

# Таргетная терапия солидных опухолей

Пособие для клиницистов-онкологов

А.М. Гарин, И.С. Базин

*Без молекулярной биологии онкология может рассматриваться как дескриптивная наука, описывающая различные биологические феномены без объяснения механизмов их появления и их биологической сути.*

Weinberg R.A., 2007

## Введение

Еще в конце прошлого столетия было понятно, что рак – следствие мутаций генома нормальных клеток (изменений последовательностей ДНК), возникающих от действия факторов внешней среды: ультрафиолетового облучения, курения, прочих химических канцерогенов, ионизирующей радиации, вирусов, пищевых продуктов, выхлопных газов транспорта и т.д.

В начале 21-го века благодаря методическим успехам молекулярной биологии был расшифрован человеческий геном. К 2004 году идентифицировано 22 000 генов, 1.5% из них – 291 ген – вовлечены в процесс опухолевой трансформации. 260 измененных мутациями генов обнаружено в соматических клетках эпителиальных опухолей, 77 – в мезенхимальных новообразованиях (лейкозы, лимфомы, саркомы). Герминальные мутации описаны в 62 генах (рис.1) [1].

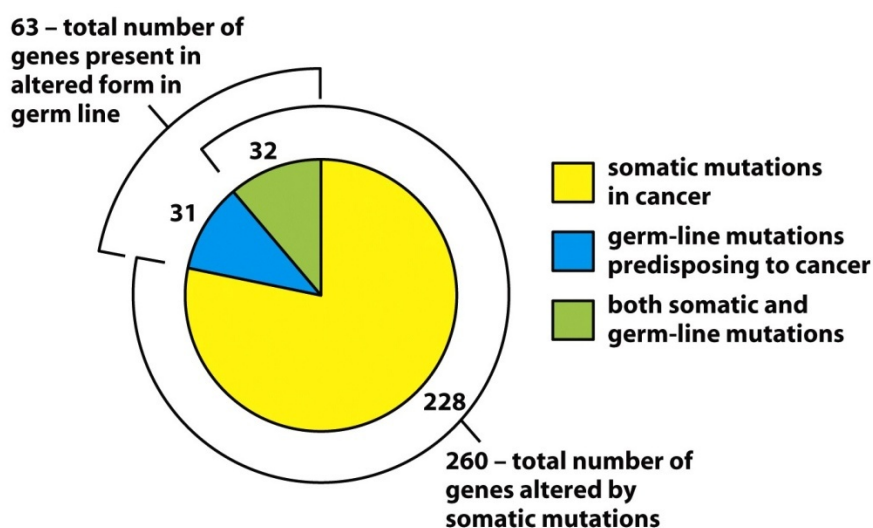


Рис.1.

Таким образом, распознаны главные мишени – «враги», от которых зависит возникновение опухолей, их течение, исход.

Современная характеристика свойств злокачественных опухолей отличается от формулировок XX века. В них доминировали указания на способность к инвазии и метастазированию (эти вопросы рассматривались в основном с анатомических позиций). Л.М. Шабад пытался выразить сущность опухолей с помощью двух арифметических действий: плюс - ткань, минус - дифференцировка. Отмечались нарушения межклеточных контактов в опухолях (Ю.М. Васильев) и дефекты регуляции размножения опухолевых клеток (возник термин «бессмертность опухолевых клеток» без понимания ее молекулярных механизмов).

В 2000 г. Hanahan D. и Weinberg R.A. [2] на основе новейших данных молекулярно-биологических исследований обозначили 6 основных биологических признаков злокачественных новообразований:

1. Автономность сигналов роста.
2. Уклонение от рост-тормозящих сигналов.
3. Подавление апоптоза.
4. Нелимитированный потенциал репликации.
5. Извращенный ангиогенез.
6. Способность к инвазии и метастазированию.

Применительно к каждому из перечисленных признаков ведутся изыскания таргетной терапии.

Сначала о термине «таргетная терапия». Под ней подразумевается стратегия, направленная против хорошо обозначенных молекулярных мишеней, вовлеченных в процесс неопластической трансформации.

Классические противоопухолевые химиопрепараты не относятся к таргетным, хотя механизм многих лекарств расшифрован. Например, известны антитрубочковое действие таксанов и антитопоизомеразная активность иринотекана, алкилирующий эффект цисплатина, митомицина и других препаратов. Эти мишени классических лекарств имеют физиологическое значение, они связаны с синтезом ДНК и митотической активностью [3].

Как мы указывали выше, интенсивно ведутся терапевтические разработки против всех 6-ти молекулярно-генетических свойств злокачественных опухолей, но реальные клинические успехи достигнуты в «подборе ключей» к опухолевым признакам, обозначенным под номерами 1 и 5, - «автономия роста опухолевых клеток» и «извращенный ангиогенез».

## Круговорот сигналов в нормальных и опухолевых клетках

600–700 млн. лет назад, с момента появления многоклеточных организмов возникла необходимость межклеточных контактов для сохранения структуры тканей, ее архитектуры, гомеостаза.

Механизм межклеточных и внутриклеточных связей и сигналов в нормальных клетках крайне сложен, совершенен, он регулируется клеточным геномом. Межклеточные коммуникации и внутриклеточный проход сигналов осуществляются с помощью протеинов, каждая клетка способна экспрессировать до 20 000 белков. «Межклеточный язык» - фосфорилирование и дефосфорилирование [4].

Схематически на рис. 2 представлен сигнальный внутриклеточный каскад.

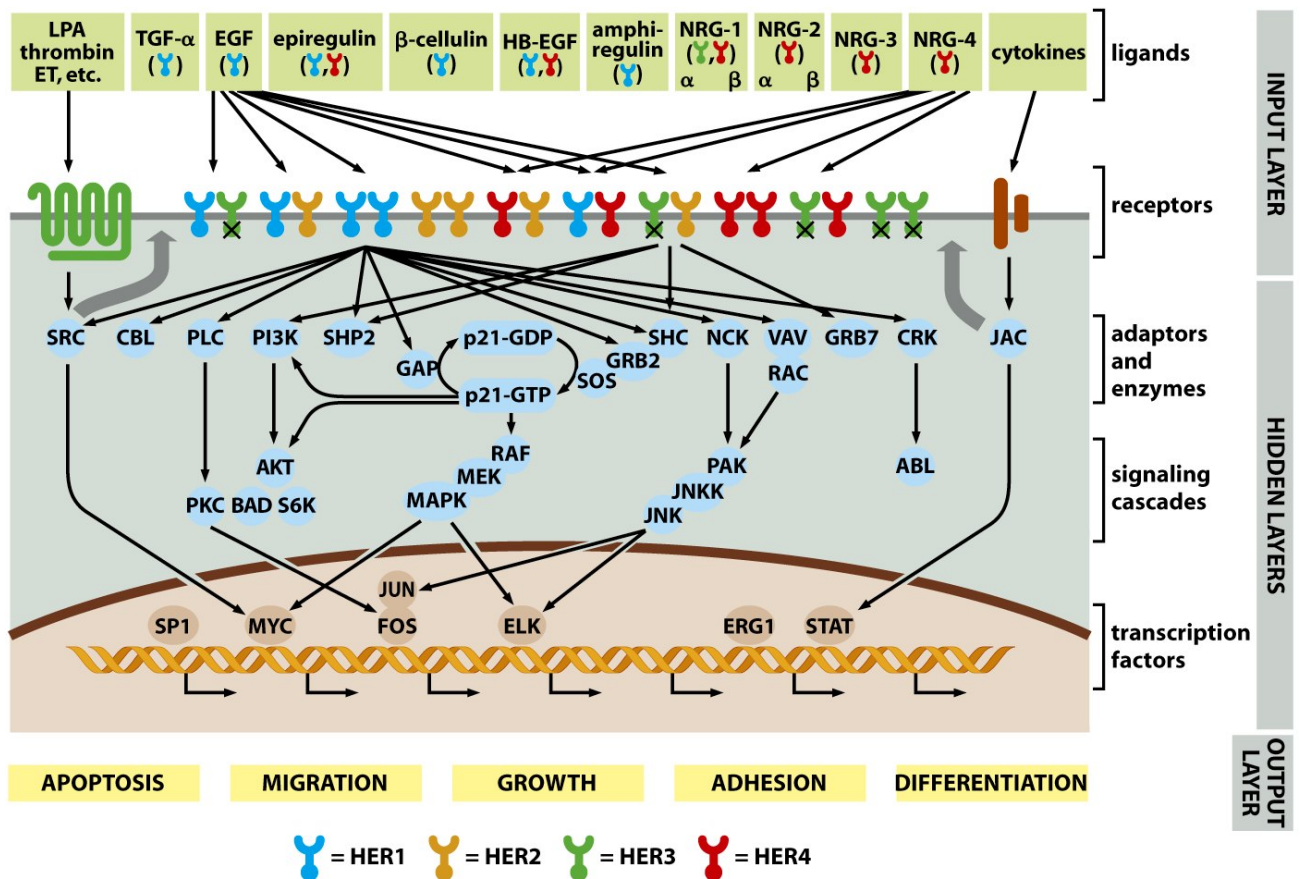


Рис.2.

Важнейшие этапы сигнальной трансдукции:

- распознавание и связывание с лигандами – факторами роста (они показаны в верхней части рисунка в салатовых квадратиках);
- «Internalization» - попадание сигнала в клетку;

в) третий этап – многоступенчатая трансмиссия сигналов через цитоплазму с помощью адапторов и энзимов;

г) проникновение сигналов в ядро клетки и активация транскрипционными факторами специфических генов, отвечающих на сигнальные приказы «пролиферировать», «ремонттировать», «умирать через апоптоз», «дифференцироваться» и т.д. [5].

Дезрегуляция сигнальной трансдукции – важнейшая характеристика опухолевых клеток. «Рак – болезнь неконтролируемой пролиферации» [1].

Круговорот сигналов в нормальных и раковых клетках различен, действует по разным программам. Для раковых клеток характерен хаос сигналов вместо выработанной веками или тысячелетиями идеально организованной «компьютерной» системы нормы.

Дальнейшее изложение продолжим с факторов роста – лиганд, несущих в опухолевую и нормальные клетки огромную информацию.

Факторы роста (небольшие белки, выделяемые различными клетками, образующими матрикс, ткань) обеспечивают специфическую биологическую информацию «членам коллектива – рядовым конкретным клеткам». Решение пролиферировать или не пролиферировать в норме принимается с учетом интересов всей ткани или организма, «индивидуальная нормальная клетка обязательно консультируется с соседями» [1]. Опухолевыми клетками сигналы воспринимаются «без критики».

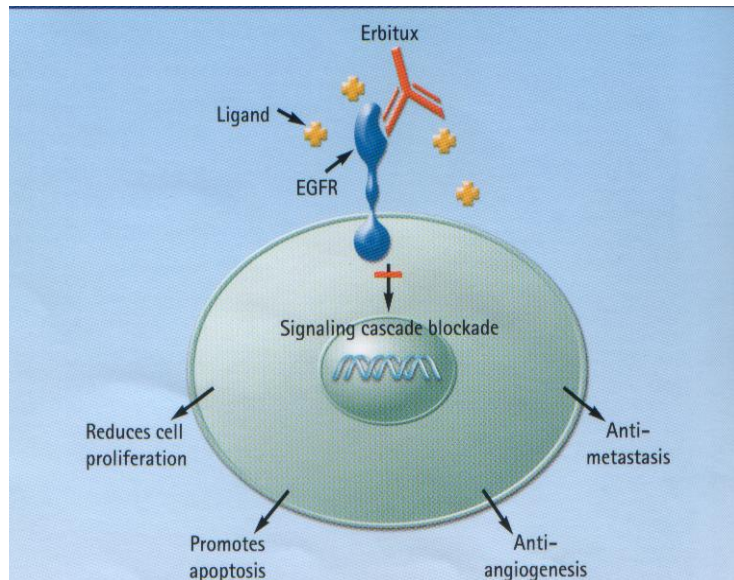
### **Эпидермальный фактор роста (EGF) и его рецепторы**

EGF и его семейство тирозин-киназных рецепторов Her1 (EGFR), Her2, Her3, Her4 функционируют как важнейший парадигм передачи сигнала внутрь клетки.

Связывание специфических лиганд EGF и TGF $\alpha$  (трансформирующий фактор роста альфа) с экстрацеллюлярным доменом рецептора ведет к димеризации рецепторов (иногда разных, например, EGFR и Her3 или EGFR и Her4). Без димеризации невозможно аутофосфорилирование.

Затем сигнал, принесенный EGF или TGF $\alpha$ , передается через трансмембранный домен рецептора к цитоплазматическому тирозин-киназному домену, в котором вновь происходит фосфорилирование тирозина и начинается передача сигнала внутрь цитоплазмы (рис.3).

