

# МИКРОЧИПЫ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**А.Г. Абдуллаев<sup>1</sup>, Е.В. Чернова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Цель исследования.** Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о прогностической значимости использования мультигенного анализа в лечении больных раком молочной железы.

**Материал и методы.** В обзор включены данные отечественных и зарубежных статей по данной теме, опубликованные за последние 10 лет.

**Результаты.** Создание микрочипов на основе достижений молекулярной генетики и онкологии способствовало более тщательному анализу опухоли и определению параметров, которые имеют широкое применение в клинической практике. Анализы на основе генной экспрессии рака молочной железы имеют большое значение в определении риска рецидива и прогноза жизни, что находит отражение в планировании противоопухолевого лечения и динамического наблюдения определенных категорий пациентов.

**Заключение.** Использование различных микрочипов является перспективным и становится более популярным в мировой онкологии, что имеет подтверждение в литературных данных. Однако необходимо проведение дальнейших разработок в направлении мультигенного анализа и его внедрение в клиническую практику.

**Ключевые слова:** микрочипы, генный анализ, рак молочной железы.

## MICROCHIPS IN THE DIAGNOSIS OF BREAST CANCER. LITERATURE REVIEW

**A.G. Abdullaev<sup>1</sup>, E.V. Chernova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Objective of the study** is to conduct a systematic analysis of the data available in the current literature on the prognostic significance of the use of multi-gene analysis in the treatment of patients with breast cancer.

**Materials and Methods.** The review comprises the data on the subject obtained from Russian and foreign sources that have been published over the past 10 years.

**Results.** The creation of microchips based on the achievements of molecular genetics and oncology significantly contributed to more extensive analysis of the tumor and to the identification of parameters that have wide application in clinical practice. Analyses based on gene expression of breast cancer are of significant importance in the estimation of recurrence risk and of life expectancy which is reflected in the planning of antitumor treatment and of dynamic follow-up of certain categories of patients.

**Conclusion.** The use of various microchips is promising and is becoming more popular in world oncology which is confirmed in the literature data. However, it is necessary to conduct further research in the field of multi — gene analysis and its implementation into clinical practice.

**Key words:** microchips, gene analysis, breast cancer.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкозаболеваемости (20,9%) и смертности (16,7%) женского населения России и является социально значимой проблемой [1]. На современном этапе развития онкологии и молекулярной генетики использование ДНК-диагностики опухоли позволило

более подробно проанализировать рак молочной железы [2]. На основании генной экспрессии РМЖ выделяют 5 подтипов: люминальный А, люминальный В, ГР(-)Her2(-) — базальноподобный подтип, Her2-позитивный и опухоль, клетки которой имеют характеристики, схожие с нормальными клетками ткани молоч-

ной железы [3–5]. В ретроспективных анализах эти подтипы генной экспрессии связаны с различиями в безрецидивной и общей выживаемости. Известно несколько видов генетического тестирования для определения молекулярного подтипа РМЖ.

*TargetPrint* — диагностический тест для определения экспрессии гена эстрогена, прогестерона, рецептора эпидермального фактора роста в опухоли с использованием технологии микроматрицы ДНК, показатели считывания которой прошли валидацию на более чем 600 образцах рака молочной железы. Данные микроматрицы по ЭР, ПР и HER2 сравнивались с данными ИГХ, определяемыми в той же лаборатории, при этом было выявлено соответствие 98% для ЭР, 94% для ПР и 98% соответствие для HER2. Авторы сделали вывод о том, что мультигенный анализ предоставляет высокоточные данные о подтипах РМЖ и может составлять второе мнение после ИГХ/FISH анализа [6].

*BluePrint* — тест, основанный на анализе профиля экспрессии 80 генов, позволяющий определить подтип РМЖ и прогноз. В исследовании 437 больных ранним раком молочной железы изучалась корреляция между полной регрессией опухоли после неоадьювантной химиотерапии и прогнозом выживаемости без прогрессирования (ВВП) с помощью 80-генного анализа против результатов ИГХ/FISH. Были отмечены различия в определении молекулярного подтипа РМЖ генным анализом и ИГХ исследованием. Так, в группе больных с люминальным А подтипом ( $n = 90$  из 437) на основании теста *BluePrint* оказалось 7 Her2(+) и 8 трипл-негативных случаев по данным ИГХ/FISH, их 5-летняя ВВП достигла 93%. Все пациенты с люминальным А подтипом имели хороший прогноз. 43 (40%) из 107 пациентов с Her2(+) опухолями были классифицированы как люминальный подтип и могли иметь низкий ответ на таргетную терапию по данным *BluePrint*. Авторы сделали вывод о том, что полный ответ опухоли на неоадьювантную химиотерапию не несёт никакой прогностической информации при раннем РМЖ. Использование 80-генного анализа может дополнить информацию о подтипе опухоли и прогнозе, что поможет избежать

ненужной химиотерапии определённым категориям больных [7].

