

СВЧ-радиотермометрия в диагностике и оценке неоадъювантного лечения больных раком молочной железы

О.А. Синельникова, Р.А. Керимов, Г.Т. Синюкова, С.Б. Поликарпова
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Ольга Александровна Синельникова sinelnikova_olga@inbox.ru

Микроволновая маммография позволяет оценивать тепловые изменения как внутри молочной железы, так и на ее поверхности. Очевидно, что она не может заменить рентгеновскую маммографию или ультразвуковое исследование (УЗИ), поскольку не дает информации о структурных изменениях в молочных железах, которая крайне необходима врачу.

Вместе с тем с помощью микроволновой маммографии можно получить дополнительные сведения о выраженности пролиферативных процессов, а также о тепловой активности ткани. Эта информация во многих случаях может оказаться решающей при выработке тактики лечения.

Благодаря простоте исследования, неинвазивности и безвредности дециметровая СВЧ-радиотермометрия может служить перспективным методом диагностики рака молочной железы и оценки эффективности его лечения. В сочетании с рентгенологическим исследованием и УЗИ данный метод оказывает несравненную помощь в определении тактики ведения больных. Совместное использование маммографии, УЗИ и радиотермометрической диагностики молочных желез способствует снижению уровня диагностических ошибок до 1–3 %.

Ключевые слова: рак молочной железы, диагностика, маммография, ультразвуковое исследование, радиотермометрия, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография

Microwave radiothermometry in the diagnosis and evaluation of the neoadjuvant treatment of patients with breast cancer

O.A. Sinelnikova, R.A. Kerimov, G.T. Sinyukova, S.B. Polikarpova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Microwave mammography permits thermal changes to be estimated both within the breast and onto its surface. It is obvious that it cannot replace X-ray mammography or ultrasonography (USG) since it gives no information on breast structural changes, which is very necessary for a physician.

At the same time microwave mammography can yield additional information on the magnitude of proliferative processes and on the thermal activity of tissue. In many cases, this information may be decisive in elaborating treatment policy.

Due to its simplicity, non-invasiveness, and safety, decimetric microwave radiothermometry may be a promising method for diagnosing breast cancer and evaluating the efficiency of its treatment. When used in combination with X-ray study and USG, this technique provides incomparable assistance in defining the management of patients. The concurrent use of mammography, USG, and radiothermometric diagnosis of the breast assists in reducing the level of diagnostic errors to 1–3%.

Key words: breast cancer, diagnosis, mammography, ultrasound study, radiothermometry, magnetic resonance imaging, positron emission tomography

Заболеваемость и смертность женщин от рака молочной железы (РМЖ) в России, так же как и в большинстве развитых стран мира, имеет тенденцию к неуклонному росту. Начиная с 1985 г. РМЖ занимает 1-е место среди всех злокачественных новообразований у женщин.

Ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев рака данной локализации, а прогнозируемый рост заболевших к 2012 г. составит 1,6 млн.

В 2007 г. в России было диагностировано 485 387 новых случаев злокачественных новообразований,

из них на долю РМЖ приходилось 51 865. Максимальные показатели заболеваемости зарегистрированы в Москве — 52,3, Санкт-Петербурге — 48,1, Чеченской республике — 55,3, на Чукотке — 75,1 на 100 тыс. женского населения [1].

В процентном соотношении выявляемость больных в зависимости от степени распространенности процесса в России составила: I–II степени — 62,3, III — 26,3, IV — 10,5 %. За последние 10 лет увеличилось число пациенток, РМЖ у которых был обнаружен при проведении профилактического осмотра (17 % — в 1997 г.,

Результаты клинических испытаний микроволновой маммографии

Место проведения	Год	Чувствительность, %	Специфичность, %
Городская клиническая больница № 40, Москва	1997	94,2	71,4
Филиал № 1 Маммологического диспансера, Москва	1998	85,1	76,5
РОНЦ, Москва	1998	89,6	81,8
Госпиталь им. Бурденко, Москва	2001	98	76,2
Филиал № 1 Маммологического диспансера, Москва	2002	95,2	57,2
Medical College, Арканзас, США	2003	84,8	70,2
Центр рентгенорадиологии, Москва	2006	96,6	56,7

23 % — в 2007 г.). В 2009 г. от злокачественных новообразований умерли 28 591 человек, из них 23 064 — от РМЖ. Среди причин смерти женского населения России РМЖ стоит на 1-м месте — 17,3 % [2].