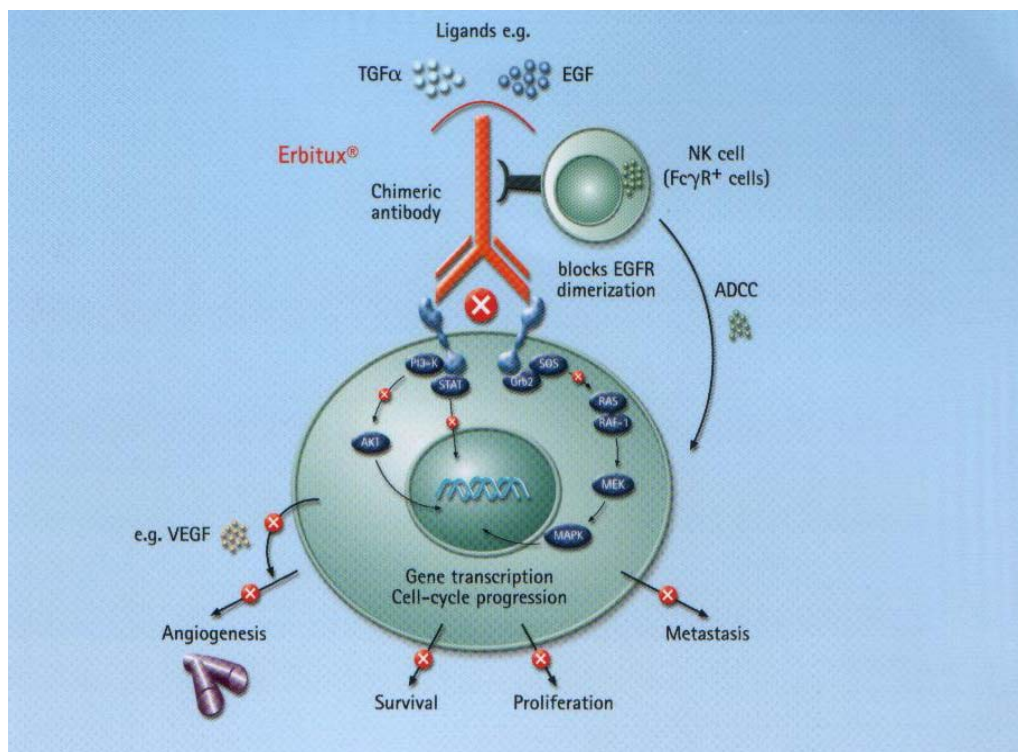
В середине сигнального пути, начатого от EGFR, стоит ген Ras (своего рода «узловая станция»), от которого сигнал отправляется по трем ответвлениям P13K, RAF, RALGAP в ядра клеток.



**Рис.3.**

EGFR (Her1) гиперактивируется при многих злокачественных опухолях: раке толстой кишки – от 60% до 80% [6], немелкоклеточном раке легкого – от 40% до 80% [7], опухолях головы и шеи – от 80% до 100% [8], глиомах – 50%, раке желудка – 60% и т.д.

Хотя в названиях EGF и EGFR ключевой является буква G (Growth), обозначающая рост, на самом деле от каскада, начинающегося с EGFR, зависят, помимо пролиферации и клеточного цикла, выживаемость вследствие подавления апоптоза, дедифференцировка, ангиогенез, инвазия и метастазирования (рис.4).



**Рис.4.**

## Цетуксимаб

Цетуксимаб (эрбитукс) – ингибитор экстрацеллюлярного домена EGFR, разработан фармацевтической компанией Мерк Сероно. Препарат представляет собой химерные антитела (человеческие и мышинные) против EGFR (Her1). Эрбитукс привязывается к EGFR с большим аффинитетом, чем естественные лиганды EGF и TGF $\alpha$  и Т-образно блокирует их связи. Кроме того, препарат уменьшает новую экспрессию EGFR на поверхности клеток [9].

Связывание эрбитуксом EGFR задумывалось как средство, которое позволит блокировать различные участки сигнального внутриклеточного каскада, отвечающие за рост, инвазивность и выживаемость опухолевых клеток. И хотя надежды оправдались не полностью, противоопухолевая ценность продемонстрирована при разнообразных новообразованиях. Пока препарат зарегистрирован в США, странах Европы и в России при раке толстой кишки, опухолях головы и шеи, исследуется и при других опухолях.

### ***Эрбитукс в терапии колоректального рака***

Наиболее цитируема работа Cunningham D. et al [6].

Цетуксимаб был оценен у 329 пациентов с метастатическим РТК (111 человек получали препарат в режиме монотерапии, 218 – в комбинации с иринотеканом). Больные в прошлом лечились иринотеканом и были резистентны к нему. Таким образом, это была II линия терапии. У всех пациентов отмечена гиперэкспрессия EGFR.

В режиме монотерапии частичный эффект зафиксирован в 10.8% случаев, в комбинационной группе - в 22.9% случаев; стабилизация соответственно в 21.6% и 32.6%; контроль болезни – 32.4% и 55.5% ( $r=0.001$ ); медиана общей выживаемости – 6.9 мес. и 8.6 мес.

Один из основных выводов: эрбитукс у части больных, резистентных к иринотекану, снимает лекарственную устойчивость к этому препарату.

В обзоре N. Moosmann и V.Heinemann [10] подводятся результаты терапевтических исследований эрбитукса с комбинациями на основе иринотекана или оксалиплатина, они представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1.

### ***Эффективность комбинаций на основе Iri и Cet в терапии мРТК***

Комбинация	IFL	AIO	FOLFIRI	FOLFIRI	CAPIRI
Объективный эффект	48%	67%	45%	44%	41%
Стабилизация	41%	29%	38%	32%	48%
Контроль болезни	89%	96%	83%	76%	89%
Время до прогрессирования	9.9 мес.	10 мес.	10 мес.	10 мес.	10 мес.
Общая выживаемость	–	–	23 мес.	–	–
Ссылки	[11]	[12]	[13]	[14]	[15]

**Комбинации на основе Оха и Cet в терапии мПТК**

Комбинация	FOLFOX				FuFOX	XELOX	
	81%	63%	60%	61%		57%	57%
Объективный эффект	81%	63%	60%	61%	57%	57%	68%
Стабилизация	17%	-	-	28%	20%	30%	24%
Контроль болезни	98%	-	-	89%	77%	87%	92%
Время до прогрессирования	12.3 мес.	-	8.2 мес.	8.1 мес.	8.1 мес.	-	-
Общая выживаемость	-	-	-	-	30.6 мес.	-	-
Ссылки	[15]	[17]	[14]	[18]	[19]	[20]	[15]

Из таблицы видно, что высокий контроль болезни (в диапазоне 80-90%), время до прогрессирования (10 месяцев) превышают этот показатель в указанных режимах без эрбитукса – 6-7 месяцев. Медиана общей выживаемости пока известна лишь при одном из указанных исследований.

Эрбитукс в комбинациях на основе оксалиплатина приводит к контролю болезни в 80-90% случаев. Впервые достигнута медиана выживаемости в 30.6 мес. [19].

На ASCO-2007 подтверждены данные об эффективности режима Xeliri+Cet. Улучшение регистрировалось в среднем через 1.6 месяца после начала лечения [21].

Интересны результаты двух рандомизированных исследований. Vokemeyer C. et al сообщили о сравнении эффективности FOLFOX4+Cet и FOLFOX (исследование Opus). Общий эффект – 45.6% и 35.7% (n=337). У пациентов с ECOG – 0 и 1 эффект от комбинации с Cet – у 49%, без Cet – у 36.8%. При изолированном метастазировании в печень эффект при добавлении в схему терапии Cet – 54%, в контрольной группе – 35.9% [22].

При сравнении результатов терапии мПТК по схемам FOLFOX6+Cet и FOLFIRI+Cet не выявлено достоверной разницы в эффекте и контроле болезни. Эти показатели соответственно равны 40% и 81.8%, 44% и 76.2% [23].

На небольшой группе больных (n=67) от комбинации FOLFOX4+бевацизумаб+цетуксимаб в первой линии терапии получен эффект в 56%. Медиана выживаемости не достигнута [24].

На ECCO-2007 Van Cutsem представил результаты рандомизированного сравнения FOLFIRI+Cet vs FOLFIRI. Риск времени до прогрессирования был снижен на 15% в группе с Cet (HR=0.851, p=0.0479). 1 год выжили 34%, в группе без Cet – 23%. У пациентов (n=256), единственным проявлением болезни которых были метастазы в печени, медиана времени до прогрессирования составила 11.4 месяца, если применялся Cet, и 9.2 месяца – если применялся только FOLFIRI. Риск прогрессирования оказался сниженным на 36% (HR=0.637) [25].

Вопрос о зависимости между эффектом и степенью гиперэкспрессии EGFR на поверхности опухолевых клеток спорен. Приведем три работы, в которых получены разные результаты наблюдения.

Chung и соавторы получили одинаковый 25%-ный эффект у больных мРТК с гиперэкспрессией и у пациентов с гипоекспрессией EGFR. Одно из возможных объяснений этого феномена – гетерогенность рецепторов, существование рецепторов с высоким и низким аффинитетом к цетуксимабу [26].

Lenz H. и соавторы, используя количественную PCR-реакцию, не обнаружили разницу в эффекте и времени до прогрессирования, но отметили выгоду в общей выживаемости при гиперэкспрессии EGFR [27].

Moroni M. et al показали зависимость противоопухолевого эффекта цетуксимаба от числа копий гена EGFR – 31% и 10% [28].

Очень важные наблюдения выполнены в последние годы о возможности предсказать эффект цетуксимаба при мРТК в зависимости от наличия или отсутствия мутаций гена *k-ras*.

Lievre A. et al показали, что у 24 больных мРТК с мутациями *k-ras* в 12-м и 13-м кадонах эффект от Cet не был получен. У 65 пациентов с диким *k-ras* (*wild*) эффект от цетуксимаба достигнут в 40% случаев, общая выживаемость – 10.1 мес. и 14.3 мес. [29].

Humblet Y. et al отметили, что время до прогрессирования у пациентов с мутациями *k-ras* равно 89 дням, с *wild k-ras* – 173 дням. Прибавляя по 50 мг к дозам Cet, соавторы повысили частичный эффект с 30.4% до 41.9%, а стабилизацию – с 39.1% до 49.1% [30].

De Rook W. et al проанализировали характер мутаций гена *k-ras*. Они были определены у 46/113 больных в 40.7%. У 36/46 (78%) суть мутации – замена одной аминокислоты (валина на глицин) в 12-м кадоне, у 9/46 (20%) – замена одной аминокислоты в 13-м кадоне. В одном случае было две замены аминокислот в 12-м кадоне. Эффект отмечен только при диком *k-ras* у 27/66 (40.9%), при мутированном *k-ras* – у 0/42 (0%). Медиана общей выживаемости: 64 недели у пациентов без мутации *k-ras* и 25.3 недели у больных с мутациями [31].

Van Cutsem et al проанализировали результаты исследования Crystall, в котором оценивалась эффективность комбинации Erbitux+FOLFIRI в сравнении с FOLFIRI у пациентов мРТК с *k-ras* мутациями и с *wild k-ras*. При анализе (без учета *k-ras* мутаций) у 1998 больных эффект от комбинации FOLFIRI+Cet составил 47%, FOLFIRI – 39% (p=0.0038). У пациентов с *wild k-ras* эффект комбинации с Cet составил 59%, без Cet – 43% (p=0.0025). У пациентов с мутациями *k-ras* эффект от FOLFIRI равен 40%, от FOLFIRI+Cet - 36% [32].



Таким образом, определенно доказано, что пациенты с мРТК отвечают на терапию Cet только при *wild k-ras*. Еще нет данных о влиянии *k-ras* мутаций на эффективность адъювантной терапии, а также их частоте при разных стадиях.

### ***Эрбитукс в терапии опухолей головы и шеи (ОГШ)***

Как мы упоминали ранее, метастатические и местнораспространенные ОГШ – второе показание для назначения Cet. Уровень гиперэкспрессии EGFR в опухолях головы и шеи находится в пределах 90-100% [8].

До применения нового препарата в I линии терапии нужно доказать его активность у больных, ранее леченных стандартными методами. Приводим результаты исследования эффективности Cet у больных ОГШ, резистентных к платиновым комбинациям.

Trigo J. et al добились эффекта в монотерапии Cet у 13/103 (12.6%) больных с рецидивным и метастатическим раком, контроль болезни достигнут у 44 (45.6%) больных. Продолжительность эффекта составила 5.9 мес., медиана выживаемости – 5.9 мес. [33].

Различные режимы химиотерапии во II линии, а также симптоматическое лечение приводят к медиане выживаемости в 3.4-3.5 мес. (n=151) [34].

Bonner J. et al сообщили о результатах рандомизированного сравнения облучение+Cet и облучение у больных с рецидивными ОГШ (n=222). Локорегиональный контроль достигнут в течение 3-х месяцев в 47% и 34% случаев соответственно, выживаемость 3 года – в 55% и 45%, медиана выживаемости составила 49 мес. и 29.3 мес. Доза облучения – 70 Гр, применено 7 доз эрбитукса [35].

Эрбитукс, добавленный к облучению при раке гортани, улучшил показатель сохранения органа (HR=0.51) [36]. Режимы, общепринятые в терапии ОГШ, - DDP+Fu или просто DDP – выиграли от одновременного применения цетуксимаба.

Brufness B. et al добились эффекта при мОГШ от DDP в 10%, от DDP+Cet – в 26% (p=0.03)[37].