В клинической практике для определения риска развития отдалённых метастазов, локального рецидива, прогноза выживаемости получил широкое распространение прогностический 21-генный анализ (*Oncotype DX*) с использованием обратной транскрипционной полимеразной цепной реакции (RT-PCR — reverse transcription polymerase chain reaction), выделенной из опухолевой ткани молочной железы РНК (после биопсии или операции). Тест может выполняться больным с впервые диагностированным протоковым раком *in situ*, инфильтративным раком I, II стадии, РЭ(+) Her2(-), N0, после хирургического лечения этих категорий пациенток. Результат исследования представляет собой шкалу рецидива от 0 до 100 и делится на 3 группы риска, на основании которого делаются выводы о прогнозе заболевания, эффективности химиотерапии при РЭ(+) Her2(-) опухолях, а также эффективности адьювантной лучевой терапии у больных с протоковым раком *in situ*. Прогностическая ценность теста *Oncotype DX* была подтверждена в когортном исследовании 668 больных. Десятилетние отдаленные результаты при низком риске рецидива РМЖ составили 6,8%, при промежуточном риске — 14,3% и при высоком — 30,5%. В исследованиях было показано, что полученная оценка риска рецидива при 21-генном анализе является предиктором локорегионарного или отдаленного метастазирования у больных РМЖ в постменопаузе, леченных тамоксифеном или ингибиторами ароматазы [8–10]. Также продемонстрирована способность полученной оценки риска рецидива прогнозировать ответ на адьювантную химиотерапию [11–13]. Ретроспективный подгрупповой анализ в рандомизированном клиническом исследовании женщин в постменопаузе с РЭ(+) РМЖ, N+ показал, что этот мультигенный анализ может предоставлять прогностическую информацию о преимуществе добавления химиотерапии (ХТ) к тамоксифену. Больные с высоким риском ( $>25$ ) имеют выигрыш от добавления химиотерапии, в то время как у пациентов с низким риском ( $<10$ ) пользы от ХТ не наблюдается, несмотря на количество метастатических лимфоузлов (N+) [11].

Результаты проспективного TAILORx исследования поддерживают использование 21-генного анализа для определения целесообразности назначения химиотерапии больным с низким риском [14]. При низком риске (<10) к 5 годам наблюдения риск отдаленного метастазирования РМЖ составил менее 1%, риск любого прогрессирования — менее 2% [14]. Прогностическая роль промежуточного риска (от 11 до 25) рецидива окончательно не определена и продолжает изучаться в проспективном TAILORx исследовании, в котором этим пациенткам проводили химиотерапию совместно с эндокринной терапией или только гормонотерапию. Согласно результатам длительного наблюдения, использование химиотерапии у женщин с Gr(+) Her2(-) N0 инвазивным РМЖ с промежуточным (11–25) риском рецидива на основании 21-генного анализа является целесообразным [15]. В проходящем RxPONDER исследовании также изучается роль адъювантной химиотерапии у больных с промежуточным риском рецидива (<25) с Gr(+) Her2(-) N(+) РМЖ, результаты пока не опубликованы [16].

Таким образом, мультицентровое проспективное исследование показало, что результаты теста Oncotype DX влияют на выбор тактики лечения у больных РМЖ с PЭ(+), Her2(-), при размере опухоли более 0,5 см, N0, N1mic или N1. Им с целью определения целесообразности добавления химиотерапии к гормонотерапии можно рекомендовать 21-генный анализ RT-PCR (степень рекомендации NCCN использования 21-генного анализа RT-PCR составляет 2B) [17].

