

УДК 616.329+616.33]-006.6-085.277.3:57.088

H.N. Lud

## THE ROLE OF MOLECULAR MARKERS IN GASTRIC AND ESOPHAGEAL PATIENTS

*Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus*

### ABSTRACT

Gastric cancer has the second rank in the structure of all deaths from cancer and both gastric and esophageal cancers are the cause of 1 100 000 patients' deaths worldwide every year. Identification of gastric cancer markers for a more accurate prognosis for the course of disease and choice of adequate therapy is still an open problem. The review discusses literature data on correlation of expression and amplification of ERCC-1, Her-2/neu and Ki-67 with clinical course of disease, tumor histological characteristics and sensitivity to chemotherapy in patients with gastric and esophageal cancers.

Key words: overexpression, clinical characteristics, chemotherapy

A.H. Луд

## ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДА

*Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь*

### РЕЗЮМЕ

В структуре онкологической смертности рак желудка занимает 2-е место и вместе с раком пищевода ежегодно приводит к смерти 1 100 000 людей во всем мире. Идентификация маркеров для более точного прогноза течения заболевания и выбора адекватной терапии является открытой проблемой для больных раком желудка. В статье проведен обзор мировой литературы о корреляции экспрессии и амплификации ERCC-1, HER-2/neu и Ki-67 с клиническим течением заболевания, гистологическими особенностями опухоли и чувствительностью к химиотерапии у больных раком желудка и пищевода.

**Ключевые слова:** гиперэкспрессия, клинические характеристики, химиотерапия.

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на сохраняющуюся с 50-х г. прошлого столетия тенденцию к снижению заболеваемости раком желудка, в структуре онкологической смертности он по-прежнему занимает 2-е место и вместе с раком пищевода ежегодно приводит к смерти 1 100 000 людей во всем мире [32]. В последние 3 десятилетия отмечена тенденция к росту заболеваемости раком проксимальных отделов желудка на фоне снижения частоты локализации процесса в дистальных отделах.

На ранних стадиях рак желудка излечивается путем радикальной гастрэктомии. Однако даже после радикальной операции 60–80 % больных умирают от рецидива заболевания, перитонеальных или отдаленных метастазов, что обусловлено запущенностью заболевания на момент постановки диагноза. В связи с этим 5-летняя выживаемость при раке желудка составляет всего 5–15 % [7].

Химиотерапия – единственный метод лечения нерезецируемого местнораспространенного или метастатического рака желудка. Выбор целого ряда схем

химиотерапии основывается на их интуитивном подборе без достаточного учета объективных показателей прогноза заболевания, молекулярно-генетических особенностей опухоли.

Успехи молекулярной биологии преобразовали клиническую онкологию, особенно в разделах, касающихся предупреждения, диагностики и лечения рака. Онкогены и гены-супрессоры, ростовые факторы и их рецепторы, молекулы адгезии и регуляторы ангиогенеза характеризуют быстроту роста опухоли, способность к инвазии и метастазированию, устойчивость к химиопрепаратам, дают информацию о клиническом течении злокачественного процесса и предсказывают химиорезистентность конкретного новообразования. На сегодняшний день известно более 100 белков и их генов, изменения в которых ассоциированы с ростом злокачественных клеток. Такие нарушения, определяемые в опухолевой ткани, и получили название молекулярно-биологических (молекулярных) маркеров опухоли. Они участвуют в регуляции клеточного цикла, апоптоза, дифференцировки, морфогенетических реакций клетки.

В настоящее время режимы химиотерапии с включением препаратов платины, в частности, цисплатина, и фторпиримидинов, относятся к стандарту лечения местнораспространенного и метастатического рака желудка. В связи с этим большой интерес вызывает изучение молекулярно-биологических маркеров чувствительности и понимание механизмов резистентности к препаратам этих групп. В настоящей статье изучена корреляция экспрессии и амплификации *ERCC-1*, *HER-2/neu* и *Ki-67* с клиническим течением заболевания, гистологическими особенностями опухоли и чувствительностью к химиотерапии у больных раком желудка и пищевода.

