

НИИ онкологии  
им. Н.Н. Петрова

## ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Е.Н. Имянитов

*С развитием молекулярной онкологии принципиально изменился подход к разработке новых средств противоопухолевой терапии. Благодаря интенсивным усилиям учёных, за последние 15 лет в клиническую практику были внедрены около двух десятков специфических молекулярных ингибиторов. Ещё более сотни таргетных препаратов в настоящий момент проходят различные стадии клинических испытаний.*

### Введение

Концепция «мишени» была сформулирована в начале прошлого века немецким учёным Паулем Эрлихом (Paul Ehrlich, рис. 1) и изначально предназначалась для координации исследований, направленных на изобретение антибактериальных препаратов. Мишень – это фермент (либо другая биологическая молекула, органелла, физиологическая особенность и т.д.), который присутствует в патогенном микроорганизме и необходим для жизнеспособности последнего, но при этом отсутствует в организме пациента. Таким образом, лекарственные препараты, обладающие способностью специфически ингибировать молекулы-мишени, должны характеризоваться исключительно широким терапевтическим индексом, а именно демонстрировать высокую антибактериальную активность при минимуме побочных эффектов. Подобный принцип лежит в основе действия «классических» противомикробных средств – антибиотиков, сульфаниламидов и т.д.

Ожидается, что эффективные противоопухолевые агенты будут обладать сходными свойствами, т.е. угнетать рост опухолевых клеток и обладать нейтральным влиянием на нормальные ткани. Главная проблема заключается в том, что биохимические отличия между бактерией и человеком неизмеримо выше, чем отличия между трансформированными и исходными клетками. Именно поэтому концепция «мишени» для «средства против рака» длительное время оставалась лозунгом, не имеющим предпосылок для реализации. Появление лекарств нового поколения – т.н. таргетных противоопухолевых препаратов – стало возможным лишь в конце XX века, благодаря бурному прогрессу молекулярной онкологии [40].

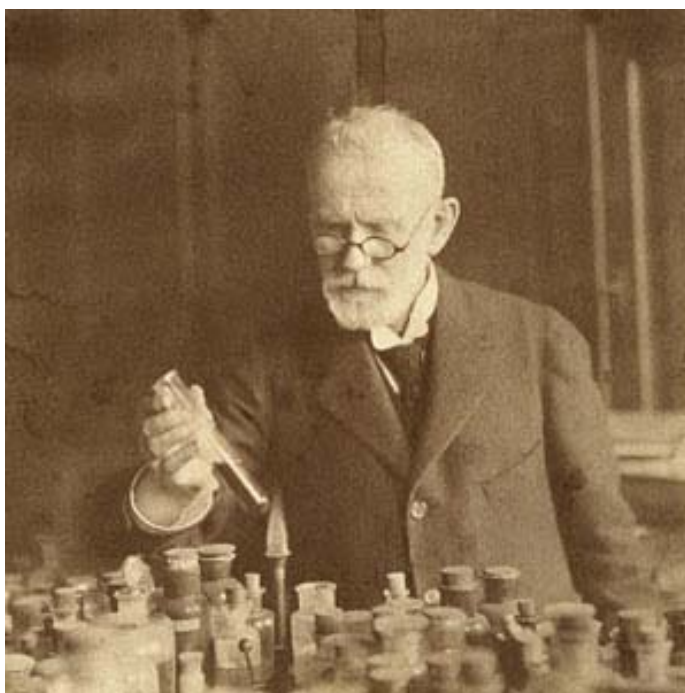


Рис.1. Paul Ehrlich (1854–1915).

## ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ

### Геномная нестабильность

В рамках маркетинга таргетных препаратов культивируется мнение, что все предшествующие противораковые средства были получены исключительно эмпирическим путём. Это утверждение соответствует действительности лишь отчасти.

Длительное время считалось, что главным отличием опухолевой клетки от нормальной является способность к интенсивному делению. Поэтому первые попытки поиска противораковых агентов были сконцентрированы на веществах, обладающих выраженным антипролиферативным эффектом. Следует подчеркнуть, что даже самые ранние этапы терапевтической онкологии не имеют ничего общего с бессистемным испытанием различных «ядов» - на самом деле, практически все цитостатики были разработаны на основе тщательного изучения биохимических особенностей трансформированных клеток.

