ductal tumors in stages IIA and IIB, and slightly worse than in the combined treatment for lobular tumors in stage IIA. Combined treatment usually offers better results than using only surgical method or complex method, but the peak 5RV in this method differs in various combinations of histological types and stages; thus, considering only the mean values, combined treatment is a priority for lobular tumors in stages IIA and IIB and with undifferentiated tumors in stage IIA. Combined treatment produces better results in patients with undifferentiated tumor type over the age of 60 years. However, in each case, physicians need to bear in mind that the risk of recurrence after using only surgical treatment is quite high (according to our research).

Conclusions. *A common approach to treatment of breast cancer does not provide the best results in terms of the five-year survival and recurrence. Mathematical modeling allows to study the problem profoundly and to develop a personal approach to selection of treatment techniques for the patients that provide high efficiency of treatment and good prognosis for the patients.*

Keywords: *breast cancer, mathematical modeling*

Вступ

Рак грудної залози (РГЗ) - безперечно важлива проблема сучасної онкології, адже протягом останніх десятиліть спостерігається неухильний ріст захворюваності та смертності від даної патології [5]. Згідно з даними Американської спілки боротьби з раком (American Cancer Society), близько 1,3 млн. жінок в усьому світі щорічно встановлюють діагноз "рак грудей", а близько 465 тисяч помирають внаслідок цієї хвороби [1].

В Україні РГЗ займає перше місце у структурі захворюваності і смертності від онкопатології серед жіночого населення [6]. Згідно з даними канцер-реєстру України, за 2010 рік виявлено 17232 жінок, хворих на РГЗ [2, 8]. Щорічно в Україні реєструється понад 16-17 тисяч нових випадків РГЗ [4], а близько 25% вперше зареєстрованих - пацієнтки репродуктивного віку. Захворюваність за період з 2004 року і до теперішнього часу набула тенденції до стабілізації (на рівні близько 56,3 вип. на 100 тисяч населення), проте глибший аналіз рядів динаміки даного по-

казника дає несприятливий прогноз, а саме - повільний, але стабільний ріст числа випадків РГЗ. Це захворювання характеризується найбільшими темпами приросту (до 4,9% щорічно) [2]. Спеціальним лікуванням охоплено 80,4% вперше виявлених хворих. Недоліки в організації лікувально-діагностичного процесу спричиняють смерть від даної патології протягом першого року у 11,5% хворих (у США цей показник не перевищує 2%) [9].

Витрати на лікування хворих із запущеними стадіями РГЗ зростають у 25-30 разів порівняно із затратами на терапію в разі виявлення пухлини на ранній стадії. Саме тому актуальності набуває рання діагностика, котра покращує 5-річну виживаність хворих на РГЗ та зменшує витрати на протипухлинне лікування [9].

Скрінінг та вдосконалення схем лікування РГЗ привели до зниження смертності від РГЗ на 30% з 1989 року. Доведено, що зниження смертності може сягнути 50% до 2015 року [3].

На сьогодні особливої актуальності набувають проблеми курації хворих з РГЗ, у вирішенні яких ще існують суттєві недоліки.

Проблема індивідуального прогнозування перебігу онкологічних захворювань, а також ефективності обраного методу лікування є досить новим напрямком у сучасній онкології. Проте, запропоновані у більшості випадків складні математичні методи групового та індивідуального прогнозування не отримали широкого розповсюдження в клініці через складність методики та труднощі багатофакторного аналізу [7, 10].

Мета - математичне моделювання прогнозування ефективності лікування РГЗ.

Матеріал і методи

Проаналізовано результати 5-ти річного виживання (5PB) 331 жінки хворої на РГЗ з II ст. (T1-2N1M0, T2-3N0M0), які знаходилися на лікуванні у Львівському регіональному онкоцентрі в 2006 році (за даними Популяційного канцер-реєстру). Дослідні групи були сформовані методом стратифікаційної рандомізації: згідно клінічного стадіювання на 2 групи ІІА (T1N1M0, T2N0M0) та ІІБ (T2N1M0, T3N0M0)), за гістологічним варіантом пухлини (згідно гістологічної класифікації ВООЗ 2008-го року) - на 3 групи (долькова форма (Д), протокова форма (П) та недиференційовані пухлини (Н)), за методом лікування - на 3 групи

(монометодика (хірургічне лікування), комплексний (поєднання хірургічного, променевого та хіміотерапевтичного методів) та комбінований (поєднання хірургічного та променевого чи хіміотерапевтичного методів), за віковим критерієм - з інтервалом 1 рік. Апроксимація отриманих даних проводилась у програмному середовищі MatLab 7.10.0 за допомогою алгоритму Polynomial Curve Fitting (PolyFit).

Середнє значення 5PB як для усієї вибірки, так і для окремих груп може носити лише статистичний характер і не відображає дійсного зв'язку між досліджуваними ознаками. Певні методики математичного моделювання дозволяють встановити характер та вираженість зв'язку між різними параметрами та їх поєднаннями. Так, апроксимація за допомогою алгоритму PolyFit дозволяє виявити переваги та недоліки методик лікування у кожному конкретному випадку. Порівняно з процедурою Каплана-Маєра, що на даний момент є "золотим стандартом" в онкологічних дослідженнях, методи математичного моделювання за допомогою кубічної регресії (до яких відноситься і використаний нами метод) дозволяють більш точно прогнозувати перебіг захворювання як загалом, так і в аспекті ефективності лікування [7]. Проте недоліком даної методики можна вважати наявність феномену Рунге (велика похибка на "кінцях" апроксимованого графіка), уникнути якого можна за допомогою збільшення дослідної вибірки, збільшення ступеню апроксимації або беручи до уваги лише певний відрізок графіку, що відповідає $M_e \pm 1\delta$ (ос-