### ERCC-1

Гены семейства *ERCC* (excision cross-complementing gene) участвуют в восстановлении повреждений ДНК, индуцируемых алкилирующими агентами (цисплатин), путем эксцизионной репарации нуклеотидов. Ген *ERCC-1* кодирует белок, состоящий из 297 аминокислот. Белок *ERCC-1* является частью функционального комплекса, включающего белки *ERCC-4*, *ERCC-11* и *XPR*, которые участвуют в процессе как эксцизионной репарации нуклеотидов, так и рекомбинантного восстановления.

Высказано предположение, что *ERCC-1*, репарируя повреждения ДНК, может обеспечивать резистентность к химиопрепаратам, вызывающим гибель опухолевых клеток за счет повреждения ДНК [4; 33; 44]. Исследования *in vitro* показали зависимость между уровнем ферментов восстановления ДНК в опухоли и устойчивостью к цисплатинсодержащей химиотерапии: низкий уровень *ERCC-1* коррелировал с высокой чувствительностью к цисплатину [18; 38].

В настоящее время активно изучается экспрессия и прогностическая роль *ERCC-1* в опухолях различных локализаций. На сегодняшний день получены результаты крупных международных исследований, в которых показана зависимость экспрессии *ERCC-1* с выживаемостью и чувствительностью к химиотерапии с включением препаратов платины у больных раком толстой кишки [37], пищевода [17], мочевого пузыря [3], яичников [6] и немелкоклеточным раком легкого [5]. Например, при распространенном немелкоклеточном раке легкого в группе больных с низким уровнем экспрессии *ERCC-1* выживаемость была значительно выше в сравнении с группой с высоким уровнем экспрессии ( $p=0,005$ ).

В группе больных раком желудка гиперэкспрессия *ERCC-1* встречается у 70 % больных [19]. У пациентов с диссеминированным раком желудка с низкой экспрессией отмечено увеличение общей выживаемости ( $p=0,0396$ ) и эффективности химиотерапии с включением препаратов платины (цисплатин, оксалиплатин) ( $p=0,045$ ). Эти данные подтверждаются в многочисленных исследованиях, в которых изучалась не только экспрессия белка, но и амплификация гена *ERCC-1* [25–26]. В работах J. Lee (2005) и R. Napieralski (2005) получены противоречивые данные,

не подтверждающие прогностической роли *ERCC-1* [22; 29]. Таким образом, данные о корреляции экспрессии *ERCC-1* с прогнозом болезни и чувствительностью к химиотерапии с использованием препаратов платины противоречивы.

На фоне значительного роста заболеваемости раком проксимальных отделов желудка, кардиоэзофагеальной зоны и аденокарциномы дистального отдела пищевода (карцинома Барретта) большой интерес представляет изучение прогностической значимости *ERCC-1* у больных этой группы. В 2005 г. были опубликованы результаты исследования R. Langer, в котором экспрессия *ERCC-1* не коррелировала с выживаемостью и чувствительностью к неoadьювантной химиотерапии у больных местнораспространенной аденокарциномой пищевода (карцинома Барретта), получавших химиотерапию с включением цисплатина, 5-фторурацила и Паклитаксела [20]. Однако недостаточное количество исследований не позволяет сделать выводов и предполагает дальнейшее пристальное изучение прогностической значимости *ERCC-1* у больных этой группы.

### Her-2/neu

*Her-2/neu (c-erbB2)* – онкоген, принадлежащий к семейству рецепторов эпидермального фактора роста. В геноме человека нуклеотидные последовательности гена *c-erbB2* локализованы на длинном плече 17 хромосомы (17q21). *C-erbB2* определяет выработку трансмембранного белка с молекулярной массой 185 kDa HER2 [1].