Реальный путь улучшения результатов лечения опухолей молочной железы — ранняя, а в ряде случаев — доклиническая диагностика. Решить эту проблему можно только при условии применения комплексных методов диагностики.

СВЧ-радиотермометрия (СВЧ-РТМ) — метод диагностики заболеваний, сопровождающихся изменениями внутренней температуры и температуры кожи. Он основан на выявлении температурных аномалий внутренних тканей и кожных покровов и обладает по сравнению с общепринятыми методами рядом преимуществ. К этим преимуществам относятся:

- неинвазивность;
- полное отсутствие ионизирующих и других излучений и, как следствие, полная безвредность метода;
- высокая информативность.

Тепловые изменения, как правило, предшествуют структурным изменениям. В частности, тепловые изменения в ткани молочных желез наступают не в тот момент, когда злокачественная опухоль достигает клинически выявляемых размеров, а намного раньше. Уже на этапе выраженной пролиферации клеток, сопровождающейся возникновением атипичных изменений, повышается плотность микрокапиллярной сети, вследствие чего происходит локальное повышение температуры.

Методика проведения СВЧ-РТМ основана на измерении излучения тканей в микроволновом диапазоне. Интенсивность собственного излучения тканей в этом

частотном диапазоне определяется их температурой и биофизическими параметрами. В отличие от широко известной инфракрасной термографии, с помощью которой измеряют температуру кожи, микроволновая РТМ позволяет неинвазивно выявлять тепловые аномалии на глубине нескольких сантиметров. Впервые использовать для диагностики РМЖ информацию о собственном излучении тканей в микроволновом диапазоне предложил американский радиоастроном А. Barret [3].

В дальнейшем во многих странах были созданы научные школы, занимающиеся неинвазивным измерением внутренней температуры.

В России наибольшие успехи были достигнуты научной школой, возглавляемой членом-корреспондентом Академии наук (АН) СССР В.С. Троицким, и учеными АН СССР под руководством академика АН СССР Ю.В. Гуляева. В 1996 г. вышла монография «Радиотермометрия в комплексной диагностике и оценке эффективности лечения опухолей молочной железы» (авторы И.Г. Терентьев, Д.В. Комов, А.С. Ожерельев, М.Б. Ориновский), в которой была описана технология неинвазивного выявления РМЖ с применением микроволнового радиотермометра РТ-17, созданного в Нижнем Новгороде [4].

На заре развития этой технологии приборы представляли собой измерители температуры в одной точке, и их называли радиотермометрами. В настоящее время это современные диагностические комплексы, позволяющие визуализировать тепловую активность как на поверхности, так и внутри тканей.

Применительно к обследованию молочных желез все большее распространение получает термин «микроволновая маммография». Эта технология была разработана ведущими российскими специалистами, сертифицирована в РФ и в ряде зарубежных стран и включена в стандарт медицинской помощи онкологическим больным.

Маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) дают врачу информацию о структурных изменениях: размере опухоли, ее локализации, наличии микрокальцинатов и т. д. С помощью метода микроволновой маммографии врач может получить дополнительные сведения о тепловой активности тканей, выраженности пролиферативных процессов и риске малигнизации.

За последние 10 лет в России и США проведено 7 клинических испытаний метода с участием 1500 пациентов. Результаты измерения тепловой активности тканей были сопоставлены с данными гистологии (см. таблицу).

Эти исследования предоставили большой экспериментальный материал для оценки тепловых изменений внутри молочной железы, происходящих в процессе злокачественного роста. Кроме того, накопился определенный опыт практического использования технологии в 150 российских и зарубежных центрах.

