

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАК ОСНОВА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Е.С. Герштейн, доктор биологических наук, профессор
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина,
Российская Федерация, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24
E-mail: esgershtein@gmail.com

В решении ключевых задач современной персонализированной медицины в онкологии, т.е. назначении лечения в соответствии с индивидуальными особенностями больного и биологическими характеристиками опухоли, одно из ведущих мест принадлежит исследованию молекулярных маркеров, характеризующих специфику «биологического поведения» опухолевой клетки и такие фундаментальные свойства опухолей, как инвазия, метастазирование, неограниченная пролиферация, способность противостоять апоптозу и стимулировать ангиогенез, чувствительность к экзо- и эндогенным регуляторам. Рассматриваются основные биологически значимые молекулярные маркеры опухолей человека: рецепторы стероидных гормонов, факторы роста, их рецепторы и низележащие сигнальные белки, ассоциированные с опухолью протеазы, маркеры ангиогенеза, клинически значимые соматические мутации и их роль в планировании лечения онкологических больных и прогнозировании его результатов. Проанализированы методические аспекты, достижения предклинических исследований, основные условия внедрения маркера в клиническую практику и международные рекомендации по клиническому использованию этих показателей. Представлены также последние данные о возможностях и ограничениях использования современных высокопроизводительных технологий (микрочипов, PCR-arrays, различных методов секвенирования ДНК) в качестве альтернативы исследованию индивидуальных молекулярных маркеров.

Ключевые слова: биологические маркеры опухолей, рецепторы стероидных гормонов, факторы роста, рецепторы факторов роста, протеинкиназы, опухолюассоциированные протеазы, маркеры ангиогенеза, соматические мутации

TUMOR BIOLOGICAL MARKERS AS THE BASIS FOR PERSONALIZED MEDICINE IN ONCOLOGY **E.S. Gershtein**

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Kashirskoe shosse, 24, Moscow, Russian Federation, 115478

The key role in the achievement of the main goals of personalized medicine in oncology i.e. treatment choice according to patient's individual characteristics and biological properties of the tumor belongs to tumor molecular markers characterizing the specificity of biological behavior of tumor cell and such fundamental properties of malignant tumors as invasion, metastasizing, unlimited proliferation, resistance to apoptosis, neoangiogenic activity, and sensitivity to exogenous and endogenous regulators. In this lecture, the main biologically significant human tumor molecular markers (steroid hormone receptors, growth factors, their receptors and downstream signaling proteins, tumor-associated proteases, angiogenic markers) and their role in therapy decision making and prognosis of its results are reviewed. Methodical aspects, achievements of pre-clinical studies, requirements for inclusion of a marker to the clinical practice, and international recommendations on clinical implications of these parameters are discussed. The recent data on the possibilities and pitfalls of the usage of modern high throughput technologies (microarrays, real-time PCR-arrays, DNA sequencing) as an alternative to the determination of individual molecular markers are analyzed.

Key words: tumor biological markers, steroid hormone receptors, growth factors, growth factor receptors, protein kinases, tumor-associated proteases, angiogenic markers, somatic mutations

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРАХ ОПУХОЛЕЙ

В решении ключевых задач современной персонализированной медицины в онкологии, т.е. назначении лечения в соответствии с индивидуальными особенностями больного и биологическими характеристиками опухоли, одно из ведущих мест принадлежит исследованию молекулярных маркеров, характеризующих специфику «биологического поведения» опухолевой клетки и такие фундаментальные свойства опухолей, как инвазия, метастазирование,

неограниченная пролиферация, способность противостоять апоптозу и стимулировать ангиогенез, чувствительность к экзо- и эндогенным регуляторам.

Методологически в качестве молекулярного маркера может рассматриваться изменение числа копий соответствующего гена или его мутация, изменение уровня его экспрессии (мРНК), изменение количества синтезируемого белка или его функциональной активности, измеренной в строго контролируемых условиях. В связи с этим для определения молекулярных маркеров может быть использован весь арсенал

методов современной молекулярной биологии, биохимии и иммунохимии.