Трансмембранные рецепторы эпидермального фактора роста семейства EGFR (*HER-1*, *HER-2*, *HER-3*, *HER-4*) состоят из внеклеточного и внутриклеточного доменов, а также трансмембранной части. Внутриклеточный домен обладает тирозинкиназной активностью, а внеклеточный обеспечивает взаимодействие рецептора со специфическим лигандом. Неактивные в виде мономеров рецепторы при связывании внеклеточного домена со специфическим лигандом активизируются и образуют гомо- и гетеродимеры. В результате включаются механизмы, ответственные за основные клеточные процессы (апоптоз, миграция, рост и дифференцировка, адгезия клеток). Стимуляция этого рецептора приводит к запуску транскрипционных механизмов, что ускоряет пролиферацию и рост клеток.

При раке желудка гиперэкспрессия *HER-2/neu* варьируется в пределах 10–38 % [8; 15; 23]. Существующие на сегодняшний день исследования показали, что гиперэкспрессия *Her-2/neu* может служить показателем агрессивного течения рака желудка [28; 41; 43], коррелирует со стадией заболевания и присутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах [27].

В работе M. Tanner [40] амплификация гена *c-erbB-2* у больных раком желудка ( $n=131$ ) и пищеводно-желудочного перехода ( $n=100$ ) коррелировала с кишечным гистологическим типом ( $p=0,0051$ ) и ко-

роткой безрецидивной и общей выживаемостью ( $p=0,001$  и  $p=0,0089$  соответственно), но не коррелировала с полом, возрастом и клинической стадией заболевания. Амплификация обнаружена у 12,2 % больных раком желудка и 24 % больных аденокарциновой пищеводно-желудочного перехода.

В крупном проспективном исследовании, включающем 126 больных раком желудка и дистальных отделов пищевода, была изучена корреляция между гиперэкспрессией/амплификацией *HER2/neu*, клиническим течением болезни и гистологическими особенностями опухоли [11]. В результате была достоверно показана более высокая частота гиперэкспрессии/амплификации в группе больных аденокарциновой дистальных отделов пищевода ( $p = 0,01$ ) по сравнению с группой больных раком желудка.

При раке пищевода повышенная амплификация гена *c-erbB-2* встречается у 43 % больных, коррелирует с общей выживаемостью [2] ( $p<0,001$ ). В группе пациентов с гиперэкспрессией *c-erbB-2* 5-летняя выживаемость составила 60%, а в отрицательной группе – 10 %. У больных аденокарциномой Барретта амплификация гена *c-erbB-2* и повышенная экспрессия белка встречаются в 33 % случаев [42].

Гиперэкспрессия *HER-2/neu* характеризует резистентность к нескольким группам химиотерапевтических препаратов, таким, как таксаны, цисплатин и фторпиримидины. Прогностическая роль *c-erbB-2* для предсказания эффективности химиотерапии требует дальнейшего изучения.

При изучении прогностической роли гиперэкспрессии *c-erbB-2* у больных раком желудка после радикальной операции с или без адьювантной химиотерапии (5-фторурацил, доксорубин) доказана корреляция гиперэкспрессии с низкой безрецидивной ( $p=0,0474$ ) и общей выживаемостью ( $p=0,0310$ ) больных после резекции без проведенной химиотерапии. У пациентов, получивших химиотерапевтическое лечение, такая зависимость не наблюдалась. Однако зафиксирована повышенная чувствительность к химиотерапии в группе *HER-2/neu*-позитивных больных ( $p=0,0439$ ) [35].

Однако в исследовании R. Langer [21] у больных аденокарциномой Барретта при проведении 5-ФУ/цисплатинсодержащей неoadьювантной терапии гиперэкспрессия не коррелировала с эффективностью лечения.

### Кi-67

Гиперэкспрессия Кi-67 характерна исключительно для пролиферирующих клеток (поздняя G1, S и G2 фазы митоза), но не для клеток в состоянии покоя (G0 фаза и ранняя G1). Этот маркер характеризует агрессивность, злокачественность течения опухолевого процесса и вероятность ответа на проводимую терапию [14].

Медиана количества Кi-67 положительных клеток колеблется от 10 до 40 % всех опухолевых клеток, поэтому рак желудка можно отнести к опухолям средней пролиферативной активности [24].