Историю лекарственного лечения рака принято начинать с 1942 г., когда американские учёные Louis Goodman и Alfred Gilman (рис. 2) применили известный ингибитор лимфопозза – горчичный газ – для лечения больного лимфомой и добились временной ремиссии заболевания. В конце 1940-х гг. Sydney Farber (рис. 3) и Yellapragada SubbaRow (Subbarao) (рис. 4) внедрили в клиническую онкологию ингибитор фолиевой кислоты -

метотрексат. В 1950-х гг. появился 5-фторурацил – анти-метаболит, использующийся для лечения целого спектра онкологических заболеваний. Несколько позже в арсенал химиотерапевтов вошли производные платины, противоопухолевые антибиотики, ингибиторы микротрубочек и т.д. Применение «неспецифических» цитостатиков позволило несколько увеличить продолжительность жизни пациентов, страдающих злокачественными заболеваниями молочной железы, толстой кишки, лёгкого; более того, некоторые разновидности новообразований, например лимфомы и герминогенные опухоли, могут практически полностью излечиваться традиционными схемами химиотерапии даже при запущенной стадии заболевания [4].

Чем же обусловлен эффект цитостатиков, что является терапевтическим окном? Высокая скорость деления клеток вряд ли может представляться исключительной особенностью неоплазм. Многие нормальные клетки человека - предшественники элементов крови, эпителий кишечника – делятся значительно быстрее, чем клетки опухоли. Ключевым отличием опухолевых клеток от нормальных, обуславливающим эффект цитостатиков, считается т.н. геномная нестабильность – повышенная чувствительность к ДНК-повреждающим агентам, связанная с дефектом репарации ДНК [19, 23]. Именно эта особенность опухолевых клеток является мишенью для цитостатической терапии. Современные молекулярно-диаг-

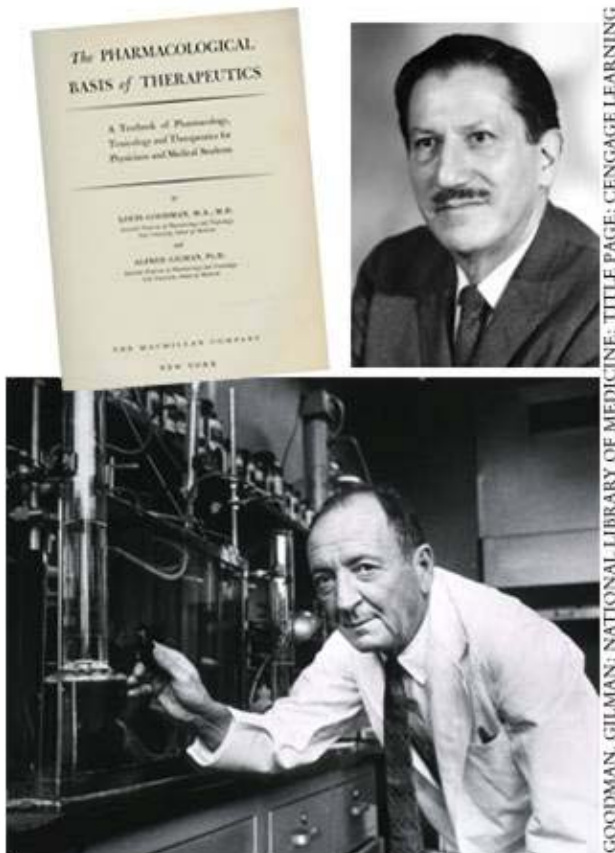


Рис.2. Louis Goodman (1906 – 2000; сверху) и Alfred Gilman (1908 – 1984; снизу).



Рис.3. Sydney Farber (1903 – 1973)

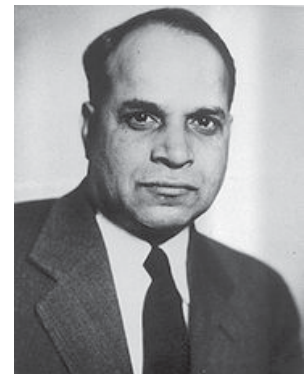


Рис.4. Yellapragada SubbaRow (1895 – 1948)



Рис.5. George Beatson (1848 – 1933)

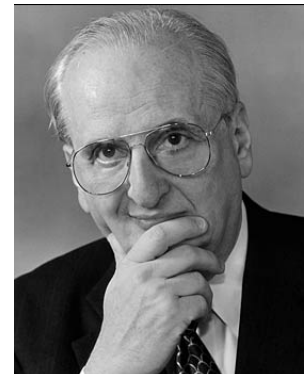


Рис. 6. Judah Folkman (1933 – 2008)

ностические подходы позволяют осуществлять подбор цитостатиков в зависимости от патогенетического варианта геномной нестабильности; так, BRCA1-мутированные новообразования демонстрируют выраженный регресс при назначении производных платины, а т.н. микросателлитная нестабильность может быть ассоциирована с высокой чувствительностью к иринотекану и метотрексату [2, 26].

