Опыт применения молекулярного профилирования тканей Oncobox у пациентки с рецидивирующим раком эндометрия

Серяков А. П.¹, Ахмаев Р. М.¹, Гурьянова А. А.², Прокофьева А. А.²

¹ – Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва, Россия

² – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

Аннотация. Актуальность. Рак эндометрия (РЭ) является наиболее распространённой гинекологической опухолью. Как правило она имеет хороший прогноз, однако в случае рецидива он значительно ухудшается. Эффективность цитотоксической химиотерапии для лечения таких пациентов остаётся низкой. *Цель.* Представить клинический случай, демонстрирующий возможности терапии, проведённой согласно результатам молекулярного профилирования опухоли методами РНК-секвенирования. *Методы.* Проведён анализ данных анамнеза, результатов гистологического и иммуногистохимического исследований, ПЭТ-КТ и картины ультразвукового исследования, данных РНК секвенирования. Оценены результаты терапии, назначенной в соответствии с рейтингом таргетных препаратов, полученных после обработки транскриптомного профиля диагностической платформой Oncobox. *Результаты.* По результатам экспериментальной терапии второй линии у пациентки был зафиксирован частичный ответ. *Заключение.* Раннее молекулярное профилирование и назначение терапии в соответствии с его результатами может менять течение заболевания и улучшать качество жизни пациентов.

Ключевые слова: рак эндометрия; рецидивирующие злокачественные опухоли; молекулярное профилирование; транскриптомика; РНК-секвенирование; Онкобокс; экспериментальная терапия; молекулярная диагностика

Для цитирования:

Серяков А. П., Ахмаев Р. М., Гурьянова А. А., Прокофьева А. А. Опыт применения молекулярного профилирования тканей Oncobox у пациентки с рецидивирующим раком эндометрия. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(1):33-37. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-1-33-37>

Поступила: 01 ноября 2021 г. Принята: 15 ноября 2021 г. Опубликовано: 30 ноября 2021 г.

Oncobox molecular profiling for a patient with recurrent endometrial cancer

Seryakov AP¹, Akhmaev RM¹, Guryanova AA², Prokofieva AA²

¹ – Multidisciplinary medical holding «СМ-Clinic», Moscow, Russia

² – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract. *Relevance.* Endometrial cancer (EC) is the most common gynecological tumor. As a rule, it has a good prognosis, but in case of relapse, it worsens significantly. The effectiveness of cytotoxic chemotherapy for the treatment of such patients remains low. *Purpose.* To present a clinical case demonstrating the possibilities of therapy performed according to the results of molecular profiling of the tumor by RNA sequencing methods. *Methods.* Analysis of the anamnesis data, the results of histological and immunohistochemical studies, PET-CT, ultrasound images, and RNA sequencing data was carried out. The results of therapy prescribed in accordance with the rating of targeted drugs obtained after processing the transcriptomic profile by the Oncobox diagnostic platform were evaluated. *Results.* After experimental second-line therapy, a partial response was recorded. *Conclusion.* Early molecular profiling and therapy assignment in accordance with its results can change the course of the disease and improve the quality of life of patients.

Keywords: endometrial cancer; recurrent malignant tumors; molecular profiling; transcriptomics; RNA sequencing; Oncobox; experimental therapy; molecular diagnostics

For citations:

Seryakov AP, Akhmaev RM, Guryanova AA, Prokofieva AA. Oncobox molecular profiling for a patient with recurrent endometrial cancer. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2021;(1):33-37. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-1-33-37>

Received: November 01, 2021. Accepted: November 15, 2021. Published: November 30, 2021