Выбор «разграничительной точки» (cut-off point) (границы, разделяющей опухоли на группы с высокой и низкой пролиферативной активностью) является большой проблемой в исследованиях пролиферативной активности. В различных работах за такое значение выбирается индекс Кi-67, равный 10–25 %.

Важность Кi-67 как индикатора поведения опухоли при раке желудка недостаточно ясна. Высокая пролиферативная активность опухоли может служить показателем агрессивного течения рака желудка, что позволяет рассматривать его как один из многообещающих факторов прогноза. Однако опубликованные результаты исследований достаточно разноречивы.

При анализе прогностической значимости индекса пролиферативной активности показано, что высокий уровень пролиферативной активности (по индексу Кi-67) предсказывает ухудшение безрецидивной и общей выживаемости, особенно у больных III стадией заболевания. Показатели клеточной пролиферации отражают агрессивность и прогноз заболевания при раке желудка ( $p<0,001$ ) [30]. Однако существуют исследования, в которых эти данные не подтверждаются [31; 36].

Прогностическая роль пролиферативной активности для предсказания эффективности химиотерапии требует дальнейшего изучения. В работе P. Heeren [13] не было выявлено корреляции между уровнем Кi-67 и чувствительностью аденокарциномы Барретта к химиотерапии с включением препаратов платины и фторпиримидинов. Однако у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком пищевода отмечена достоверная корреляция эффективности химиотерапии в комбинации с лучевой и экспрессии Кi-67 [39], уровень Кi-67 было значительно выше у больных, ответивших на химиолучевую терапию ( $p=0,003$ ).