При раннем раке молочной железы для определения риска развития метастазов у больных в течение 10 лет после постановки диагноза независимо от статуса PЭ и предварительного лечения может быть использован 70-генный анализ на микрочипе MammaPrint. Анализ профиля генной экспрессии, участвующего в пролиферации, инвазии, метастазировании и ангиогенезе, проводится на опухолевой ткани [18–23]. Этот тест может использоваться для определения высокого и низкого риска рецидива при инвазивном РМЖ I и II стадии с размером опухоли до 5 см, PЭ(+) или PЭ(-), с N0–1. MammaPrint был проверен в ретроспективных исследованиях, в настоящее время проходит

сравнительную оценку в III фазе проспективного MINDACT исследования, в котором 70-генный анализ сравнивается с общепринятыми клинико-патологическими критериями у отдельной группы больных для определения целесообразности проведения адъювантной химиотерапии при метастатическом поражении 0–3-х лимфоузлов [24]. При низком риске вероятность рецидива заболевания в течение 10 лет составляет 10% при отсутствии какого-либо дополнительного лечения (гормональной терапии, химиотерапии). Для снижения риска рецидива рака в 2 раза назначается гормонотерапия. При высоком риске вероятность рецидива в течение 10 лет составляет 29% при отсутствии какого-либо дополнительного лечения. Назначение химиотерапии в сочетании с гормональной терапией позволяет снизить вероятность возникновения рецидива в 2 раза. Ранние результаты MINDACT исследования свидетельствуют о том, что 70-генный анализ может помочь избежать химиотерапии у определенных пациенток независимо от больших размеров опухоли и статуса лимфоузлов. Из 50% больных, которые нуждались в адъювантной химиотерапии на основании только клинических характеристик (размер опухоли, статус лимфоузлов), всего лишь 36% получили системное лечение, так как только у них имелся высокий риск метастазирования на основании 70-генного анализа. Следовательно, в 14% случаев назначение химиотерапии было бы нецелесообразным [25]. В проспективном RASTER исследовании сообщается о том, что на основании 70-генного анализа у больных с низким риском (из них 85% не получали адъювантную химиотерапию) 5-летний безрецидивный интервал достиг 97% [26].

Другой 50-генный анализ PAM50 идентифицирует подтипы РМЖ (люминальный А, люминальный В, Her2(+) и базальноподобный) и риск рецидива, который может быть использован для определения прогноза у больных в постменопаузе с Gr(+) РМЖ. В ретроспективном АТАС исследовании с помощью 50-генного анализа проводилась оценка риска рецидива у больных РМЖ N0 и N+, находившихся в постменопаузе, леченных адъювантно тамоксифеном или анастрозолом, которая взаимосвязана с риском отдаленного метаста-

зирования в течение 10 лет [27]. В ретроспективном анализе также проведено сравнение рисков рецидива с использованием 50-генного и 21-генного анализа. Оба исследования продемонстрировали схожий процент низкого риска для пациентов с ГР(+) опухолями и N0. ABCSG 8 исследование показало, что оценка риска рецидива предоставляет прогностическую информацию и предсказывает риск отдаленного метастазирования у больных ранним РЭ(+) РМЖ в постменопаузе [28]. В обобщенном анализе ATAC и ABCSG 8 исследований сообщается о том, что оценка риска рецидива с помощью PAM50 является сильным предиктором поздних отдаленных метастазов (более 5 лет наблюдения) у больных ГР(+) N0 РМЖ [29]. Однако, несмотря на большой выбор генетических анализов для оценки риска рецидива, NCCN считает, что 21-генный анализ является наилучшим апробированным прогностическим тестом, достоверно предсказывающим ответ опухоли на системную химиотерапию.

*TheraPrint* представляет собой микрочип для определения экспрессии 55 генов, которые оказывают влияние на прогноз и клинический ответ опухоли на химиотерапию. В исследовании, посвященном изучению прогностической и/или предиктивной роли этого генетического анализа (изучалась экспрессия 125 генов) в лечении больных Her2(+) и Her2(-) РМЖ II–III стадии, было доказано, что существует несколько генов (BCL2, CDH3, GRB7, KRT6B, KRT17, FLT1, PIK3R1, IL2RA), экспрессия которых достоверно коррелирует с ответом на неоадъювантную химиотерапию [30]. В другой работе анализировался профиль экспрессии 55 генов на TheraPrint у 204 больных РМЖ T1–4N0–3M0 в возрасте 18–90 лет, получавших неоадъювантную химиотерапию или эндокринную терапию и прооперированных на 2-м этапе. Полная регрессия первичной опухоли и метастатических лимфоузлов наблюдалась в 24% случаев. Было выявлено 13 генов (Ki67, LYN, ERHA2, MET, ESR1/2, PgR, CCND1, IGF1R, Her3/4, BCL2, AR), экспрессия которых достоверно различалась у больных с полным ответом и наличием резидуальной опухоли. Авторы сделали вывод о том, что с помощью теста TheraPrint можно прогнозировать ответ опухоли на химиотерапию [31].