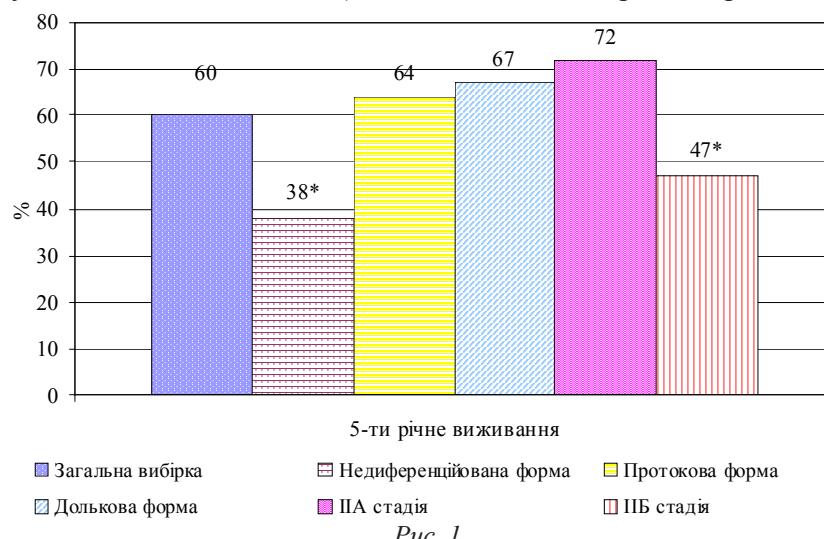
тannій метод був використаний у наших дослідженнях). Точність прогнозованих даних коливається від 75% до 95% (даний показник залежить від об'єму дослідної вибірки та варіабельності досліджуваної ознаки). По осі абсцис - вік пацієнтік, по осі ординат - рівні виживання. Світло-сірим кольором позначені вхідні дані, чорною суцільною лінією - апроксимовані з найбільшим значенням досліджуваної ознаки, сірою штриховою лінією позначені прогнозовані дані з меншим значенням та екстрапольовані дані (рис.7-18).

Значущість прогностичних факторів при їх поєднанні та кореляційні зв'язки оцінювали за допомогою критеріїв Пірсона та Стьюдента. Величину похибки для апроксимованих даних оцінювали вбудованими методами, що використовувались у програмному середовищі.

Результати й обговорення

Аналіз отриманих даних показав, що показник 5PB серед всієї вибірки без урахування методу лікування склав $60 \pm 2,7\%$, цей же показник серед пацієнтік з долькою формою пухлин склав $67 \pm 5\%$, протоковою - $64 \pm 3,6\%$, недиференційованою - $38 \pm 6\%$ відповідно. Показник 5PB серед пацієнтік з стадією IIА склав $72 \pm 3\%$, стадією IIБ - $47 \pm 4\%$ відповідно (рис.1).

Досить значні відмінності 5PB спостерігаємо між підгрупами з різними клінічними стадіями за однакового гістологічного варіанту пухлини (рис.2). У підгрупах з різною клінічною стадією спостерігаємо різницю 5PB в 15% для доль-



Рівні 5PB серед пацієнтік з РМЗ з врахуванням клінічної стадії та гістологічної форми
(* $p < 0,05$ відносно середнього значення по вибірці)

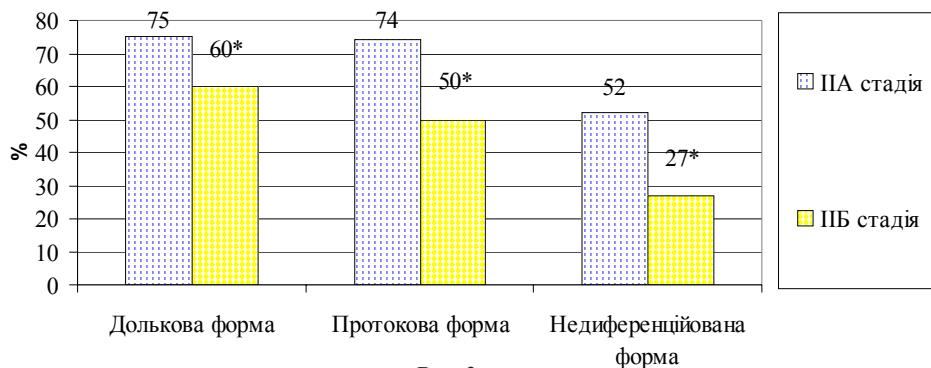


Рис.2

Рівні 5PB серед пацієнтів з РМЗ з врахуванням поєднання клінічної стадії та гістологічної форми
($*p<0,05$ стадія ІІА відносно ІІБ, за критерієм Пірсона)

кового типу пухлини, 24% - для протокового та 25% - для недиференційованого типу відповідно. При аналізі впливу застосованого лікування на показники 5PB серед дослідних груп виявили значні відмінності у всіх дослідних групах (рис.3).

Спостерігаємо суттєвий розкид значень відносно рівня 5PB у загальній вибірці, що обрався як середній. У загальній вибірці кращий показник 5PB отримували за використання комбінованого лікування, що склав $63\pm4\%$, схожу картину отримали у групах з дольковим та недиференційованим типом пухлин - $72\pm6\%$ та $45\pm10\%$ відповідно. У групі з протоковим типом пухлини застосування лише хірургічного методу лікування дає кращі результати, ніж інші методики - 5PB

складає $76\pm6\%$.

При аналізі рівнів рецидивування виявили суттєві відмінності у дослідних групах (рис.4). Застосування лише хірургічного методу лікування при веденні пацієнтів з РГЗ дає менш сприятливі результати відносно рецидивування, ніж використання комплексного та комбінованого методів. Розкид значень рівнів рецидивування у загальній вибірці склав 12%, у вибірці з дольковою формою 26%, протоковою та недиференційованою формою - 5% та 14% відповідно. При стадії ІІА та ІІБ розкид рівнів рецидивування склав 23% та 20% відповідно.