При изучении пролиферативной активности при пищеводе Барретта выявлен повышенный уровень Кi-67 по сравнению с нормальной слизистой пищевода. Наибольшая экспрессия отмечалась при кишечном типе в сравнении с другими типами метаплазии Барретта ( $p < 0,001$ ). Количество делящихся клеток также повышено при аденокарциноме Барретта ( $p<0,01$ ) [9; 12; 16]. По данным T. Fujii [10] процент Кi-67 положительных клеток на нормальной слизистой пищевода составил 4 %, при метаплазии – 27,5 %, а при аденокарциноме Барретта 41,7 %. Согласно данным N. Rioux-Leclercq [34] гиперэкспрессия Кi-67 наблюдалась в 14 % в случае слабой дисплазии, в 73 % – выраженной дисплазии и 87 % – при аденокарциноме Барретта ( $p<0,001$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пролiferативная активность опухоли может рассматриваться как один из перспективных факторов прогноза безрецидивной и общей выживаемости больных раком желудка. Однако небольшое количество исследований и разноречивость данных предполагает дальнейшее пристальное изучение прогностического значения пролиферативной активности при раке желудка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Akiyama T., Sudo C., Ogawara H., Toyoshima K.* The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity // *Science*. – 1986. – 232. – P. 1644–6.
2. *Aloia T.* Tumor marker expression is predictive of survival in patients with esophageal cancer // *Ann Thorac Surg*. – 2001. – 72. – 859–66.
3. *Bellmunt U.* Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy // *Annals of Oncology*. – 2007. – 18. – P. 522–8.
4. *Bramson J., Panasci L.* Effect of ERCC-1 over-expression on sensitivity of Chinese hamster ovary cells to DNA damaging agent // *Cancer Res*. – 1993. – 53. – P. 3237–40.
5. *Cepi H.* ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine // *Annals of Oncology*. – 2006. – 17. – P. 1818–25.
6. *Dabolkar M., Bostick-Bruton F., Weber C.* ERCC-1 and ERCC-2 expression in malignant tissues from ovarian cancer patients // *J Natl Cancer Inst*. – 1992. – 84. – P. 1512–7.
7. *Douglass H.O., Nava D.R.* Gastric adenocarcinoma: management of the primary disease // *Semin Oncol*. – 2002. – 12. – P. 32–45.
8. *Falck V.G., Gullick W.J.* C-erbB-2 oncogene product staining in gastric adenocarcinoma. An immunohistochemical study // *J Pathol*. – 1989. – 159. – P. 107–11.
9. *Feith M., Stein H.J., Mueller J., Siewert J.R.* Malignant degeneration of Barrett's esophagus: the role of the Ki-67 proliferation fraction, expression of E-cadherin and p53 // *Dis Esophagus*. – 2004. – 17(4). – P. 322–7.
10. *Fujii T., Nakagawa S., Hanzawa M., Sueyoshi S et al.* Immunohistological study of cell cycle-related factors, oncogene expression in Barrett's oesophagus // *Ann Surg Oncol*. – 2004. – 10(7). – P. 792–800.
11. *Gravalos C., Marquez A., Colomer R. et al.* Correlation between HER2/neu overexpression/amplification and clinicopathologic parameters in advanced gastric cancer (AGC) patients (pts): A prospective study // *Proc Amer Assoc Cancer Res*. – 2006. – 46. – Abstract 4089.
12. *Halm U., Tannapfel A., Breitung B. et al.* Apoptosis and cell proliferation in the metaplasia-dysplasia-carcinoma-sequence of Barrett's esophagus // *Hepatogastroenterology*. – 2000. – 47(34). – P. 962–6.
13. *Heeren P.A., Kloppenberg F.W., Hollema H. et al.* Predictive effect of p53 and p21 alteration on chemotherapy response and survival in locally advanced adenocarcinoma of the esophagus // *Anticancer Res*. – 2004. – 24(4). – P. 2579–83.
14. *Jain S., Filipe M.I., Hall P.A. et al.* Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma // *J Clin Pathol*. – 1991. – 44. – P. 655–9.
15. *Jain S., Filipe M.I., Hall P.A., Waseem N.* Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma // *J Clin Pathol*. – 1991. – 44. – P. 655–9.
16. *Jankowski J., McMenemin R., Hopwood D. et al.* Abnormal expression of growth regulatory factors in Barrett's oesophagus // *Clin Sci (Lond)*. – 1991. – 81(5). – P. 663–8.
17. *Joshi M., Shirota Y., Danenberg K., Conlon D.* 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. – 11. – P. 2215–21.
18. *Kraker A., Moore C.* Elevated DNA polymerase beta activity in a cis-diamminedichloroplatinum (II) resistant P388 murine leukemia cell line // *Cancer Lett*. – 1988. – 38. – P. 307–14.
19. *Kwon E.* Prognostic value of expression of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase P1 for 5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced gastric cancer // *Annals of Oncology*. – 2007. – 18. – P. 504–9.
20. *Langer R., Specht K.* Association of Pretherapeutic Expression of Chemotherapy-Related Genes with Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Barrett Carcinoma // *Clin Cancer Res*. – 2005. – 11(20). – P. 3225–31.
21. *Langer R., Specht K., Becker K., Ewald P. et al.* Association of Pretherapeutic Expression of Chemotherapy-Related Genes with Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Barrett Carcinoma // *Clin Cancer Res*. – 2005. – 11(20). – P. 7462–69.
22. *Lee J.* ERCC expression is not a predictor for estimating outcomes of patients treated with cisplatin as an adjuvant therapy in curatively resected gastric cancer // *Proc Amer Assoc Cancer Res*. – 2005. – 46. – Abstract 1496.
23. *Lee K., Lee H.* Prognostic Significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in Gastric Cancer // *Jpn J Clin Oncol*. – 2003. – 33(4). – P. 173–9.
24. *Manzoni G., Verlato G., Tomezzoli A. et al.* Study on Ki-67 Immunoreactivity as a Prognostic Indicator in Patients with Advanced Gastric Cancer // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 1998. – 28. – P. 534–7.
25. *Matsubara J.* Impact of dihydrofolate reductase (DHFR) and thymidylate synthase (TS) on outcomes of postoperative patients with gastric cancer // *ASCO annual meeting*. – 2006. – Abstract 4053.
26. *Metzger R., Leichman C., Danenberg K.* ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy // *J Clin Oncol*. – 1998. – 16. – P. 309–16.
27. *Mizutani T., Onda M., Tokunaga A. et al.* Relationship of c-erbB-2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer // *Cancer*. – 1993. – 72. – P. 2083–8.
28. *Motojima K., Furui J., Kohara N., Izawa K.* ErbB2 expression in well-differentiated adenocarcinoma of the stomach predicts shorter survival after curative resection // *Surgery*. – 1994. – 115. – P. 349–54.
29. *Napierski R., Ott K., Kremer M., Specht K.* Combined GADD45A and Thymidine Phosphorylase