Определение любого молекулярного маркера может иметь 2 практических результата: либо выявление подгруппы с повышенным риском рецидивирования или метастазирования среди больных с ранними стадиями, не подлежащих адъювантной терапии по другим клиническим и лабораторным показаниям, либо оценку чувствительности опухоли к определенным видам терапии и индивидуализацию схем адъювантного лечения больных с распространенным процессом или попавших в группу риска. В последнее время одним из важнейших практических результатов изучения молекулярно-биологических характеристик опухолей становятся разработка новых препаратов, направленно воздействующих на эти молекулы и блокирующих регулируемыми ими процессы, и их адресное использование в лечении онкологических больных.

Поскольку количество потенциально значимых биологических маркеров постоянно увеличивается по мере углубления наших знаний о механизмах развития и прогрессии опухолей, а стоимость и трудоемкость их определения весьма значительны, для включения маркера в схему обследования больного и практического использования результатов его определения необходимо выполнение нескольких условий [1]. Определение маркера должно приводить к более благоприятным результатам лечения, т.е. либо к увеличению безрецидивной или общей выживаемости, либо к улучшению качества жизни за счет уменьшения числа тяжелых побочных эффектов, либо к снижению стоимости лечения без ущерба для его эффективности. Эти преимущества должны иметь I уровень доказательности — доказательство получены в специальном масштабном рандомизированном проспективном исследовании либо в результате метаанализа значительного числа относительно небольших исследований. И, наконец, необходимы стандартизованные воспроизводимые методы с четко обозначенными критериями, а также внутренние и внешние программы контроля качества. Этим условиям удовлетворяют очень немногие маркеры, поэтому количество показателей, реально используемых и рекомендуемых международными организациями для обследования онкологических больных, ограничено. Рассмотрим вкратце основные клинически значимые показатели.

Рецепторы стероидных гормонов — критерий чувствительности к эндокринной терапии. Первым молекулярным маркером, прочно вошедшим в онкологическую практику, стали рецепторы стероидных гормонов (РСГ) — эстрогенов и прогестерона — белки, специфически и избирательно связывающие соответствующие стероиды после их проникновения в клетку и опосредующие их биологические эффекты. Определение РСГ уже более 40 лет используется для оценки гормональной чувствительности рака молочной железы (РМЖ), что позволяет существенно

повысить эффективность эндокринной терапии у рецепторположительных больных и избавить больных с заведомо нечувствительными рецепторотрицательными опухолями от ненужных, травматичных (овариэктомия) или обладающих побочными эффектами (препараты) воздействий. Необходимость определения рецепторного статуса РМЖ для назначения эндокринной терапии подтверждена метаанализом, включавшим 37 тыс. больных, участвовавших в 55 рандомизированных исследованиях [2]. Кроме того, РСГ входят в различные прогностические индексы и лежат в основе молекулярной классификации РМЖ.

Факторы роста, их рецепторы — показатель способности опухоли к автономному росту. Чувствительность к эндокринным стимулам свойственна, как правило, опухолям с достаточно высокой степенью дифференцировки, сохраняющим определенную зависимость от регуляторных воздействий со стороны организма или от внешних стимулов. Между тем одной из фундаментальных особенностей высокозлокачественных опухолей является их способность к неограниченному автономному росту. В основе этого свойства лежат эффекты факторов роста — белков или полипептидов, продуцируемых опухолевыми клетками или другими компонентами опухолевой ткани (фибробластами, инфильтрирующими опухоль макрофагами и лимфоцитами, эндотелиоцитами) и взаимодействующих со специфическими рецепторами на поверхности клеток-продуцентов или соседних клеток, стимулируя в результате последующей сложной цепи событий клеточное деление.

Наиболее изученным и клинически реализованным является механизм действия сигнальной системы рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР) и родственных ему рецепторов семейства c-erbB или HER (human epidermal growth factor receptor), в которое входят 4 сходных по структуре трансмембранных белка, внутриклеточная часть которых обладает тирозинкиназной активностью. Многими исследователями показано, что наличие в опухоли молочной железы классического РЭФР (HER1), особенно в отсутствие рецепторов стероидных гормонов, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания даже на ранних стадиях и о резистентности к эндокринной терапии. Тем не менее из-за неоднозначности результатов, полученных разными авторами, определение РЭФР не вошло в рутинную клиническую практику в качестве маркера общего прогноза или гормоночувствительности РМЖ.