В рандомизированном исследовании на 422 больных были показаны преимущества комбинации Cet+DDP+Fu vs DDP+Fu. Медиана общей выживаемости в группе с Cet – 10.1 мес., в группе без него – 7.4 мес. Таким образом, отмечено 35%-ное увеличение этого показателя [8].

Режим Txt+DDP+Fu+Cet оказался эффективным при раке гортани: T<sub>2</sub> - в 100% случаев (в 50%-полный эффект); T<sub>3</sub> - в 100% (в 20% - полный эффект); T<sub>4</sub> - в 67% (частичный эффект).

Общий эффект при местнораспространенном раке головы и шеи - 78% (полный – 17%, частичный – 61%) [38].

### ***Эффект эрбитукса при прочих опухолях (НМРЛ, РПЖ, ГЦРП, РЖ)***

Во II линии терапии НМРЛ Cet привел к эффекту у 4.5% больных, стабилизация отмечена в 30.3%. Медиана выживаемости составила 8.9 мес. (n=66). Результаты довольно скромные [39].

Butts C.A. et al в рандомизированном исследовании при НМРЛ (n=131) показали, что эффект от комбинации Cet+Gem+DDP отмечен в 27.7% случаев, от Gem+DDP – в 18.2% случаев; время до прогрессирования соответственно 5.9 мес. и 4.2 мес., общая выживаемость – 11.9 мес. и 9.2 мес. [40].

На ASCO-2007 сообщалось также о синергическом эффекте комбинации пеметрексед+цетуксимаб: контроль болезни у 47.6% больных НМРЛ (n=23) [41].

При консервативном лечении больных НМРЛ IIIA и IIIB стадий (n=87) облучение+Cet+Tax+CBDCА полный эффект зарегистрирован в 21% случаев, частичный – в 41%, стабилизация – в 16%, 50% пациентов прожили 1 год [42].

Krempien R. et al при местнораспространенном нерезистентном РПЖ применили лучевую терапию - 54 Гр за 5 недель, гемцитабин и эрбитукс еженедельно в период облучения, после облучения Cet еженедельно в течение 3-х месяцев. Эффект зарегистрирован у 8 из 36 больных (22.2%), стабилизация – у 24 из 36 (63.8%), 1 год выжили 57% больных [43].

При сравнении режимов Gem+DDP+Cet и Gem+DDP у больных РПЖ контроль болезни в группе без Cet превышал результаты в группе, в которой был Cet, - 75% и 54% [44].

Ведутся исследования применения Cet при ГЦР. На небольшом числе пациентов показана возможность достижения стабилизации более 8 недель – в 44% случаев [45]. У больных с ГЦР во II фазе исследований была изучена активность комбинации Gem+Оха+Cet. Эффект зарегистрирован в 10%, а стабилизация – в 65%. Время до прогрессирования составило 4.3 мес. [46].

Начаты исследования Cet при диссеминированном РЖ. В I линии терапии комбинация FuFOX+Cet привела к эффекту в 65.2% случаев (n=46). Время до прогрессирования – 7.6 мес., общая выживаемость – 9.5 мес. [47].

### ***Токсичность Эрбитукса***

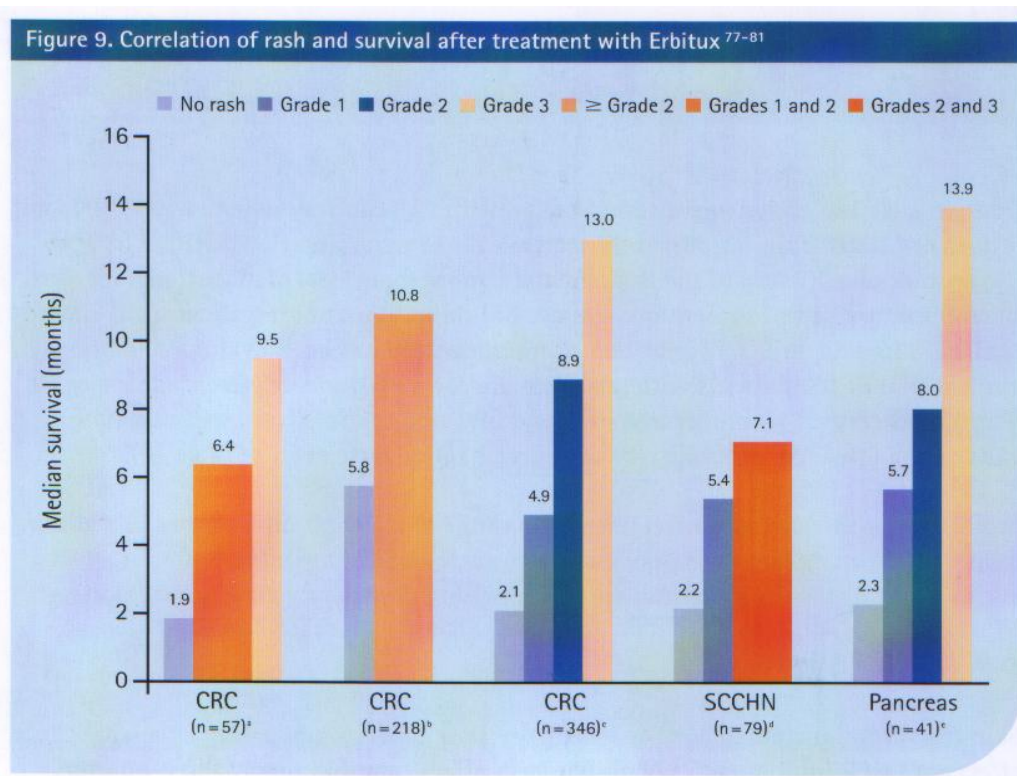
Описываются три группы осложнений – инфузионные, пульмональные и кожные.

**Инфузионные**, связанные с введением химерных моноклональных антител, наблюдаются в 1-5% случаев. Обычно они слабо выражены. В редких случаях отмечается падение давления, бронхоспазм, боли в сердце. Эти осложнения возникают во время первого введения или через час после его окончания. Возможен подъем температуры тела, озноб, тошнота, рвота, головные боли, слабость, одышка. В этих случаях применяют бронходилататоры, кортикостероиды, антигистаминные препараты [35].

К редким осложнениям относят **пульмональную токсичность** (1%). Развиваются интерстициальные пневмониты.

Типичной является **кожная токсичность**. Сыпи наблюдаются у 3/4 больных; сухость кожи, зуд, паронихий – частые проявления болезни [48]. Сыпь может быть макулярной, папулезной, пустулярной, отмечается гиперпигментация кожи, ногтевые изменения. Кожные реакции объясняются гиперэкспрессией EGFR в кератиноцитах базального слоя кожи. В 80% случаев кожные осложнения - I и II степени [49, 50].

Кожные сыпи являются суррогатным маркером эффекта цетуксимаба. При РТК применение Cet в комбинации с иринотеканом оказалось эффективным у больных с сыпью любой степени и без этого осложнения в 25.8% и 6.3% случаев соответственно ( $p=0.001$ ). При сравнении результатов у больных без сыпи, с I и II степенью высыпания и при III и IV степенях эффект составил 6.3%, 20.4% и 55.2% соответственно [48]. На представленном рисунке 5 видны те же закономерности от применения Cet для лечения ОГШ и РПЖ [49].



**Рис.5.**

Для терапии кожных реакций используются мази с содержанием антибиотиков, антигистаминные средства, редко – кортикостероиды. При III и IV степенях кожной токсичности следует прервать использование Cet [50].

Стандартным является применение 1-й еженедельной дозы Cet в 400 мг/м<sup>2</sup>, в последующем каждую неделю используется доза 250 мг/м<sup>2</sup>. Инфузия первой дозы должна продолжаться 2 часа, последующих доз – 1 час.

## Панитумумаб (ABX-EGF, Ptab)

Этот таргетный препарат – полностью человеческие моноклональные антитела против EGFR, их аффинитет к рецептору выше, чем аффинитет естественных лигандов EGF и TGF $\alpha$  [51].

На ксенографтах человеческих опухолей на атимических мышцах панитумумаб вызывал полный эффект лишь при экспрессии EGFR [52]. В последующих клинических исследованиях это не подтвердилось.

Во время I фазы изучения обнаружена меньшая иммуногенность препарата, у пациентов не вырабатывались антитела против человеческих моноклональных антител [53].

Во время II фазы исследования на больных мРТК (n=148), уже получавших 2 линии терапии, Ptab привел к эффекту у 10% больных и стабилизации – у 37% [54].

При III фазе исследования панитумумаб в качестве III линии терапии мРТК сравнивался с эффектом поддерживающей терапии. Болезнь контролировалась в группе с Ptab в 36% случаев, у пациентов с симптоматическим лечением стабилизацию отметили в 10% случаев [55].

Показано, что Ptab эффективен при мРТК и при низкой экспрессии EGFR, определяемой иммунохимическим методом [56].

Панитумумаб в ряде европейских стран разрешен для практического применения в III линии терапии больных с мРТК. Изучается Ptab при метастазах ОГШ, НМРЛ и других опухолях.

Ptab назначается внутривенно по 6.5 мг/кг 1 раз в 2 недели до прогрессирования.

Среди осложнений III степени – кожная токсичность (13%), тошнота (2%), гипомагниемия (7%) (n=920) [57].

## Гефитиниб и эрлотиниб

В этом разделе речь пойдет о низкомолекулярных ингибиторах EGFR – гефитинибе и эрлотинибе. Химически оба они относятся к аминохиназолинам.

Вещества с низким молекулярным весом имеют преимущества перед высокомолекулярными моноклональными антителами по проникновению во внутриопухолевые структуры. Кроме того, масштабное производство низкомолекулярных соединений проще и дешевле, чем наработка больших молекул.

**Гефитиниб (иресса)** первым из препаратов этой группы был зарегистрирован в Японии в 2002 году для 3-й линии терапии немелкоклеточного рака легких, а в США в 2003 г. при этих же показаниях на основании материалов II фазы.

В исследовании Ideal 1 и Ideal 2 сравнивалось значение двух дозовых режимов gefitiniba – 250 мг/сутки и 500 мг/сутки. Эффект был одинаков и не зависел от величины дозы: 18.4% и 19%, 12% и 10% соответственно. Время до прогрессирования составляло 6 и 7 месяцев, 1 год выжило 35% и 24% пациентов [57, 58].

Дальше началась для gefitiniba полоса неудач. В сравнительном исследовании gefitiniba и плацебо по III фазе на леченных ранее больных мНМРЛ не было замечено разницы ни в медиане безрецидивной выживаемости (3 мес. и 2.6 мес.), ни в общей выживаемости (5.6 мес. и 5.1 мес.). Однако в этом исследовании было обращено внимание на значимость некурения - у этих пациентов эффект был больше [59].

Были осуществлены два больших рандомизированных исследования в I линии терапии НМРЛ [60, 61]. Интакт 1 сравнивал режимы цисплатин+гемцитабин+плацебо (1 группа). Во 2-й группе больные получали в аналогичных дозах цисплатин и гемцитабин и вместо плацебо – gefitinib 250 мг. В 3-й группе цисплатин и гемцитабин - в тех же дозах, а gefitinib назначался по 500 мг. Интакт 2 сравнивал режимы карбоплатин+паклитаксел+плацебо (1 группа). Во 2-й группе больные получали карбоплатин+паклитаксел+gefitinib (250 мг).

В Интакт 1 включено 1037 пациентов, в Интакт 2 – 1037 пациентов.

Результаты были негативными, добавление gefitiniba к режимам цисплатин+гемцитабин и карбоплатин+паклитаксел были полностью отрицательными. Не был улучшен ни один из критериев: ни эффект, ни время до прогрессирования, ни медиана общей выживаемости, ни одногодичная выживаемость.

На основании отрицательных результатов упомянутых исследований FDA приостановило регистрацию ирессы.

«Нелюбовь» gefitiniba к комбинациям с традиционными химиопрепаратами объясняется противоположностью их механизмов действия. Ингибиторы EGFR приводят к остановке деления опухолевых клеток, в то же время пролиферация клеток-мишеней – обязательное условие для чувствительности к ДНК-повреждающим лекарствам [62].

Однако при стратификации данных исследования Интакт 2 было замечено, что у больных с аденокарциномой легкого были достигнуты статистически значимые результаты по медиане выживаемости в группе с gefitinibом.

В 2004 г. несколько групп исследователей обратило внимание на то, что эффект gefitiniba связан с мутациями EGFR, чаще наблюдаемыми в аденокарциномах, у женщин, некурящих, этнических азиатов. У европейских пациентов эти мутации встречались в 10% случаев, у азиатских – в 25% случаев. 85% мутаций характеризуется делецией в 19-м экзоне и аминокислотными заменами в 21-м экзоне [63-66].

Японские исследователи выделили группу больных НМРЛ с мутациями в 19-м экзоне и получили необычно высокий эффект – в 75% [67].

Исследователями из Южной Кореи было обнаружено, что наилучшие шансы в терапии НМРЛ имеют пациенты с вариантом этой болезни – бронхиолоальвеолярным раком легкого (ВАС). Указанные мутации EGFR типичны для этой формы.

