

ФГБУ НИИ
онкологии
им. Н.Н. Петрова
Минздравсоцразвития
России, Санкт-Петербург;
*ГБОУ ВПО СПбГПМА,
г. Санкт-Петербург

ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ С НЕИЗВЕСТНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ

А.В.Новик*, А.С. Жабина

*Основная цель
использования маркеров
при опухолях неизвестной
первичной локализации –
выявление больных,
у которых возможно
проведение
высокоэффективного
лечения.*

Основная цель использования маркеров при опухолях неизвестной первичной локализации – выявление больных, у которых возможно проведение высокоэффективного лечения.

На сегодняшний день не существует единого общепринятого понятия «опухоль неясной первичной локализации» (ОНПЛ), однако некоторые общие черты позволяют выделить их в один синдром. Во-первых, все эти опухоли являются метастатическими. Во-вторых, клинические проявления метастазов превалируют над проявлениями первичного очага. В-третьих, метастазирование опухолей при невыясненном первичном очаге происходит путем, не соответствующим типичным закономерностям метастазирования опухолей известной локализации [5].

Точная заболеваемость ОНПЛ не известна, однако по данным ряда авторов этот диагноз ставится у 0,5-15% пациентов, при этом в развитых странах он составляет 3-5 % первичных больных. Данный синдром занимает 10 место по заболеваемости и 4 место по смертности от злокачественных новообразований. Общая заболеваемость составляет от 8 до 19 случаев на 100000 населения в зависимости от страны и расы [5, 38].

Диагностические алгоритмы, используемые при ОНПЛ, направлены, прежде всего, на выявление первичного очага опухоли, базируясь на характеристиках её метастазов. Однако, несмотря на интенсивный поиск, в 30% случаев, изначально диагностированных как ОНПЛ, первичный очаг заболевания не удается найти даже на аутопсии. Для дифференцированного подхода к таким пациентам среди ОНПЛ принято выделять ряд групп, основываясь, прежде всего, на их морфологическом строении и схожестью течения с отдельными видами злокачественных опухолей. Согласно наиболее известным практическим рекомендациям по клинической онкологии (NCCN, ESMO) [15, 35], к ним относятся:

1. Низкодифференцированные опухоли с преимущественным поражением лимфатических узлов и преимущественным осевым расположением очагов. Клиническое течение таких заболеваний схоже с таковым при экстрагонадных герминогенных опухолях, поэтому данная категория больных лечится по стандартам, признанным для данного заболевания.

2. Низкодифференцированные опухоли с нейроэндокринной дифференцировкой. Данные опухоли, в своем большинстве, обладают высокой пролиферативной активностью и достаточной чувствительностью к химиотерапии, основанной на производных платины. Лечение этой группы больных схоже с терапией мелкоклеточного рака легкого.

3. Течение ОНПЛ, гистологически соответствующей папиллярной аденокарциноме, у женщин можно рассматривать как проявление рака яичников, что требует соответствующего подхода к лечебной тактике.

4. Изолированное поражение лимфатических узлов в аксиллярной области при ОНПЛ имеет сходную клиническую картину с раком молочной железы, поэтому такие пациентки получают терапию по принципам, разработанным для этого заболевания.

5. Выявление плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи или паховых лимфатических узлах может указывать на расположение первичного очага

на коже или слизистых оболочках головы или шеи. Пациенты с такими особенностями распространения ОНПЛ получают лечение по правилам, принятым для плоско-клеточного рака головы и шеи.

б. Мужчины с метастатическим поражением костей и повышенным уровнем ПСА могут рассматриваться как больные раком предстательной железы.

Выделение подобных клинических групп основано на возможности эффективной помощи данным категориям пациентов. Как видно из этой классификации, опухолевые маркеры играют ключевую роль в постановке диагноза у данной категории пациентов. В данном обзоре будет отображено место различных маркеров в диагностике и лечении ОНПЛ.

Целью определения опухолевых маркеров при ОНЛ является, прежде всего, постановка диагноза. Кроме того, именно использование опухолевых маркеров позволяет отнести больного к одной из вышеперечисленных групп, а также определить прогноз заболевания и предположить эффективность той или иной терапии. Выбор оптимальной лечебной тактики, в конечном итоге, является основной целью использования маркеров злокачественных опухолей в онкологической практике.

