

УДК 618.19-006.6-071:612.119:611.018.74

Т.Т. Березов¹, Л.К. Овчинникова², О.М. Кузнецова¹, З.К. Карাবেкова², И.К. Воротников², М.В. Гришкевич²,
А.А. Тулеуова², И.В. Терешкина², У.Р. Мамедов², Е.К. Дворова²

ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Российский университет дружбы народов, Москва
²РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контактная информация

Березов Темирболат Темболатович, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор кафедры биохимии
Российского Университета дружбы народов

адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; тел.: +7(495)434-04-12

e-mail: olya.k@mail.ru

Статья поступила: 03.02.2010, принята к печати 02.03.2010.

Резюме

Изучали исходные (до лечения) уровни VEGF в сыворотке крови 248 больных РМЖ T₁₋₂N₀M₀ стадий и 55 практически здоровых женщин (группа контроля). Средний показатель VEGF в сыворотке крови общей группы больных РМЖ достоверно выше, чем в таковой контроля. При стадии РМЖ T₂N₀M₀ отмечено более частое (25,0%), по сравнению со стадией T₁N₀M₀ (13,2%), выявление повышенных уровней VEGF относительно его порогового значения (≥ 300 пг/мл). Показатели VEGF у больных РМЖ не зависели от возраста и репродуктивной функции пациенток, рецепторного статуса опухоли (РЭ, РП). Уровни VEGF достоверно выше у больных при дольковом инфильтративном РМЖ, по сравнению с таковым при протоковом раке и при низкодифференцированных опухолях, чем при высоко- и умеренно дифференцированных. Среди больных РМЖ с рецидивом заболевания в первые 3 года наблюдения наиболее часто выявляли высокие (≥ 300 пг/мл) исходные уровни VEGF, по сравнению с пациентками, у которых за данный период не было выявлено рецидива опухоли ($p=0,001$). Полагаем, что показатель VEGF до лечения в сыворотке крови больных РМЖ при T₂N₀M₀ стадии можно использовать с целью уточнения прогноза развития раннего (в первые 3 года наблюдения) рецидива заболевания как дополнительного маркера наряду с общепринятыми клинико-морфологическими признаками болезни.

Ключевые слова: рак молочной железы, T₁₋₂N₀M₀ стадии, VEGF, сыворотка крови, прогноз.

T.T. Berezov¹, L.K. Ovchinnikova², O.M. Kuznetzova¹, Z.K. Karabekova², I.K. Vorotnikov², A.A. Tuleuova²,
M.V. Grishkevich², I.V. Tereshkina², U.R. Mamedov²

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE SERUM BREAST CANCER PATIENTS

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow

Abstract

Here we present the results of comparative immunoenzyme assay of the initial serum levels of VEGF in breast cancer patients (stages T₁N₀M₀ and T₂N₀M₀) and apparently healthy women (controls). It was found that VEGF concentrations in the serum of patients with breast cancer stages T₁N₀M₀ and T₂N₀M₀ significantly surpassed the control levels. Increased levels of VEGF surpassing the threshold values were more often observed in patients with T₂N₀M₀ breast cancer compared to patients with T₁N₀M₀ tumor. Serum concentration of VEGF in patients with stages T₁N₀M₀ and T₂N₀M₀ breast cancer did not depend on patient's age and reproductive function and receptor status of the primary tumor (estrogen and progesterone receptors), but was closely associated with tumor histogenesis and differentiation degree. Significantly higher levels of VEGF were observed in patients with lobular infiltrative breast carcinoma compared to patients with ductal tumors and in patients with low-differentiated tumors compared to highly and moderately differentiated tumors. High initial concentrations of VEGF (≥ 300 pg/ml) were more often detected in patients with T₂N₀M₀ breast cancer developing relapses within the first 3 years of follow-up compared to patients without relapses during the corresponding period ($p=0.001$). These findings suggest that serum level of VEGF in patients with T₂N₀M₀ breast cancer before treatment can be used as an additional marker in parallel with standard clinical and morphological signs of the disease for more precise prognosis of early relapse.

Key words: breast cancer, VEGF, prognosis.