Определение РЭФР приобрело новое практическое значение относительно недавно, когда на стадию клинических испытаний, а затем и практического использования вышли препараты, специфически блокирующие активность РЭФР, — моноклональные антитела к рецептору (Эрбитукс®, Вектибикс®) и ингибиторы его внутренней тирозинкиназы (ИТК — Iressa®, Tarceva®, Тауверб® и др.), реализующей 1-й этап передачи митогенного сигнала. Эти

препараты уже рекомендованы для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и некоторых других опухолей [3]. При первых клинических испытаниях оказалось, что далеко не все РЭФР-положительные опухоли чувствительны к анти-РЭФР направленным препаратам, что вызвало определенное разочарование исследователей. Однако в дальнейшем выяснилось, что для проявления эффекта этих препаратов (в частности, ИТК при НМРЛ) необходимо наличие в опухоли делеционной мутации L858R в тирозинкиназном домене гена РЭФР [4]. Позднее были выявлены дополнительные мутации гена РЭФР, способствующие проявлению активности ИТК. Общим для значимых мутаций гена РЭФР является то, что они приводят к его конститутивной, независимой от связывания лиганда активации. В настоящее время тестирование мутационного статуса гена РЭФР у больных НМРЛ является обязательным при решении вопроса о назначении ИТК.

В то же время эффективное использование анти-РЭФР моноклональных антител, рекомендованных при колоректальном раке (КРР), ограничено только теми опухолями, в которых отсутствуют специфические мутации в гене *KRAS*, кодирующем один из ключевых нижележащих сигнальных белков, так как только опухоли с диким типом этого гена чувствительны к данным препаратам [5]. Известно уже более десятка различных мутаций *KRAS*, однако наиболее значимыми для ответа на анти-РЭФР-препараты являются мутации в 12-м, 13-м и 61-м кодонах, выявление которых стало обязательным для назначения соответствующего лечения. Ген *KRAS* мутирован примерно у 40% больных КРР, но далеко не все больные с геном дикого типа чувствительны к моноклональным антителам к РЭФР, что может быть связано с изменениями (в том числе и мутационными) в других звеньях сигнальной цепи, например, в нижележащем эффекторе *BRAF*. В настоящее время становится обязательным также тестирование мутационного статуса гена *NRAS*.

HER2/neu – одна из первых мишеней успешной молекулярно-направленной (таргетной) терапии. Огромный прорыв в области практического использования маркеров, связанных с РЭФР-зависимой регуляцией роста опухолей, произошел в 90-х годах XX века, после появления препарата Герцептин, представляющего собой гуманизированные моноклональные антитела к рецептору 2-го типа (*HER2/neu*) – уникальному представителю семейства, который, не имея собственного лиганда и не взаимодействуя ни с одним из известных факторов роста, активирующих родственные рецепторы, является тем не менее ключевым звеном передачи митогенных сигналов всех ЭФР-подобных пептидов и необходим для успешного функционирования всей системы. Иммуногистохимическое выявление экспрессии белка *HER2/neu* или амплификации его гена методом FISH – необходимое условие назначения Герцептина [6]. Следует отметить, что статус *HER2/neu*, наряду со статусом

рецепторов стероидных гормонов, является также основой современной молекулярной классификации РМЖ, во многом определяющей общую стратегию и тактику лечения пациенток [7].

Многочисленные клинические испытания Герцептина в различных схемах лечения РМЖ показали его высокую эффективность у больных с высокой экспрессией белка и(или) амплификацией гена *HER2/neu* в опухоли, однако оказалось, что есть и пациенты, исходно резистентные к этому препарату, несмотря на положительный *HER2*-статус опухоли. Устойчивость к Герцептину также достаточно часто и быстро развивается в процессе лечения. Все это стимулировало интерес к изучению механизма действия этого препарата и поиску возможных причин исходной и приобретенной резистентности.