*Breast Cancer Index test* на основании экспрессии 7 генов применяется для определения риска возникновения рецидива гормонозависимого рака молочной железы без поражения лимфатических узлов в период от 5 до 10 лет после постановки диагноза и целесообразности продолженной гормонотерапии (до 10 лет) после 5 лет ее приема. В анализ включались больные с I–III стадиями Гр(+) Her2(-) РМЖ, N0. Случаи с 0 до 5 баллами по результатам тестирования расценивались как опухоли с низким риском рецидива, с 5,1 до 10 — с высоким риском и требовали продолженной гормонотерапии суммарно до 10 лет [32].

*EndoPredict test* является микрочипом второго поколения и представляет собой 12-генный анализ опухоли молочной железы или ткани лимфоузла. Используется для определения риска отдаленного метастазирования/рецидива в течение 10 лет при впервые выявленном ГР(+) HER2(-) раке молочной железы на ранних стадиях с N0–1 и, соответственно, целесообразности назначения химиотерапии этим больным. Полученные результаты суммируются с размером опухоли, статусом лимфоузлов, и формируются 2 группы риска метастазирования: высокого и низкого. Пациентам с низким риском следует назначать только гормонотерапию, с высоким — гормонотерапию в сочетании с химиотерапией [32]. В исследовании по оценке риска прогрессирования с помощью EndoPredict были включены 928 пациентов с РЭ(+) Her2(-) опухолями, леченных в течение 5 лет анастрозолом или тамоксифеном. Авторы сделали вывод о том, что Endopredict микрочип является достоверно прогностическим тестом, позволяющим оценить риск позднего метастазирования у этой категории больных [33–35].

*Mammostrat test* также применяется для установления риска возникновения рецидива (высокий или низкий) ГР(+) Her2(-) рака молочной железы I–II стадии, на основании которого можно определить: нужна ли химиотерапия этой категории пациенток после хирургического лечения или нет. Анализ проводится на опухолевой ткани после биопсии или операции. По результатам тестирования формируются 3 группы риска метастазирования: высокого, промежуточного и низкого [32].

**Заключение.** Разнообразие мультигенных анализов свидетельствует о постоянном прогрессе в молекулярной генетике и онкологии и способствует усовершенствованию методов диагностики больных РМЖ. В исследованиях было доказано, что применение генного анализа влияет на планирование лечения и определение прогноза жизни этой категории пациенток. Женщины с низким риском прогрессирования болезни, по результатам генной диагностики, должны оставаться под таким же активным динамическим наблюдением в условиях онкодиспансера, как и больные с высоким риском.

Конфликт интересов отсутствует.