Введение

В последние годы пристальный интерес исследователей привлекает проблема ангиогенеза и антиангиогенной терапии опухолей, в том числе РМЖ [9; 11; 12; 16]. Ряд клинических исследований указывают на существование определенной связи между высокими уровнями ангиогенных факторов в сыворотке крови больных РМЖ, увеличением плотности сосудов в опухоли и неблагоприятным прогнозом заболевания [2–4; 6]. Поэтому

экспериментальные исследования были направлены на выделение факторов ангиогенеза с надеждой использовать эти результаты для ингибирования активности процесса и, в конечном счете, роста опухоли и развития метастазов [1; 5; 10; 13]. Кроме того, антиангиогенная терапия заслуживает пристального внимания еще и потому, что, в отличие от клеток опухоли, которые генетически непостоянны и могут быстро приобретать резистентность ко многим химиопрепаратам, эндотелиальные клетки должны сохранять устойчивый геном [10].

Однако, несмотря на всю привлекательность такого подхода и определенные успехи антиангиогенной терапии в онкологической клинике, результаты, полученные к настоящему времени, свидетельствуют о том, что такое лечение эффективно не у всех больных. По мнению некоторых авторов, результаты практических исследований противоречат ряду теоретических представлений механизма действия таргетных препаратов [15]. По-видимому, это может быть связано с индивидуальными особенностями опухоли включать другие митогенные пути и механизмы в ее прогрессии – возможно, неангиогенные [14]. В таком случае возникает необходимость стратификации пациентов на основании анализа молекулярно-биологических маркеров, в том числе – и ангиогенного статуса сыворотки крови и опухоли не только в оценке прогноза, но и отбора больных для проведения так называемой целенаправленной (таргетной) терапии опухолей [2; 4; 7; 8; 13].

Цель настоящего исследования – сравнительный анализ содержания ключевого активатора ангиогенеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови больных РМЖ T₁₋₂N₀M₀ стадий с учетом клинико-морфологических особенностей заболевания, рецепторного статуса опухоли и показателей безрецидивной выживаемости в зависимости от исходной концентрации VEGF.

Материалы и методы

В исследование включены 248 больных РМЖ T₁₋₂N₀M₀ стадий, которые находились на обследовании и лечении в Московском областном онкологическом диспансере (г. Балашиха) и в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН в период с сентября 2002 по декабрь 2005 гг. Средний возраст больных составил 57,9 ± 0,7 лет (медиана – 57,5 лет). В T₁N₀M₀ стадии было 76 (31%), в T₂N₀M₀ стадии 172 (69%) больные. Средний возраст больных РМЖ в T₁N₀M₀ и T₂N₀M₀ стадиях опухолевого процесса не различался и составил соответственно 58,1±1,2 лет и 57,8±0,8 лет. В репродуктивном периоде была 71, в постменопаузе – 177 пациенток.

Клинико-рентгенологический диагноз РМЖ у всех обследованных установлен впервые и подтвержден данными гистологического исследования удаленной хирургическим методом первичной опухоли согласно Международной классификации опухолей (ВОЗ, 2002). Дольковый инфильтративный РМЖ выявлен у 27 (10,9%) больных, протоковый инфильтративный рак – у 106 (42,7%), смешанный – у 106 (42,7%), слизистый – у 9 (3,6%).

Группу контроля составили 55 практически здоровых женщин соответствующего возраста и репродуктивного статуса.

У большинства больных РМЖ (87,5%) была выполнена радикальная мастэктомия, радикальная резекция – в 12,5% наблюдений. В послеоперационном периоде 39 (15,7%) больных РМЖ не получали специфического лечения, 142 (57,2%) больным проведено лучевое лечение, 71 (28,6%) пациентка получила химиотерапию различными препаратами (СМФ, антрациклины), 123 (49,6%) пациентки получали гормонотерапию.

Из 248 женщин, страдающих РМЖ T₁₋₂N₀M₀ стадий у 53 (21,4%) выявлены рецидивы заболевания в сроки от 5 до 58,5 мес., средний срок развития рецидива составил 27,0 ± 2,0 мес. (медиана 26,3 мес.). У 15 больных выявлены метастазы в костях, у 6 – в легких, в плевре [1], надключичных лимфатических узлах [1], печени [2], органах малого таза [1], яични-

ках [2], контралатеральной молочной железе [5], у 14 – в нескольких органах. Рецидив в послеоперационном рубце выявлен у 6 больных, у 5 из них он сочетался с метастазами в других органах.