На сегодняшний день в распоряжении онкологов имеются несколько типов опухолевых маркеров. Прежде всего, по источникам образцов для анализа, могут быть выделены тканевые и сывороточные маркеры. Для определения наличия того или иного маркера в анализируемом образце могут использоваться методы иммуногистохимического, молекулярно-генетического и иммуноферментного анализов.

Стандартным методом оценки тканевых опухолевых маркеров является иммуногистохимический метод исследования. Он основывается на поэтапном определении сначала тканевой, а затем органной принадлежности исследуемой ткани, что более чем в 70% случаев позволяет предположить источник отдельного метастаза. Более подробно принципы проведения иммуногистохимического анализа изложены в другой лекции данной школы, поэтому в данной публикации они подробно освещаться не будут.

Определение различных генетических нарушений в опухолевой ткани способно помочь в установлении местонахождения первичной опухоли. К используемым генетическим нарушениям могут быть отнесены хромосомные аномалии и профили экспрессии отдельных генов. Весьма перспективным на сегодняшний день представляется использование молекулярных профилей экспрессии генов для определения происхождения первичной опухоли. Создано несколько панелей генов и диагностических алгоритмов, основанных на экспрессии от 10 до 1550 генов. Их использование позволяет правильно классифицировать от 75 до 88% случаев изучаемых опухолей [35]. Подробно использование данной технологии будет освещено в лекции Е.Н. Имянитова в текущем журнале.

Сывороточные маркеры широко используются в лечении целого ряда онкологических заболеваний, что от-

ражено в лекции А.И. Семеновой в текущем журнале. Использование их для определения локализации первичной опухоли при ОНПЛ считается на сегодняшний день неоправданным [38]. Исключение составляют определение уровня хорионического гонадотропина, α -фетопротеина и простатспецифического антигена у мужчин с ОНПЛ, СА15-3 у женщин с аденокарциномой с поражением аксиллярных лимфатических узлов, СА-125 у женщин с серозной или папиллярной аденокарциномой с поражением брюшины и хорионического гонадотропина у женщин репродуктивного возраста для исключения химиочувствительных или гормоночувствительных опухолей.

Лекарственное лечение больных с ОНПЛ представляет одну из наиболее сложных проблем клинической онкологии. Основная причина – биологическая неоднородность солидных опухолей, которая определяет различную их чувствительность к химиотерапии и иным терапевтическим воздействиям. Использование интенсивного алгоритма обследования позволяет выявить первичную опухоль не более чем у 1/3 больных [38]. Еще 20% больных могут быть отнесены к более благоприятным прогностическим группам, описанным выше. В качестве стандартной терапии для остальных больных с ОНПЛ используются препараты платины, фторпиримидины и таксаны в различных комбинациях. Их эффективность, по данным различных авторов, колеблется в пределах 19-50%. Низкий терапевтический индекс комбинаций и почти всегда приводит к тяжелым побочным эффектам при попытках увеличить эффективность лечения путем его интенсификации. Альтернативным подходом к повышению успеха лекарственной терапии являются попытки её индивидуализации, основанные на определении активности ключевых белков, вовлеченных в механизм противоопухолевого действия того или иного лекарственного средства. Такие подходы разрабатываются, прежде всего, при тех заболеваниях, где широко используется тот или иной метод лечения, однако общность механизмов действия позволяют считать данный метод универсальным. Исследования, проведенные в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, показали возможность экспрессии таких маркеров чувствительности при целом ряде злокачественных опухолей (табл. 1) [4]. Все это позволяет использовать подобные методы определения лечебной тактики у больных ОНПЛ.

Молекулярно-биологические маркеры, как прогностические факторы, условно можно разделить на две большие группы: токсичности лечения (TPMT для меркаптопурина, DPD для фторпиримидинов, UGT1A1 для иринокана, MTHFR для метотрексата) и эффективности лечения. К стандартным маркерам эффективности противоопухолевой терапии уже относят рецепторы стероидных гормонов, HER2neu, CD20, c-kit, мутации EGFR, KRAS и BRAF.

DPD – дигидропиримидиндегидрогеназа, TS – тимидилатсинтетаза, TP – тимидилатфосфорилаза, COX2 – циклооксигеназа 2, MUC1 – муцин 1, ERCC1 – фермент

Таблица 2.