Введение / Introduction

Рак эндометрия (РЭ) является наиболее распространённой гинекологической опухолью в развитых странах, и его распространённость растёт [1] он является пятым по распространённости онкологическим заболеванием у женщин (4,8 % случаев рака у женщин) [2]. Основным фактором риска является воздействие эндогенных и экзогенных эстрогенов, связанное с ожирением, диабетом, ранним возрастом менархе, отсутствием родов, поздней менопаузой, пожилым возрастом (≥ 55 лет) и применением тамоксифена [3–8]. Поскольку симптомы заболевания появляются рано (маточное кровотечение), рак эндометрия часто диагностируется на I (75 %) или II стадии (13 %) [9–10]. Благодаря ранней диагностике заболевание имеет хороший прогноз, однако в 13 % случаев наблюдается рецидив [11]. Прогноз при рецидиве значительно хуже: 5-летняя общая выживаемость снижается до 20 % в сравнении с 89 % для пациентов без рецидива, а средняя выживаемость составляет 12 месяцев [12]. Самая частая локализация метастазов — свод влагалища — 48,1 %, далее отдалённые метастазы — 33,3 %, область таза — 17,5 %, парааортальные лимфоузлы — 1,1 % [13].

Под РЭ, как правило, понимается ряд заболеваний с отчётливыми генетическими и молекулярными особенностями [14]. На основе гистологических характеристик, экспрессии эстрогенового и прогестеронового рецепторов и степени злокачественности [15] выделяют 2 основных типа РЭ. Первый тип, наиболее распространённый и имеющий благоприятный прогноз, представлен эндометриоидным гистологическим подтипом (70–80 % всех опухолей), обладающим низкой степенью злокачественности и положительным гормональным рецепторным статусом. При этом типе наиболее часто изменяется внутриклеточный сигнальный путь регуляторной киназы *PIK3CA* (90 % опухолей) [14], встречаются мутации генов *KRAS* (20 % опухолей) и *FGFR2* (12 % опухолей) [16]. Второй тип представлен неэндометриоидными опухолями, отличающимися серозным (5–10 %) и светлоклеточным (1–5 %) гистологическими подтипами с худшим прогнозом, высокой степенью злокачественности, отрицательным гормональным рецепторным статусом, имеющими мутации гена *TP53* [15].

Факторами риска рецидива РЭ являются возраст старше 60 лет [17], II тип опухоли [12], сниженное содержание гормональных рецепторов в клетках опухоли (доля прогестерон- и эстроген-положительных опухолей у пациенток с рецидивом ниже: 69,2 против 90,3, и 69,2 против 89,7 %, соответственно) [12], положительные результаты цитологического исследования перитонеальной жидкости [17]. Частота рецидивов значительно ниже у пациентов со стадией FIGO I–IIa (6,4 %) по сравнению с пациентами со стадией FIGO III–IV (40,5 %) [12]. А для женщин с раком низкой

степени риска (если опухоль ограничена телом матки, эндометриоидным гистологическим подтипом и менее чем 50 % инвазией миометрия (ММИ) [18–20]), факторами риска рецидива, по-видимому, являются лимфоваскулярная инвазия и диаметр первичной опухоли ≥ 20 мм [21]. Прогностическим маркером рецидива также является число инфильтрирующих опухоль цитотоксических лимфоцитов (CTLs) в комбинации со стадией FIGO и лимфоваскулярной инвазией (C-index 0,82) [22].

В последние годы начинают появляться данные о молекулярных предикторах рецидива РЭ и выживаемости. Так, белок L1CAM был выделен как отрицательный прогностический маркер для рака эндометрия I типа, I стадии [23], результаты подтверждены в исследованиях PORTEC 1 и PORTEC 2; L1CAM также является надёжным предиктором отдалённых рецидивов [24], а наличие мутации в гене *POLE*, напротив, говорит о хорошем прогнозе [14]. С другой стороны, статмин, регулятор динамики микротрубочек, считается потенциальным прогностическим биомаркером резистентности к таксанам [25].

Выживаемость после рецидива снижается, если до рецидива прошло менее 1 года, концентрация СА 125 > 35 U/ml, обнаружены множественные метастазы [26, 27]. Их локализация также имеет значение — общая выживаемость при метастазах в своде влагалища значительно выше (14,0 лет) по сравнению как с тазовыми (1, 2 года), так и с отдалёнными (1,0 года) метастазами [28].