Концентрацию VEGF в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов «Quantikine human VEGF» («R&D Systems Inc.», США) и автоматического универсального ридера для микропланшет ELX800 («Bio-Tek Instruments, Inc., США).

Определение уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли больных РМЖ

Экспрессию РЭ и РП в ткани опухоли изучали с помощью общепринятых иммуногистохимических методов исследования путем окрашивания парафиновых срезов ткани первичных опухолей больных РМЖ с использованием МКА («Dako», Дания). По интенсивности экспрессии РЭ и РП в цитоплазме и ядрах опухолевых клеток больные были разделены на группы:

1. Отсутствие экспрессии (РЭ- и РП-);
2. Наличие экспрессии (РЭ+ и РП+).

Статистический анализ изучаемых признаков проводили с помощью пакета программ «Statistica для Windows» и SPSS. Для выявления различий средних значений применяли однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ. При оценке параметрических результатов исследования и множественных сравнений между группами использовали критерий Scheffe. Для малых выборок и для типа распределения, отличного от нормального, достоверность различия средних оценивали с помощью непараметрических критериев (медианного, Колмогорова-Смирнова, Mann-Whitney). Достоверность различий частот в изучаемых признаках оценивали с помощью критерия χ^2 ; для малых выборок рассчитывался непараметрический точный критерий Фишера.

Анализ кривых выживаемости проводили методом Kaplan-Mayer, сравнения кривых выживаемости проводили методом Log-Rank, с учетом поправки Bonferroni для множественных сравнений. Рассчитывали таблицы дожития с вычислением функций рисков. Многофакторный анализ влияния признаков на безрецидивную и общую выживаемость проводили с использованием модели Cox hazard proportional regression. При выборе статистических процедур учитывали методологические требования Международного конгресса по гармонизации GCP «Статистические принципы для клинических исследований» (ICH Guidelines // Good Clin. Pract. J. – 1998. – Vol.5, N.4. – p. 27-37).

Результаты исследования

Результаты определения VEGF в сыворотке крови больных РМЖ и в группе контроля представлены в табл. 1. Анализ полученных данных выявил, что концентрация VEGF в сыворотке крови 55 практически здоровых женщин была достоверно ниже, чем в общей группе больных РМЖ. Исходные уровни VEGF в сыворотке крови практически здоровых женщин колебались от 48 до 377 пг/мл. Учитывая тот факт, что только у 3 из 55 (5,5%) женщин в группе контроля показатель VEGF в сыворотке крови превышал 300 пг/мл, его использовали как пороговый. При этом следует отметить, что только у 53 из 248 (21,4%) больных РМЖ показатель VEGF в сыворотке крови превышал пороговый его уровень у практически здоровых женщин группы контроля.

Частота выявления значений VEGF выше порогового у больных РМЖ в T₂N₀M₀ стадии была почти в 2 раза выше, чем у больных T₁N₀M₀ стадии опухолевого процесса (25,0 и 13,2% соответственно).

Уровень VEGF в сыворотке крови больных РМЖ T₁₋₂N₀M₀ стадий не зависел от возраста и репродуктивного статуса.

У больных с дольковым инфильтративным РМЖ T₁₋₂N₀M₀ стадий содержание VEGF в сыворотке крови было достоверно выше, чем у больных с протоковым инфильтративным РМЖ (p=0,002).

При этом, тенденция к этим различиям становилась уже заметной в группе больных РМЖ в T₁N₀M₀ стадии опухолевого процесса (p=0,052). Показатели VEGF в сыворотке крови больных со слизистым строением РМЖ, напротив, были достоверно ниже (p=0,03), чем при дольковом инфильтративном варианте строения опухоли (табл. 2).

Выявлена связь исходных показателей VEGF в сыворотке крови больных РМЖ со степенью дифференцировки опухоли.

Достоверно по этому показателю отличались больные с высокодифференцированным и низкодифференцированным РМЖ (табл. 3).