Из 54 пациентов с ВАС после применения gefitiniba отмечен общий эффект в 64.5%, из 20 больных с церебральными метастазами уменьшились их размеры у 12 (60%), средняя длительность эффекта составила 8 месяцев. 1 год выжили 73% пациентов [68].

II фаза исследования gefitiniba у больных ВАС была выполнена во Франции. В исследование включено 88 больных, у всех IV стадия болезни (48 женщин, 38 некурящих, все пациенты - европейцы). Контроль болезни от приема gefitiniba достигнут в 29.4% случаев, медиана выживаемости составила 13.3 мес., 1 год выжили 55.7% пациентов. Авторы отметили, что некурящие, пациенты с немутационным вариантом ВАС и слабо выраженной дыхательной недостаточностью имели лучшие перспективы [69].

Отдаленные результаты применения gefitiniba у больных с метастатическим ВАС представлены на ASCO-2008 (наблюдение в течение 38-55 месяцев). Медиана общей выживаемости составила 13 месяцев, 3 года выжили 27% больных, получавших gefitinib в I линии терапии, и 20% больных, получавших gefitinib после предварительной химиотерапии. 6 больных не прогрессируют в течение 4 лет (4.4%) [70].

В японском рандомизированном исследовании при II линии терапии НМРЛ была показана идентичность эффекта доцетаксела и gefitiniba (n=490) [71].

В южнокорейском исследовании (n=160) при II линии терапии НМРЛ продемонстрировано, что gefitinib эффективнее доцетаксела (общая эффективность - 28.1% и 7.6% соответственно), общая выживаемость продолжительнее в группе с gefitinibом (HR=0.61)[72].

Gefitinib принимается ежедневно по 250 мг, лечение проводится до прогрессирования.

Самые частые осложнения, связанные с применением gefitiniba, - сыпь, акне (в 49.4% случаев), астения (25%), подъем температуры (9.5%), задержка жидкости (6.6%), нейротоксичность (6.7%). Остальные побочные эффекты (повышение АЛТ, АСТ, нейropения, алопеция, миалгии) наблюдаются реже (5%) [73].

Gefitinib изучается и при других формах опухолей.

**Эрлотиниб (тарцева)** – оральный ингибитор тирозин-киназного домена EGFR.

Во II фазе исследования эрлотиниб при II линии терапии мНМРЛ в монорежиме вызвал эффект в 12.3% случаев [74].

Большое исследование (BR-21) на аналогичном контингенте пациентов с мНМРЛ, уже получавших одну линию химиотерапии, было организовано в Канаде. Эрлотиниб в монорежиме сравнивался с плацебо (n в группах соответственно – 485 и 241).

В группе с эрлотинибом общий эффект зарегистрирован в 8.9% случаев со средней продолжительностью 7.9 месяца. В группе с плацебо эффект меньше 1%. Контроль заболевания после применения эрлотиниба – у 45% больных. Эффект при аденокарциномах был равен 13.9%, при других типах НМРЛ – 4.1%, у некурящих – 3.9%, у азиатов – 18.9%, у лиц других рас – 7.5%, у женщин – 14.4%, у мужчин – 4.1%. Общая выживаемость в группе с эрлотинибом составила 6.4 мес., в плацебо – 4.7 мес. (p=0.001). Среди нежелательных токсических проявлений – сыпь (в 12% случаев), диарея (5%), пневмония (3%) [75].

После завершения канадского исследования эрлотиниб был зарегистрирован в качестве препарата II линии терапии НМРЛ.

Специальное исследование на пожилых пациентах (старше 70 лет) подтвердило возможность достижения эффекта при 2-й линии терапии в 10.9% случаев и стабилизации – в 54.5% случаев. Медиана выживаемости составила 10.5 мес., медиана частичного эффекта – 13.7 мес. [76].

Тем не менее, в двух рандомизированных исследованиях в I линии терапии не было подтверждено значение эрлотиниба, добавленного к режимам цисплатин+генцитабин (Talent 11725) и карбоплатин+паклитаксел (Tribute 10795). Результаты представлены в табл. 3 [77, 78].

Таблица 3.

		Эффект	Время до прогрессирования	Медиана выживаемости	Выживаемость 1 год
<b>Talent</b>	DDP+Cem+Placebo	29.9%	5.6 мес.	10.1 мес.	42%
	DDP+Cem+Erl	31.5%	5.4 мес.	9.9 мес.	41%
<b>Tribute</b>	CBDCA+Tax+Placebo	19.3%	4.9 мес.	10.5 мес.	43.8%
	CBDCA+Tax+Erl	21.5%	5.1 мес.	10.6 мес.	46.9%

Так же, как и в случае gefитиниба, эрлотиниб не любит комбинации с химиотерапией.

В исследованиях 2006 г. было показано заметное увеличение числа копий EGFR-гена для эффекта эрлотиниба. Из 15 больных с Fish+ 10 ответили эффектом (66.6%), из 38 пациентов с Fish- эффектом ответили 5 больных (13.1%) [79].

Швейцарские исследователи обнаружили эффект эрлотиниба у курильщиков с плоскоклеточным раком легкого. HR общей выживаемости после эрлотиниба в сравнении с плацебо – 0.66 в пользу эрлотиниба.

Время до прогрессирования в группе с эрлотинибом – 5.5 мес., с плацебо – 3.4 мес. (II линия терапии) [80].

Во II линии терапии мНМРЛ эрлотиниб был оценен у бросивших курить, продолжающих курить и никогда не куривших: эффект в 6%, 7.3% и 28.6% соответственно [81].

В южнокорейской работе 2004 г. показано, что у 28.6% больных, получавших без эффекта gefitinib, от эрлотиниба удалось добиться контроля болезни (эффект в 9.5%) [82].

Эрлотиниб зарегистрирован для терапии мРПЖ (как известно, малочувствительного к терапии и абсолютно смертельного при метастазировании). При комбинации эрлотиниба, бевацизумаба и гемцитабина контроль болезни достигнут в 75% случаев при I линии терапии (по данным испанских авторов) [83].

Малоуспешной была попытка использовать Vv и Erl в терапии II линии лечения. Медиана выживаемости составила 103 дня [84].

В контролируемом исследовании гемцитабин+Vv+Erl в I линии терапии РПЖ (n=67). Медиана выживаемости, эффект и медиана времени до прогрессирования были статистически достоверно лучшими при лекарственной терапии, чем в контроле. Медианы общей выживаемости – 7.1 и 6 мес., медианы времени до прогрессирования – 4.6 и 3.6 мес. [85].

Режим, включающий эрлотиниб, гемцитабин и капецитабин, у 36 не леченных ранее лекарствами больных с мРПЖ привел к эффекту в 29%, время до прогрессирования составило 6.6 мес.; у 63% отмечен контроль болезни, общая выживаемость еще не достигнута [86].

Эрлотиниб изучается при других опухолях: биллиарном раке, раке мочевого пузыря, глиобластомах, опухолях головы и шеи, раке почки, меланоме, раке шейки матки, раке яичников, раке простаты.

Препарат принимается 1 раз в день внутрь в дозе 150 мг до прогрессирования.

### **ErbB2 (Her2/neu) и трастузумаб**

Мы уже упоминали, что семейство ErbB состоит из четырех рецепторов: EGFR (Her1), ErbB2 (Her2/neu), ErbB3 (Her3), ErbB4 (Her4). В этом разделе речь пойдет о ErbB2 и его ингибиторе трастузумабе (герцептине).

Как и все остальные рецепторы, Her2/neu (гликопротеин) состоит из экстрацеллюлярного домена (632 аминокислоты), трансмембранного домена (22 аминокислоты) и тирозинкиназного внутриклеточного домена (580 аминокислот). В отличие от 1-го, 3-го и 4-го рецепторов ErbB, для Her2/neu не идентифицированы лиганды. Этот рецептор активируется в результате образования гетеродимеров Her1/Her2, Her2/Her3, Her2/Her4. Наиболее митогенен



и «злокачественен» гетеродимер Her2/Her3. Ген Her2/neu расположен в длинном плече 17-й хромосомы [87, 88].

Все димеры после фосфорилирования в тирозин-киназном домене несут свои внутриклеточные сигналы по одной из дорог – P13K/АКТ, RAS/RAF/МЕК/ERK и STAT; всем принадлежит ответственная роль в поддержании таких опухолевых свойств, как пролиферация, контроль апоптоза, подвижности клеток, ангиогенеза [89].

Her2 выполняет важные функции в контроле роста и делении нормальных клеток. Обычно в клетке содержится 2 копии гена, в разных тканях экспрессируется белок Her2, в эмбриональных тканях – гиперэксперссия [90].

В раковых опухолях молочной железы, в которых гиперэкспрессирован Her2, его гораздо больше, чем на поверхности нормального эпителия молочной железы. Гиперэксперссия Her2 описана при РМЖ, раке тела матки, НМРЛ, РПЖ, раке желудка, опухолях слюнных желез и т.д., наличие избытка Her2 облегчает образование гетеромеров и поток трансформирующих сигналов. Отсюда ассоциации между гиперэксперссией и прогнозом при разных формах рака. Однако, более надежное прогностическое значение имеет амплификация гена Her2 в опухолевых клетках молочной железы и рака яичников (более 5 и более 10 копий).

Трастузумаб (герцептин) – химерное моноклональное антитело против рецептора Her2/neu, был разработан в середине 90-х годов.

Во II фазе исследования трастузумаба было показано, что у пациентов с мРМЖ с гиперэксперссией Her2/neu в режиме монотерапии II линии можно добиться эффекта в 15% и медианы выживаемости - 13 месяцев [91].

В исследовании III фазы пациенты с мРМЖ получали антрациклины (доксорубин или эпирубицин)+циклофосфамид+трастузумаб или антрациклины+циклофосфамид. Больные, которые в анамнезе лечились антрациклинами, получали паклитаксел+трастузумаб или один паклитаксел. В результате этого исследования оказалось, что в группе химиотерапия+трастузумаб эффект был в 50% случаев, время до прогрессирования составляло 7.4 мес., продолжительность эффекта – 9.1 мес., летальность в первый год – 22%, медиана выживаемости – 25.1 мес. (n=239).

В чисто химиотерапевтической группе регистрировался эффект в 32% случаев, время до прогрессирования – 4.6 мес., продолжительность эффекта – 6.1 мес., смерть в течение первого года – 33%, медиана выживаемости – 20.3 мес. (n=230).

Разница во всех указанных параметрах была статистически достоверной. Обращено внимание еще на один важный факт. Кардиотоксичность в группе антрациклины+

циклофосфамид наблюдалась в 8% случаев, антрациклины+циклофосфамид+трастузумаб – в 27%, в группе паклитаксел – в 1%, в группе паклитаксел+трастузумаб – в 13% [92].

Комбинация трастузумаба с винорелбином при II фазе исследования оказалась эффективной в I линии терапии у 78% больных с гиперэкспрессией Her2, а время до прогрессирования составило 18 месяцев. Это лучше показателей применения трастузумаба или винорелбина в монорежиме [93].

В крупном исследовании Untch et al были показаны более скромные, но в то же время более значительные цифры эффекта комбинации Vrb+Her – 59%, контроль болезни – 80%, время до прогрессирования – 10 мес. [94].

В рандомизированном исследовании доцетаксел+трастузумаб во II линии терапии больных мРМЖ (n=186) были показаны преимущества добавления трастузумаба по сравнению с монотерапией доцетакселом: эффект – 61% и 34%, продолжительность эффекта – 11.4 мес. и 5.1 мес., медиана времени до прогрессирования – 10.6 мес. и 5.7 мес., медиана общей выживаемости – 30.5 мес. и 22.1 мес. [95].

Гемцитабин в комбинации с трастузумабом у больных с Her2+ мРМЖ во II линии терапии активен в 38% случаев, время до прогрессирования при этом составило 5.8 мес., а общая выживаемость – 14.7 мес. [96].

Режим капецитабина и трастузумаба во II линии терапии больных с Her2+ привел к эффекту в 23% случаев и стабилизации в 48.6%, времени до прогрессирования – 8 мес., общей выживаемости – 24 мес. [97].

Комбинация капецитабин+доцетаксел+трастузумаб во II линии терапии мРМЖ эффективна в 42%, а в I линии – в 61%. Все больные были Her2-позитивные [98, 99].

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос о применении трастузумаба и эндокринных препаратов в случаях мРМЖ Her2+. Как оказалось, тамоксифен у пациенток, положительных по стероидным рецепторам с Her2+ и Her2-, значительно эффективнее у последних (40% при Her- и 17% при Her+). Ингибиторы ароматазы одинаково эффективны при Her2+ и Her2-. Таким образом, в данной ситуации лучше комбинировать трастузумаб и летразол, трастузумаб и аримидекс, трастузумаб и экземестан [100].

У больных с местнораспространенным РМЖ, Her2-позитивным, началась оценка неoadъювантной терапии с участием трастузумаба. Сравнивалась комбинация CEF (циклофосфамид+эпирубицин+фторурацил) с режимом CEF+трастузумаб. Эффект соответственно у 25% и 67% больных (p=0.02) [101]. Аналогичные результаты получены и при неoadъювантном добавлении трастузумаба к комбинации доксорубицина и доцетаксела (пациенты с Her2+). Общий эффект в группе трастузумаба – 66%, в группе без него – 17% [102].