При лечении отдалённых метастазов в качестве химиотерапии 1-й линии стандартом является терапия ТС (паклитаксел, карбоплатин) каждые 3 недели (медиана выживаемости без прогрессирования 14 месяцев, медиана общей выживаемости 32 месяца, также этот режим является менее токсичным, чем схема ТАР (паклитаксел, цисплатин, доксорубицин). Эффективность цитотоксической химиотерапии второй линии остаётся низкой [29]. Женщинам, у которых был длительный безрецидивный период после предшествующей терапии ТС, может быть назначена повторная терапия в аналогичном режиме (частота ответов на повторное лечение с использованием режима на основе платины для безрецидивных периодов < 6 месяцев, от 6 до 11 месяцев, от 12 до 23 месяцев и ≥ 24 месяцев составляет 25, 38, 61 и 65 %, соответственно).

Цель / Purpose

Представить клинический случай, демонстрирующий возможности терапии, проведённой согласно результатам молекулярного профилирования опухоли методами РНК-секвенирования.

Материалы и методы / Material and methods

Проведён анализ данных анамнеза, результатов гистологического и иммуногистохимического ис-

следований, ПЭТ-КТ и картины ультразвукового исследования, данных РНК секвенирования. Оценены результаты терапии, назначенной в соответствии с рейтингом таргетных препаратов, полученных после обработки транскриптомного профиля платформой Oncobox [30].

Результаты / Results

Пациентке 68 лет в августе 2016 г. была выполнена лапароскопическая пангистерэктомия по поводу высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы T1N0M0, I стадия FIGO. Аджьювантная ПХТ не проводилась.

Спустя 8 месяцев после операции выявлен рецидив, продолженный рост — прорастание в заднюю стенку мочевого пузыря, нижнюю треть левого мочеточника, сигмовидную кишку, обнаружены имплантационные метастазы малого таза и передней брюшной стенки. Выполнена трансуретральная резекционная биопсия опухоли мочевого пузыря. Гистологическое исследование биопсийного материала: картина роста высокодифференцированной эндометриальной аденокарциномы. Выполнена лапаротомия, ревизия брюшной полости, забрюшинного пространства, резекция мочевого пузыря, сигмовидной кишки, большого сальника, иссечение имплантационных метастазов малого таза, передней брюшной стенки, установка мочеточниковых стентов.

Гистологическое исследование операционного материала: метастаз эндометриоидной аденокарциномы, имплантационный метастаз аденокарциномы в мышечный слой толстой кишки, в жировой клетчатке опухолевый сателлит, представленный структурами аденокарциномы, в большом сальнике опухолевый рост не обнаружен. Иммуногистохимическое исследование операционного материала: ER 85 %, PgR 43 %, Her2/neu 0. Принято решение о назначении 6 курсов химиотерапии таксанами и препаратами платины (паклитаксел и цисплатин). После окончания химиотерапии выполнена контрольная ПЭТ-КТ — опухоль не определяется.

Спустя 8 месяцев после окончания ПХТ выявлено прогрессирование заболевания: МР-картина образования задней стенки мочевого пузыря, объёмное образование культи влагалища с возможными признаками инвазии в стенку мочевого пузыря, неравномерное утолщение стенки ректосигмоидного перехода толстой кишки. Выполнена трансуретральная резекция образования мочевого пузыря, при гистологическом исследовании материала — метастаз эндометриоидной аденокарциномы. Также выполнена ректосигмоскопия, обнаружены признаки врастания в стенку сигмовидной кишки внекишечного образования, при гистологическом исследовании материала — высокодифференцированная аденокарцинома толстой кишки. Принято решение о проведении химиотерапии

с добавлением таргетного препарата (паклитаксел, цисплатин, бевацизумаб), выполнен 1 курс. Проведено типирование гистологических препаратов опухолевой ткани тестом Oncobox: предсказана высокая чувствительность опухоли к доцетакселу, винбластину, бевацизумабу. Химиотерапия была скорректирована в соответствии с новыми данными, в качестве экспериментальной (off-label) терапии в схему лечения добавлен винбластин. Назначено 6 курсов ПХТ по схеме доцетаксел + винбластин + карбоплатин + бевацизумаб. По данным контрольной ПЭТ-КТ после окончания химиотерапии отмечен полный регресс опухоли, не выявлено активной специфической ткани. Также выполнена щипковая биопсия подозрительного участка мочевого пузыря, при гистологическом исследовании — биоптат фиброзной ткани с гнойным воспалением, данных за инвазию опухоли в мочевой пузырь не получено.