Частота выявления значений VEGF ≥300 пг/мл в сыворотке крови 47 больных высокодифференцированным РМЖ составила 4,3%, в группе из 151 больной с умеренной степенью злокачественности – 13,3%, и многократно увеличивалась в группе из 50 больных с низкодифференцированной опухолью молочной железы – 62% (различия статистически высокодостоверны, p=0,0001).

Таким образом, концентрация VEGF в сыворотке крови более половины больных РМЖ T₁₋₂N₀M₀ стадий с низкодифференцированной опухолью превышала пороговый уровень маркера в группе контроля.

Не обнаружено достоверных различий в показателях VEGF у больных РМЖ с учетом рецепторного статуса опухоли (РЭ и РП).

Проведен ретроспективный анализ данных с целью выявления прогностической значимости VEGF в сыворотке крови больных РМЖ T₁₋₂N₀M₀ стадий. В исследование включены 2 группы больных РМЖ:

1. Пациентки с рецидивом заболевания в первые 3 года от начала лечения (n=53);
2. Больные, которые прожили 3 года без рецидива (n=58) (табл. 4).

В общей группе пациенток с РМЖ T₁₋₂N₀M₀ стадий с рецидивом болезни в первые 3 года наблюдения выявлены достоверно более высокие исходные уровни VEGF в сыворотке крови (335,4±24,8 пг/мл, медиана 360) по сравнению с женщинами, у которых рецидив опухоли в эти сроки не был обнаружен (163,7±9,7 пг/мл, медиана 150 пг/мл; p<0,0001).

Однако следует отметить, что только при T₂N₀M₀ стадии РМЖ исходные уровни VEGF в сыворотке крови были выше у женщин с рецидивом заболевания (361,5±29,2 пг/мл, медиана 400,0 пг/мл), чем без такового (164,9±12,7 пг/мл, медиана 150,0 пг/мл).

При стадии T₁N₀M₀ РМЖ исходные уровни VEGF в сыворотке крови больных с рецидивом и без рецидива не различались достоверно и равнялись соответственно 226,9±42,1 и 161,4±15,0 пг/мл, медианы 207,5 и 150,0 пг/мл (p=0,1).

Важно отметить, что число больных РМЖ в T₁N₀M₀ стадии со значениями VEGF в сыворотке крови выше его порогового уровня без рецидива заболевания в течение первых 3 лет наблюдения и составило 2 из 20 (10%), а в группе с рецидивом в эти сроки – 4 из 14 (28, 6%), различия недостоверны (p=0,2).

В группе больных РМЖ во T₂N₀M₀ стадии эти частоты составили: 3 из 38 (7,9%) в группе женщин без рецидива и 25 из 39 (64,1%) в группе женщин с рецидивом болезни, различия достоверны (p=0,0001).

Таким образом, прогностическая значимость порогового уровня VEGF в сыворотке крови больных РМЖ относительно раннего (в течение 3 лет наблюдения) рецидива заметна только при стадии T₂N₀M₀.

Сравнение показателей 3-летней безрецидивной выживаемости провели у больных РМЖ с учетом порогового значения VEGF в сыворотке крови и стадии заболевания.

Так, в группе больных РМЖ в T₁N₀M₀ стадии обнаружена лишь тенденция к ухудшению прогноза при исходных значениях VEGF ≥300 пг/мл. Для больных РМЖ в T₂N₀M₀ стадии различия в отдаленных результатах лечения были достоверно (p=0,001) связаны с пороговым показателем VEGF (табл. 4).

У больных РМЖ в T₁N₀M₀ стадии различия в безрецидивной выживаемости становятся заметными только на 3 году жизни после проведенного лечения, тогда как у больных РМЖ при стадии T₂N₀M₀ различия достоверны на всем периоде наблюдения.

Таким образом, исходное содержание VEGF в сыворотке крови ≥300 пг/мл у пациенток с РМЖ T₂N₀M₀ стадии заболевания достоверно связано со сниженными на 30% показателями 3-летней безрецидивной выживаемости.

Следует также отметить, что показатели 3-летней безрецидивной выживаемости в группах больных РМЖ в T₁N₀M₀ и T₂N₀M₀ стадиях при значениях VEGF <300 пг/мл в сыворотке крови практически не различались (83,6±5,8 и 84,8±4,5% соответственно).