Дослідження впливу методу лікування, що застосовувався, на показник 5PB за поєднання

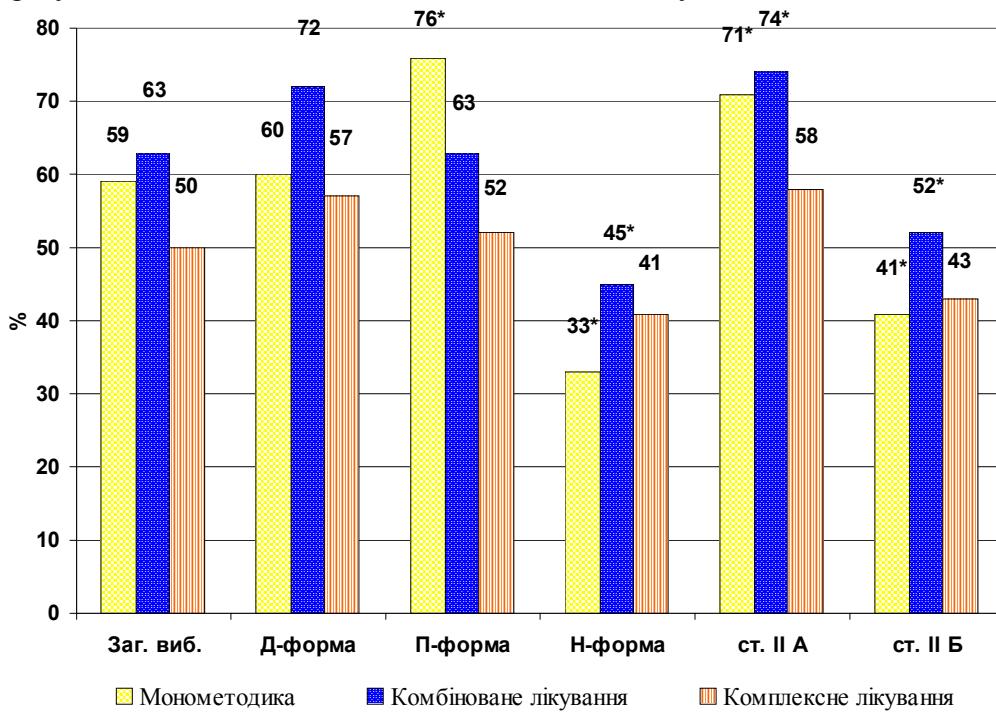


Рис. 3

Показники 5PB серед пацієнтів з РМЗ з врахуванням гістотипу, стадії та методики лікування
($*p<0,05$ відносно середнього значення по вибірці за критерієм Пірсона)

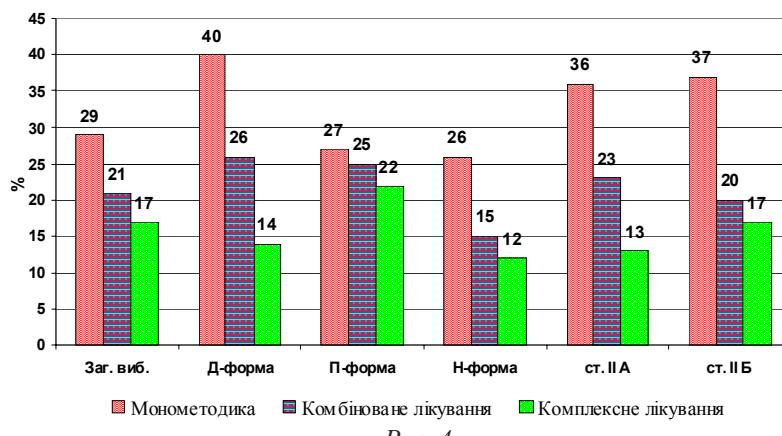


Рис. 4

Рівні рецидивування за різних підходів до лікування

певної гістоформи та клінічної стадії виявило наступне (рис.5): у всіх дослідних групах (за винятком пацієнток з недиференційованою формою пухлини в стадії ПБ та з протоковою в стадії ПА) приоритетним виявився комбінований метод лікування, що давав кращі результати 5PB порів-

няно з іншими.

Дослідження рівнів рецидивування у відповідних групах виявило наступні залежності (рис.6): у всіх дослідних групах найнижчі рівні рецидивів спостерігались при застосуванні комплексного лікування. Розкид між крайніми значен-

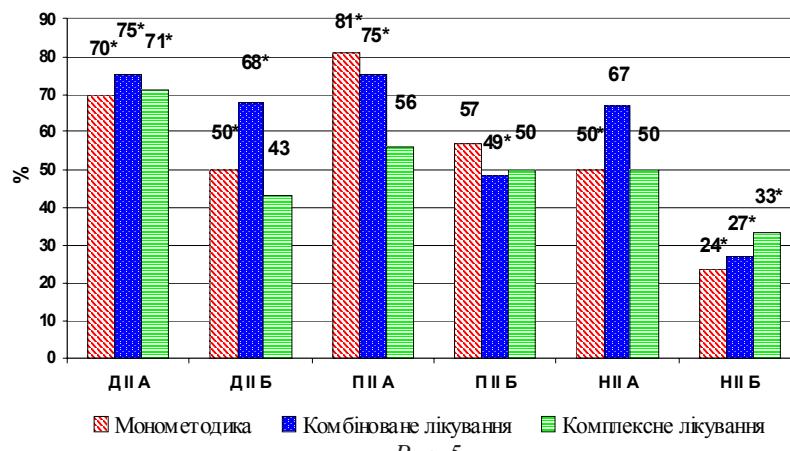


Рис. 5

*Рівні 5PB у пацієнток з РМЗ залежно від методу лікування при різних поєднаннях гістотипу та клінічної стадії
(* $p<0,05$ відносно середнього значення по вибірці за критерієм Пірсона)*