Контрольное обследование спустя 3 месяца после окончания химиотерапии: по данным МРТ малого таза без достоверных признаков инвазии стенок прилежащих петель кишечника и мочевого пузыря, на месте определявшегося ранее образования культи на фоне тяжистого уплотнения клетчатки сохраняется образование с неровными фестончатыми контурами. При гистологическом исследовании — морфологическая картина умеренной атипии и цилиндрической метаплазии эпителия железистых структур культи влагалища реактивного генеза (патоморфоз после химиотерапии), убедительных данных за опухолевый рост не обнаружено. Таким образом, по результатам экспериментальной терапии второй линии у пациентки был зафиксирован частичный ответ.

Обсуждение / Discussion

Экспериментальная терапия, назначенная в соответствии с типированием гистологических препаратов опухолевой ткани тестом Oncobox, привела к регрессу опухоли. В связи с низкой эффективностью известных схем цитотоксической химиотерапии во второй линии подбор препаратов по результатам молекулярного профилирования может значительно улучшить исходы пациентов с рецидивирующим РЭ.

Полученные результаты расширяют представление о применимости РНК-диагностики и, в частности, платформы Oncobox для подбора экспериментальных схем терапии в случае рецидивирующих опухолей. Ранее об эффективности такого подхода для назначения новых схем терапии сообщалось в публикациях для рака лёгкого, рака желудка, рака яичников, холангиокарциномы [31–35], но не для рака эндометрия.

С другой стороны, химиотерапевтическая схема, использованная в настоящей работе, может оказаться полезной и для лечения других пациентов с РЭ, но широкое внедрение такого подхода потребует в будущем новых клинических исследований.

Ограничения исследования / Limitations of the study

В настоящем сообщении описывается опыт назначения экспериментальной схемы терапии для пациентки с рецидивирующим РЭ согласно результатам транскриптомного теста Oncobox. Ограничением является то, что описаны результаты диагностики и лечения единичного пациента.

Заключение / Conclusion

Приведённый клинический случай демонстрирует важность индивидуального подхода к выбору терапии при рецидивирующем РЭ и возможности инновационных методов молекулярной диагностики опухолей. Раннее молекулярное профилирование и назначение терапии в соответствии с его результатами может существенно влиять на течение заболевания и улучшать качество жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовки данной статьи.

Conflict of interest. The authors state that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Участие авторов. Серяков А.П. — анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Ахмаев Р.М. — анализ и интерпретация результатов; Гурьянова А.А., Прокофьева А.А. — написание текста, редактирование.

Participation of authors. Seryakov AP — analysis and interpretation of the results, editing, final approval of the manuscript; Akhmaev RM — analysis and interpretation of the results; Guryanova AA, Prokofieva AA — text writing, editing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Серяков Александр Павлович

e-mail: alseryakov@yandex.ru

д. м. н., профессор, врач-онколог, Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва, Россия

Seryakov Alexander P.

e-mail: alseryakov@yandex.ru

Dr. Sci. (Med.), Professor, Oncologist, Multidisciplinary Medical Holding «СМ-Clinic», Moscow, Russia

Ахмаев Расул Магомедович

e-mail: dr.ahmaev23@mail.ru

врач-онколог, Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва, Россия

Akhmaev Rasul M.

e-mail: dr.ahmaev23@mail.ru

Oncologist, Multidisciplinary medical holding «СМ-Clinic», Moscow, Russia

Гурьянова Анастасия Андреевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: nt301@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6589-2164>

м. н. с., врач-ординатор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Guryanova Anastasia A.

