

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава
России**

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Зуков Р. А.

Реферат на тему: **ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ**

выполнил: клинический ординатор

Гафоров А. Д.

проверил: кафедральный руководитель

к.м.н., доцент Гаврилюк Д. В.

Красноярск 2022

Оглавление

Введение:	3
Ингибиторы рецепторов факторов роста	4
Моноклональные антитела	5
Таргетные препараты, блокирующие рецепторы ангиогенеза	5
Таргетные препараты – ингибиторы тирозинкиназы.....	6
Таргетные препараты, блокирующие белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов	7
Таргетная терапия при раке молочной железы (РМЖ)	9
Таргетная терапия в лечении рака легкого	10
Таргетная терапия опухолей желудочно-кишечного тракта.....	11
Таргетная терапия рака почки.....	12
Выводы:	13
ЛИТЕРАТУРА	14

Введение:

Онкологическая ситуация в мире остается неблагоприятной как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Ежегодно в мире регистрируется не менее 12 миллионов новых случаев рака. Около 80 % из них требуют химиотерапии либо в самостоятельном, либо в адъювантном режиме.

В начале нашего тысячелетия продолжается активное изучение вопросов оптимизации химиотерапии злокачественных опухолей, подбора лучших режимов и комбинаций. Однако прогноз чувствительности к химиотерапии очень сложен и возможен лишь для определенных групп больных (а для конкретных случаев – практически нереален). Наличие же токсичности за счет воздействия на общие с опухолью мишени в организме больного (клетки костного мозга, слизистые и т. д.) ограничивает использование многих цитостатиков.

Большинство таргетных препаратов не обладает способностью убивать или выраженно повреждать опухолевые клетки (цитотоксическое воздействие), а лишь оказывают ингибирующее влияние на пролиферацию и/или стимулируют дифференцировку опухолевых клеток, за счет выключения механизмов, отвечающих за формирование злокачественного фенотипа (цитостатическое воздействие). В связи с этим основным эффектом при их использовании является не излечение, а длительное сдерживание опухолевого роста или, в лучшем случае, уменьшение опухолевой массы. Это никоим образом не умаляет их потенциальной значимости, т. к. перевод злокачественной опухоли в состояние хронического заболевания, текущего годами, является не менее привлекательной целью, чем достижение полного излечения.

В онкологии целями для воздействия таргетных препаратов являются:

- 1) рецепторы к эпидермальным факторам роста (EGFR) и факторам роста сосудов – VEGF (рецепторы ангиогенеза – VEGFR);
- 2) белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул;
- 3) молекулы, контролирующие запуск и течение программированной смерти клеток;
- 4) гены, отвечающих за рост и деление раковых клеток;
- 5) перспективная новая технология направлена на «выключение» (сайленсинг, от англ. *silence* – молчание) генов на основе механизма РНК-интерференции (механизма ингибирования экспрессии гена на стадии трансляции с помощью малых интерферирующих РНК).

По своей химической структуре таргетные средства подразделяют на антитела и «малые молекулы» (низкомолекулярные ингибиторы).

Антитела – продукты природного происхождения с очень высокой специфичностью.

Они не проникают внутрь клетки, мишенью являются мембранные рецепторы. Процедура получения антител дорогостоящая и всегда подразумевает иммунизацию какого-либо животного, как правило мыши. В-лимфоциты, полученные от иммунизируемой мыши, иммортализируются посредством слияния с бессмертными клетками – клетками миеломы. «Чистые» мышинные антитела отторгаются иммунной системой человека, поэтому для преодоления реакций межвидовой несовместимости осуществляются генно-инженерные манипуляции. В одном из технологических подходов активный (противоопухолевый) эпитоп мышинных антител вырезается и вставляется в «каркас» человеческого иммуноглобулина.

Малые молекулы – продукт химического синтеза с умеренной специфичностью («мультитаргетные препараты»). Они проникают внутрь клетки и имеют широкий спектр мишеней. Способность малых молекул проникать в ЦНС используется для профилактики и лечения метастазов в головной мозг. Стоимость производства – умеренная.

Ингибиторы рецепторов факторов роста

Рецепторы факторов роста представлены большим семейством различных трансмембранных белков, локализованными в поверхностных мембранах клеток. Каждый рецептор имеет 3 части (домена) – экстрацеллюлярный домен, ответственный за соединение с лигандом (фактором роста), трансмембранную липофильную часть и интрацеллюлярный домен, представляющий собой тирозинсодержащие киназы, с активации которых начинается каскад последующих реакций по передаче сигнала на белки-переносчики.

В норме после связывания EGFR с соответствующим лигандом и VEGF с соответствующим рецептором VEGFR происходит активация рецепторов, что

индуцирует последующую активацию нескольких сигнальных путей (RAS/RAF/MAPK, STAT, PI3K/Akt) для трансдукции митогенного сигнала от рецептора к ядру клетки (рис. 1).