PI3K/Akt/NFκB-сигнальный путь и его роль в формировании лекарственной и гормональной резистентности опухолей. Процесс передачи сигнала большинства факторов роста в упрощенном виде можно представить как последовательное фосфорилирование или дефосфорилирование ряда трансмембранных и внутриклеточных белков, многие из которых сами обладают ферментативной активностью. Важнейшие внутриклеточные системы, участвующие в реализации эффектов различных факторов роста, – это сигнальный путь, включающий фосфатидилинозитол-3-киназу (*PI3K*) и ее нижележащий эффектор серин/треониновую протеинкиназу *Akt*, а также *ras-Raf* сигнальный каскад, включающий систему митогенактивируемых протеинкиназ [8]. Значительную роль в регуляции клеточной пролиферации и программируемой клеточной гибели (апоптоза) играет также ядерный транскрипционный фактор *NF-κB* – общий нижележащий эффектор указанных сигнальных путей, поскольку он регулирует экспрессию генов, вовлеченных в эти процессы.

Многоплановые и воспроизводимые экспериментальные исследования указывают на то, что конститутивная активация *Akt* и в целом *PI3K/Akt* сигнального пути – один из ключевых механизмов резистентности *HER2*-положительных клеток к Герцептину и другим препаратам, направленным против рецепторов семейства РЭФР. Она также может рассматриваться в качестве одного из механизмов гормонорезистентности рецепторположительных опухолей [9]. В последние годы также показано, что гиперактивация *NF-κB* является одной из причин резистентности РМЖ и некоторых других опухолей не только к антиэстрогенам, но также к химиопрепаратам и лучевой терапии.

Интересно, что среди всех возможных ингибиторов сигнальных белков первым в клиническую практику вошел препарат Эверолимус (Афинитор), направленный против одного из компонентов *PI3K/Akt*-сигнального пути – киназы *mTOR* (*mammalian target of rapamycin* – мишень рапамицина у млекопитающих), которая занимает одну из ключевых позиций в данном сигнальном пути, являясь одно-

временно и выше-, и нижележащим эффектором Akt [10]. Афинитор рекомендован к использованию в качестве препарата 2-й или 3-й линии при некоторых нейроэндокринных опухолях, распространенном почечноклеточном раке, а также при распространенном РЭ-РП-HER2⁻-РМЖ, резистентном к стандартным видам терапии, у женщин в постменопаузе.

Ассоциированные с опухолью протеазы — показатель метастатического и инвазивного потенциала. Фундаментальным свойством злокачественных опухолей является их способность к метастазированию и инвазии, важнейший механизм которых — разрушение окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса ассоциированными с опухолью протеазами. Одно из ключевых мест в этих процессах занимает протеолитический каскад активации плазминогена в опухолевой ткани, который представляет собой циклическую амплификацию, регулируемую по механизму обратной связи. В нем участвуют активаторы плазминогена урокиназного (uPA) и тканевого (tPA) типа, активность которых подавляется 2 белковыми ингибиторами, принадлежащими к семейству серпинов, — PAI-1 и PAI-2. В репрезентативных исследованиях продемонстрирована высокая прогностическая значимость uPA и PAI-1 при раннем РМЖ. Многофакторный анализ I уровня доказательности уже продемонстрировал, что они являются независимыми факторами неблагоприятного прогноза, более значимыми, чем размер, степень злокачественности, рецепторный статус опухоли и возраст пациенток [11]. На протяжении нескольких лет проводится кооперированное многоцентровое исследование NNBC 3-Euгоре, направленное на окончательную оценку прогностической значимости этих факторов при раннем РМЖ [12].

Являясь биологически значимыми факторами прогноза при различных новообразованиях, компоненты системы активации плазминогена могут стать мишенями молекулярно направленных антиметастатических препаратов, однако клинических испытаний подобных препаратов не проводилось. Но в то время как разработка препаратов, направленных против компонентов системы активации плазминогена, остается перспективным направлением молекулярно направленной терапии, протеазы, активация которых является конечным звеном в разрушении внеклеточного матрикса, инициированном плазминогеновым каскадом (а именно — матриксные металлопротеиназы), уже стали мишенями препаратов, проходящих различные фазы клинических испытаний (Маримастат, Неовастат, Col-3, BMS-275291 и др.).