Corresponding author

e-mail: nt301@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6589-2164>

junior researcher, resident physician, FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Прокофьева Анастасия Александровна

e-mail: nastik4289@yandex.ru

студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Prokofieva Anastasia A.

e-mail: nastik4289@yandex.ru

student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Литература / References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–386. DOI: 10.1002/ijc.29210
2. Lacey JV, Chia VM, Rush BB, Carreon DJ, Richesson DA, Ioffe OB, Ronnett BM, Chatterjee N, Langholz B, Sherman ME, Glass AG. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan. *Int J Cancer*. 2012 Oct 15;131(8):1921–1929. DOI: 10.1002/ijc.27457
3. Key TJ, Pike MC. The dose-effect relationship between ‘unopposed’ oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer*. 1988 Feb;57(2):205–212. DOI: 10.1038/bjc.1988.44.
4. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Felix JC, Wan PC, Mack TM. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Aug 6;89(15):1110–1116. DOI: 10.1093/jnci/89.15.1110.
5. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS (2002). Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: A synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Dec;11(12):1531–1543.
6. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):569–578. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
7. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1995 Feb;85(2):304–313. DOI: 10.1016/0029-7844(94)00383-O.
8. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001 Jun;15(3):341–354. DOI: 10.1053/bjog.2000.0180.
9. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol*. 2001 Nov;83(2):388–393. DOI: 10.1006/gyno.2001.6434.
10. Tarone RE, Chu KC. Age-period-cohort analyses of breast-, ovarian-, endometrial- and cervical-cancer mortality rates for Caucasian women in the USA. *J Epidemiol Biostat*. 2000;5(4):221–231.
11. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006 Jun;101(3):520–529. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.02.011.
12. Huijgens ANJ, Mertens HJMM. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5(3):179–86.
13. Jeppesen MM, Jensen P T, Gilså Hansen D, Iachina M, Mogensen O. The nature of early-stage endometrial cancer recurrence—A national cohort study. *Eur J Cancer*. 2016 Dec;69:51–60. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.09.033.
14. Getz G, Gabriel SB, Cibulskis K, Lander E, Sivachenko A, Sougnez C, Lawrence M, Kandoth C, Dooling D, Fulton R, Fulton L, Kalicki-Veizer J, McLellan MD, O’Laughlin M, Schmidt H, Wilson RK, Ye K, Li D, Ally A, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67–73. DOI: 10.1038/nature12113.
15. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983 Feb;15(1):10–17. DOI: 10.1016/0090-8258(83)90111-7.
16. Byron SA, Pollock PM. FGFR2 as a molecular target in endometrial cancer. *Future Oncol*. 2009 Feb;5(1):27–32. DOI: 10.2217/14796694.5.1.27.
17. Sasada S, Yunokawa M, Takehara Y, Ishikawa M, Ikeda S, Kato T, Tamura K. Baseline risk of recurrence in stage I–II endometrial carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2018 Jan;29(1):e9. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e9.
18. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman W T, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 1991 Jan;40(1):55–65. DOI: 10.1016/0090-8258(91)90086-k.
19. Carey MS, O’Connell GJ, Johanson CR, Goodyear MD, Murphy KJ, Daya DM, Schepansky A, Peloquin A, Lumsden BJ. Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*. 1995 May;57(2):138–144. DOI: 10.1006/gyno.1995.1115.
20. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: Is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jun;182(6):1506–1519. DOI: 10.1067/mob.2000.107335.
21. Güngördük K, Cuydan ZF, Kahramanoglu I, Oge T, Akbayir O, Dede M, Taşkın S, Özgül N, Simsek T, Turan H, Gülseren V, Özdemir A, Meydanlı MM, Ayhan A. Risk Factors for Recurrence in Low-Risk Endometrial Cancer: A Case-Control Study. *Oncol Res Treat*. 2018;41(7-8):466–470. DOI: 10.1159/000488112.