К сожалению, использование микрочипов на сегодняшний день в диагностике РМЖ в России является ограниченным, только в рамках исследований. Однако, на наш взгляд, развитие технологии микрочипов является перспективным направлением, которое может существенно расширить область молекулярно-генетических исследований в онкологии. В связи с этим целесообразно продолжить разработку и внедрение в клиническую практику различных диагностических тестов, позволяющих в короткие сроки и качественно проводить мультигенный анализ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. — С. 30.
2. Jeffrey S.S., Lønning P.E., Hillner B.E. Genomics-based prognosis and therapeutic prediction in breast cancer // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* — 2005 May;3(3): 291–300. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002001>.
3. Perou C.M., Jeffrey S.S., van de Rijn M., Rees C.A., Eisen M.B., Ross D.T. et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 1999 Aug 3;96(16):9212–9217. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10430922>.
4. Sørlie T., Perou C.M., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., Johnsen H. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 2001 Sep 11;98(19):10869–10874. DOI:10.1073/pnas.191367098 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11553815>.
5. Sørlie T., Tibshirani R., Parker J., Hastie T., Marron J.S., Nobel A. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2003 Jul 8;100(14):8418–8423. Epub 2003 Jun 26. DOI:10.1073/pnas.0932692100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829800>.
6. Nguyen B., Deck K.B., Sinha R., Kerlin D., Garcia A.A., Barone J.L. et al. Comparison of MammaPrint, Blueprint, and TargetPrint with clinical parameters in patients with breast cancer: Findings from a prospective United States cohort // *Ann. Surg. Oncol.* — 2012 Oct;19(10):3257–63. DOI: 10.1245/s10434-012-2561-6. Epub 2012 Aug 15. <https://www.meetinglibrary.asco.org>.
7. Gluck S., de Snoo F., Peeters J., Stork-Sloots L., Somlo G. Molecular subtyping of early-stage breast cancer identifies a group of patients who do not benefit from neoadjuvant chemotherapy // *Breast Cancer Research and Treatment.* 2013 Jun;139(3):759–767. DOI:10.1007/s10549-013-2572-4. Epub 2013 Jun 12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756626>.
8. Paik S., Shak S., Tang G., Kim C., Baker J., Cronin M. et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2004 Dec 30;351(27):2817–2826. DOI:10.1056/NEJMoa041588. Epub 2004 Dec 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591335>.
9. Dowsett M., Cuzick J., Wale C., Forbes J., Mallon E.A., Salter J. et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study // *J Clin Oncol.* — 2010 Apr 10;28(11):1829–34. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.4798. Epub 2010 Mar 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212256>.
10. Mamounas E.P., Tang G., Fisher B., Paik S., Shak S., Costantino J.P. et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20 // *J. Clin. Oncol.* — 2010 Apr 1; 28(10):1677–1683. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.7610. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065188>.
11. Albain K.S., Barlow W.E., Shak S., Hortobagyi G.N., Livingston R.B., Yeh I-T. et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial // *Lancet Oncol.* — 2010 Jan; 11(1): 55–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70314-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005174>.
12. Paik S., Tang G., Shak S., Kim C., Baker J., Kim W. et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2006 Aug 10; Vol. 24. — № 23. — P. 3726–3734. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720680>.

13. Tang G., Shak S., Paik S., Anderson S.J., Costantino J.P., Geyer C.E. et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20 // *Breast Cancer Res Treat.* — 2011 May; 127(1): 133–142. DOI:10.1007/s10549-010-1331-z. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221771>.
14. Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F., Pritchard K.I., Albain K.S., Hayes D.F. et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2015; 373: 2005–2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1510764. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1510764>.
15. Hormone Therapy With or Without Combination Chemotherapy in Treating Women Who Have Undergone Surgery for Node-Negative Breast Cancer (The TAILORx Trial). Clinical Trial ID:NCT00310180. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00310180?term=TAILORx&rank=2>.
16. Tamoxifen Citrate, Letrozole, Anastrozole, or Exemestane With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Invasive RXPONDER Breast Cancer. Clinical Trial ID:NCT01272037. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01272037>.
17. National Comprehensive Cancer Network Inc. [US]. NCCN Guidelines Version 2.2017. Breast Cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf).
18. Glas A.M., Floore A., Delahaye L. JMJ, Witteveen A.T., Pover R.C.F., Bakx N. et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test // *BMC Genomics.* — 2006.7:278. DOI: 10.1186/1471-2164-7-278. <https://bmcbgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-7-278>.
19. Laura J. van 't Veer, Hongyue D., Marc J. van de Vijver, He Y.D., Hart A.A.M., Mao M. et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer/ *Nature.* 415: 530–536 (31 January 2002) DOI:10.1038/415530a. <https://www.nature.com/nature/journal/v415/n6871/full/415530a.html>.
20. Knauer M., Mook S., Rutgers E.J., Bender R.A., Hauptmann M., van de Vijver M.J. et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer/ *Breast Cancer Res.Treat.* 2010 Apr;120(3):655–661. DOI:10.1007/s10549-010-0814-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20204499>.
21. Kunz G. Use of a genomic test (MammaPrint™) in daily clinical practice to assist in risk stratification of young breast cancer patients // *Arch Gynecol. Obstet.* — 2011 Mar; 283(3):597–602. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20383789>.
22. Ishitobi M., Goranova T.E., Komoike Y., Motomura K., Koyama H., Glas A.M. et al. Clinical utility of the 70-gene MammaPrint profile in a Japanese population // *Jpn.J.Clin.Oncol.* — 2010Jun;40(6):508–512. DOI:10.1093/jjco/hyp195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110242>.
23. Mook S., Knauer M., Bueno-de-Mesquita J.M., Retel V.P., Wesseling J., Linn S.C. et al. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature // *Ann.Surg.Oncol.* — 2010 May;17(5):1406–1413. DOI:10.1245/s10434-009-0902-x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20094918>.
24. MINDACT (Microarray in Node-Negative and 1 to 3 positive lymph node disease may avoid chemotherapy): A prospective, randomized study comparing the 70-Gene signature with the common clinical pathological criteria in selecting patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes. Clinical Trial ID:NCT00433589. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00433589?term=NCT00433589&rank=1>.
25. Piccart M., Rutgers E., van 't Veer L. et al. Primary analysis of the EORTC 10041/BIG 3–04 MINDACT study: a prospective, randomized study evaluating the clinical utility of the 70-gene signature (MammaPrint) combined with common clinical-pathological criteria for selection of patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes. In: *Proceeding of the 107<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr. 16–20; New Orleans, Louisiana: AACR; 2016. Abstract CT039 2016.*
26. Drukker C.A., Bueno-de-Mesquita J.M., Retel V.P., van Harten W.H., van Tinteren H., Wesseling J. et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study // *Int. J. Cancer.* — 2013 Aug 15;133(4): 929–936. DOI: 10.1002/ijc.28082. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371464>.
27. Dowsett M., Sestak I., Lopez-Knowles E., Sidhu K., Dunbier A.K., Cowens J.W. et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy // *J. Clin. Oncol.* — 2013 Aug 1;31(22):2783–2790. DOI:10.1200/JCO.2012.46.1558. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816962>.
28. Gnant M., Filipits M., Greil R., Stoeger H., Rudas M., Bago-Horvath Z. et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone // *Ann. Oncol.* — 2014 Feb;25(2): 339–345. DOI:10.1093/annonc/mdt494. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24347518>.
29. Sestak I., Cuzick J., Dowsett M., Lopez-Knowles E., Filipits M., Dubsy P. et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score // *J. Clin.Oncol.* 2015 Mar 10;33(8): 916–922. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.6894. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25332252>.