Фактор роста эндотелия сосудов — показатель активности неоангиогенеза. Важную роль в регуляции опухолевой прогрессии играют факторы роста, стимулирующие развитие новых сосудов в опухоли — неоангиогенез. Ключевой регулятор неоангиогенеза — фактор роста эндотелия сосудов (VEGF/VEGF-A/

VPF) — белок, индуцирующий активный рост клеток эндотелия и формирование новых капилляров [13]. Биологический эффект VEGF опосредуется его рецепторами — типичными рецепторными тирозинкиназами VEGFR1 и VEGFR2. Экспрессия VEGF в опухоли имеет существенное значение для прогноза РМЖ, а также влияет на его чувствительность к гормональному и лекарственному лечению. Компоненты сигнального пути VEGF рассматриваются как перспективные мишени противоопухолевой терапии — особенно активно исследуются возможности подавления роста опухоли с помощью антител к VEGF и специфических ингибиторов тирозинкиназ VEGFR1 и VEGFR2.

Современные высокотехнологичные подходы к исследованию комплекса биологических маркеров. В настоящее время уже очевидно, что исследования отдельных маркеров недостаточно для комплексной оценки биологических особенностей опухоли и индивидуального подбора схем лечения. Будущее в этой области принадлежит комплексному обследованию, включающему оптимальный набор показателей, позволяющих решить определенную задачу (выделить группу риска, оценить чувствительность к конкретному препарату). Однако одновременное исследование нескольких маркеров не только дорогостояще, но часто оказывается невозможным из-за недостаточного количества опухолевого материала.

Появление высокотехнологичных методик с огромной пропускной способностью и высокой чувствительностью, позволяющей работать с очень небольшим количеством материала, должно в ближайшие годы произвести революцию в области исследования биологических маркеров. Например, использование *технологии микрочипов* позволяет одновременно исследовать амплификацию, экспрессию или транскрипцию многих тысяч генов и создавать так называемые молекулярные портреты или генные подписи опухолей. Более узкие задачи, например, оценку активности определенных сигнальных путей, на подавление которых направлены современные молекулярно нацеленные (таргетные) препараты, могут быть решены с помощью специальных наборов тестов для полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (*PCR-arrays*), позволяющих одновременно оценивать экспрессию (количество мРНК) группы взаимосвязанных генов. Аналогичные задачи могут быть решены и с помощью белковых микрочипов, однако для таких исследований требуется значительно большее количество материала. Оценивать наличие клинически значимых соматических и генетических мутаций наиболее целесообразно с помощью секвенирования целевых фрагментов ДНК с использованием методик нового поколения.

К недостаткам всех этих методов следует отнести, в первую очередь, сложность стандартизации, в частности, получения качественного материала для исследования, трудности интерпретации результатов одновременного определения большого

числа различных показателей, которая абсолютно невозможна без использования специальных компьютерных программ, а также пока еще очень высокую стоимость исследований. Все это является одной из причин того, что высокотехнологичные методики пока не вошли в стандартную клиническую практику.

Так, к настоящему времени разработано несколько систем **классификации РМЖ на основе генных подписей** — ограниченного набора генов, позволяющих выделять подгруппы больных с различными прогнозом и чувствительностью к отдельным видам терапии. Оценка авторами клинической значимости собственных и чужих результатов колеблется от безоговорочного оптимизма (вплоть до предсказания «конца хирургической эры» в лечении РМЖ), до достаточно скептического анализа, подчеркивающего разнообразие и невоспроизводимость предложенных подписей и многочисленные методические трудности, возникающие при выполнении этих тонких методик и интерпретации их результатов [14]. В целом ни одна из генных подписей не вошла пока в число международно признанных рекомендаций. Одна из наиболее известных систем, базирующаяся на анализе экспрессии 70 генов, так называемая Амстердамская 70-генная подпись (**MammaPrint™**) [15], с 2006 г. проходит клинические испытания по международной программе **Microarray for Node Negative Disease May Avoid ChemoTherapy (MINDACT)** (EORTC 10041/ BIG 3-04), окончательные результаты которых до сих пор не опубликованы. В этом проспективном рандомизированном исследовании эффективность классификации с помощью данной генной подписи будет сопоставлена с эффективно-