Выдающиеся результаты были достигнуты при изучении трастузумаба в адъювантном режиме после операции по поводу локального рака, в контроле-наблюдении.

Рецидивы возникли через год (n=508) в 13% случаев в группе наблюдения и в 3.4% случаев среди получавших герцептин [103].

Национальный Раковый Институт США организовал исследование, в котором адъювантная терапия локального РМЖ Her2/neu3+ доксорубицином, циклофосфамидом, паклитакселом и трастузумабом сравнивалась с режимом без трастузумаба (только ADM+Ct+Tax) (n=508). Рецидивы болезни в группе трастузумаба – у 133 больных, в группе без трастузумаба – у 261 пациентки (HR=0.48, p<0.0001). Абсолютная разница в выживаемости без рецидива – 12% за 3 года. При добавлении трастузумаба риск смерти уменьшился на 33%. Частота кардиологических осложнений в группе с трастузумабом – 4.28%, в контроле – 0.78% [104].

В 2007 г. Perez E.A. et al объединили материалы двух исследований. После 4-х лет наблюдения безрецидивная и общая выживаемость в группе с трастузумабом составила 85.9% и 92.6%, в группах без герцептина – 71.3% и 89.4% (HR=0.49, p=0.0004, n=3976) [105].

При анализе судьбы Her2-позитивных больных мРМЖ удалось установить более раннее появление метастазов в головном мозге у пациентов, подвергнутых терапии трастузумабом. Это обстоятельство объяснялось непрохождением последнего через гематоэнцефалический барьер [106]. У получавших трастузумаб адъювантно по поводу РМЖ метастазы в головном мозге возникли у 1.57% [107].

Изучается эффективность трастузумаба и при других формах опухолей, например, при мРЖ, МРЛ.

Трастузумаб вводят 1 раз в неделю внутривенно. Первая доза – 4 мг/кг, продолжительность вливания – 90 минут. Последующие еженедельные дозы - по 2 мг/кг 1 раз в неделю, вводятся в течение 30 минут.

Побочные эффекты, встреченные при монотерапии трастузумабом, - гипертермия (22%), озноб (25%), тошнота (14%), боли (18%), астения (23%), нейтропения, анемия, тромбоцитопения (менее 1-2%) [91].

### **Лапатиниб (тайверб)**

Лапатиниб – ингибитор тирозин-киназных доменов двух рецепторов EGFR и Her2/neu [108]. Химически низкомолекулярный препарат относится к 6-тиазолхиназолинам [109].

Уже при I фазе исследования лапатиниба у больных с разными опухолями, ранее подвергаемых химиотерапии, был замечен противоопухолевый эффект в 2-16% случаев. Эффект в частности отмечался у пациентов с мРМЖ Her2-положительным и отрицательным по

стероидным рецепторам [110]. Это обстоятельство послужило поводом для оценки противоопухолевого эффекта при мРМЖ Her2+ ER-, PR – лапатиниб использовался вместе с трастузумабом, эффект достигнут в 22% и стабилизация в 37% случаев [111].

При II фазе исследований препарата у больных, резистентных к трастузумабу, эффект получен в 10%, в том числе и при метастазах в мозг. У 3 из 38 пациентов отмечен частичный эффект, еще у 8 – уменьшение объема церебральных метастазов менее чем на 30% [112].

При изучении роли экспрессии Her2 при применении лапатиниба было показано, что у пациенток с инфламаторным РМЖ (рецидивном или резистентном) эффект был зарегистрирован только при гиперэкспрессии Her2 (у 8 из 11 – 72%) [113].

Специальное исследование проведено на пациентах РМЖ neu2+ с метастазами в головной мозг, ранее они получали по поводу поражения мозга облучение и в связи с диссеминацией трастузумаб. В исследование включено 104 больных. Все они принимали лапатиниб по 750 мг 2 раза в день. Эффект оценивали по изменению объема очагов в мозге. У 8 пациенток зафиксирована частичная ремиссия (7.7%), объем метастазов уменьшился на 3.6 см<sup>3</sup>. У 17 больных (16.3%) объем метастазов уменьшился на 3.3 см<sup>3</sup>, медиана времени до прогрессирования – 16 недель [114].

В контролируемом исследовании лапатиниб+Сар и Сар+плацебо при II линии терапии мРМЖ эффект в группе с лапатинибом – в 24% случаев, от монотерапии капецитабином – 14%, время до прогрессирования соответственно 27 недель и 19 недель. Разница достоверна [115].

296 пациенток, многократно получавшие химиотерапевтические режимы (в том числе и трастузумаб), были включены в рандомизированное исследование лапатиниб+трастузумаб и один лапатиниб. Клиническое улучшение отмечено в 25.2% случаев в комбинированной группе и в 13.2% - при монотерапии лапатинибом. Соответственно время до прогрессирования 25.2 нед. и 13.2 нед., медиана выживаемости – 51.6 нед. и 39 нед. [116].

На ASCO-2008 было сообщено, что в большой серии больных с инфламаторным РМЖ, леченных в анамнезе трастузумабом без эффекта, удалось добиться контроля болезни в 40% случаев (n=120) [117].

Лапатиниб был зарегистрирован в странах Европы, США, России как препарат II линии терапии мРМЖ с Her2+.

Препарат также изучается при опухолях головы и шеи, раке почки, раке желудка, раке предстательной железы.

Применяется 2 раза в день по 750 мг до прогрессирования.

Среди осложнений встречаются поносы (в 42% случаев), чаще I и II степени выраженности, сыпь (31%), тошнота (13%), астения (10%) [110].

Диарея после введения лопатиниба – предмет специального исследования [11], отмечалась у половины больных (n=928), но в 84% случаев диарея была I и II степени, не требовала специального лечения, прерывания терапии и уменьшения дозы лопатиниба. Диарея III степени возникла у 15% пациентов, купировалась приемом лоперамида. Диарея IV степени наблюдалась у <1%, потребовалось введение октреотида [118].

### Иматиниб (гливек)

Препарат активен при терапии хронического миелолейкоза и гастроинтестинальных опухолей. В этом разделе будет сказано о его роли в терапии солидных опухолей.

Мишенью иматиниба является белок c-KIT – трансмембранный тирозин-киназный рецептор. Его физиологический лиганд – фактор роста стволовых клеток SCF (Stem cell factor), ген этого белка локализован в длинном плече 4-й хромосомы. Сигнальная трансдукция начинается с рецептора KIT, проходя через каскады P13-K-mTOR-RAS-MAPK, Stat вовлечен в пролиферацию клеток, их выживаемость – апоптоз, адгезию, подвижность, дифференцировку (рис.6) [119].

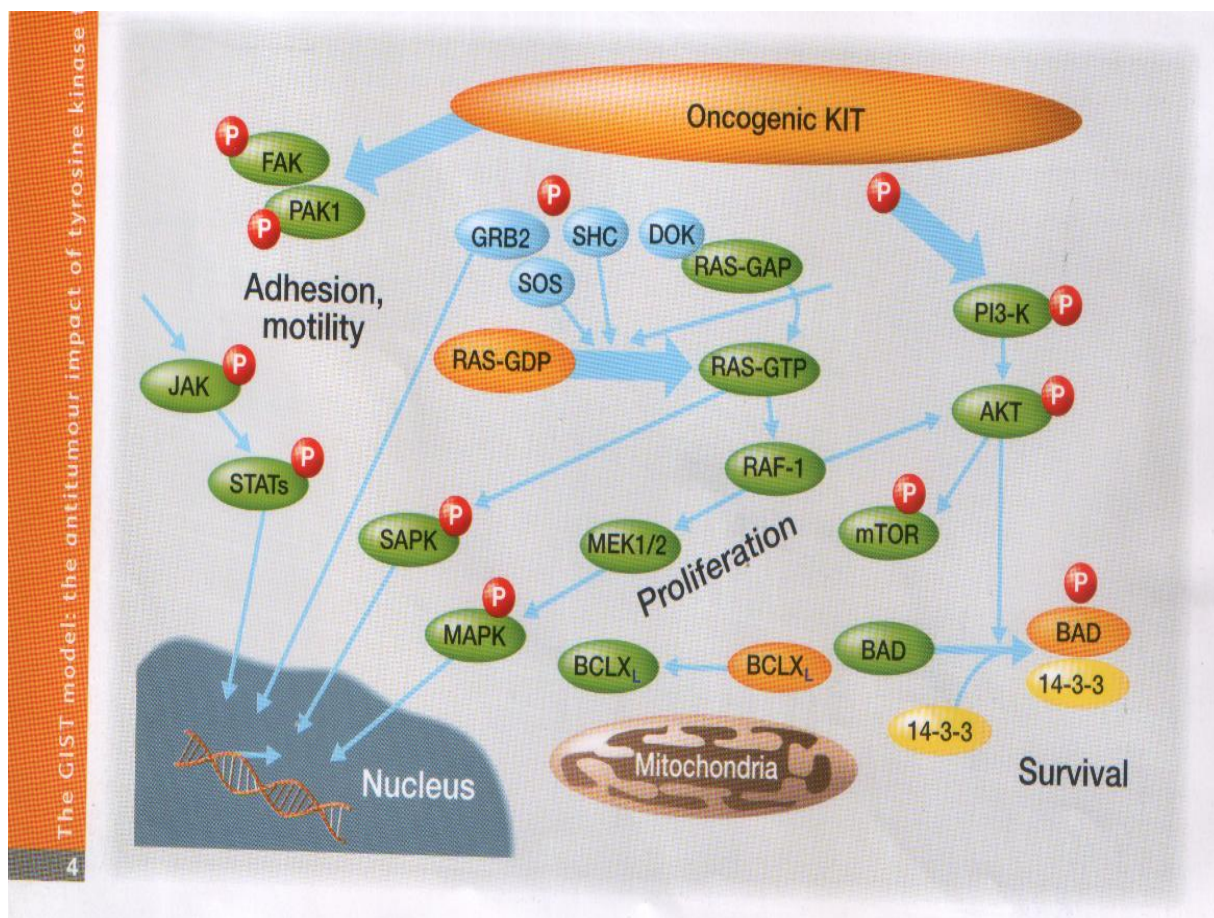


Рис.6.

c-KIT в опухолях часто мутирован, при ГИСТ – это одна или две аминокислотные замены, находятся в 11-м, 13-м и 17-м экзонах интраклеточной части рецептора [120].

Иматиниб – производное фениламино-пиримидина. Иматиниб является низкомолекулярным ингибитором тирозин-киназных рецепторов c-KIT и PDGFR. Препарат блокирует передачу фосфатных групп из АТФ тирозиновым остаткам и тем самым прерывает передачу сигналов [121].

ГИСТ – наиболее частые саркомы желудочно-кишечного тракта. Частота этих опухолей 1.45/100 000 в год. Диагностируются с такой последовательностью: желудок (60%), тонкая кишка (25-35%), пищевод, ободочная и прямая кишка (по 5%). Опухоли возникают из интерстициальных клеток Кахала (Cajal), отвечающих за периодичность перистальтики. Самым главным иммунохимическим маркером ГИСТ является CD117 (в 95% случаев), среди других маркеров – CD34 [122, 123].

Опухоли могут расти внутрь просвета органа или экстраорганно, инфильтрируя стенки, типичной в этом случае является «ножка» опухоли. Рост ГИСТ может быть и инфильтративным по стенке органа [124].

Хирургическое лечение является главным пособием для больных ГИСТ – пятилетняя выживаемость составляет 35-65% [125]. До открытия гливека химиотерапия опухолей этой структуры была неэффективна.

Важны сведения о характере мутаций c-KIT и чувствительности к иматинибу. Наиболее чувствительны больные с мутацией c-KIT в 11-м экзоне, у этих пациентов лучшая выживаемость, самое продолжительное время до прогрессирования и выразительный эффект. Эта мутация наблюдается в 60-70% случаев. Мутации в 17-м и 13-м экзонах c-KIT встречаются в 2% случаев. Результаты лечения близки к полученным при мутации в 11-м экзоне. Если мутация встретилась в 9-м экзоне, пациенты малочувствительны к стандартной дозе иматиниба, но могут ответить на применение ежедневной дозы препарата по 800 мг.

Мутации PDGFR-A обнаружены у 36% больных ГИСТ (без мутации c-KIT и экспрессии CD117). Мутации найдены в экзонах 12, 14 и 18 (в 1%, 0.3% и 6% случаев). Не отвечают на терапию иматинибом пациенты с мутацией в 18-м экзоне [126, 124, 127].

Изучены морфологические последствия назначения иматиниба при ГИСТ. Эффект препарата начинается с первых дней применения и выражается в констатации апоптоза опухолевых клеток, миксоидной дегенерации; опухоль становится гипоцеллюлярной, уменьшается плотность капилляров и объем перфузированной крови [128].

В 2001-2003 годах были осуществлены исследования на сотнях больных с метастатическими гастроинтестинальными опухолями, использовались дозы 400 мг, 600 мг и

800 мг в день. Объективный эффект регистрировался у 80% больных, стабилизация – у 16-15%, время до прогрессирования - близкое к двум годам, медиана общей выживаемости приближалась к четырем годам. До эры иматиниба одногодичная выживаемость составляла 35%, при иматинибе – 90%. При использовании более высоких доз – 600-800 мг – эффект не превышал полученный от дозы 400 мг.