### Тканеспецифические гормоны и их рецепторы

Эффекты половых гормонов – эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин – являются неотъемлемым элементом нормальной жизнедеятельности организма. Помимо самой очевидной точки приложения – функционирования репродуктивной системы – стероидные гормоны влияют на деятельность мозга, гомеостаз костной ткани, свёртывание крови и т.д. Тем не менее, инактивация эстроген- или андроген-зависимого компонента эндокринной системы совместима с жизнью. К счастью, наиболее частые опухоли человека – рак молочной железы и рак простаты – демонстрируют определённую зависимость от стероидных гормонов.

Целесообразность антиэстрогенных мероприятий для лечения опухолей репродуктивной системы была заподозрена более века назад: первое сообщение о положительном эффекте овариэктомии на течение рака молочной железы было опубликовано в 1896 г. британским хирургом Джорджем Битсоном (George Beatson, рис. 5). Однако, яичники являются основным источником половых гормонов только у относительно молодых (пременопаузальных) женщин. Несмотря на возрастное прекращение функции яичников в период менопаузы, продукция эстрогенов у пожилых женщин сохраняется на относительно высоком уровне. В постменопаузе заметную физиологическую значимость приобретает внегонадный биосинтез эстрогенов, который осуществляется преимущественно в жировой и мышечной тканях, и, в несколько меньшей степени, в костях, коже, головном мозге и т.д. [24].

Первый успех в системной эндокринной терапии рака молочной железы был достигнут несколько случайным образом. Тамоксифен, один из наиболее широко применяемых онкологических препаратов, изначально разрабатывался как контрацептивное средство. К разочарованию его создателей, тамоксифен оказался неспособным контролировать фертильность у женщин. Однако, дальнейшее изучение его свойств продемонстрировало удивительные результаты: выяснилось, что тамоксифен способен оказывать антипролиферативное воздействие на клетки опухолей молочной железы [16]. Последующее широкомасштабное клиническое применение тамоксифена выявило его ограничения, что стимулировало разработку новых антиэстрогенных препаратов.

В то время как механизм действия тамоксифена основан на антагонизме с рецептором эстрогенов (ER), существуют и другие способы прерывания данного пролифе-

ративного каскада. Например, препарат Фазлодекс (Faslodex, Fulvestrant) оказывает прямое разрушающее воздействие на ER. Другая стратегия заключается в угнетении синтеза эстрогенов. Ключевым звеном данного процесса является фермент ароматаза, который осуществляет конверсию андрогенов в эстрогены. Внимание к этому ферменту как к потенциальной терапевтической мишени возникло относительно давно, когда выяснилось, что угнетение ароматазы лежит в основе противоопухолевого действия аминоглутемида. Однако, аминоглутемид, часто именуемый ингибитором ароматазы первого поколения, не получил широкого распространения ввиду большого количества выраженных побочных эффектов. Ингибиторы ароматазы второго поколения (фаргозол, форместан) также оказались непригодными для рутинного клинического использования. Настоящий успех пришёл лишь к т.н. третьему поколению ингибиторов ароматазы, которые начали своё триумфальное продвижение в онкологическую клинику в начале 1990-х гг. В настоящее время разрешены к клиническому применению три ингибитора ароматазы третьего поколения. Два препарата, а именно Аримидекс (Arimidex, Anastrozole) и Фемара (Femara, Letrozole), относятся к классу нестероидных («обратимых») ингибиторов. Третье средство, Аромазин (Aromasin, Exemestane), является стероидным («необратимым») ингибитором упомянутого фермента и часто классифицируется как инактиватор ароматазы [10, 15, 25].

Сходные по своей сути подходы применяются при лечении рака простаты. Главная задача лечебных мероприятий – предотвратить воздействие андрогенов на опухолевую ткань. В отличие от женских половых желёз, яички сохраняют гормональную продукцию в течение всей жизни мужчин, поэтому лечебный эффект кастрации наблюдается вне зависимости от возраста. Для связывания с рецептором андрогенов применяется препарат Касодекс (Casodex) [18].

### Киназы

Одной из наиболее универсальных характеристик процесса злокачественной трансформации является активация процессов фосфорилирования белков. Поэтому специфические инактиваторы протеинкиназ представляют собой самый обширный класс таргетных препаратов.

HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2; синонимы: ERBB2, neu) является наиболее известной молекулой-мишенью. Этот онкоген был одновременно идентифицирован сразу несколькими исследовательскими коллективами в середине 1980-х гг. [6, 32, 35]. Ген HER2 кодирует рецепторную тирозинкиназу, способную к самостоятельной передаче сигналов от мембраны к ядру, а также к гетеродимеризации с другими белками семейства HER (EGFR/HER1, HER2, HER4) [11]. В 1987 г. Dennis Slamon и соавт. продемонстрировали высокую встречаемость активации HER2 в карциномах молочной железы [36]. Воспроизводимость этих наблюдений стала пред-

метом для оживлённой дискуссии на страницах престижного журнала Science [1, 37]; в течение последующих нескольких лет было установлено, что амплификация и гиперэкспрессия онкогена HER2 отмечаются примерно в 20-25% опухолей данного органа [12, 38]. Более того, целый ряд модельных экспериментов представил доказательство непосредственного участия онкогена HER2 в процессах злокачественной трансформации; соответственно, инактивация рецептора HER2 в опухолевых клетках сопровождалась частичной реверсией злокачественного фенотипа [41].

На основании убедительных биологических данных рецептор HER2 был признан перспективной мишенью для противоопухолевой терапии. Первым препаратом, созданным для подавления функции HER2 и вошедшим в онкологическую практику, стало гуманизированное антитело Герцептин (Herceptin, Trastuzumab). Герцептин успешно прошёл клинические испытания первой, второй и третьей фаз и в 1998 г. был рекомендован для лечения HER2-позитивного метастатического рака молочной железы [39]. Последующие исследования были сосредоточены на операбельных пациентках с РМЖ, получавших лечение Герцептином после хирургического удаления опухоли; применение данного препарата сопровождалось достоверным улучшением показателей безрецидивной выживаемости, поэтому Герцептин был зарегистри-

рован в качестве средства адъювантной терапии HER2-ассоциированных карцином молочной железы [14, 30].

Современные тенденции в лечении HER2-позитивных раков включают как разработку новых HER2-антагонистов, так и расширение спектра показаний для применения HER2-ингибиторов. В частности, в арсенале клинических онкологов недавно появился низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы HER2 – лапатиниб (Тайверб, Тайкерб); в настоящее время он разрешён для лечения Герцептин-резистентных РМЖ, а также для комбинированного применения с ингибиторами ароматазы [31, 34]. В свою очередь, Герцептин успешно прошёл клинические испытания на больных с HER2-позитивным метастатическим раком желудка, что стало основанием для модификации стандартов лечения данного заболевания [33].

Помимо HER2, существует несколько десятков киназ, представляющих интерес для разработки специфических таргетных препаратов. К некоторым из них – EGFR/HER1, BCR/ABL, KIT, mTOR, SRC – соответствующие ингибиторы уже подобраны и клинически апробированы (табл. 1).

### Ангиогенез

Длительное время опухолевым клеткам приписывалась полная самодостаточность. Предполагалось, что трансформированный клон пролиферирует сам по себе, а все

Таблица 1.

Таргетные препараты, внедрённые в стандарты лечения новообразований

Препарат	Мишень	Заболевания
Мабтера (Mabthera, Rituximab, Rituxan)	CD20	CD20+ неходжкинская лимфома, CD20+ хронический лимфолейкоз, ревматоидный артрит
Гливек (Gleevec, Imatinib)	BCR/ABL, KIT, PDGFR	Ph+ хронический миелолейкоз, Ph+ острый лимфолейкоз, миелодиспластический синдром с PDGFR -перестройкой; системный мастоцитоз без мутации в 816 кодоне гена KIT; гастроинтестинальные стромальные KIT-позитивные опухоли; взбухающая дерматофибросаркома (dermatofibrosarcoma protuberans)
Спрайсел (Sprycel, Dasatinib)	BCR/ABL, SRC, LCK, YES, FYN, KIT, EPHA2, PDGFR-beta	Хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, Ph+ острый лимфолейкоз
Герцептин (Herceptin, Trastuzumab)	HER2	HER2+ рак молочной железы, HER2+ рак желудка
Тайверб (Tyverb, Tykerb, Lapatinib)	HER2, EGFR	HER2+ рак молочной железы
Иресса (Iressa, Gefitinib), Тарцева (Tarceva, Erlotinib)	EGFR	Немелкоклеточный рак лёгкого (с мутацией в гене EGFR), рак поджелудочной железы
Эрбитукс (Erbitux, Cetuximab), Вектибикс (Vectibix, Panitumumab)	EGFR	Рак толстой кишки без мутации в гене KRAS, опухоли головы и шеи
Авастин (Avastin, Bevacizumab)	VEGF	Рак толстой кишки, неплоскоклеточный немелкоклеточный рак лёгкого, рак молочной железы, рак почки, глиобластома
Сутент (Sutent, Sunitinib)	PDGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, KIT, FLT3, CSF-1R, RET	Рак почки, гастроинтестинальные стромальные опухоли
Нексавар (Nexavar, Sorafenib)	BRAF, CRAF, KIT, FLT-3, RET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR-beta	Рак почки, рак печени
Вотриент (Votrient, Pazopanib)	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR-alpha, PDGFR-beta, FGFR1, FGFR3, KIT, ITK, LCK, FMS	Рак почки
Торизел (Torisel, Temsirolimus)	mTOR	Рак почки
Афинитор (Afinitor, Everolimus)	mTOR	Рак почки