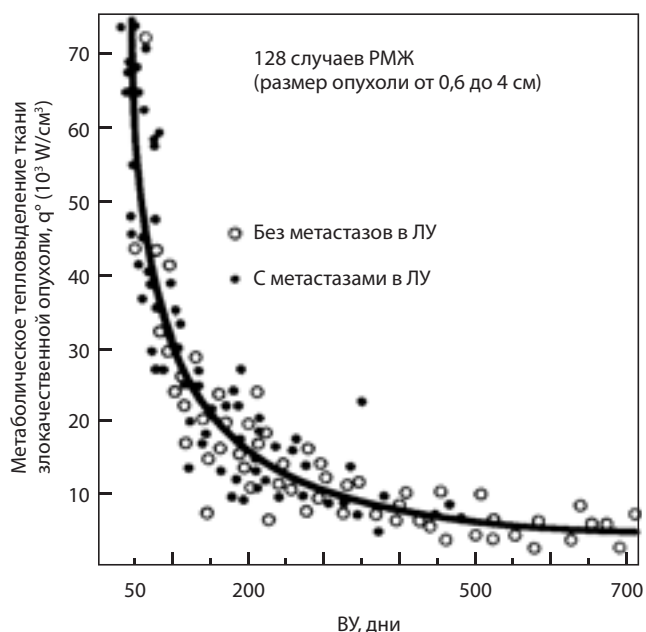


Рис. 1. Зависимость тепловыделения злокачественной опухоли от ВУ

В настоящей работе мы попытались дать теоретическое объяснение экспериментальным данным, полученным за последние годы.

Известно, что злокачественная опухоль имеет более высокую температуру по сравнению с окружающими тканями. Эти данные впервые были получены французским ученым М. Готерье (М. Gautherie, 1982). Темпера-

туру внутри молочной железы он измерял инвазивно с помощью термопар, расположенных на конце иглы. Кроме измерения внутренней температуры, всем пациентам выполняли маммографию и измеряли температуру кожи с помощью тепловизора. Всего в базе данных Готерье было 80 000 пациенток, у 540 из которых он инвазивно измерил внутреннюю температуру. В процессе исследований Готерье измерял температуру как внутри опухоли, так и в окружающих ее тканях. Кроме того, он проводил измерения температуры в симметричных точках противоположной молочной железы. После измерения температуры с помощью специальных математических моделей Готерье рассчитывал тепловыделение злокачественной опухоли — количество энергии, выделяемое 1 см³ опухоли. На рис. 1 представлены экспериментальные данные тепловыделения (температуры) злокачественной опухоли молочной железы в зависимости от ее времени удвоения (ВУ).

ВУ согласно модели Шварца характеризует темп роста опухоли и равно интервалу времени, в течение которого опухоль удваивает свой объем. Из рис. 1 следует, что тепловыделение злокачественной опухоли определяется ее ВУ.

Наиболее опасные, быстрорастущие опухоли с малым ВУ имеют большое тепловыделение, а индолентные, медленно растущие опухоли с большим ВУ характеризуются низким тепловыделением и соответственно низкой температурой.

На рис. 2 представлена кинетика роста опухоли, рассчитанная согласно модели Шварца, в зависимости