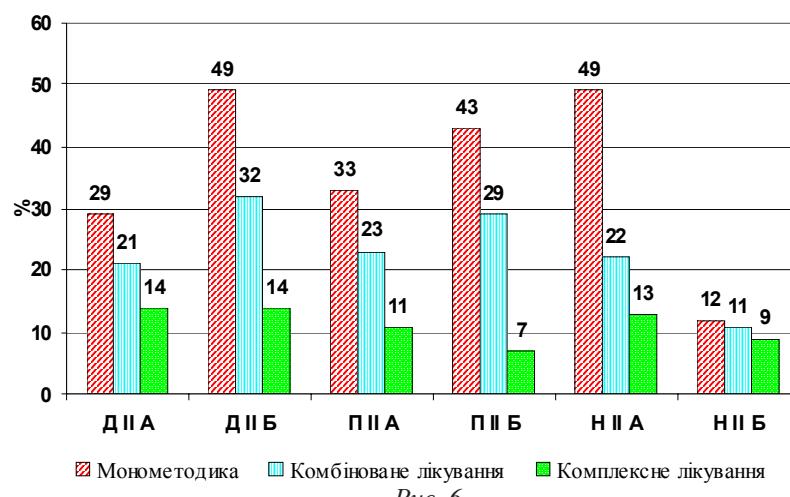


Рис. 6

*Рівні рецидивування у пацієнток з РМЗ за різного поєднання гістоформи
та стадії відповідно до обраного методу лікування*

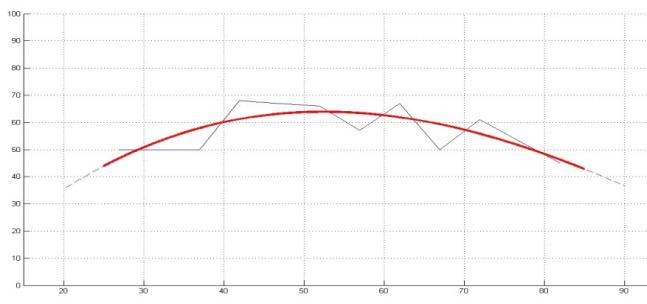


Рис. 7

Розподіл значень 5PB у загальній вибірці залежно від віку пацієнтів (%)

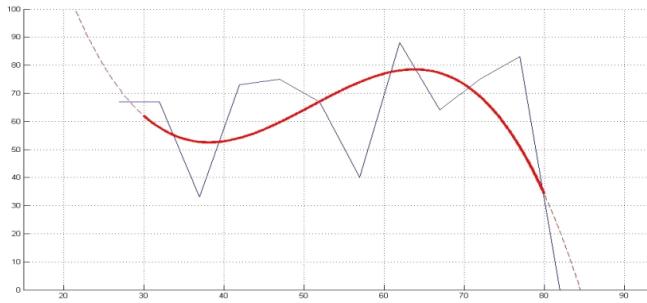


Рис. 8

Розподіл значень 5PB у вибірці з дольковою формою пухлини залежно від віку пацієнтів (%)

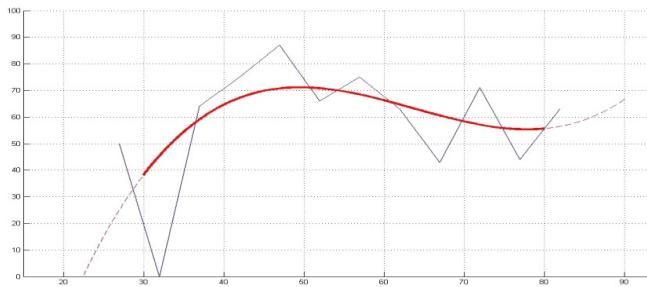


Рис. 9

Розподіл значень 5PB у вибірці з протоковою формою пухлини залежно від віку пацієнтів (%)

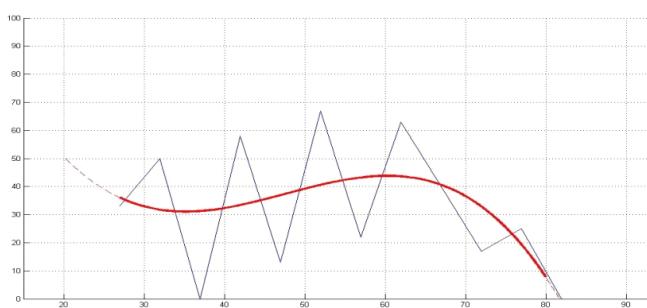


Рис. 10

Розподіл значень 5PB у вибірці з недиференційованою формою пухлини залежно від віку пацієнтів (%)

нями рівнів рецидивування для долькової форми у стадії ІА склав 15%, стадії ІБ - 35%, для протокової форми відповідні значення становили 22% та 37%, для недиференційованої форми 36% та 2% відповідно.

Усі приведені вище результати були отри-

мані для констатації факту наявності різниці між дослідними групами та обґрунтування подальшого вивчення за допомогою спеціального програмного забезпечення. Нижче представлені результати опрацювання матеріалів у програмному середовищі MatLab 7.10.0 за допомогою алгоритму PolyFit.

У загальній вибірці попри середнє значення $60 \pm 3\%$ спостерігаємо розкид рівня 5PB близько 28% залежно від віку, при цьому крива носить характер оберненої параболи з максимумом у 64% на віковому проміжку 52-55 років та мінімальними значеннями на проміжку 20-23 роки та 86-90 років (рис. 7).