остальные элементы опухоли – строма, сосуды, фибробласты – являются лишь пассивными вспомогательными компонентами. Изменение этих представлений связано с именем выдающегося американского учёного Judah Folkman (рис. 6), который умудрялся совмещать повседневную работу врача-хирурга с основополагающими, фундаментальными исследованиями в области экспериментальной онкологии. Judah Folkman предположил и экспериментально доказал, что опухолевые клетки могут сформировать клинически распознаваемое новообразование лишь в том случае, если они продуцируют факторы неангиогенеза. Таким образом, формирование сосудистой сети опухоли происходит не само по себе, а за счёт активных, управляемых трансформированными клетками биологических процессов.

К настоящему времени идентифицированы десятки факторов, провоцирующих или, наоборот, ингибирующих ангиогенез. Примечательно, что разработка антиангиогенных препаратов считается одним из самых перспективных направлений в онкологии. Дело в том, что во взрослом организме практически не происходит формирования новых сосудов (исключение составляют посттравматическая регенерация тканей и некоторые процессы, связанные с репродуктивным циклом у женщин). Предполагается, что антиангиогенные препараты должны обладать прекрасным терапевтическим индексом, т.е. эффективно тормозить рост опухолевой массы без каких-либо побочных воздействий на организм [17].

Наибольшую известность среди антиангиогенных препаратов получил Авастин (Avastin, Bevacizumab) – гуманизированное моноклональное антитело, способное связывать фактор роста эндотелия (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Интересно, что Авастин демонстрирует клинический эффект преимущественно в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами; единственным заболеванием, при котором данное антитело применяется в качестве монотерапии, является глиобластома (табл. 1). Эффект Авастина связывают с т.н. «нормализацией» кровотока, вызванной уничтожением незрелых, беспорядочно расположенных капиллярных сетей; в результате этого процесса улучшается доставка цитостатиков в опухолевые клетки [9]. Помимо Авастина, к ингибиторам ангиогенеза относят мультитаргетные ингибиторы Сутент, Нексавар и Вотриент (табл. 1).

### Другие мишени

Спектр потенциальных мишеней и разработанных к ним таргетных препаратов достаточно разнообразен. Вызывают интерес работы, направленные на создание ингибиторов фарнезилтрансфераз. Фарнезилтрансферазы участвуют в транспорте многих онкогенных молекул. Предполагается, что вмешательство в данный процесс может замедлить опухолевый рост. Определённые надежды связываются со специфической инактивацией металлопротеиназ; ожидается, что угнетение последних может замедлить процессы инвазии и метастазирования. Первые клинические испытания ингибиторов металлопро-

теиназ были приостановлены вследствие низкой клинической эффективности и высокой токсичности испытываемых препаратов, однако многие специалисты надеются, что новые средства данной группы продемонстрируют более благоприятные результаты. Большой интерес вызывает разработка ингибиторов циклооксигеназы-2 (COX2) – т.н. коксибов. Помимо противовоспалительного эффекта, коксибы могут обладать заметным противоопухолевым действием. Один из препаратов этой группы, Целекоксиб (Celecoxib), уже применяется для лечения наследственного полипоза толстой кишки. Предполагается, что COX2 ингибиторы могут оказаться полезными для потенцирования эффекта химио- и радиотерапии. Заметным успехом завершились первые клинические испытания специфических ингибиторов поли-АДФ-рибоз-полимеразы (poly (ADP-ribose) polymerase, PARP) – фермента, участвующего в репарации ДНК [5, 7, 8, 23].