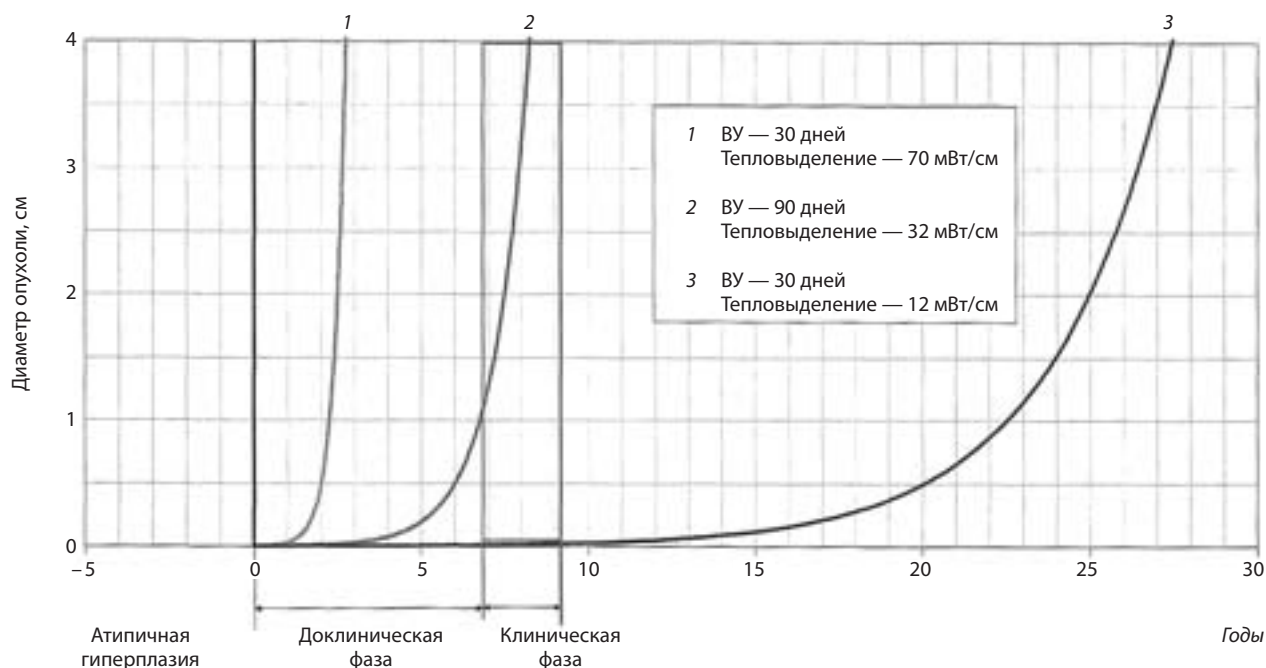


Рис. 2. Кинетика развития опухоли

от ее тепловыделения (ВУ). Для опухолей молочной железы с умеренным темпом роста ВУ составляет 90–100 дней, что соответствует среднему значению тепловыделения 30–34 мВт/см³ [5]. При этом доклиническая фаза развития опухоли — 7–8 лет.

Для «горячих» опухолей со стремительным ростом (теповыделение — 70 мВт/см³, ВУ — 30 дней) доклиническая фаза развития составляет всего 2 года. Следует отметить, что данные, полученные Готерье, не противоречат общей концепции повышенного метаболизма злокачественной опухоли. Немецкий ученый О. Варбург еще в 1924 г. обнаружил, что основной биохимической особенностью опухолевых клеток является их способность получать энергию за счет «молочнокислой ферментации» гликолиза и благодаря этому расти.

Дыхание с использованием кислорода в раковых клетках заменяется на другой тип энергопотребления — ферментацию глюкозы. При интенсивном использовании анаэробного пути гликолиза рассеивается существенно больше энергии, что приводит к повышению температуры опухоли и окружающих тканей. Вторым важным выводом, который можно сделать из анализа данных, представленных на рис. 1, связан с корреляцией между тепловыделением опухоли и наличием метастазов в лимфатические узлы (ЛУ). У 18 из 19 пациенток с высоким тепловыделением имелись метастазы в ЛУ. Вместе с тем при опухолях с низкой тепловой активностью метастазы были обнаружены только в 5 из 30 случаев.

Прогностический потенциал тепловых методов был также продемонстрирован Н.П. Напалковым и Н.Б. Кондратьевым, изучавшими выживаемость больных РМЖ в зависимости от тепловых изменений на проекции опухоли для разных стадий развития опухолевого процесса [6].

Для оценки тепловых изменений была использована следующая классификация опухолей:

- термопозитивные — опухоли, на проекции которых имело место существенное повышение температуры;
- термонегативные — опухоли, на проекции которых отсутствовало повышение температуры;
- пылающие — опухоли с очень большим ($> 2^{\circ}\text{C}$) повышением температуры.

Отчасти о прогностическом потенциале тепловых методов свидетельствуют исследования, проведенные в Российском научном центре рентгенорадиологии в 2006 г. В рамках этих исследований оценивали уровень тепловых изменений на проекции опухоли в зависимости от степени ее злокачественности. Температуру измеряли неинвазивно с помощью микроволнового радиотермометра РТМ-01-РЭС и оценивали по 6-балльной шкале: Th0 — нет тепловых изменений, Th5 — максимальные тепловые изменения. У 80 % больных с высокой степенью злокачественности име-

лись максимальные тепловые изменения (Th5). Среди пациенток, имевших опухоли с низкой степенью злокачественности (50 %), преобладали показатели Th3. Таким образом, установлена прямая корреляция тепловых изменений со степенью злокачественности. Вместе с тем степень злокачественности является одним из важных независимых прогностических параметров. По данным Blamey, 90 % пациентов, имевших опухоли с низкой степенью злокачественности, живут после операции ≥ 30 лет, а 90 % больных, имевших опухоли с высокой степенью злокачественности, — не более 8 лет [7].