30. Somlo G., De Snoo F., Peeters J., Stork-Sloots L., Simon I., Robinson K. Gene expression panel (TheraPrint) analyzed as predictors of response to neoadjuvant chemotherapy (NCT) in patients (pts) with stage II–III and inflammatory breast cancer (BC) // J. Clin. Oncol. 30, 2012 (suppl 27; abstr 8). <http://meetinglibrary.asco.org/content/103094-125>.
31. Beitsch P.D., Stork L., De Snoo F. et al. Biomarker panel (TheraPrint) analyzed as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer // J. Clin. Oncol. 32:5s, 2014 (suppl; abstr 1026). <http://meetinglibrary.asco.org/content/133264-144>.
32. Breast cancer tests: screening, diagnosis and monitoring. URL: <http://breastcancer.org>.
33. Buus R., Sestak I., Kronenwett R., Denkert C., Dubsy P., Krappmann K. et al. Comparison of EndoPredict and EPclin with Oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy // J. Natl. Cancer Inst. — 2016. 108(11): djw149. DOI: 10.1093/jnci/djw149.
34. Brase J.C., Kronenwett R., Petry C., Denkert C., Schmidt M. From high-throughput microarray-based screening to clinical application: the development of a second generation multigene test for breast cancer prognosis // Microarrays (Basel). — 2013 Sep; 2(3): 243–264. DOI:10.3390/microarrays2030243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5003465/>.
35. Dubsy P., Filipits M., Jakesz R. et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, Her2-negative early breast cancer // Ann. Oncol. — 2013. 24(3):640–647. DOI: 10.1093/annonc/mds334. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/23035151/>.

### АВТОРЫ

*Абдуллаев Амир Гуссейнович*, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 (диагностики опухолей) ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: [amirido@mail.ru](mailto:amirido@mail.ru)

*Abdullaev Amir Gusseyнович*, M.D., Ph.D in Medical Sciences, Chief of Surgical Department № 2 (Tumor Diagnostics) of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse 24, e-mail: [amirido@mail.ru](mailto:amirido@mail.ru)

*Чернова Екатерина Валерьевна*, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова д. 1, e-mail: [bristols@list.ru](mailto:bristols@list.ru)

*Chernova Ekaterina Valeryevna*, Ph.D in Medical Sciences, Assistant Professor of the Chair of Oncology of the Faculty of Continuing Professional Education of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova street 1, e-mail: [bristols@list.ru](mailto:bristols@list.ru)