### МУТИРОВАННЫЕ МИШЕНИ

Одно из самых интересных открытий уходящего десятилетия – неожиданное обнаружение мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), обуславливающих феноменальную эффективность ингибиторов данного рецептора, Ирессы (Iressa, Gefitinib) и Тарцевы (Tarceva, Erlotinib) при лечении немелкоклеточного рака лёгкого. История обнаружения EGFR-мутаций в большей степени связана с Ирессой, которая вошла в клинические исследования чуть раньше Тарцевы и продемонстрировала обнадеживающие результаты во второй фазе испытаний. Однако, дальнейшее широкомасштабное использование Ирессы сопровождалось преимущественно разочарованиями, связанными с редкостью проявления лечебного эффекта. Ситуация стала принимать скандальный оттенок, что нашло своё отражение на страницах престижного журнала Lancet Oncology [3]. Однако, в то время как начальные представления о высокой частоте положительных эффектов Ирессы подверглись пересмотру, сам факт существования эпизодических, но тем не менее ярко выраженных регрессий новообразований, не вызывал сомнения. Загадка разрешилась достаточно быстро: анализ нуклеотидной последовательности гена EGFR, проведённый тремя независимыми исследовательскими коллективами, установил, что опухоли лёгких, характеризующиеся чувствительностью к Ирессе или Тарцеве, содержат мутированную форму данного рецептора [22, 28, 29]. После долгих бюрократических проволочек, в 2009 г. тест на мутацию EGFR был рекомендован к клиническому применению в Европе. Примечательно, что отбор больных на терапию низкомолекулярными ингибиторами на основе EGFR-тестирования стал практиковаться у нас в Институте раньше, чем в Европе и США, и продемонстрировал беспрецедентно хорошие клинические результаты [13, 20, 27].

Результаты клинических испытаний Ирессы и Тарцевы привели к принципиальному пересмотру концепций

Таблица 2.  
Антитела и "малые молекулы"

Антитела	Малые молекулы
Продукт природного происхождения	Продукт химического синтеза
Очень высокая специфичность	Умеренная специфичность («мультитаргетные препараты»)
Не проникают внутрь клетки (мишени: рецепторы)	Проникают внутрь клетки (широкий спектр мишеней)
Не проникают через гематоэнцефалический барьер	Проникают в ЦНС (профилактика и лечение метастазов в мозг)
Внутривенное введение	Пероральное введение
Высокая стоимость производства	Умеренная стоимость производства

поиска новых опухолевых мишеней и соответствующих таргетных препаратов. В течение 1990-х гг. доминировали представления, в соответствии с которыми основной акцент ставился на идентификацию тех молекул, которые экспрессируются в опухоли, но не представлены в нормальных тканях. Опыт применения низкомолекулярных ингибиторов EGFR, а также некоторых других препаратов (например, Гливека), свидетельствует о том, что наибольшей привлекательностью могут обладать те молекулы, которые демонстрируют не столько количественные, сколько качественные, конформационные различия между нормальными и трансформированными клетками. Иными словами, наилучшими мишенями представляются не столько гиперэкспрессированные, сколько мутированные белки. Систематический поиск интрагенных мутаций в опухолевой ДНК может стать новой страницей в стратегии создания специфических средств лечения рака.

### Химическая структура таргетных препаратов: антитела и малые молекулы

По своей химической структуре таргетные средства подразделяют на антитела и т.н. «малые молекулы» (низкомолекулярные ингибиторы). Процедура получения антител всегда подразумевает иммунизацию какого-либо животного, как правило, мыши. В-лимфоциты, полученные от иммунизируемой мыши, иммортализируются посредством слияния с бессмертными клетками – клетками миеломы – и рассеиваются на лабораторных планшетах по индивидуальным лункам. Для широкомасштабного производства отбирается наилучший клон, производящий наиболее пригодные (терапевтически активные) антитела. «Чистые» мышинные антитела отторгаются иммунной системой человека, поэтому для преодоления реакций межвидовой несовместимости осуществляются генно-инженерные манипуляции. В одном из техно-

логических подходов активный (противоопухолевый) эпитоп мышинных антител вырезается и вставляется в «каркас» человеческого иммуноглобулина; в зависимости от размера мышинового и человеческого фрагментов такие антитела называют химерными или гуманизированными. Альтернативной технологией является использование трансгенных мышей, у которых весь локус генов иммунного ответа заменён гомологичным фрагментом человека – такие животные изначально продуцируют человеческие антитела, не требующие дальнейших преобразований [42].

Низкомолекулярные ингибиторы киназ представляют собой аналоги АТФ, которые связываются с каталитическим центром белка-мишени и препятствуют взаимодействию фермента с источником фосфатных групп – эндогенным АТФ [21]. Сравнительная характеристика антител и малых молекул представлена в табл. 2.

### Заключение

С развитием молекулярной онкологии принципиально изменился подход к разработке новых средств противоопухолевой терапии. В качестве мишеней стали выбираться молекулы, специфические для опухолевых клеток, и участвующие в процессе поддержания злокачественного фенотипа. Разработка ингибиторов к данным мишеням приняла абсолютно целенаправленный, запланированный, предсказуемый характер. Благодаря интенсивным усилиям учёных, за последние 15 лет в клиническую практику были внедрены около двух десятков специфических молекулярных ингибиторов (Табл. 1). Ещё более сотни таргетных препаратов в настоящий момент проходят различные стадии клинических испытаний.