Таким образом, информация о внутренней температуре злокачественной опухоли обладает значительным прогностическим потенциалом. Для того чтобы изучить кинетику тепловых процессов при РМЖ, Готерье выделил группу из 1245 пациенток, у которых по данным маммографии не было РМЖ, но уже появились тепловые изменения на коже. У 461 больной наблюдались доброкачественные изменения, а у 784 — структурные изменения отсутствовали. В дальнейшем все они в течение 12 лет проходили ежегодное маммографическое обследование. Через 8 лет у 38 % пациенток без структурных изменений был выявлен РМЖ. Среди женщин, у которых были диагностированы доброкачественные изменения, этот показатель достиг 44 % [8]. Следует отметить, что доля выявленных больных РМЖ была на порядок выше по сравнению с данными маммографического скрининга РМЖ у бессимптомных пациенток.

В частности, в Англии за 10 лет при маммографическом скрининге 1000 женщин было выявлено 36 (3,6 %) случаев РМЖ [9]. По данным Готерье, для пациенток, имеющих тепловые изменения, доля выявленных в течение 8 лет случаев РМЖ была значительно выше. Таким образом, в исследовании Готерье было продемонстрировано, что тепловые изменения предшествуют структурным, что открывает широкие возможности для проведения профилактических обследований и выявления пациенток группы риска. При этом необходимо учитывать, что микроволновая маммография — абсолютно безвредный и безболезненный метод, который может применяться в любой возрастной группе. Также следует отметить, что при использовании микроволновой маммографии в первую очередь выявляются быстрорастущие опухоли. В исследованиях было показано, что тепловые изменения наступают не тогда, когда опухоль достигает определенных размеров, а на стадии, предшествующей злокачественному росту. У 80 % пациенток, у которых по данным гистологии рак отсутствовал, но были обнаружены атипичные клетки, уже имелись существенные тепловые изменения. Это увеличение температуры нельзя объяснить повышенным метаболизмом злокачественных клеток, поскольку они не были вы-

явлены в процессе гистологического исследования. Вместе с тем факт повышения тепловой активности тканей при выраженной мастопатии известен каждому специалисту, занимающемуся микроволновой маммографией. Объяснения этому явлению дают исследования японских ученых Т. Yahara, Т. Koga, S. Yoshida [10], которые, наряду с инвазивным измерением температуры злокачественной опухоли и окружающих тканей, определяли плотность микроваскулярной сети — основной параметр, характеризующий ангиогенез опухоли. Измерения проводили с помощью электронного микроскопа. Установлено, что повышение внутренней температуры тканей, окружающих опухоль, хорошо коррелирует с плотностью микроваскулярной сети (MVDs). Таким образом, внутренняя температура может служить показателем ангиогенеза. Это важный вывод, подтверждающий тот факт, что повышение температуры тканей, окружающих опухоль, происходит при повышении плотности микроваскулярной сети. С другой стороны, в последние годы проведено большое число исследований плотности микроваскулярной сети при РМЖ и накоплен большой экспериментальный материал, на основании которого можно судить о характере тепловых изменений внутренних тканей. По данным многочисленных исследований, рост опухоли зависит от ее способности формировать вокруг себя сосудистую сеть [11].