Экспрессия маркеров чувствительности к лекарственной терапии у больных различными солидными опухолями

Маркер	Число больных (%)	НМРЛ	KPP	РШМ	PMЖ	РП	ПРГШ	РЖ	РЯ	МК	СМТ
DPD(-), TS(-), TP(-)	18,0	34,0	5,3	20,0	25,0	14,3	27,5	29,2	35,4	21,1	
DPD(-), TS(-), TP(+)	12,9	7,9	10,5	11,1	16,1	0	15,0	20,8	4,1	0	
COX2 (+)	34,8	32,1	27,3	15,4	11,1	33,3	37,0	23,5	8,9	8,1	
muc1 (+)	41,7	31,5	16,7	26,1	20,0	25,0	0	50,0	18,2	16,6	
ERCC1 (-)	68,6	57,1	64,8	55,0	70,8	50,0	87,9	50,0	63,6	39,0	
VEGF (+)	6,9	19,1	0	10,3	20,8	12,5	20,8	23,5	12,5	30,4	
c-kit (+)	3,6	2,7	0	0	5,9	0	6,2	0	22,5	22,5	
PDGFR α (+)	18,2	25,0	0	0	16,7	0	33,3	0	20,7	20,7	
PDGFR β (+)	25,0	33,4	100	0	14,3	0	22,2	0	37,5	37,5	
β -тубулин (-)	72,7	75,0	80,0	66,7	92,3	-	86,6	63,6	73,5	76,5	
EGFR (+)	22,0	0	0	0	3,6	0	0	0	0	0	
Her-2/neu (+)	11,1	0	-	22,2	0	-	8,7	0	-	14,3	
k-ras (+)	36,4	32,6	0	-	-	33,3	-	-	0	-	
NY-ESO1 (+)	12,5	0	-	-	0	-	-	0	20,7	10,0	

комплиментарной эксцизионной репарации ДНК, VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста, c-Kit – рецептор стволового фактора роста, PDGFR – рецептор фактора роста из тромбоцитов, EGFR – рецептор эпителиального фактора роста 1 типа, NY-ESO1 – раково-тестикулярный антиген, k-ras и β -тубулин – внутриклеточные белки, HER2/neu – рецептор эпителиального фактора роста 2 типа, НМРЛ – мелкоклеточный рак легкого, KPP – колоректальный рак, РШМ – рак шейки матки, РМЖ – рак молочной железы, РП – рак почки, ПРГШ – плоскоклеточный рак головы и шеи, РЖ – рак желудка, РЯ – рак яичников, МК – меланома кожи, СМТ – саркома мягких тканей

Определение статуса рецепторов гормонов и HER2neu для подбора таргетной терапии рака молочной железы (РМЖ) стало классическим примером молекулярной индивидуализации терапии [39]. Многолетний опыт показывает, что наибольшая эффективность антиэстрогеновой терапии наблюдается, если опухоль экспрессирует и рецепторы эстрогенов (ER), и рецепторы прогестерона (PR) [30]. Известно, что до 15% ER-позитивных опухолей молочной железы не отвечают на лечение тамоксифеном, а наоборот, при приеме препарата отмечается бурный рост опухоли. Гиперэкспрессия онкогена HER-2 ассоциирована с пониженным эффектом антиэстрогеновой терапии даже в случае ER(+) PR(+) РМЖ [29]. Негативный эффект тамоксифена на течение РМЖ строго коррелирует с присутствием амплификации онкогена *suclin D1*. Больные с увеличенной копийностью данного гена должны либо получать в качестве гормональной терапии ингибиторы ароматазы, либо вовсе воздерживаться от применения антагонистов эстрогенового сигнального каскада [20].

HER-2/neu - трансмембранный белок, обладающий тирозинкиназной активностью и являющийся членом семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Трастузумаб – гуманизированное моноклональ-

ное антитело к этому белку – показал свою эффективность в лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией данного антигена [18]. Экспрессия данного антигена при ОНПЛ показана лишь у 4% больных, поэтому его определение не считается целесообразным [33].