### Благодарности

Данная работа выполнена при поддержке грантов Министерства образования и науки Российской Федерации (№ 02.740.11.0780) и Правительства Москвы (№ 15/10-Ген-М).

### Список литературы

1. *Ali I.U., Campbell G., Lidereau R., Callaban R.* Amplification of c-erbB-2 and aggressive human breast tumors? // *Science*. – 1988. – Vol.240. – P.1795-6.
2. *Bertagnolli M.M., Niedzwiecki D., Compton C.C., Habn H.P., Hall M., Damas B., Jewell S.D., Mayer R.J., Goldberg R.M., Saltz L.B., Warren R.S., Redston M.* Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803 // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.1814-1821.
3. *Burton A.* What went wrong with Iressa? // *Lancet Oncol.* – 2002. – Vol.3. – P.708.

4. Chabner BA, Roberts T.G. Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer // *Nat Rev Cancer*. – 2005. – Vol.5. – P.65-72.
5. Chakraborti A.K., Garg S.K., Kumar R., Motiwala H.F., Jadhavar P.S. Progress in COX-2 inhibitors: a journey so far // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – Vol.17. – P.1563-1593.
6. Coussens L., Yang-Feng T.L., Liao Y.C., Chen E., Gray A., McGrath J., Seeburg P.H., Libermann T.A., Schlessinger J., Francke U., Levinson A., Ullrich A. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene // *Science*. – 1985. – Vol.230. – P.1132-1139.
7. de Bono J.S., Tölcher A.W., Rowinsky E.K. Farnesyltransferase inhibitors and their potential in the treatment of breast carcinoma // *Semin. Oncol.* – 2003. – Vol.30 (5 Suppl. 16). – P.79-92.
8. Dormán G., Cseb S., Hajdú I., Barna L., Kynya D., Kupai K., Kovács L., Ferdinandy P. Matrix metalloproteinase inhibitors: a critical appraisal of design principles and proposed therapeutic utility // *Drugs*. – 2010. – Vol.70. – P.949-964.
9. Grothby A., Galanis E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.6. – 507-518.
10. Hiscox S., Davies E.L., Barrett-Lee P. Aromatase inhibitors in breast cancer // *Maturitas*. – 2009. – Vol.63. – P.275-279.
11. Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol.357. – P.39-51.
12. Imyanitov E.N., Chernitsa O.I., Serova O.M., Nikoiforova I.F., Pluzhnikova G.F., Knyazev P.G. Amplification of HER-2(erbB-2/neu) oncogene as the most significant prognostic factor in a group of Russian breast cancer patients // *Neoplasma*. – 1993. Vol.40. – P.35-39.
13. Iyevleva A.G., Novik A.V., Moiseyenko V.M., Imyanitov E.N. EGFR mutation in kidney carcinoma confers sensitivity to gefitinib treatment: a case report // *Urol. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.548-550.
14. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.L., Bono P., Alanko T., Kataja V., Asola R., Utriainen T., Kokko R., Hemminki A., Tarkkanen M., Turpeenniemi-Hujanen T., Jyrkkii S., Flander M., Helle L., Ingalsuo S., Johansson K., Jöðskeldinen A.S., Pajunen M., Raubala M., Kaleva-Kerola J., Salminen T., Leinonen M., Elomaa I., Isola J. FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2006. Vol.354. – P.809-820.
15. Johnston S.R. New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer // *Clin. Cancer. Res.* – 2010. – Vol.16. – P.1979-1987.
16. Jordan V.C. Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy // *Europ. J. Cancer*. – 2008. – Vol.44. – P.30-38.
17. Kerbel R.S. Tumor angiogenesis // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol.358. – P.2039-2049.
18. Knudsen K.E., Scher H.I. Starving the addiction: new opportunities for durable suppression of AR signaling in prostate cancer // *Clin. Cancer. Res.* – 2009. – Vol.15. – P.4792-4798.
19. Lengauer C., Kinzler K.W., Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers // *Nature*. – 1998 – Vol.396. – P.643-9.
20. Levchenko E.V., Moiseyenko V.M., Matsko D.E., Iyevleva A.G., Ivantsov A.O., Yargnian S.M., Anisimov V.V., Semionov I.I., Imyanitov E.N. Down-staging of EGFR mutation-positive advanced lung carcinoma with gefitinib followed by surgical intervention: follow-up of two cases // *Onkologie*. – 2009. – Vol.32. – P.674-677.
21. Levitzki A., Mishani E. Tyrosine kinase inhibitors and other tyrosine kinase inhibitors // *Annu Rev Biochem.* – 2006. – Vol.75. – P.93-109.
22. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W., Harris P.L., Haserlat S.M., Supko J.G., Haluska F.G., Louis D.N., Christiani D.C., Settleman J., Haber D.A. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.350. – P.2129-2139.
23. Martin S.A., Hewish M., Lord C.J., Ashworth A. Genomic instability and the selection of treatments for cancer // *J. Pathol.* – 2010. – Vol.220. – P.281-289.
24. Miller W.R. Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol.18. – P.1-32.
25. Miller W.R., Bartlett J.M., Canney P., Verrill M. Hormonal therapy for postmenopausal breast cancer: the science of sequencing // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2007. – Vol.103. – P.149-60.
26. Moiseyenko V.M., Protsenko S.A., Brezhnev N.V., Maximov S.Y., Gershveld E.D., Hudyakova M.A., Lobeiko O.S., Gergova M.M., Krzhivitskiy P.I., Semionov I.I., Matsko D.E., Iyevleva A.G., Sokolenko A.P., Sherina N.Y., Kuligina E.Sb., Suspitsin E.N., Togo A.V., Imyanitov E.N. High sensitivity of BRCA1-associated tumors to cisplatin monotherapy: report of two cases // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2010. – Vol.197. – P.91-94.
27. Moiseyenko V.M., Protsenko S.A., Levchenko E.V., Barchuk A.S., Moiseyenko F.V., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Togo A.V., Semionov I.I., Ivantsov A.O., Matsko D.E., Imyanitov E.N. High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma // *Onkologie*. – 2010. – Vol.33. – P.231-238.
28. Paez J.G., Jönne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S., Herman P., Kaye F.J., Lindeman N., Boggon T.J., Naoki K., Sasaki H., Fujii Y., Eck M.J., Sellers W.R., Johnson B.E., Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy // *Science*. – 2004. – Vol.304. – P.1497-1500.
29. Pao W., Miller V., Zakowski M., Doherty J., Politi K., Sarkaria I., Singh B., Heelan R., Rusch V., Fulton L., Mardis E., Kupfer D., Wilson R., Kris M., Varmus H. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. – 2004. – Vol.101. – P.13306-13311.

30. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J., Suman V.J., Geyer C.E. Jr, Davidson N.E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P.A., Swain S.M., Pisansky T.M., Febrenbacher L., Kutteh L.A., Vogel V.G., Visscher D.W., Yothers G., Jenkins R.B., Brown A.M., Dakbil S.R., Mamounas E.P., Lingle W.L., Klein P.M., Ingle J.N., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol.353. – P.1673-1684.
31. Ryan Q., Ibrahim A., Cohen M.H., Johnson J., Ko C.W., Sridhara R., Justice R., Pazdur R. FDA drug approval summary: lapatinib in combination with capecitabine for previously treated metastatic breast cancer that overexpresses HER-2 // *Oncologist.* – 2008. – Vol.13. – P.1114-1119.
32. Schechter A.L., Stern D.F., Vaidyanathan L., Decker S.J., Drebin J.A., Greene M.I., Weinberg R.A. The neu oncogene: an erbB-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen // *Nature.* – 1984. – Vol.312 – 513-516.
33. Schneider-Merck T., Trepel M. Lapatinib // *Recent Results Cancer Res.* – 2010. – Vol.184. – P.45-59.
34. Schwartzberg L.S., Franco S.X., Florance A., O'Rourke L., Maltzman J., Johnston S. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer // *Oncologist.* – 2010. – Vol.15. – P.122-129.
35. Semba K., Kamata N., Toyoshima K., Yamamoto T. A v-erbB-related protooncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB-1/epidermal growth factor-receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1985. – Vol.82. – P.6497-6501.
36. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // *Science.* – 1987. – Vol.235. – P.177-182.
37. Slamon D.J., Clark G.M. Amplification of c-erbB-2 and aggressive human breast tumors? // *Science.* – 1988. – Vol.240. – P.1796-1798.
38. Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A., Holt J.A., Wong S.G., Keith D.E., Levin W.J., Stuart S.G., Udove J., Ullrich A., Press M.F. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer // *Science.* – 1989. – Vol.244. – P.707-712.
39. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol.344. – P.783-792.
40. Strebhardt K., Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress // *Nat. Rev. Cancer.* – 2008. – Vol.8. – P.473-480.
41. Wada T., Myers J.N., Kokai Y., Brown V.I., Hamuro J., LeVea C.M., Greene M.I. Anti-receptor antibodies reverse the phenotype of cells transformed by two interacting proto-oncogene encoded receptor proteins // *Oncogene.* – 1990. – Vol.5. – P.489-495.
42. Yang X.D., Jia X.C., Corvalan J.R., Wang P., Davis C.G. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2001. – Vol.38. – P.17-23.