Отмечено, что при прерывании иматиниба через год или два нарастает число рецидивов. При развитии последних в ряде случаев возможно достижение положительных результатов от повышения дозы до 800 мг [119, 123, 129-132].

Адьювантно иматиниб стандартно назначается при удалении опухолей крупных размеров, при их склонности к распаду, при разрыве капсул, при высоком митотическом индексе [124].

В китайском нерандомизированном исследовании было показано, что при проведении адьювантной терапии иматинибом в течение года пациентам, оперированным в связи с локализованными ГИСТ, метастазы возникли лишь у 2 из 51 больного (3.9%) – через 750 дней и 680 дней [132].

Иматиниб изучается и при других солидных опухолях – агрессивном фиброматозе, глиобластомах, раке почки, меланоме.

Стандартной является доза иматиниба в 400 мг в сутки. При рецидивах или мутациях в 9-м экзоне может назначаться доза в 800 мг.

Осложнения: тошнота и рвота I и II стадий, диарея, периорбитальные отеки, задержка жидкости, нейтропения и тромбоцитопения I степени, преходящее повышение трансаминаз.

### **Извращенный ангиогенез**

В этом разделе речь пойдет об ингибиторах ангиогенеза в опухолях – бевацизумабе, сорафенибе и сунитинибе.

Новые капилляры, кровоснабжение жизненно необходимы для микроопухолевых очагов, а кровотоков – для образования метастазов.

В норме процессы неоваскуляризации регулируются проангиогенными и антиангиогенными молекулами. Руководит этим «оркестром» васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF). Семейство этого фактора состоит из шести гликопротеинов VEGF A, B, C, D, E и плацентарного фактора роста PLGF. Число аминокислот в этих изоформах варьируется от 121 до 206, преобладающее количество – 165 [133].

Для передачи сигнала лиганды взаимодействуют с рецепторами VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3. Наиболее важен тирозин-киназный рецептор VEGFR-2, который экспрессирован в

эндотелиальных опухолях. От этого рецептора поступают пролиферативные сигналы, призывы к апоптозу, им же контролируется сосудистая проницаемость. VEGFR-1 принимает сигналы по стимуляции прогенераторных эндотелиальных клеток, по их миграции, VEGFR-3 ответственен за лимфоангиогенез [134].

Итак, VEGF после взаимодействия с VEGFR-2 действует как митоген эндотелиальных клеток и как хемокин в костном мозге, активирующий созревание прогенераторных эндотелиальных клеток [135].

### **Ангиогенез в опухолях**

В норме регуляция ангиогенеза зависит от динамического баланса ангиогенных индукторов и ингибиторов, при раке «перевешивают» индукторы. В опухолях увеличено число сосудов (их плотность), капилляры дефектны, извилисты, без перicyтальных клеток или с их уменьшенным количеством. Повышена проницаемость капилляров, типична гипоксия ткани [135].

### **Бевацизумаб (авастин, Bv)**

Bv – рекомбинантные человеческие моноклональные антитела против VEGF, получены в начале 90-х годов в США.

Еще во время I фазы исследования у нескольких больных местнораспространенным раком прямой кишки были взяты биопсии до и через 12 дней после введения Bv. При исследовании гистологических препаратов обнаружено, что от бевацизумаба микроваскулярная плотность уменьшилась на 29-59%, перфузия крови в опухолях – на 40-44%, объем крови – на 16-39% ( $p < 0.05$ ) [137].

Bv влиял на функциональное состояние сосудов, уменьшал их проницаемость. Блокирование VEGF приводит к торможению секреции вазодилататоров и повышению вазоконстрикторного эффекта. Считается, что ранняя гипертензия может предсказать эффект Bv [138].

Вазоконстрикция в опухолях под влиянием бевацизумаба улучшает попадание цитостатиков (например, иринотекана) в опухоль, ослабляет уровень гипоксии [139, 140].

### ***Bv в комбинации с химиотерапией МРТК***

Пионеры клинического изучения Bv – группа Kabbinar E. et al. Во II фазе исследования они показали, что добавление бевацизумаба к комбинации FU+LV повышает эффект на 10% и достоверно продлевает время до прогрессирования. Кроме того, эти авторы заметили, что дозы в 5 мг/кг предпочтительнее доз в 10 мг/кг [141].



Крупное рандомизированное исследование осуществили Hurwitz H. et al. Сравнивался режим IFL (иринотекан, фторурацил, лейковорин) с и без бевацизумаба, в контроле вместо Bv применялось плацебо. Количество больных с мРТК – 923. Медиана выживаемости в группе с добавлением Bv составила 20.3 мес., в группе без Bv – 15.6 мес. Также была достоверна разница в эффекте и времени до прогрессирования в пользу бевацизумаба [142].

В исследовании TREE-2 FOLFOX4+Bv в I линии терапии мРТК привели к эффекту у 53% больных, медиана времени до прогрессирования составляла 9.9 мес. [143].

В международном исследовании ECOG 3200 сравнивался режим FOLFOX4+Bv с той же схемой без Bv при II линии терапии мРТК (n=829). Использовалась доза Bv 10 мг/кг. Эффект в группе с бевацизумабом удвоился – 21.8% к 9.2% для FOLFOX, время до прогрессирования увеличилось на 50% (7.2мес. и 4.8 мес.), результаты достоверны [144].

Комбинации капецитабин+оксалиплатин+Bv и капецитабин+иринотекан+Bv оказались высокоэффективными в I и во II линии терапии мРТК. В I линии контроль болезни достигал 81.4% и 82.8%, а во II линии продолжительность времени до прогрессирования увеличилась на 20% после добавления Bv к указанным выше схемам терапии [145, 146].

Мы располагаем небольшим, но демонстративным опытом применения бевацизумаба вместе с FOLFOX или Xelox в I линии терапии мРТК (n=20). Объективный эффект зарегистрирован в 52.9% случаев (полный – в 15.7%), стабилизация – в 47.3%. Медиана выживаемости до прогрессирования составила 8.8 мес., медиана общей выживаемости – 18.1 мес., годовая выживаемость – 79.6%.

Bv активно изучается на больных с другими формами опухолей: при РМЖ, НМРЛ, опухолях головы и шеи, ГЦР, РПЖ, РЖ, глиобластомах, РЯ, нейроэндокринных опухолях. Приводим два примера значения Bv при лечении метастатических форм НМРЛ и РМЖ.

Johnson D.H. et al представили материалы по I линии терапии больных мНМРЛ комбинацией паклитаксел+карбоплатин+бевацизумаб, в контроле - первые два препарата без Bv. Медиана общей выживаемости в группе с Bv составила 12.3 мес., в группе без Bv – 10.3 мес. (p=0.003). Время до прогрессирования – 6.2 мес. и 4.5 мес. (p=0.001), общий эффект – 35% и 15% (p=0.001) [147].

Гиперэкспрессия VEGF коррелируется с плохим прогнозом у больных с метастатическим РМЖ. Во II линии терапии (n=462) комбинация Bv+таксол в сравнении с таксолом оказалась на 20% эффективнее, также достоверно увеличились сроки до прогрессирования и общая выживаемость [148]. Заметен эффект Bv при инфламаторном, рожистоподобном раке молочной железы [149].

Для Vv характерны некоторые серьезные, но редкие специфические осложнения:

- перфорация полых органов, отмечается в 1-1.5% случаев;
- плохое заживление ран, не рекомендуется применять бевацизумаб в сроки одного месяца от производства операции;
- нарушение свертываемости крови, кровотечения, тромбозы – в 2% случаев;
- протеинурия – редко;
- инфузионные осложнения – в 5% случаев (гипертермия, уртикарии, зуд, приливы, головная боль, бронхоспазмы, падение давления) [150].

### **Сорафениб (нексавар)**

Во время опухолевого ангиогенеза эндотелиальные клетки стимулируются помимо VEGF и другими факторами роста, которые связываются с разными тирозин-киназными рецепторами. Среди них PDGF – тромбоцитарный фактор роста, HGF – гепатоцитный фактор роста, ангиопоэтины 1 и 2 – Ang1 и Ang2.

PDGF – белок, продуцируемый различными типами клеток, его выработка регулируется цитокинами и разными факторами роста, а также уровнем гипоксии. PDGF – митоген для соединительной ткани. В различных опухолях PDGF разрегулирован, что ведет к активации его рецепторов PDGFR – A, B, C, D. гены этих рецепторов расположены в 7-й, 22-й, 4-й и 11-й хромосомах [151].

Опухолевые клетки для своей «смертоносной миссии» нуждаются в перманентных пролиферативных и ангиогенных сигналах – импульсах, они воспринимают их через множество молекулярных каскадов. Из экспериментальных, да и клинических, данных замечено, что блокада нескольких мишеней более эффективна, чем торможение одного лиганда или одного рецептора [152]. Отсюда возможность двух стратегических подходов – создание мультитаргетных препаратов или комбинация препаратов, мишени которых разные.

Сорафениб относится к малым молекулам – мультитаргетным тирозин-киназным ингибиторам. Препарат подавляет активность PDGFR-B, VEGFR 2 и 3, а также ключевой фермент RAF-1 на сигнальном пути RAS-RAF-MEK-ERK. Подавляются также c-KIT и ген *ret* (последний часто мутирован при раке щитовидной железы и нейроэндокринных опухолях) [153].

### ***Сорафениб (нексавар) при диссеминированном раке почки***

Сорафениб – первый таргетный препарат, разрешенный FDA для терапии метастатического рака почки (во II линии, после резистентности к цитокинам). Зарегистрирован в России и ряде стран Европы.

Ratain M.J. et al уже при I фазе исследования (n=202) обнаружили, что время до прогрессирования у пациентов с диссеминированным раком почки во II линии терапии составило 24 недели после применения сорафениба и 6 недель после использования плацебо [154].

В рандомизированном исследовании TARGET (n=902) у 90% диссеминированных пациентов ранее была удалена почка, 50% получали интерфероны. Сорафениб сравнивался с плацебо. Время до прогрессирования у больных, получавших сорафениб, составило 24 недели, плацебо – 12 недель [155].

В последующем эти же авторы сообщили, что общая выживаемость в группе с сорафенибом была на 39% выше, чем в контроле. После прогрессирования в группе плацебо 200 больных начали получать сорафениб. Общая выживаемость составила 19.3 мес. у тех, кто был переведен на сорафениб, и 14.3 мес. у тех, кто продолжал прием плацебо [156, 157].

В нескольких исследованиях оценен эффект комбинации сорафениба и альфаинтерферона при мРП.

Ryan и соавторы на 61 больном от комбинации препаратов добились эффекта в 18% и стабилизации в 38% случаев. Медиана времени до прогрессирования составила при комбинации 6.5 мес., при использовании сорафениба в режиме монотерапии – 5.5 мес., при применении интерферона в монотерапии – 4.4 мес. [158].

Аналогичные результаты доложены на ASCO-2006 Gollob J. et al [159].

Сорафениб – первый таргетный препарат, разрешенный для терапии нерезектабельного гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Эта форма рака по показателям пятилетней выживаемости занимает одно из последних мест. Возможности химиотерапии минимальны. Остановимся на материалах II фазы и большого рандомизированного исследования SHARP.

Abou-Alfa G.K. et al сообщили, что при II фазе изучения сорафениба на 137 больных нерезектабельным ГЦР у 11 (9%) пациентов замечены признаки регрессии опухолей, а у 44 (33.6%) зафиксирована стабилизация опухолевого роста. Медиана общей выживаемости составила 9.2 мес., а у 3-х больных с регрессией опухоли ее продолжительность была от 12 до 14.5 мес. Медиана времени до прогрессирования – 5.5 мес. [160].

Исследование SHARP осуществлено в 21-й стране на 620 больных ГЦР. Пациенты получали либо сорафениб, либо плацебо. Медиана выживаемости составила в группе с таргетным препаратом 10.7 мес., в группе плацебо – 7.9 мес. (HR=0.73). Среднее время до прогрессии (по данным КТ) – 5.5 мес. при сорафенибе и 2.8 мес. при плацебо. Выживаемость 1 год после применения сорафениба – 44%, при плацебо – 33%. Умерло соответственно 143 и 178 больных ГЦР. На 31% уменьшился относительный риск смерти [161].

Изучается сорафениб и при других опухолях: меланоме, РЯ, РПЖ, НМРЛ, РПЖ и др. Приведем два успешных наблюдения.

Комбинация темозоломида и сорафениба оказалась эффективной в 19% случаев метастатической меланомы, стабилизация – в 48% (n=78) [162].

При рецидивном РЯ комбинация гемцитабина и сорафениба привела к контролю болезни в 60.4% случаев. Медиана выживаемости составила 13.3 мес. [163].

Сорафениб применяется по 400 мг 2 раза в день внутрь, таблетки запивают стаканом воды. При выраженной токсичности доза может быть уменьшена до 400-200 мг один раз в день.

Осложнения, описываемые при приеме сорафениба, обычно имеют I или II степени, III и IV степени регистрируются редко. Ниже представлен лист осложнений из работы Llovet J. et al [164].