22. Versluis MA, De Jong RA, Plat A, Bosse T, Smit VT, Mackay H, Powell M, Leary A, Mileskin L, Kitchener HC, Crosbie EJ, Edmondson RJ, Creutzberg CL, Hollema H, Daemen T, De Bock GH, Nijman HW. Prediction model for regional or distant recurrence in endometrial cancer based on classical pathological and immunological parameters. *Br J Cancer*. 2015 Sep 1;113(5):786–793. DOI: 10.1038/bjc.2015.268.
23. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, Winterhoff B, Puistola U., Azim SA, Müller-Holzner E, Ben-Arie A, Van Kempen LC, Petru E, Jahn S, Geels YP, Massuger LF, Amant F, Polterauer S, Lappi-Blanco E, Bulten J, Meuter A, Tanouye S, Fogel M. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: Results of a large multicenter evaluation. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Aug 7;105(15):1142–1150. DOI: 10.1093/jnci/djt144.
24. Bosse T, Nout RA, Stelloo E, Dreef E, Nijman HW, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Creutzberg CL, Smit VTHBM. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: Pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer*. 2014 Oct;50(15):2602–2610. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.07.014.
25. Werner HMJ, Trovik J, Halle MK, Wik E, Akslen LA, Birkeland E, Bredholt T, Tangen IL, Krakstad C, Salvesen HB. Stathmin protein level, a potential predictive marker for taxane treatment response in endometrial cancer. *PLoS One*. 2014 Feb 25;9(2):e90141. DOI: 10.1371/journal.pone.0090141.
26. Odagiri T, Watari H, Hosaka M, Mitamura T, Konno Y, Kato T, Kobayashi N, Sudo S, Takeda M, Kaneuchi M, Sakuragi N. Multivariate survival analysis of the patients with recurrent endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2011 Mar 31;22(1):3–8. DOI: 10.3802/jgo.2011.22.1.3.
27. Shim SH, Kim DY, Kim HJ, Lee SW, Park JY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Stratification of risk groups according to survival after recurrence in endometrial cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(21):e6920. DOI: 10.1097/MD.00000000000006920.
28. Francis SR, Ager BJ, Do OA, Huang YHJ, Soisson AP, Dodson MK, Werner TL, Sause WT, Grant JD, Gaffney DK. Recurrent early stage endometrial cancer: Patterns of recurrence and results of salvage therapy. *Gynecol Oncol*. 2019 Jul;154(1):38–44. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.04.676.
29. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg’s cancer: Principles & practice of oncology. In DeVita, Hellman, and Rosenberg’s Cancer: Principles & Practice of Oncology, Wolters Kluwer. 2018. p. 2170–2101.
30. Tkachev V, Sorokin M, Garazha A, Borisov N, Buzdin A. Oncobox Method for Scoring Efficiencies of Anticancer Drugs Based on Gene Expression Data. *Methods Mol Biol*. 2020;2063:235–255. DOI:10.1007/978-1-0716-0138-9_17
31. Sorokin M, Poddubskaya E, Baranova M, et al. RNA sequencing profiles and diagnostic signatures linked with response to ramucirumab in gastric cancer. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2020;6(2):a004945. Published 2020 Apr 1. DOI:10.1101/mcs.a004945
32. Poddubskaya E, Bondarenko A, Boroda A, et al. Transcriptomics-Guided Personalized Prescription of Targeted Therapeutics for Metastatic ALK-Positive Lung Cancer Case Following Recurrence on ALK Inhibitors. *Front Oncol*. 2019;9:1026. Published 2019 Oct 15. DOI:10.3389/fonc.2019.01026
33. Poddubskaya EV, Baranova MP, Allina DO, et al. Personalized prescription of imatinib in recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2019;5(2):a003434. Published 2019 Apr 1. DOI:10.1101/mcs.a003434
34. Poddubskaya EV, Baranova MP, Allina DO, et al. Personalized prescription of tyrosine kinase inhibitors in unresectable metastatic cholangiocarcinoma. *Exp Hematol Oncol*. 2018;7:21. Published 2018 Sep 6. DOI:10.1186/s40164-018-0113-x
35. Moisseev A, Albert E, Lubarsky D, Schroeder D, Clark J. Transcriptomic and Genomic Testing to Guide Individualized Treatment in Chemoresistant Gastric Cancer Case. *Biomedicine*. 2020;8(3):67. Published 2020 Mar 23. DOI:10.3390/biomedicine8030067