В отличие от HER-2/neu, экспрессия другого представителя этого семейства, EGFR-1, определяется в 66% ОНПЛ и ассоциирована с повышенной чувствительностью больных к препаратам платины. У позитивных больных эффективность комбинаций на основе цисплатина составила 50% по сравнению с 22% у негативных по данному антигену больных ($p < 0,05$) [33]. Вместе с тем, проведенная попытка поиска мутаций в гене данного рецептора, наличие которых гарантирует высокую эффективность таких низкомолекулярных ингибиторов, как гефитиниб и эрлотиниб, оказалась неудачной [11].

Мутация тирозинкиназного рецептора c-kit приводят к лиганд-независимому аутофосфорилированию рецептора и опухолевой прогрессии. Роль увеличения тирозинкиназной активности c-kit показана при стромальных опухолях ЖКТ, семинозных опухолях яичка, раке яичников, мелкоклеточном раке легкого. Представленные в 2006 году на ASCO результаты исследований продемонстрировали высокую эффективность Иматиниба мезилата и улучшение выживаемости больных гастроинтестинальными стромальными опухолями [6]. Блокада PDGFR изучается при раке предстательной железы и высокодифференцированной глиоме [3]. Показаниями к применению иматиниба мезилата являются: хронический миелолейкоз, GIST и дерматофибросаркома протуберанс [18]. При ОНПЛ выраженная экспрессия мишеней для иматиниба является редкой, а мутаций, увеличивающих чувствительность к данному препарату, выявлено не было [33].

VEFG (фактор роста эндотелия сосудов) является самым мощным и доминирующим ростовым фактором ангиогенеза. Исследования показали повышение концен-

трации VEGF в большинстве опухолей человека, в том числе при ОНПЛ. В исследовании V. Karavasilis с соавторами [23] экспрессия VEGF была выявлена у всех больных, при этом у 83 – высокая экспрессия. В сочетании с описанными выше данными по экспрессии EGFR можно предполагать высокую эффективность сочетанного использования антител к EGFR и VEGF. Во 2 фазе клинических исследований эффективность такой комбинации составила 10% во 2 линии терапии, еще у 61% отмечалась стабилизация процесса [17].

Химиочувствительность новообразования в заметной степени коррелирует с экспрессионными характеристиками некоторых молекул. В настоящее время наиболее изучены молекулярные маркеры эффективности лечения фторпиримидинами: DPD, TS, TP

TS (тимидилатсинтетаза) – ключевой фосфатзависимый фермент в процессе синтеза ДНК, который катализирует реакцию образования тимидилата, предшественника тимидинтрифосфата – нуклеотида, необходимого для синтеза ДНК – и является основной мишенью для воздействия урацила и 5-фторурацила (5-активный антиметаболит урацила). Активный метаболит 5-ФУ, 5-фтор-2'-дезоксинуридин-монофосфат (FdUMP), взаимодействует с TS, приводя к блокированию синтеза ДНК. Избыток мишени 5-ФУ TS приводит к тому, что переносимые дозы препарата не могут «насытить» этот фермент и оказываются заведомо неэффективными [32].

На клиническом материале было показано, что в когорте больных КРР с низким значением TS объективный ответ был достигнут у 50% пациентов, в то время как при высокой экспрессии этого фермента только в 5% случаев. При метастатическом распространении процесса улучшенные результаты лечения фторпиримидинами наблюдаются у больных с пониженным содержанием TS, обратная закономерность отмечается в отношении тех пациентов, которые получают адъювантное лечение теми же препаратами [16]. Частота высокочувствительных опухолей толстой кишки с низким значением TS составляет в среднем 15-20%. Считается, что эффективность 5-ФУ у больных с низким уровнем этого фермента в 3 раза выше в сравнении с пациентами с высоким уровнем маркера. Внимания заслуживает и исследование, в котором было установлено, что оксалиплатин может снижать уровень внутриопухолевой активности TS, что может быть одной из причин высокой эффективности комбинации FOLFOLX у больных метастатическим КРР [45].

DPD (дигидропиримидин-дегидрогеназа) – фермент, осуществляющий метаболизм 5-ФУ до уровня фторпиримидиновых нуклеотидов в основном в печени, уровень которого обуславливает токсичность 5-ФУ. Высокая экспрессия фермента ассоциирована с повышенным внутриопухолевым распадом 5-фторурацила, что негативно сказывается на результате лечения. Показана ассоциация между низкой активностью фермента DPD и чувствительностью опухоли к лечению фторпиримидинами [36]. Экспрессия DPD может снижаться в процессе злокачественной трансформации, что создает определенное «те-

рапевтическое окно» для действия фторурацила и его производных [25].