Таблица 4.

#### Осложнения сорафениба

Осложнения	Все степени, %	В том числе	
		III степени, %	IV степени, %
Анорексия	29	3	0
Запор	14	0	0
Понос	55	1	0
Тошнота	24	1	0
Рвота	15	1	0
Гепатоксичность	11	2	1
Алопеция	14	0	0
Ладонно-подошвенный синдром	21	8	0
Сыпь, десквамация	19	<1	0
Отеки	16	33	0
Боли в животе	31	3	0

#### Сунитиниб (сутент)

Сунитиниб – это мультитаргетный тирозин-киназный ингибитор. Разработан компанией Pfizer. Среди его мишеней – рецепторы васкулярного эндотелиального фактора роста VEGFR 1, 2, 3, PDGFR – А и В, рецептор фактора роста стволовых клеток (SCF) – c-KIT, ret [165].

В большинстве стран сутент зарегистрирован для терапии метастатического рака почки и ГИСТ (гастроинтестинальные опухоли) при развитии резистентности к гливеку.

Пятилетняя выживаемость больных с локальным раком почки – 90%, при региональной распространенности – 62%, при метастатическом раке – <11% [166].

Во II линии терапии метастатического рака почки эффект от сунитиниба был зарегистрирован в 44% случаев, стабилизация – в 24%, время до прогрессирования составило

8.7 мес. (у ответивших эффектом – 14.8 мес., у пациентов со стабилизацией – 7.9 мес.). Медиана выживаемости – 16.4 мес. (n=105) [166, 167].

Rosenberg et al на 168 больных с мРП получили эффект от монотерапии сутента в 45% случаев, медиана времени до прогрессирования составила 8.4 мес., медиана выживаемости – 22.3 мес. [168].

Из обзоров 2004 г. известно, что различные режимы химиотерапии и иммунотерапии мРП во II линии не превышают 12.7 мес. [169]. Сутент оказался активным у 14 из 61 (23%) больных, получавших ранее по поводу мРП Bv. Медиана выживаемости составила 30.4 недели [170].

Очень крупные результаты были подбиты Core M. et al. Из 2341 оцененных больных, у которых сутент применялся после безуспешности терапии интерфероном и интерлейкином, общий эффект зарегистрирован в 9.3% случаев. У 43.1% пациентов зафиксирована стабилизация. Медиана выживаемости составила 8.9 мес. У 182 пациентов было диагностировано метастазирование в мозг, эффект от сутента отмечен у 7.1%, медиана времени до прогрессирования – 6.7 мес. [171].

На небольшом материале известно об активности при раке почки комбинации гефитиниба и сунитиниба. Эффект отмечен у 6 из 13 больных [172].

Второе показание для сутента – ГИСТ. Первой линией терапии этого заболевания считается гливек. Больные обречены на его многолетнее использование. Однако после двух лет приема гливека у 40% развивается резистентность к этому препарату [173].

Для ГИСТ типичны мутации c-KIT в 80-85%, PDGFRA – в 7%, PDGFRA и c-KIT – в 12% [174].

Понятен интерес к сутенту, ибо этот препарат мультитаргетный, среди его мишеней есть и указанные выше мутированные рецепторы фактора роста.

Heinrich M.C. et al у 97 пациентов с метастатическими ГИСТ добились контроля болезни при мутации c-KIT в 9-м экзоне в 63% случаев, а при мутации c-KIT в 11-м экзоне – в 36% [175].

В рандомизированном сравнении сутента и плацебо при резистентном к гливеку ГИСТ время до прогрессирования в группе с сутентом в 4 раза дольше, чем в контроле – 6.3 мес. и 1.5 мес. [176].

Сутент изучается и при других опухолях. Отмечена эффективность этого препарата при метастатическом раке молочной железы с отрицательными стероидными рецепторами и рецептором Her2/neu. Известно, что эта группа (triple negative) прогностически самая неблагоприятная.

Сутент позволил достичь контроль болезни у этих пациенток в 24.9% случаев. Все больные ранее получали доксорубин и таксаны [177].

При нейроэндокринных опухолях, экспрессирующих PDGF, стабилизации от сутента удалось достигнуть в 80% случаев. Время до прогрессирования – 9.2 месяца (у больных с

карциноидными опухолями – 42.1 недели, у пациентов с опухолями островкового аппарата – 30 недель). Один год выжили 83.5% и 79.3% [178].

Препарат принимается по 50 мг ежедневно в течение 4 недель. Затем 2 недели перерыва до прогрессирования.

Таблица 5.

**Осложнения, связанные с введением сутента [152]**

Осложнения	I-II степени, %	III- IV степени, %
Сыпь	19	1
Диарея	40	4
Мукозиты	29	1
Расстройство вкуса	21	4
Подожвенно-ладонный синдром	14	-
Миалгии	18	7
Одышка	16	-

**Темсиrolимус**

Речь пойдет о препарате, таргетом которого является низкомолекулярный белок m-TOR.

В 60-х годах был получен антибиотик рапамицин из почвенного микроорганизма *Strept. hydroscopicus*. В 70-х годах препарат был разрешен как антигрибковый. Оказалось, что рапамицин обладает иммуносупрессивным действием – он использовался при трансплантации органов. При биохимическом исследовании обнаружено, что рапамицин связывается с белком, известным в то время как FKBP12, - белок получил название m-TOR (mammalian target of rapamycin). Это серин-треониновая киназа, расположенная в центре каскада P13K, принимающая и регулирующая сигналы о напряжении кислорода, потребности в питании, уровне АТФ, митогенные приказы, команды для белкового синтеза, пролиферации, по защите от апоптоза, ангиогенезу, подвижности клетки [179].

Оказалось, что рапамицин (позднее названный сиролимусом) кроме иммунодепрессивного действия оказывает антипролиферативный эффект, тормозит рост эндотелия и опухолевых клеток, ангиогенез [180].

Темсиrolимус (торисел) – растворимый гидроксиметилловый пропионовый эфир рапамицина. При II фазе исследования был обнаружен эффект в 33% случаев при раке почки, 31% - при раке тела матки, саркомах [181, 182]. При сравнении эффективности темсиrolимуса и интерферона-альфа с монотерапией интерфероном при метастатическом раке почки медиана общей выживаемости составила 10.9 мес. и 7.3 мес. ( $p=0.006$ ,  $HR=0.73$ ) [183].

Зарегистрирован для применения при метастазах рака почки.

Больные получают темсиrolимус по 50 мг внутривенно 1 раз в неделю. Из осложнений – сыпь, мукозиты, аллергические реакции, тромбоцитопения, анемия, астения, гипофосфатемия.

## Заключение

Мы рассказали о зарегистрированных таргетных препаратах, направленных против двух опухолевых свойств – автономности (неконтролируемости) и дефектного ангиогенеза.

Терапевтические исследования ведутся и против четырех упомянутых в начале нашей работы характеристик опухолей. Мучительные поиски продолжаются, и пока они еще не закончены.

Мишени разрабатываемых препаратов – мутации генов-супрессоров. Такой ген, как P53, выполняет ключевую роль по поддержанию целостности и «здоровья» ДНК клеток. P53 активирует или подавляет экспрессию сотен генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, его ареста, апоптоза, «ремонта» повреждений ДНК. P53 тормозит ангиогенез, регулирует экспрессию белков, таких как VEGF и других, его стимулирующих. Аберрантный P53 создает генную нестабильность, содействует неконтролируемой пролиферации дефектных клеток.

Делеции, мутации P53 обнаружены в 50% всех опухолей, а в опухолях головы и шеи и в НМРЛ – в 70% [184, 185]. Пример таргетного препарата – аденовирус 5-го серотипа (AD5) – приводит к гиперэкспрессии wild P53. Получены обнадеживающие результаты при терапии НМРЛ, РШМ [186, 187].

Важным свойством опухолей является подавление апоптоза. Каждая нормальная клетка имеет две альтернативы – старение или запрограммированная смерть в случае неисправимых дефектов ДНК. Морфологически апоптоз проявляется сморщиванием клетки, уплотнением ядер, образованием апоптических телец.

Призывы к апоптозу возникают и проходят по наружному или митохондриальному сигнальному пути. Наружный начинается с рецепторов смерти на клеточной мембране, воспринимающих сигнал от TNF. Далее с помощью рекрутированных адапторных белков формируется смертындуцирующий сигнальный комплекс (DISC), который активирует каспазы – ферменты, добивающие и разрушающие клетки. Второй сигнальный апоптотический путь активируется стрессовыми обстоятельствами, вирусами, химиотерапией, радиацией. В опухолевых «бессмертных» клетках апоптоз подавлен. Возникла идея его стимуляции [188].

Одна из мишеней – сурвивин - белок, член семейства генов - ингибиторов апоптоза (IAP).

Синтезировано несколько препаратов, подавляющих синтез этого белка. Среди них флавопиридол, приводящий к протеасомальной деструкции сурвивина, антисенсные препараты, вакцины [1189-191].

Следующее свойство опухолевых клеток – нелимитированный потенциал репликации.

Теломеры – аминокислотные последовательности (5-ТТА GGG-3) – 150-400 оснований размеров от 7 до 15 кв, находятся на хромосомных концах. Нормальная клетка пролиферирует

ограниченный период времени, с каждой репликацией укорачиваются теломеры. После критического уменьшения деление клеток прекращается. Теломераза – фермент, который гиперэкспрессирован в опухолевых клетках и, наоборот, подавлен в нормальных соматических. Этот фермент ответственен за регенерацию теломер. Разрабатываются различные методы укорочения опухолевых теломер и подавление теломеразной активности (ингибитор HSP90, радицикол и новоблоцин), идет II фаза исследования [192-194].

Создаются антителомеразные вакцины против каталитического субюнита теломераз (hTert), синтезируются теломеразные лиганды, разрушающие эти образования [195].

Широко идентифицируются молекулярные мишени, отвечающие за каждый из этапов метастазирования.

Молекулярных задумок много, они еще не все воплощены в практику, но за ними будущее.



## Литература

1. Weinberg R.A. The Biology of cancer. 2007, p.794.
2. Hanahan D., Weinberg R.A. Cell. 2000, 100 (1): 57-70.
3. Mountzios G., Soria J.C. Overview of existing therapies.  
In book "Target therapies in oncology". Eds Giaccone G., Soria J.C. 2007, pp. 1-17.
4. Hunter T. et al. Cell. 2000, 100: 113-127.
5. Jarden Y., Seiwkowski M.X. Mol cell boil. 2001, 2: 127-137.
6. Cunningham D. et al. New Engl j Med. 2004, 351: 4, 337-341.
7. Herbst R.S., Shin D.M. Canc. 2002, 94: 1593-1611.
8. Vermorven J.B. et al. J clinical oncology. 2007, 25: 16, 2171-2177.
9. Li S. et al. Canc cell. 2005, 7: 301-311.
10. Moosmann N., Heinemann V. Exp. Opin. Biol. Ther. 2007, 7, 2.
11. Rosenberg A. et al. Proc ASCO-2002, ab 536.
12. Folprecht G. et al. Ann. Oncology. 2006, 17 (3), 450-456.
13. Peeters M. et al. Proc ECCO-2005, ab 644.
14. Venook A. et al. Proc ASCO-2006, ab 3504.
15. Heinemann V. et al. Proc ASCO-2006, ab 3550.
16. Diaz-Rubio E. et al. Proc ASCO-2003, ab 3535.
17. Colucci G. et al. Proc ASCO-2006, ab 3509.
18. Dakhils et al. Proc ASCO-2006, ab 3557.
19. Dittrich C. et al. Proc VCG9-2006, ab 019.
20. Borner M. et al. Proc ASCO-2006, ab 3551.
21. Cartwright T. et al. Proc ASCO-2007, ab 4094.
22. Bokemeyer C. et al. Proc ASCO-2007, ab 4035.
23. Ciuleanu T. et al. Proc ASCO-2007, ab 3000.
24. Ocean A. et al. Proc ASCO-2007, ab 4075.
25. Van Cutsem E. et al. Proc ECCO-2007, ab 3001.
26. Chung K.J. et al. J. clin. oncol. 2005, 23: 1803-1810.
27. Lenz H.J. et al. J. clin. oncol. 2006, 24: 4914-4921.
28. Moroni M. et al. Lancet oncology. 2005, 6, 279-286.
29. Lievre A. et al. J. clin. oncol. 2008, 26: 374-379.
30. Humblet Y. et al. Proc ASCO-2007, ab 3017.
31. De Rook N. et al. Proc ASCO-2007, ab 4132.