Аналізуючи залежність 5PB від віку за різних гістотипів пухлин отримали наступні результати (рис. 8-10): за долькової форми пухлин найвищий показник 5PB (блізько 77%) спостерігаємо на віковому проміжку 60-66 років, значно нижчі показники бачимо на віковому проміжку 30-40 років та 77-80 років, у загальному крива розподілу має вигляд синусоїди. Розподіл значень 5PB за протокової форми пухлини також носить синусоїдальний характер, проте пік значень (блізько 71%) у даній вибірці знаходиться на проміжку 45-55 років, з мінімумами на проміжках 30-38 років та 70-80 років. Недиференційований тип пухлин характеризується розподілом досліджуваної ознаки схожим з таким же за долькового типу (синусоїда з піком близько 44% у віці 57-63 років та значним спадом на проміжку 30-40 років та 70-80 років), проте значно нижчим загальним рівнем 5PB (що відповідає розрахованому середньому значенню (рис. 1)).

Дослідження залежності рівня 5PB від віку за різних клінічних стадій пухлини виявило синусоїдний характер розподілу ознаки, який, однак, мав принципові відмінності у цих групах. У стадії ІА пік 5PB припадав на вік 36-44 роки і склав близько 83%. Значний спад значення 5PB спостерігаємо на проміжку 20-35 років та 50-70 років. У стадії ІБ бачимо дзеркально протилежну ситуацію, а саме, найвищі показники 5PB (блізько 56%) на проміжку 58-64 роки та різке падіння на проміжках 30-40 років та 70-80 років (рис. 11-12).

Провівши аналіз впливу обраного методу лікування на рівень 5PB за поєднання вікового, стадійного та гістологічного критеріїв виявили, що у стадії ІА за долькового типу пухлини кращі

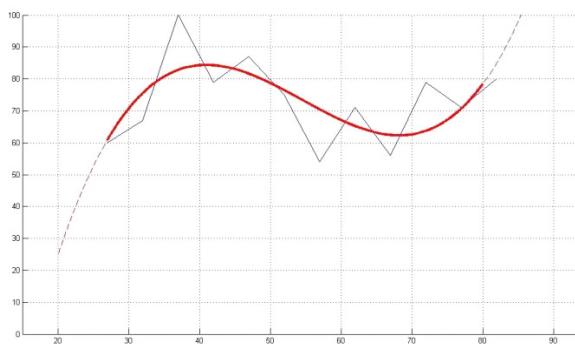


Рис. 11

Розподіл значень 5PB у вибірці з стадією II А залежно від віку пацієнтів (%)

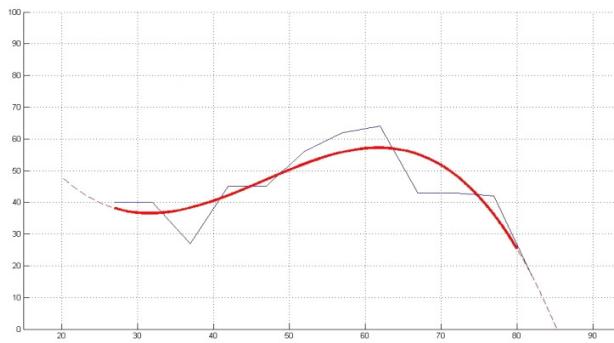


Рис. 12

Розподіл значень 5PB у вибірці з стадією II Б залежно від віку пацієнтів (%)

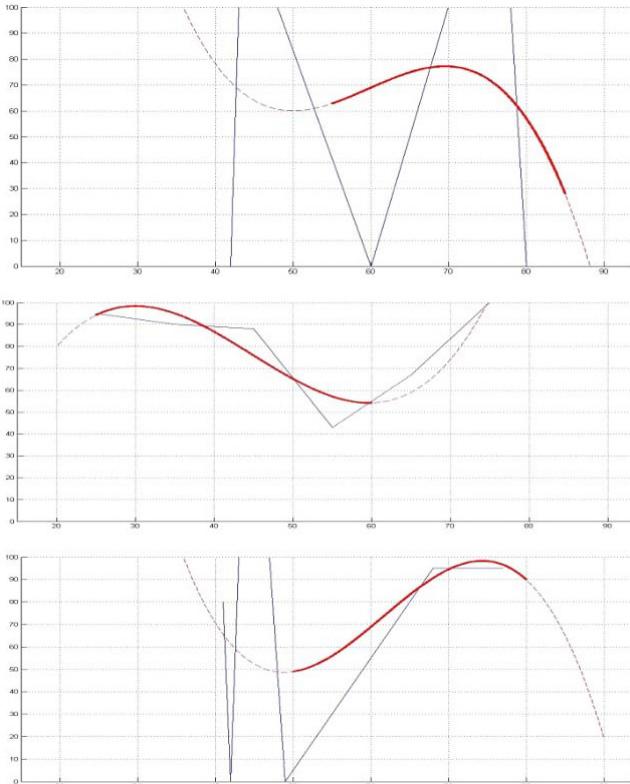


Рис. 13

Розподіл значень 5PB залежно від обраного методу лікування в стадії II А за долькового типу пухлини:

вгорі - монометодика, всередині - комбіноване лікування, внизу - комплексне лікування (%)

результати на проміжку до 50-ти років дає комбіноване лікування, 50-60 років - монометодика, >60 років - комплексне лікування (рис.13).

У стадії IIБ (рис.14) при дольковому типі пухлини кращі результати на проміжку до 60-ти років дає комбіноване лікування, >60 років - комплексне лікування, монометодика виявилась не досить ефективною як в плані загального рівня виживання, так і за даними про рецидивування (рис. 6).

За протокового типу пухлини у стадії IIА (рис.15) хороші результати дає монометодика, проте, зважаючи на досить високий ризик рецидиву (рис.6) та відносно незначну різницю приоритетнішим у даному випадку буде комбіноване лікування, яке дає кращі результати порівняно з комбінованим на віковому проміжку 60-70 років.

За протокового типу пухлини у стадії IIБ (рис. 16) на проміжку до 50-ти років кращі результати дає комплексне лікування, на відрізку 50-80 років - монометодика, >80 років - комбіноване лікування.