Пониженная активность DPD не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями; однако при лечении 5-ФУ подобные пациенты могут испытывать тяжелейшие токсические реакции из-за отсутствия инактивационного катаболизма цитостатика [10]. У пациентов с частичным дефицитом DPD риск развития нейтропении 4 степени наблюдался в 3-4 раза чаще, чем у пациентов с нормальным аллелем гена DPD. Кроме того, токсичность возникала в два раза быстрее по сравнению с пациентами с нормальным аллелем гена DPD [26].

TP (тимидинфосфорилаза) является фактором ангиогенеза, поэтому повышенная экспрессия этого фермента ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. Однако TP обладает способностью активировать предшественник 5-фторурацила капецитабин, поэтому опухолевоспецифическое увеличение активности фермента может способствовать локальному увеличению концентрации цитостатика [46].

Высокий уровень экспрессии TP отмечается при многих солидных опухолях: РМЖ, КРР, раке желудка, мочевого пузыря, яичников, почек - и коррелирует с неблагоприятным прогнозом и низким ответом на стандартную 5-ФУ содержащую химиотерапию. В то же время высокая экспрессия TP может свидетельствовать о чувствительности опухоли к пероральным фторпиримидинам, в частности к капецитабину. Таким образом, высокая внутриопухолевая активность TP может, с одной стороны, способствовать прогрессии онкологического заболевания, а с другой - избирательности действия пероральных форм фторпиримидинов [47].

Комплексность метаболизма 5-ФУ заставляет предположить, что успешность его применения зависит не столько от статуса какого-либо ключевого фермента, сколько от комбинации функциональных характеристик нескольких ферментативных каскадов. В исследовании А.Г. Иевлевой с соавторами [2] была показана связь между профилем экспрессии TS, TP и DPD и ответом на терапию фторпиримидинами у больных колоректальным раком. Благоприятные профили экспрессии выявляются у больных различными солидными опухолями (см. табл. 2), что позволяет использовать эти маркеры при планировании терапии с включением фторпиримидинов при ОНПЛ.

Повышенная экспрессия ферментов репарации ДНК позволяет опухоли нейтрализовать воздействие терапевтических средств. Подобный эффект подтвержден для препаратов платины и алкилирующих агентов [41].

ERCC1 (фермент комплиментарной эксцизионной репарации ДНК) относится к группе ферментов, участвующих в репарации ДНК путем распознавания и удаления одиночных ошибочно спаренных нуклеотидов.

Механизм действия производных платины связан с нарушением функции нитей ДНК и образованием внутри- и межспиральных сшивков, в результате чего нарушается структура и подавляется синтез ДНК [42]. Среди ме-

ханизмов резистентности к платиновым производным наиболее значимыми маркерами являются NER (фермент нуклеотидной эксцизионной репарации) и ERCC-1 [28]. Функция ERCC1 сводится к разрезанию повреждений ДНК 5'-концевой цепи, вызванных препаратами платины [27].

Многочисленные исследования демонстрируют взаимосвязь между низким уровнем экспрессии ERCC1 и ответом опухоли на цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин. Подобная закономерность была отмечена для ряда карцином, включая новообразования пищевода, желудка, толстой кишки, яичника, легкого и т.д. [21, 45, 49]. Можно предположить, что уровень экспрессии этого фермента является предиктивным маркером чувствительности опухоли к химиотерапии первой линии на основе платины. Исследования по оценке возможностей данного маркера при ОНПЛ лишь только начинаются.

В построении нитей веретена деления (микротрубочек) участвует цитоплазматический глобулярный белок тубулин [14]. Таксаны, связываясь со свободным тубулином, повышают скорость и степень его полимеризации, стимулируют сборку микротрубочек, стабилизируют их и препятствуют распаду микротрубочек. В результате чего нарушается функционирование клетки в митозе (М-фаза) и в интерфазе, что в итоге ведет к нарушению процесса формирования митотического веретена и ингибированию клеточного цикла.