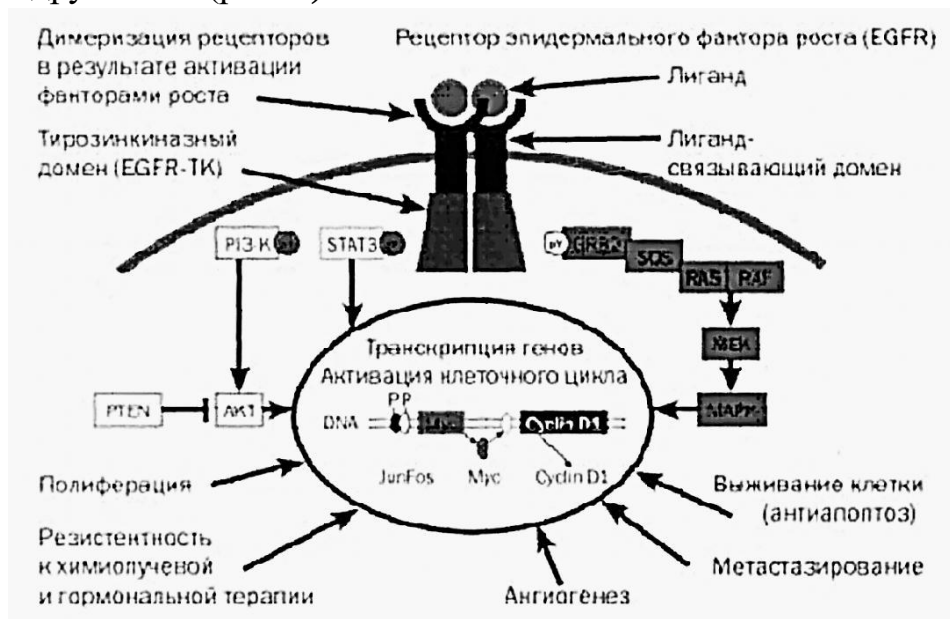


Рис. 1. Сигнальный путь рецепторов эпидермального фактора роста

В опухолях часто встречается гиперактивация сигнала от этих рецепторов. Этот феномен является результатом нескольких событий: гиперэкспрессии рецептора, аутокринной продукции самой опухолью избыточных количеств лиганда и мутации рецепторов, в результате которой они постоянно находятся в активированном состоянии, независимо от связывания с лигандом. Результаты гиперактивации этих рецепторов в опухолевых клетках многообразны и включают неконтролируемую пролиферацию с увеличением подвижности клеток, метастазирование, стимуляцию ангиогенеза, подавление апоптоза. Исходя из этих данных, в качестве противоопухолевых агентов предложено использовать моноклональные антитела к EGFR и VEGF, связывание которых с рецептором или ростовым фактором должно вести к блокированию сигнальных путей и соответственно к гибели клеток.

Моноклональные антитела

Механизм действия препаратов: связываясь с экстрацеллюлярным доменом EGFR, они препятствуют его связыванию с природным лигандом и тем самым предотвращают димеризацию рецептора и последующее аутофосфорилирование тирозинкиназ интрацеллюлярного домена рецептора. В результате не происходит активации белков, входящих в сигнальный каскад, клетка не получает пролиферативного сигнала, не делится, и в конечном итоге наступает апоптоз

Таргетные препараты, блокирующие рецепторы ангиогенеза

Неоангиогенез является важным патогенетическим фактором роста и

прогрессирования опухолей, т. к. опухоль при достижении определенного размера (1–2 мм в диаметре) уже не может расти без дополнительного поступления необходимых веществ. Для этого должен быть активирован механизм неоангиогенеза, т. е. образование новых сосудов. Этот момент является критическим для прогресса опухоли, т. к. в результате неоангиогенеза она превращается из небольшого неопасного для организма кластера мутантных клеток в опухоль, способную к злокачественному росту, инвазии и метастазированию. С другой стороны, подавление неоангиогенеза является важным механизмом противоопухолевого воздействия.

Ангиогенез – это сложный многоступенчатый процесс, строго контролируемый балансом между стимулирующими и ингибирующими факторами. Период образования новых сосудов характеризуется рядом независимых, но тесно связанных между собой этапов. Важнейшую роль в неоангиогенезе играет пролиферация эндотелиальных клеток, для развития которой наибольшее значение имеет действие фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который считается «прямым стимулятором» ангиогенеза.

Высокий уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов найден во многих опухолях (рак толстой кишки, рак молочной железы, рак желудка, рак легкого). Причиной этого считают условия гипоксии и оксидативного стресса, характерные для опухоли.

Бевацизумаб (авастин) представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Бевацизумаб реагирует с участком VEGF, ответственным за связывание с соответствующим рецептором, что блокирует образование ангиогенного сигнала и, как следствие, подавляет неоангиогенез.