За недиференційованого типу пухлини в стадії IIА (рис.17) на проміжку до 50-ти років кра-

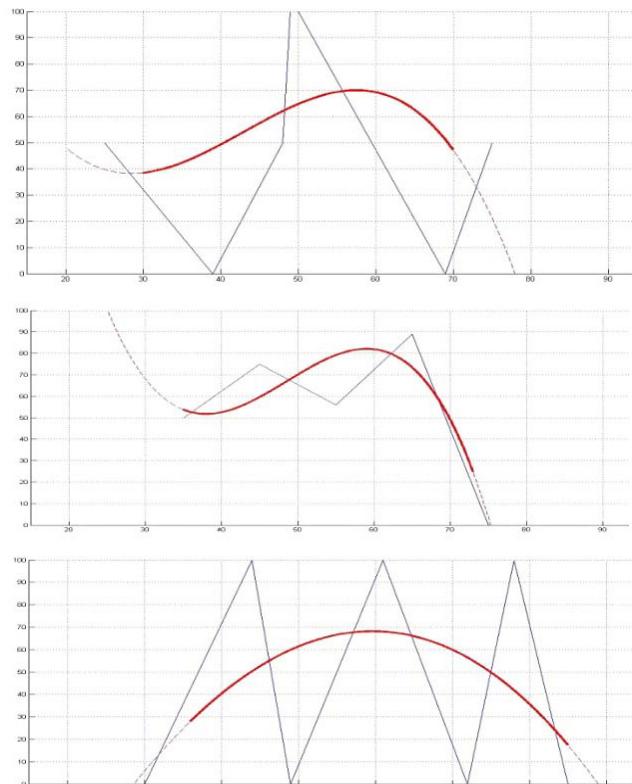


Рис. 14

Розподіл значень 5PB залежно від обраного методу лікування в стадії IIБ за долькового типу пухлини:

вгорі - монометодика, всередині - комбіноване лікування, внизу - комплексне лікування (%)

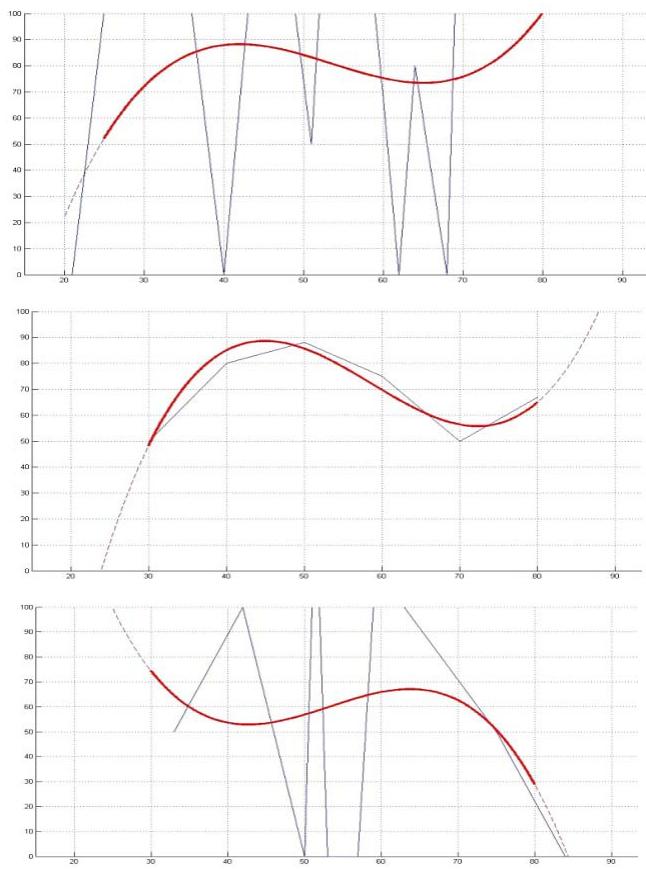


Рис. 15

Розподіл значень 5PB залежно від обраного методу лікування в стадії II А за протокового типу пухлини:
вгорі - монометодика, всередині - комбіноване лікування, внизу - комплексне лікування (%)

ці результати дає комбіноване лікування, >50-ти років - комплексне лікування. Монометодика у даному випадку виявилася набагато менш ефективною порівняно з іншими.

За недиференційованого типу пухлини в стадії II Б (рис.18) монометодика показала кращий результат на проміжку 45-60 років, комбіноване лікування виявилося приорітетним на відрізку 60-67 років. Комплексне лікування дало кращі результати на інтервалах до 45-ти та після 67-ми років.

У результаті аналізу отриманих нами даних бачимо, що уніфікований підхід до куратії пацієнтів з РГЗ у наш час є невіправданим. Середнє значення певної ознаки (у даному випадку 5PB) може носити лише статистичний характер. За результатами нашого дослідження для кожного поєднання досліджуваних нами параметрів різні методики лікування давали відмінні розподіли основної ознаки (5PB). Якщо в одних випадках (пацієнтки з протоковим типом пухлини

в стадії II Б) монометодика дає кращі результати при застосуванні її у віці 50-80 років, то в інших - вона виявляється недостатньо ефективною, при цьому за середніми значеннями (рис.5) вона дає найкращі результати за протокової форми пухлини в стадії II А та II Б та дещо гірші, ніж комбіноване лікування за долькової форми пухлини в стадії II А. Комбіноване лікування переважно дає кращі результати, ніж застосування лише хірургічного методу або використання комплексного методу, проте пік 5PB при даній методиці є відмінним у різних поєднаннях стадії та гістотипу, при цьому, враховуючи лише середні значення, комбіноване лікування є приорітетним за долькової форми пухлини в стадії II А та II Б та за недиференційованої в стадії II А (рис.5). Комплексне лікування дає кращі результати у пацієнток з недиференційованим типом пухлини у віці старше 60-ти років. На нашу думку це пов'язано з особливостями взаємодії макроорганізму-пухлини. Можна припустити, що "пізновинника" пухлина скоріше за все розвивалась повільно, є менш агресивною.