32. Van Cutsem A. et al. Proc ASCO-2008, ab 2.
33. Trigo J. et al. Proc ASCO-2004, ab 5502.
34. Leon X. et al. Clin oncology. 2005, 17: 418-424.
35. Bonner J.L. et al. N Engl J Med. 2006, 354: 567-578.
36. Bonner J. et al Proc ASCO-2005, ab 5333.
37. Brufness B. et al. J. clin. oncol. 2003, 23: 8646-8654.
38. Kuperman D.J. et al. Proc ASCO-2007, ab 6072.
39. Hanna N. et al. J. clin. oncol. 2006, 24 (33): 5253-5258.
40. Butts C.A. et al. Proc ASCO-2007, ab 7534.
41. Jalal S. et al. Proc ASCO-2007, ab 7698.
42. Blumenschein G. et al. Proc ASCO-2007, ab 0324.
43. Krempien R. et al. Proc ASCO-2007, ab 4573.
44. Cascinu S. et al. Proc ASCO-2007, ab 4045.
45. Gruenwald V. et al. Proc ASCO-2007, ab 4598.
46. Neil B.H. et al. Proc ASCO-2008, ab 4604.
47. Lordick F. et al. Proc ASCO-2007, ab 4526.
48. Moosmann N., Heinemann. Exp op boil ther. 2007, 7 (2): 243-252.
49. Jost M. et al. Eur j dermat. 2000, 10: 505-510.
50. Busam K.J. et al. Br. J dermat. 2001, 144: 1169-1176.
51. Yang X.D. et al. Crit rev oncology hematology. 2001, 38: 17-23.
52. Yang X.D. et al. Canser res. 1999, 59: 1236-1243.
53. Figlin R.A. et al. Proc ASCO-2001, ab 1102.
54. Hecht J.R. et al. Proc ASCO-2004, ab 3511.
55. Hendlisz A. et al. Proc ASCO-2007, ab 6560.
56. Mitchel E.P. et al. Proc ASCO-2007, ab 4082.
57. Peeters M. et al. Proc ASCO-2007, ab 4138.
58. Fukuoka M. et al. J. of clin. oncol. 2003, 21: 2237-2246.
59. Thatcher N. et al. Proc AAGR-2006, ab 4.
60. Giaccone G. et al. J. clin. oncol. 2004, 22: 777-784.
61. Herbst R.S. et al. J. clin. oncol. 2005, 23: 5892-5899.
62. Имянитов Е.Н. Рак легкого в начале XXI века.  
Русский медицинский журнал. 2007, 15:4, 1-7.
63. Linch F.J. et al. N Engl j med. 2004, 350: 2129-2139.
64. Paez J.G. et al. Sci. 2004, 304: 1497-1500.

65. Pao W. et al. Proc Nat. Acad. 2004, 101: 13306-13311.
66. Pham D. et al. J. clin. oncol. 2006, 24: 1700-1704.
67. Unone A. et al. J. clin. oncol. 2006, 24: 3340-3348.
68. Lee D.H. et al. clin cancer res. 2005, 11: 3032-3037.
69. Cadranet J. et al. Proc ASCO-2007, ab 7650.
70. West K. et al. Proc ASCO-2008, ab 8047.
71. Niho S. et al. Proc ASCO-2007, ab LBA 7509.
72. Lee D. et al. Proc ASCO, ab 8025.
73. Бычков М.Б. и др. Вместе против рака. 2008, 2, 39-44.
74. Perez-Soler R. et al. J. clin. oncol. 2004, 22: 3238-3247.
75. Shepherd F.A. et al. N Engl j med. 2005, 353: 123-132.
76. Jackman D. et al. J. clin. oncol. 2005, 23: 657.
77. Herbst R.S. et al. J. clin. oncol. 2005, 23: 5892-5899.
78. Gatzemeier U. et al. J. clin. oncol. 2004, 22: 619.
79. Felip E. et al. Proc ASCO-2006, ab 7160.
80. Clark G.M. et al. Proc ASCO-2006, ab 7166.
81. O`Neill V. et al. Proc ASCO-2006, ab 7169.
82. Cho B. et al. Proc ASCO-2007, ab 7606.
83. Gomez-Martin C. et al. Proc ASCO-2007, ab 4611.
84. Ko A.H. et al. Proc ASCO-2008, ab 4518.
85. Ververne W. et al. Proc ASCO-2008, ab 4507.
86. Oh D. et al. Proc ASCO-2008, ab 4630.
87. Zhang K. et al. J. biol. chem. 1996, 271: 3884-90.
88. Pinkas-Kramarski R. et al. Oncogene. 1998, 16: 1249-1258.
89. Mukohara T., Janne P.A. In book "Targeted therapy in oncology".  
Eds Giaccone G., Soria J., Informa N.Y. 2007.
90. Press M.F. et al. Oncogene. 1990, 5: 953-962.
91. Cobleigh M.A. et al. J. clin. oncol. 1999, 17: 2639-2640.
92. Slamon D.J., N.Engl. J. med. 2001, 344: 783-792.
93. Jahanzeb M. et al. Oncologist. 2002, 7: 410-417.
94. Untch M. et al. Eur. J. cancer. 2004, 2 (suppl 3), ab 243.
95. Marty M. et al. J. clin. oncol. 2005, 23.
96. O`Shaughnessy J. et al. Clin. Br. cancer. 2004, 5: 142-147.
97. Bartch R. et al. Proc ASCO-2007, ab 1055.

98. O`Shaughnessy J. *clin Br. Cancer*. 2003, 4 (suppl 1): 20-25.
99. Llorca C. et al. *Proc ASCO-2004*, ab 780.
100. Jones A. et al. *Ann oncology*. 2002, 14: 1697-1704.
101. Buzdar A.U. et al. *J. clin. oncol*. 2005, 23: 3676-3685.
102. Gianni L. et al. *ASCO-2007*, ab 572.
103. Piccart-Gebhart Mj. et al. *New Engl. j. med*. 2005, 353: 1659-1672.
104. Romond E.H. et al. *N. Engl. J. med*. 2005, 353: 1673-1684.
105. Perez E.A. et al. *Proc ASCO-2007*, ab 512.
106. Knauer M. et al. *Proc ASCO-2008*, ab 1076.
107. Cuppone F. et al. *Proc ASCO-2007*, ab 543.
108. Rusnak D.W. et al. *Cancer res*. 2001, 61: 7196-7203.
109. Rowinsky E.K. *Horizons in cancer therapy*. 2001, 2: 2, 14-28.
110. Nelson M.H., Dolder C.R. *Ann Pharmacotherapy*. 2006, 40: 261-268.
111. Storniolo A. et al. *Proc ASCO-2005*, ab 559.
112. Lin N.U. et al. *Proc ASCO-2006*, ab 503.
113. Spector N.L. et al. *Proc ASCO-2006*, ab 502.
114. Lin N.U. et al. *Proc ASCO-2007*, ab 1012.
115. Geyer C.E. et al. *Proc ASCO-2007*, ab 1035.
116. O`Shaughnessy J. et al. *Proc ASCO-2008*, ab 1015.
117. Kaufman B. et al. *Proc ASCO-2008*, ab 636.
118. Koehler M. et al. *Proc ASCO-2007*, ab 9125.
119. Blay J.Y. et al. *Bull cancer*. 2005, 92: 13-18.
120. Longley B.J. et al. *Leuk res*. 2001, 25: 571-576.
121. Savage D.G. et al. *New Engl. j. med*. 2002, 346: 683-693.
122. Fletcher C.D.M. et al. *Human pathol*. 2002, 33: 459-465.
123. Поддубная И.В. *Современная онкология. Экстравыпуск*. 2007, 5-11.
124. Никулин М.П., Стилиди И.С. *Современная онкология. Экстравыпуск*. 2007, 23-25.
125. Стилиди И.С. и др. *Вместе против рака*. 2008. 2, 45-50.
126. Blay J.V. et al. *Book "Targeted therapy in oncology"*. Informa NY. 2007, 123-139.
127. Heinrich M.C. et al. *J. clin. oncol*. 2006, 26: 4764-4774.
128. Pilotti S. *Proc symp "EIS Sarcoma and GIST"*. Novartis, Milan. 2007, 6-7.
129. Demetri G.D. et al. *N. Engl. j. med*. 2002, 347: 472-480.
130. Verweij J. et al. *Eur. j. cancer*. 2003, 39: 2006-2011.
131. Verweij J et al. *Lancet*. 2004, 364: 1127-1134.

132. Zhan W.H. Proc ASCO-2006, ab 10045.
133. Dvorak H.F. J. clin. oncol. 2002, 20: 4386-4380.
134. Kaipainen A. et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1995, 92: 3566-3570.
135. Rafli S. et al. Nat Rev cancer. 2002, 2: 826-838.
136. Ferrara N. et al. Nat Rev Drug. Discov. 2004, 3: 391-400.
137. Willett C.C. et al. Nat med. 2004, 10: 145-147.
138. Friberg G. et al. Proc ASCO-2005.
139. Jair R.K. Sci. 2005, 307: 58-62.
140. Jang J.C. et al. New Engl j med. 2003, 349: 427-434.
141. Kabbinavar F.F. et al. J. clin. oncol. 2005, 23: 3697-3705.
142. Hurwitz H. et Al. N Engl j med. 2004, 350: 2335-2342.
143. Hochster H.S. et al. Proc ASCO-2006, ab 3510.
144. Giantonio B. et al. Proc ASCO-2005, ab 1.
145. Cassidy J. et al. Proc ASCO-2006.
146. Schmiegel W.H. et al. Proc ASCO-2007, ab 4034.
147. Johnson D.H. et al. J. clin. oncol. 2004, 22: 2184-2191.
148. Ellis L.M. VEGF-Targeting in "Targeted therapies in oncology".  
Eds Giaccone G., Soria J.C. 2007, 223-240.
149. Wedam S.N. et al. J. clin. oncol. 2006, 24: 769-774.
150. Yang J.C. et al. N Engl j med. 2003, (5), 427-434.
151. Board R., Jayson G.C. Drug resist update. 2005, 8: 75-83.
152. Dalglish A., Copier J. Targ. oncology. 2007, 2: 17-29.
153. Wilhelm S.M. et al. Cancer res. 2004, 64: 7099-7109.
154. Ratain M.J. et al. J. clin. oncol. 2006, 24 (16): 2505-2513.
155. Escudier B. et al. Proc ASCO-2005, ab 4510.
156. Escudier B. et al. N Engl j med. 2007, 356, 125-137.
157. Eisen T. et al. Proc ASCO-2006, ab 4524.
158. Ryan C.W. et al. Proc ASCO-2006, ab 4525.
159. Gollob J. et al. Proc ASCO-2006, ab 4538.
160. Abou-Alfa G.K. et al. J. clin. oncol. 2006, 24, 26: 4293-4300.
161. Llovet J.M. et al. New Engl j med. 2008, 359: 328-340.
162. Amaravadi R. et al. Proc ASCO-2007, ab 8527.
163. Welch S. et al. Proc ASCO-2007, ab 5519.
164. Llovet J. M. et al. N Engl J med. 2008, 359: 328-340.

165. Sun L. et al. *J med chem.* 2003, 46: 1116-1119.
166. Motzer R.J. et al. *J. clin. oncol.* 2006, 24: 16-24.
167. Motzer R.J. et al. *Jama.* 2006, 295: 2516-2524.
168. Rosenberg J.E. et al. *J. clin. oncol.* 2007, 25 (185): 5095.
169. Motzer R.J. et al. *J. clin. oncol.* 2004, 22 (3): 454-463.
170. Georgiu D. et al. *J. clin. oncol.* 2007, 25 (189): 5035.
171. Gore M. *J. clin. oncol.* 2007, 25 (189): 5010.
172. Ronnen E.A. et al. *Proc ASCO-2006*, ab 4537.
173. Verveij J. et al. *Cancer.* 2004, 364: 1127-1134.
174. Corless A. *J. clin. oncol.* 2004, 22: 3813-3825.
175. Heinrich M.C. et al. *Proc ASCO-2006*, ab 9502.
176. Demetri G.D. et al. *Lancet.* 2006, 368: 1329-1330.
177. Miller K.D. et al. *J. clin. oncol.* 2005, 23 (16 suppl): 562.
178. Kulke M. et al. *Eur j cancer.* 2005, suppl 3: 24.
179. Guertin D.A., Sabatini D.M., *Trends mol. med.* 2005, 11: 353-361.
180. Gula M. et al. *Nat med.* 2002, 8: 128-135.
181. Oza A. et al. *Clinical cancer res.* 2005, 11 (24, part 2): 9099.
182. Amato R. et al. *Proc ASCO-2006*, ab 4530.
183. Hudes G. et al. *Proc ASCO-2006*, ab 101.
184. Thisher D.E. *Apoptosis.* 2001, 6: 7-15.
185. Vousden K. *Cell.* 2000, 03: 691-694.
186. Swisher S.G. et al. *Clinical cancer res.* 2003, 9: 93-101.
187. Gabrilovich D. *Exp opin biol ther.* 2006, 6 (8): 823-832.
188. Green D.R. *Cell.* 2000, 102 (1): 1-4.
189. Salavesen G.S., Duckett C.S. *Nat rev mol cell biol.* 2002, 3: 401-410.
190. Jiang Y. et al. *J biol chem.* 2004, 279: 40511-40520.
191. Reed J.C. *Cancer cell.* 2003, 3: 17-22.
192. Masutomi K. et al. *Cell.* 2003, 114 (2): 224-253.
193. Makarov V.L. et al. *Cell.* 1997, 657, 666.
194. Necker L. et al. *Curr top med chem.* 2006, 6 (11): 1163-1171.
195. Hasegawa K. et al. *Int j oncology.* 2005, 26 (5): 1419-1428.