По мере роста опухоли клетки внутри нее отдалаются от источника питательных субстратов, необходимых для выживания и деления. В результате опухоль перестает расти и достигает стационарного объема (как правило, порядка 2–3 мм³), при котором увеличение клеточной массы компенсируется гибелью клеток из-за нехватки основных питательных веществ. В таком состоянии карцинома *in situ* может оставаться в течение многих лет [12]. Дальнейший ее рост возможен только после индукции ангиогенеза, так как скорость роста опухоли определяется плотностью микроваскулярной сети. Исследование, проведенное Weidner (1991), показало, что плотность микроваскулярной сети у ряда солидных опухолей прямо коррелирует с частотой развития метастазов [13]. Установлено, что плотность микроваскулярной сети в области наиболее активной васкуляризации является независимым и высокодостоверным прогностическим индикатором общей и безрецидивной выживаемости больных ранним РМЖ [14]. С другой стороны, исследования плотности микроваскулярной сети для неинвазивных патологий продемонстрировали, что она может служить клинически важным признаком для прогнозирования перехода от рака *in situ* к инвазивной карциноме. Аналогичный вывод был сделан в работе, посвященной изучению связи плотности микроваскулярной сети и гистологических характеристик неинвазивного рака [15]. Отмечено, что протоковая карцинома *in situ* (DCIS) с высокой степенью злокаче-

ственности, для которой характерна высокая вероятность трансформации в инвазивный РМЖ, достоверно ($p < 0,001$) ассоциируется с высокой плотностью микрососудов. С учетом того что температура тканей, окружающих опухоль, коррелирует с плотностью микроваскулярной сети, можно полагать, что неинвазивные опухоли, имеющие высокий потенциал к инвазивной трансформации, будут иметь высокую температуру. В связи с этим необходимо обратить внимание на тот факт, что при проведении неинвазивных измерений внутренней температуры в 50 % случаев рака *in situ* возникали выраженные изменения на проекции опухоли (Th4, Th5), несмотря на незначительные размеры новообразования.

Большой интерес представляет работа французского исследователя J.-M. Guinebretiere, в которой оценивался риск развития РМЖ у пациенток с доброкачественными патологиями в зависимости от плотности микроваскулярной сети [16].

Известно, что фиброзно-кистозная мастопатия характеризуется сравнительно низкой вероятностью малигнизации. Согласно данным D.L. Page [17], относительный риск малигнизации у больных с фиброзно-кистозной мастопатией составляет 1,9. При наличии атипичных изменений эта величина увеличивается до 5,3. Согласно данным того же автора, у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией и высокой плотностью микроваскулярной сети относительный риск малигнизации находится в пределах от 7 до 11 единиц, что даже выше, чем при атипичных изменениях. К сожалению, это пока единственное подобное исследование, однако оно показывает, что плотность микроваскулярной сети, а следовательно, и температура могут повышаться на стадии, предшествующей злокачественному росту. Это открывает широкие возможности для проведения профилактических осмотров с использованием микроволновой маммографии. Данные Готерье по динамическому наблюдению за пациентками с тепловыми изменениями и современные исследования [7–10] демонстрируют большой потенциал применения РТМ для обнаружения больных группы риска с целью их дальнейшего комплексного обследования.

При РТМ-исследованиях в первую очередь выявляются пациентки с быстрым ростом опухоли [18]. В то же время полная безвредность для больных любого возраста, а также для медицинского персонала позволяет неоднократно проводить исследования и таким образом не только своевременно диагностировать патологические изменения, но и осуществлять контроль за ходом лечения без использования дополнительной лучевой нагрузки.

Обнаружение патологического очага возможно на глубине от 3 до 7 см. Точность определения температуры внутренних тканей составляет 0,2 °С. Кроме того, компьютерная обработка результатов позволяет объек-

тивно оценить полученные данные. Результаты РТМ-обследований могут быть воспроизведены на мониторе компьютера или на принтере в форме таблицы, термограммы или в виде температурного поля на проекции обследуемого органа с линиями-изотермами и привязкой температурного поля к обследуемым точкам [19].

Большой интерес также представляют современные методики, позволяющие более точно оценить не только первичную опухоль, но и результаты лечения. Неoadъювантная химио- (ХТ) и/или гормонотерапия играет все большую роль в первичном лечении РМЖ. В ряде исследований было продемонстрировано, что клинический эффект, в частности полный морфологический ответ на лечение, является одним из наиболее значимых факторов выживаемости. В работе М.Б. Ориновского (1995) показано, что не всегда изменения маммографических характеристик дают четкую картину для оценки эффективности неoadъювантного лечения, характеризуемого степенью лечебного патоморфоза опухоли. При анализе полученных Ориновским данных сделано заключение, что распределение вероятностей значений термоасимметрий, соответствующих умеренно выраженному и выраженному лечебному патоморфозу, имеет статистическую значимость. Применение описываемой в данной работе дециметровой СВЧ-РТМ у больных РМЖ, получавших неoadъювантную терапию, позволило объективно оценить эффективность этих методов лечения в среднем в 85,2 % случаев. В том же исследовании продемонстрировано, что диагностическая точность метода дециметровой СВЧ-РТМ сопоставима с точностью тра-

диционного маммографического исследования (94,9 и 96,6 % соответственно).