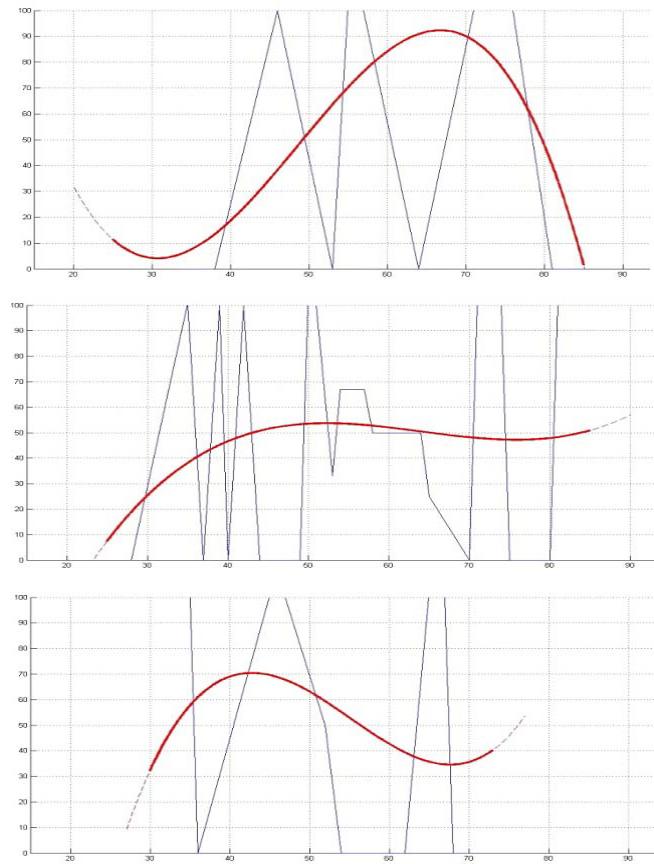


Рис. 16

Розподіл значень 5PB залежно від обраного методу лікування в стадії II Б за протокового типу пухлини:
вгорі - монометодика, всередині - комбіноване лікування, внизу - комплексне лікування (%)

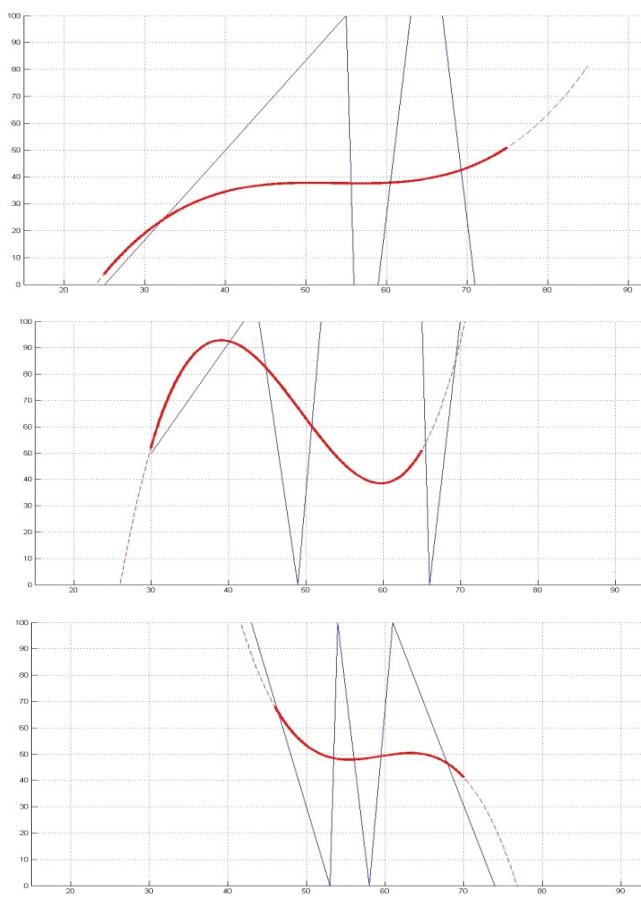


Рис. 17

Розподіл значень 5PB залежно від обраного методу лікування в стадії ІА за недиференційованого типу пухлини: вгорі - монометодика, всередині - комбіноване лікування, внизу - комплексне лікування (%)

сивною, але виниклі симбіотичні зв'язки між нею та організмом не дозволяють провести ефективне лікування із застосуванням одного чи двох методів лікування. І навпаки, ймовірно, що пухлина, яка виникла в молодому віці є більш агресивною, проте менш пов'язаною з організмом, тому застосування навіть одного методу лікування дозволяє отримати хороші результати та відносно сприятливий прогноз. Проте у кожному конкретному випадку необхідно пам'ятати про ризик рецидивування, що при використанні лише хірургічного лікування (за даними нашого дослідження) є досить високим (рис. 6).

Висновки

1. Загальний підхід до лікування раку грудної захопленої не забезпечує найвищі результати в аспекті п'ятирічного виживання та рецидивування.
2. Математичне моделювання дозволяє глибоко вивчити проблему та розробити індивідуальний підхід до вибору методики ведення хворих, що