Таким образом, у 21,4% (53 из 248) больных РМЖ T₁₋₂N₀M₀ стадий исходные уровни VEGF в сыворотке крови превышали пороговый уровень (≥300 пг/мл) этого фактора роста в группе практически здоровых женщин.

При этом концентрация VEGF не зависела от возраста и репродуктивной функции пациенток, рецепторного (РЭ, РП) статуса первичной опухоли, но была достоверно выше у больных дольковым инфильтративным РМЖ, по сравнению с женщинами, страдающими протоковым инфильтративным раком, а также при низкодифференцированных опухолях по сравнению с высоко- и умеренно дифференцированными.

Кроме того, у женщин, страдающих РМЖ, при T₁₋₂N₀M₀ стадиях с рецидивом заболевания в первые 3 года наблюдения более часто выявляли высокие (≥300 пг/мл) исходные уровни VEGF в сыворотке крови по сравнению с пациентками, у которых за данный период не было выявлено рецидива (p=0,001).

Полагаем, что исходные значения показателя VEGF можно использовать в оценке прогноза раннего рецидива только в небольшой группе больных РМЖ стадий T₁₋₂N₀M₀ как дополнительный фактор наряду с общепринятыми клинико-морфологическими характеристиками болезни.

Таблица 1

Концентрации VEGF в сыворотке крови больных РМЖ и у женщин контрольной группы

Группы сравнения	Число наблюдений	Частота значений VEGF 300 пг/мл	VEGF, пг/мл М±m (медиана)	VEGF, пг/мл (интервал)
Контроль	55	3 (5,5%)	104,8±13,8 (103,0)*	45-377
РМЖ вся группа	248	53 (21,4%)	217,3±8,0 (185,0)**	3,8-620
T ₁ N ₀ M ₀ стадия	76	10 (13,2%)	193,4±11,6 (180,0)	3,8-560
T ₂ N ₀ M ₀ стадия	172	43 (25,0%)	227,8±10,3 (190,0)	28-620

*—**p=0,001; pT₁N₀M₀vsT₂N₀M₀=0,048; T₁N₀M₀ vs контроль=0,001; pT₂N₀M₀vsконтроль=0,0001.

Таблица 2

Содержание VEGF у пациенток, страдающих РМЖ, с учетом гистологического варианта строения опухоли и стадии заболевания

Гистологический вариант строения опухоли	T ₁ N ₀ M ₀ стадия		T ₂ N ₀ M ₀ стадия		Всего	
	N	VEGF, М±m (медиана)	N	VEGF, М±m (медиана)	N	VEGF, М±m (медиана)
Дольковый инфильтративный рак	8	266,3±44,8 (225,0)*	19	279,6±41,4 (240,0)*	27	275,6±31,5 (240,0)
Протоковый инфильтративный рак	34	170,6±12,4 (182,5)**	72	201,0±10,8 (182,5)**	106	191,3±8,4 (182,5)
Смешанный дольково-протоковый рак	32	208,5±54,6 (142,0)	74	248,2±38,2 (184,0)	106	238,1±29,4 (165,0)
Слизистый рак	2	152,5±37,5 (152,5)	7	175,7±24,4 (190,0)	9	170,6±20,0 (190,0)

*—**pT₁N₀M₀стадия=0,052; *—**pT₂N₀M₀стадия=0,015

Таблица 3

Содержание VEGF в сыворотке крови больных РМЖ T₁₋₂N₀M₀ стадий с учетом степени злокачественности опухоли

Степень злокачественности опухоли	T ₁ N ₀ M ₀ стадия		T ₂ N ₀ M ₀ стадия		Всего:	
	N	VEGF, пг/мл М±m (медиана)	N	VEGF, пг/мл М±m (медиана)	N	VEGF, пг/мл М±m (медиана)
Высокодифференцированная	18	122,2±13,1 (112,5) ¹	29	138,4±17,3 (110,0) ³	47	132,2±11,8 (110,0)
Умеренно дифференцированная	49	195,1±11,4 (185,0)	102	200,9±17,3 (182,5)	151	199,0±7,9 (185,0)
Низкодифференцированная	9	326,7±46,5 (310,0) ²	41	358±21,8 (360,0) ⁴	50	352,4±19,6 (352,5)