Оценка клинического эффекта неoadъювантной ХТ приобретает важное значение еще и потому, что многие исследователи используют эту информацию при изучении новых лекарственных режимов. На ASCO были представлены результаты двух исследований, в которых эффект неoadъювантной ХТ оценивался с помощью радиологических методов.

Сравнение точности данных осмотра, маммографии и УЗИ было проведено в группе из 141 больной, получавшей неoadъювантную ХТ в режиме CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) или с применением эпирубина и тамоксифена [20]. Перед началом лечения результаты пальпации лучше коррелировали с данными ультразвукового определения размеров опухоли по сравнению с маммографическими. После лечения результаты оценки резидуальной опухоли при сопоставлении с данными морфологического исследования в большей степени коррелировали с данными пальпации, чем с результатами маммографии и УЗИ. Результаты физикального обследования оказались также информативными в плане прогнозирования отдаленных результатов лечения ($p = 0,04$), в отличие от данных маммографии и УЗИ, которые не являлись предсказывающими факторами. Результаты этого исследования демонстрируют несовершенство маммографии и ультразвуковой томографии как методов оценки лечебного эффекта неoadъювантной терапии и подчеркивают необходимость разработки лучших диагностических методик.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями. М., 2009.
2. Семиглазов В.Ф. Скрининг рака молочной железы. Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М., 2004.
3. Barrett A., Myers P.C., Sadowsky N.L. Dedection of breast cancer by microwave radiometre. Radio Sci 1977;12(68):167–71.
4. Терентьев И.Г. Радиофизические методы в комплексной диагностике рака молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Н. Новгород, 1992.
5. Рожкова Н.И., Смирнова Н.А., Назаров А.А. Радиотермометрия молочной железы и факторы, влияющие на ее эффективность. ОЖРС 2007;(3):21–5.
6. Ишманов М.Ю., Попов С.А. Лучевая диагностика. ЛитРес, 2009.
7. Johnson J.M., Dalton R.R., S.M. Wester. Histological correlation of microcalcification

- in breast biopsy specimens. Arch Surg 1999;134:712–6.
8. Корженкова Г.П. Клиническая маммология. М., 2006.
9. Заболотская Н.В. Новые технологии в ультразвуковой маммографии. М., 2005.
10. Yahara T., Koga T., Yoshida S. et al. Relationship between microvessel density and thermographic hot areas in breast cancer. Surgery Today 2003;33:243–8.
11. Дмитриев В.Н. Современные возможности диагностики и лечения непальпируемого рака молочной железы. СПб., 2000.
12. Труфанов Г.Е. Руководство по лучевой диагностике заболеваний молочных желез. СПб., 2009.
13. Трофимова Е.Ю. Комплексная ультразвуковая диагностика заболеваний молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
14. Sohn C., Thiel C., Bandendistel A. et al.

- Определяемая ультразвуком степень кровоснабжения — новый прогностический фактор? Маммология 1997;(2):7–10.
15. Качанова Т.Н. Магнитно-резонансная томография молочных желез. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
16. Guinebreiere J.-M. Angiogenesis and risk of breast cancer in women with fibrocystic disease. J Natl Cancer Inst 1994;86(8):635–6.
17. Page D.L., Jensen R.A., Simpson J., Dupont W.D. Historical and epidemiologic background of human premalignant breast disease. J Mam Gland Biol Neoplas 2000;5(4):341–9.
18. Вайсблат А.В. Радиотермография как метод диагностики в медицине. М.: НЦЗД РАМН, 2003.
19. Сдвижков А.М., Веснин С.Г. Актуальные проблемы маммологии. М., 2000.
20. Стенина М.Б. Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы. Практическая онкология 2000;12–8.