Несколько исследований показали, что резистентность опухолевых клеток к препаратам, воздействующим на микротрубочки, обусловлена гиперэкспрессией β -тубулина III класса и может снизить лечебный эффект таксанов и винкаалкалоидов [22].

Хотя уровень экспрессии β -тубулина не связан с частотой регрессов, высокой уровень коррелирует с резистентностью к винорельбину. У данной группы пациентов отмечалось более короткое время до прогрессирования (медиана времени до прогрессирования у пациентов с высоким и низким уровнями β -тубулина составила 89 дней и 208 дней соответственно; $p=0,002$) и медиана общей выживаемости (составила 162 дня против 306 дней соответственно; $p=0,001$) [44].

Фундаментальные и клинические исследования показали, что высокий уровень экспрессии β -тубулина III класса вызывает резистентность опухоли к паклитакселу при

раке легкого [8], яичников [24, 34], предстательной и молочной железы [37, 40], а также резистентность к доцетакселу при раке поджелудочной железы [31] и раке желудка [48].

Таким образом, важную роль в резистентности к препаратам таксанового ряда играет β -тубулин III типа. Определение и регуляция уровней экспрессии β III-тубулина в опухолях может быть предсказывающим фактором ответа опухоли на терапию таксанами и преодоления источника резистентности к ним.

Положительный результат при назначении антрациклинов более вероятен, когда в опухоли активирована мишень препаратов этой группы – топоизомераза-2-альфа (TOP2A), являющаяся мишенью для этих препаратов. Значимость этого маркера активно изучается при раке молочной железы [7] и раке желудка [1].

В исследованиях при раке легкого, яичников и молочной железы показана предиктивная значимость для терапии препаратами платины и антрациклинами экспрессии гена BRCA1, одного из ключевых участников репарации при повреждении ДНК [19]. Также известна высокая чувствительность ассоциированного с мутацией в гене BRCA1 рака молочной железы к препаратам платины и антрациклинам [9]. Работы подобного рода проводились при раке желудка. Значение этих маркеров при ОНПЛ не изучено, однако существенное повышение эффективности терапии при наиболее частых солидных опухолях при планировании лечения на основе данных маркеров позволяет предположить потенциально высокое значение их определения для выбора лечебной тактики при ОНПЛ.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что все диагностические усилия врача направлены прежде всего не столько на выявление причины развившегося состояния, сколько на определение оптимальной лечебной тактики у конкретного больного. Для пациента с ОНПЛ интенсивное использование различных маркеров позволяет в большом числе случаев выбрать наилучший алгоритм действий с высокой ожидаемой эффективностью терапии. Идентификация и определение маркеров, способных предсказывать ответ на специфическое цитотоксическое лечение – это один из путей выбора лекарственных схем, основанных на биологических характеристиках опухолей.

Список литературы

1. Волков Н.М., Проценко С.А., Сустицын Е.Н., Иванцов А.О., Имянитов Е.Н., Моисеенко В.М. Поиск молекулярных маркеров чувствительности рака желудка к стандартной химиотерапии // VII съезд онкологов России: сборник материалов. Лекарственная терапия. – Москва: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологии», 2009. – Том I. – С.152-153.
2. Иевлева А.Г., Булов К.Г., Филимонок В.П. и др. Экспрессия DPD, TS и TP коррелируют с противоопухолевым эффектом фторпиримидинов // Вопросы онкологии. – СПб. – 2006. – Том 52. – №1. – С.16.
3. Мещеряков А. Глибек – патогенетическая терапия злокачественных новообразований. Новое в химиотерапии // Современная онкология. – 2002. – Т. 4. – №1.
4. Моисеенко В.М., Жабина А.С., Иевлева А.Г. и др. Экспрессия маркеров чувствительности к цитостатикам в опухолях различной локализации // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. – Т.7. – №1. – С.5.