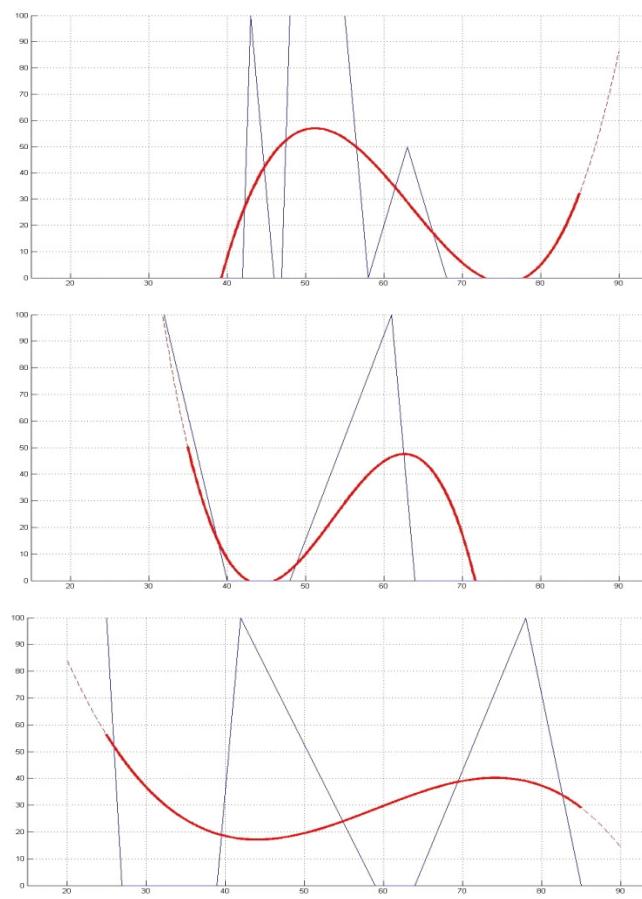


Рис. 18

Розподіл значень 5PB залежно від обраного методу лікування в стадії ІБ за недиференційованого типу пухлини: вгорі - монометодика, всередині - комбіноване лікування, внизу - комплексне лікування (%)

забезпечить високу ефективність лікування та хороший прогноз для таких пацієнтів.

Перспектива подальших досліджень

Можливості комп'ютерної обробки даних дозволяють розширити комплекс досліджуваних ознак та їх поєднання, проте такі дослідження вимагають значного збільшення досліджуваної вибірки за допомогою розширення часового проміжку спостереження та території дослідження. Складність вивчення поєднаного впливу різних факторів на перебіг РГЗ та ефективність його лікування говорить про необхідність подальшого вивчення даної проблеми, що в результаті може привести до створення програмного забезпечення, що допомагатиме у виборі лікувальної тактики у кожному конкретному випадку.

Література

1. Branyuk S.V., Lazaruk O.V., Kravchuk V.P. Dynamics of breast cancer: a retrospective analysis. "Chyst" - Ukrainian Medical Journal of Young Scientists. 2012; 14: 192.

- Ukrainian: (Бранюк С.В., Лазарук О.В., Кравчук В.П. Динаміка захворюваності на рак грудної залози: ретроспективний аналіз. "ХІСТ" - Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених. - 2012. - Випуск 14. - С. 192).
2. Cancer in the Ukraine, 2010-2011. Morbidity, mortality, cancer service performance / author.: ZP Fedorenko, A. Haysenko, L.O.Hulak [et al.]; Chap. eds. IB Schepotin // Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. - 2012. - № 13. - 117 p. Ukrainian: (Рак в Україні, 2010-2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Авт.: З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.О. Гулак [та ін.]; гол. ред. І.Б. Щепотін // Бюлетень Національного канцер-реєстру України. - 2012. - №13. - 117 с.)
 3. Evans W.P. Breast cancer screening: Successes and challenges / W.P. Evans // CA Cancer J. Clin. - 2012. - Vol. 62. - P. 5-9.
 4. Fishchuk L.E., Horovenko N.G. Polymorphic variants of the gene of endothelial NO-synthase in women with breast cancer in Ukraine. Odessa Medical Journal. 2013; 3 (137): 53-6. Ukrainian: (Фішук Л.Є., Горовенко Н.Г. Поліморфні варіанти гена ендотеліальної NO-сінтази у жінок, хворих на рак молочної залози, в Україні. Одеський медичний журнал. 2013; 3 (137): 53-6).
 5. Hrybach S.M., Boroday N.V., Chekhun V.F. Clinical and biological peculiarities of breast cancer in elderly patients. Oncology. 2011; 4 (13): 260-5. Ukrainian: (Грибач С.М., Бородай Н.В., Чехун В.Ф. Клініко-біологічні особливості перебігу раку молочної залози у хворих похилого віку. Онкологія. 2011; 4 (13): 260-5).
 6. Kuryk O.H., Hawryluk A.O., Stratiyuk A.S. APUD-system of the mammary gland in normal and neoplastic processes. Journal of Morphology. 2013; 1 (19): 185-9. Ukrainian: (Кур'їк О.Г., Гаврилюк А.О., Стратійчук А.С. APUD-система молочної залози в нормі та при пухлинних процесах. Вісник морфології. 2013; 1 (19): 185-9).
 7. Platonov A.E. Statistical analysis in biology and medicine: challenges, terminology, logic, computer methods. Moscow: Academy of Medical Sciences. 2000: 32-33, 42-45. Russian: (Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. Москва: РАМН, 2000. - С.32-33, 42-45).
 8. Rusyn A.V., Zhuludeva L.A., Odoshevskaya O.N. [et al.] The problems of detecting breast cancer in the Transcarpathian region. Scientific Bulletin of the Uzhgorod University, series "Medicine". 2013; 1 (46): 89-92. Ukrainian: (Русин А.В. Жулудева Л.О., Одошевська О.М. [та ін.] Проблеми виявлення раку грудної залози в Закарпатській області. Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". 2013; 1 (46): 89-92).
 9. Smolanka I.I., Sklyar S.Yu., Dosenko I.I. Prevention and early detection of breast cancer. Women Doctor. 2009; 5: 40-5. Ukrainian: (Смоланка І.І. Скліяр С.Ю., Досенко І.І. Профілактика та рання діагностика раку молочної залози. Жіночий лікар. 2009; 5: 40-5).
 10. Yunkerov V.I., Grigor'ev S.G. Mathematical and statistical analysis of medical research data. SPb.: MMA. 2002: 78-86. Russian: (Юнкеров В.И., Григор'ев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2002: 78-86).