стью клинических критериев, основанных на программе **Adjuvant! Online**. Другая стандартизованная система — подпись, состоящая из 21 гена (**Oncotype DX**), — хотя и используется уже в некоторых зарубежных клиниках для формирования прогностических индексов и корректировки схем лечения, но в число обязательных тестов, рекомендованных международными организациями, также не вошла и проходит масштабные клинические испытания в рамках американской программы **TAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment /Rx/)** [15]. Аналогичная прогностическая система на основе 18 генов (**ColoPrint®**) разработана недавно и для КРП [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря успехам биохимии, молекулярной биологии и биотехнологии в настоящее время в арсенале исследователей и клиницистов имеется огромное количество биологически значимых показателей, которые могут помочь в прогнозе и выборе адекватной лечебной тактики и схем терапии больных с различными злокачественными опухолями. Тем не менее большинство молекулярных маркеров пока еще прочно не вошли в рутинную практику, что определяется высокой стоимостью подобных исследований, сложностью интерпретации данных, одновременного анализа многих факторов и недостаточным уровнем доказательности для большинства тестов. В целом же спектр молекулярно-биологических исследований в каждом конкретном случае зависит от локализации опухоли, стадии заболевания, возраста больного, планируемой терапии и материально-технической базы учреждения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Duffy M.J. Evidence for the clinical use of tumour markers. *Ann. Clin. Biochem.* 2004; 41 (Pt. 5): 370–7.
- Duffy M.J. Predictive markers in breast and other cancers: a review. *Clin. Chemistry.* 2005; 51 (3): 494–503.
- Modjtahedi H., Essapen S. Epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer treatment: advances, challenges and opportunities. *Anticancer Drugs.* 2009; 20 (10): 851–5.
- Antonicevich A., Cafarotti S., Indini A. et al. EGFR-targeted therapy for non-small cell lung cancer: focus on EGFR oncogenic mutation. *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10 (3): 320–30.
- Okada Y., Miyamoto H., Goji T. et al. Biomarkers for predicting the efficacy of anti-epidermal growth factor receptor antibody in the treatment of colorectal cancer. *Digestion.* 2014; 89 (1): 18–23.
- Brunelli M., Manfrin E., Martignoni G. et al. HER-2/neu assessment in breast cancer using the original FDA and new ASCO/CAP guideline recommendations: impact on selecting patients for herceptin therapy. *Am. J. Clin. Pathol.* 2008; 129 (6): 907–11.
- Puztai L., Mazouni C., Anderson K. et al. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist.* 2006; 11 (8): 868–77.
- Gershtein E.S., Scherbakov A.M., Shatskaya V.A., Kushlinsky N.E., Krasil'nikov M.A. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signalling pathway components in human breast cancer: clinicopathological correlations. *Anticancer Res.* 2007; 27 (4A): 1777–82.
- Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Eppenberger U., Benz C.C. The NFkappaB pathway and endocrine-resistant breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer.* 2005; 12 (Suppl. 1): 37–46.
- O'Reilly T., McSheehy P.M. Biomarker Development for the Clinical Activity of the mTOR Inhibitor Everolimus (RAD001): Processes, Limitations and Further Proposals. *Transl. Oncol.* 2010; 3 (2): 65–79.
- Look M.P., van Putten W.L.J., Duffy M.J. et al. Pooled analysis of prognostic impact of tumor biological factors uPA and PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94 (2): 116–28.
- Persing M.M., Paepke D., Schmidt M. et al. on behalf of the NNBC-3 Study Group. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-1 for improved management in node-negative (NO) breast cancer: Experiences from the ongoing multicenter trial NNBC 3-Europe. *J. Clin. Oncol.* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2007; 25: N18S (June 20 Supplement). 11081.
- Ferrara N., Gerber H.P., Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.* 2003; 9 (6): 669–76.
- Marchionni L., Wilson R.F., Wolff A.C. et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148 (5): 358–69.
- Ross J.S., Hatzis C., Symmans W.F. et al. Commercialized multigene predictors of clinical outcome for breast cancer. *Oncologist.* 2008; 13 (5): 477–93.
- Maak M., Simon I., Nitsche U. et al. Independent validation of a prognostic genomic signature (ColoPrint) for patients with stage II colon cancer. *Ann. Surg.* 2013; 257 (6): 1053–8.

Поступила 27 января 2015 г.