5. Новик А.В., Моисеенко В.М. Диагностика и лечение опухолей неизвестной первичной локализации // Вопр.Онкол. – 2004. – Т.50. – №3. – С.271-278.
6. Blanke C., Joensuu H., Demetri G. et al. Outcome of advanced gastrointestinal stromal tumor patient treated with imatinib mesylate: Four-year follow-up of phase II randomized trial // ASCO. – 2006. – Abstr.7. Gastrointestinal cancers symposium 7. Brase J.C., Schmidt M., Fischbach T. et al. ERBB2 and TOP2A in breast cancer: a comprehensive analysis of gene amplification, RNA levels, and protein expression and their influence on prognosis and prediction // Clin. Cancer Res. – 2010. – Vol.5. – P.2391-2401.
8. Burkbart C., Kavallaris M., Horwitz S. The role of β -tubulin isotypes in resistance to antimetabolic drugs // Biochim Biophys Acta. – 2001. – Vol. 1471. – P.1-9.
9. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.20. – P.375-379.
10. Dervieux T., Meshkin B., Neri B. Pharmacogenetic testing: proofs of principle and pharmacoeconomic implications // Mutat. Res. – 2005. – Vol. 573 (1-2). – P.180-94.
11. Dova L. et al. Global profiling of EGFR gene mutation, amplification, regulation and tissue protein expression in unknown primary carcinomas: to target or not to target? // Clin.Exp.Metastasis. – 2007. – Vol.24. – P.79-86.
12. Dova L. et al. Targeting c-KIT, PDGFR in cancer of unknown primary: a screening study for molecular markers of benefit // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.134. – P.697-704.
13. Eiermann W. Trastuzumab combined with chemotherapy for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trial data // Ann. Oncol. – 2001. – Vol.12. – Suppl.1. – P.57-62.
14. Ferrandina G., Zannoni G., Martinelli E., Paglia A. et al. Class III beta-tubulin overexpression is a marker of poor clinical outcome in advanced ovarian cancer patients // Clin. Cancer Res. – 2006. – Vol. 12(9). – P. 2774-2779.
15. Fizazi K. et al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. – 2011. – Vol.22. – Suppl 6. – P. vi64-vi68.
16. Formentini A., Henne-Bruns D., Kornmann M. Thymidylate synthase expression and prognosis of patients with gastrointestinal cancers receiving adjuvant chemotherapy: a review // Langenbecks Arch Surg. – 2004. – Vol. 389(5). – P. 405-413.
17. Hainsworth J. D. et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl Cancer Research Network // J.Clin.Oncol. – 2007. – Vol.25. – P.1747-1752.
18. Imyanitov E., Moiseyenko V. Molecular-based choice of cancer therapy: realities and expectations // Clin. Chim. Acta. – 2007. – Vol.379(1-2). – P.1-13.
19. James C.R., Quinn J.E., Mullan P.B. et al. BRCA1, a potential predictive biomarker in the treatment of breast cancer // Oncologist. – 2007. – Vol.2. – P.142-150.
20. Jirstrom K., Stendahl M., Ryden L. et al. Adverse effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer with cyclin D1 gene amplification // Cancer Res. – 2005. – Sep.1. – Vol.65(17). – P.8009-8016.
21. Joshi M., Shiota Y., Danenberg K. et al. High gene expression of TS1, GSTP1, and ERCC1 are risk factors for survival in patients treated with trimodality therapy for esophageal cancer // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11(6). – P. 2215-2221.
22. Kamath K., Wilson L., Cabral F., Jordan M. BetaIII-tubulin induces paclitaxel resistance in association with reduced effects on microtubule dynamic instability // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol.280(13). – P.12902-12907.
23. Karavasilis V. et al. Angiogenesis in cancer of unknown primary: clinicopathological study of CD34, VEGF and TSP-1 // BMC.Cancer. – 2005. – Vol. 5. – P. 25.
24. Kavallaris M., Kuo D., Burkbart C. et al. Taxol-resistant epithelial ovarian tumors are associated with altered expression of specific β -tubulin isotypes // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol.100. – P.1282-1293.
25. Kidd E., Yu J., Li X. et al. Variance in the expression of 5-Fluorouracil pathway genes in colorectal cancer // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11(7). – P.2612-2619.
26. van Kuilenburg A. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil // Eur. J. Cancer. – 2004. – Vol. 40(7). – P. 939-950.
27. De Laat W., Jaspers N., Hoeijmakers Jb. Molecular mechanism of nucleotide excision repair // Genes Dev. – 1999. – Vol. 13. – P.768-785.
28. Larminat F., Bobr V. Role of the human ERCC-1 gene in gene-specific repair of cisplatin-induced DNA damage // Nucleic Acids Res. – 1994. – Vol. 22. – P.3005-3010.
29. De Laurentiis M., Arpino G., Massarelli E. et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol.11(13). – P. 4741-4748.
30. Leo A., Cardoso F., Durbecq V. et al. Predictive molecular markers in the adjuvant therapy of breast cancer: state of the art in the year 2002 // Int. J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.7(4). – P.245-253.
31. Liu B., Staren E., Iwamura T., Appert H., Howard J. Mechanisms of taxotere-related drug resistance in pancreatic carcinoma // J. Surg. Res. – 2001. – Vol. 99. – P.179-186.
32. Longley D., Harkin D., Johnston P. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies // Nat. Rev. Cancer. – 2003. – Vol.3(5). – P.330-338.