¹⁻²pT₁N₀M₀стадия=0,001; ³⁻⁴T₂N₀M₀стадия<0,0001

Таблица 4

Отдаленные результаты лечения женщин, страдающих РМЖ, с учетом исходного содержания VEGF в сыворотке крови и стадии болезни

Содержание VEGF (пг/мл) в сыворотке крови	Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости			
	Показатели	T ₁ N ₀ M ₀ стадия	T ₂ N ₀ M ₀ стадия	Общая группа
VEGF<300	Число наблюдений	66	129	195
	3-летняя безрецидивная выживаемость	83,6±5,8%*	84,8±4,5%**	86,4±3,1%
VEGF 300	Число наблюдений	10	43	53
	3-летняя безрецидивная выживаемость	57,9±2,0%*	49,6±9,4%**	55,2±8,2%
	Медиана	45,8 мес.	53,1 мес.	54,3 мес.
	Медиана	36,8 мес.	36,7 мес.	36,9 мес.

p*—=0,3; p**—=0,001

Литература

1. *Абелев Г.И., Эрайзер Т.Л.* На пути к пониманию природы рака // Биохимия. – 2008. – том 73, N 5. – с. 605-18.
2. *Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е.* Современные представления и механизмы передачи сигналов факторов роста как основа эффективной молекулярно-направленной противоопухолевой терапии // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2007. – N.1. – с. 4-9.
3. *Жуков Н.В., Тюляндин С.А.* Целевая терапия в лечении солидных опухолей: практика противоречит теории // Биохимия. – 2008. – том 73, №5. – с.751–68.
4. *Имянитов Е.Н., Хансон К.П.* Молекулярная онкология: клинические аспекты // Санкт-Петербург. – Издательский дом СПбМАПО. – 2007. – 211 с.
5. *Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С.* Роль фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы // БЭБМ. – 2002. – том 133, N.6. – с. 604–12.
6. *Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С.* Биологические маркеры опухолей в клинике – достижения, проблемы, перспективы // Молекулярная медицина. – 2008. – N.3. – с. 48–55.
7. *Луценко С.В., Киселев С.М., Северин С.Е.* Опухолевый ангиогенез. В кн.: «Рак молочной железы» под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М.Портного, К.П. Лактионова // М. – Редакционно-издательский совет при Президиуме РАМН. – 2005. – с. 110–62.
8. *Степанова Е.В., Загрекова Е.И., Ермилова В.Д. и соавт.* Молекулярно-биологические маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы I-IIА стадии // Архив патологии. – 2003. – N.3. – с. 14–7.
9. *N. Boudreau, C. Myers.* Breast cancer-induced angiogenesis: multiple mechanisms and the role of the microenvironment // Breast Cancer Res. – 2003. – N.5. – p. 140–6.
10. *Folkman J.* Tumor angiogenesis // Adv. Cancer Res. – 1985. – Vol. 43. –p. 175–230.
11. *S. Fox, D. Generali, A. Harris.* Breast tumor angiogenesis // Breast Cancer Res. – 2007. – Vol. 9, N.6. – p. 216–27.
12. *K. Hatake, N. Tokudome, Y. Ito.* Next Generation Molecular Targeted Agents for Breast Cancer: Focus on EGFR and VEGFR Pathways // Breast Cancer. – 2007. – Vol. 14, N.2. – p. 132–49.
13. *Jaine R.* Vessels of death or life // Sci. Amer. – 2001. – Vol. 285. – p. 39–45.
14. *Sledge G., Miller K.* Angiogenesis and antiangiogenic therapy // Curr. Probl. Cancer. – 2002. – Vol. 26. – p. 1-60.
15. *Weidner N., Folkman J., Pozza F. et al.* Tumor angiogenesis a new significant and independent prognostic indicator in early stage breast cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 1992. – Vol. 84. – p. 1875–87.
16. *F. Zagouri, Th. Sergentanis, G. Zografos.* Precursors and preinvasive lesions of the breast: the role of molecular prognostic markers in the diagnostic and therapeutic dilemma // World Journal of Surgical Oncology. –2007. – Vol. 5. – p. 57–68.

Издание 2-е, переработанное и дополненное

ЭНЦИКЛОПЕДИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ



Готовится к печати
Издательская группа РОНЦ