Expression Levels Predict Response and Survival of Neoadjuvant-Treated Gastric Cancer Patients // *Clin Cancer Res.* – 2005. – 11(8). – P. 3025–31.

30. *Ohyama S., Yonemura Y., Miyazaki I. et al.* Proliferative activity and malignancy in human gastric cancers // *Cancer.* – 1992. – 69. – P. 314–21.

31. *Oshima C.T., Iriya K., Forones N.M. et al.* Ki-67 as a prognostic marker in colorectal cancer but not in gastric cancer // *Neoplasma.* – 2005. – 52(5). – P. 420–4.

32. *Parkin D.M.* Global cancer statistics in the year 2000 // *Lancet Oncol.* – 2001. – 2. – P. 533–43.

33. *Reed E., Ormand P., Bohr V.* Expression of the human DNA repair gene ERCC-1 relates to cisplatin drug resistance in human ovarian cancer cells // *Proceedings of the American Association for Cancer Research.* – 1989. – 30 – abstr. 1940.

34. *Rioux-Leclercq N., Turlin B., Sutherland F. et al.* Analysis of Ki-67, p53 and Bcl-2 expression in the dysplasia-carcinoma sequence of Barrett's esophagus // *Oncol Rep.* – 1999. – 6(4). – P. 877–82.

35. *Roh J.K., Paik S., Chung H.C.* Overexpression of erbB-2 protein in gastric adenocarcinoma—a potential role in therapeutic response to adjuvant 5-FU-doxorubicin regimen // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 1992. – 19(8 Suppl). – P. 1207–19.

36. *Setala L.P., Kosma V.M., Marin S. et al.* Prognostic factors in gastric cancer: the value of vascular invasion, mitotic rate and lymphoplasmacytic infiltration // *Br J Cancer.* – 1996. – 74. – P. 766–72.

37. *Shirota Y., Stoehlmacher J., Brabender J.* ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy // *J Clin Oncol.* – 2001. – 19. – P. 4298–304.

38. *Swinnen L., Barnes D., Fisher S.* I-B-D-arabinofuranosylcytosine and hydroxyurea: Production of cytotoxic synergy with cis-diamminedichloroplatinum (II) and modification of platinum induced DNA interstrand cross-linking // *Cancer Res.* – 1989. – 49. – P. 1383–9.

39. *Takeuchi H., Ozawa S., Ando N. et al.* Cell-cycle regulators and the Ki-67 labeling index can predict the response to chemoradiotherapy and the survival of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus // *Ann Surg Oncol.* – 2003. – 10(7). – P. 792–800.

40. *Tanner M., Hollmen M.* Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II $\alpha$  gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab // *Ann Oncol.* – 2005. – 16(2). – P. 273–8.

41. *Uchino S., Tsuda H., Maruyama K. et al.* Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients // *Cancer.* – 1993. – 72. – P. 3179–84.

42. *Walch A., Specht K., Bink K. et al.* HER-2/neu gene amplification, elevated mRNA expression, and protein overexpression in the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence of Barrett's esophagus // *Lab Invest.* – 2001. – 81. – P. 791–801.

43. *Yonemura Y., Ninomiya I., Yamaguchi A. et al.* Evaluation of immunoreactivity for erbB2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer // *Cancer Res.* – 1991. – 51. – P. 1034–8.

44. *Zhen W., Link C., O'Connor P.* Increased gene specific repair of cisplatin interstrand cross-links in cisplatin-resistant human ovarian cancer cell lines // *Mol Cell Biol.* – 1992. – 12. – P. 3689–98.

Поступила 27.11.2006.