33. Massard C. *et al.* Carcinoma of an unknown primary: are EGF receptor, Her-2/neu, and c-Kit tyrosine kinases potential targets for therapy? // *Brit. J. Cancer.* – 2007. – Vol.97. – P.857-861.
34. Mozzetti S, Ferlini C, Concolino P. *et al.* Class III β -tubulin overexpression is a prominent mechanism of paclitaxel resistance in ovarian cancer patients // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol.11. – P.298-305.
35. NCCN Guidelines: Occult Primary (Cancer of unknown primary) // NCCN. – Version 1.2012. – URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf (accessed 10.11.2011)
36. Omura K. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity in 5-FU-based chemotherapy: mutations in the DPD gene, and DPD inhibitory fluoropyrimidines // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.8(3). – P.132-138.
37. Paradiso A, Mangia A, Chiriatti A. *et al.* Biomarkers predictive for clinical efficacy of taxol-based chemotherapy in advanced breast cancer // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol.16(4). – iv. 14-19.
38. Pavlidis, N. Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – Suppl.7. – P.vii303-vii307.
39. Pusztai *et al.*, 2004 reductase 677C→T polymorphism on toxicity and homocysteine plasma level after chronic methotrexate treatment of ovarian cancer patients // *Int. J. Cancer.* – 2003. – Vol.103(3). – P.294-299.
40. Ranganathan S, Benetatos CA, Colarusso PJ, Dexter D.W, Hudes G.R. Altered h-tubulin isotype expression in paclitaxel-resistant human prostate carcinoma cells // *Brit. J. Cancer.* – 1998. – Vol.77. – P. 562-566.
41. Robert J, Vekris A, Pourquier P, Bonnet J. Predicting drug response based on gene expression // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2004. – Vol.51(3). – P.205-227.
42. Roberts J, Thomson A. The mechanism of action of antitumor platinum compounds // *Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Biol.* – 1979. – Vol.22. – P. 71-133.
43. Rosell R, Cobo M, Isla D. *et al.* Applications of genomics in NSCLC // *Lung Cancer.* – 2005. – Vol.50. – P.33-40.
44. Seve P, Isaac S, Tredan O. *et al.* Expression of class III beta-tubulin is predictive of patient outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving vinorelbine-based chemotherapy // *Clin. Cancer. Res.* – 2005. – Aug.1. – Vol.11(15). – P. 5481-5486.
45. Shiota Y, Stoebelmacher J, Brabender J. *et al.* ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.19(23). – P. 4298-304.
46. Stöblmacher J. Pharmacogenetics in gastrointestinal tumors // *Onkologie.* – 2005. – Vol.28(8-9). – P. 435-440.
47. Toi M, Atiqur Rahman M, Bando H, Chow L.W. Thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial-cell growth factor) in cancer biology and treatment // *Lancet. Oncol.* – 2005. – Vol.6(3). – P.158-166.
48. Urano N, Fujiwara Y, Doki Y. *et al.* Clinical significance of class III betatubulin expression and its predictive value for resistance to docetaxel-based chemotherapy in gastric cancer // *Int. J. Oncol.* – 2006. – Vol.28(2). – P. 375-381.
49. Warnecke-Eberz U, Metzger R, Miyazono F. *et al.* High specificity of quantitative excision repair cross-complementing 1 messenger RNA expression for prediction of minor histopathological response to neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol.10(11). – P.3794-3799.