Таргетные препараты – ингибиторы тирозинкиназы

Препарат иматиниб (гливек) ингибирует тирозинкиназную активность не только рецепторов некоторых факторов роста, но и химерного белка, продукта химерного гена BCR/ABL. Этот химерный ген образуется в гемопоэтических клетках вследствие транслокации гена ABL с 9-й на 22-ю хромосому. Следствием этого является образование

«филадельфийской» (Ph) хромосомы. В результате экспрессии гена BCR/ABL образуется химерный белок p210^{BCR/ABL}, обладающий повышенной тирозинкиназной активностью. Появление этого белка в гемопоэтических клетках-предшественниках приводит к нарушению нормального функционирования клетки и ее злокачественной трансформации. Со временем клетки, содержащие онкобелок p210^{BCR/ABL}, вытесняют нормальные стволовые клетки и развивается клинко-гематологическая картина хронического миелолейкоза. Иматиниб создавался как препарат для лечения этого заболевания, поскольку обладает высокой ингибирующей активностью по отношению к тирозинкиназе белка p210.

В процессе изучения препарата было установлено, что иматиниб, являющийся специфическим низкомолекулярным ингибитором тирозин-

киназы, способен ингибировать также тирозинкиназу некоторых рецепторов, в частности, рецептора стволовых клеток c-kit. Функции c-kit аналогичны функциям рецепторов других факторов роста – регулирование пролиферации, дифференцировки, адгезии клеток и апоптоза.

В конце 1990-х гг., была обнаружена экспрессия на поверхности клеток стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта мутантного онкобелка c-kit, что обуславливает неконтролируемую пролиферацию клеток этой опухоли. Мутированный c-kit обнаруживается в 85–90 % случаев стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Эти данные и послужили основанием для исследования эффективности и последующего внедрения иматиниба для лечения стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Таргетные препараты, блокирующие белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов

mTOR – это внутриклеточный белок – серин-треониновая киназа. Интегратор передачи сигнала по нисходящему пути. Регулятор синтеза белков усиливает трансляцию белков, управляющих ростом и делением клеток, запускает и стимулирует процесс клеточного роста, регулирует выработку нескольких факторов роста сосудов (ангиогенез), регулирует поглощение питательных веществ и клеточный метаболизм, ведет к метаболическим изменениям, характерным для рака. Нарушение регуляции mTOR приводит к развитию различных заболеваний, в том числе и различных типов рака. Путь сигнальной передачи mTOR играет ключевую роль в патогенезе почечно-клеточного рака (ПКР).

Основные таргетные средства, разрешенные к применению в настоящее время, представлены в таблице.

Таргетные препараты, внедренные в стандарты лечения новообразований

Препарат	Мишень	Заболевания
<i>Мабтера</i> (Mabthera, Rituximab, Rituxan)	CD20	CD20+ неходжкинская лимфома, CD20+ хронический лимфолейкоз, ревматоидный артрит
<i>Гливек</i> (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; дерматофибросаркома (dermatofibrosarcoma protuberans)

<i>Спрайсел</i> (Sprycel, Dasatinib)	BCR/ABL, SRC, LCK, YES, FYN, KIT, EPHA2, PDGFR-beta	Хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, Ph+ острый лимфолейкоз
<i>Герцептин</i> (Herceptin, Trastuzumab)	HER2	HER2+ рак молочной железы, HER2+ рак желудка
<i>Тайверо</i> (Tyverb, Tykerb, Lapatinib)	HER2, EGFR	HER2+ рак молочной железы
<i>Иресса</i> (Iressa, Gefitinib), <i>Тарцева</i> (Tarceva, Erlotinib)	EGFR	Немелкоклеточный рак легкого (с мутацией в гене EGFR), рак поджелудочной железы
<i>Эрбитукс</i> (Erbix, Cetuximab), <i>Вектибикс</i> (Vectibix, Panitumumab)	EGFR	Рак толстой кишки без мутации в гене KRAS, опухоли головы и шеи
<i>Авастин</i> (Avastin, Bevacizumab)	VEGF	Рак толстой кишки, неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак почки, глиобластома
<i>Сутент</i> (Sutent, Sunitinib)	PDGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, KIT, FLT3, CSF-1R, RET	Рак почки, гастроинтестинальные стромальные опухоли

Окончание табл.

Препарат	Мишень	Заболевания
<i>Нексавар</i> (Nexavar, Sorafenib)	BRAF, CRAF, KIT, FLT-3, RET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR-beta	Рак почки, рак печени
<i>Вотриент</i> (Votrient, Pazopanib)	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR-alpha, PDGFR-beta, FGFR1, FGFR3, KIT, ITK, LCK, FMS	Рак почки
<i>Торизел</i> (Torisel, Temozolomide)	mTOR	Рак почки
<i>Афинитор</i> (Afinitor, Everolimus)	mTOR	Рак почки

Таргетная терапия при раке молочной железы (РМЖ)

Анти-HER/2 препараты. Качественные (мутации) или количественные (гиперэкспрессия, амплификация) изменения рецепторов семейства рецепторов эпидермального фактора роста HER/2 является одной из наиболее неблагоприятных молекулярнобиологических характеристик РМЖ. Наблюдаясь в 20–30 % случаев инвазивного РМЖ, она определяет значительное ухудшение безрецидивной и общей выживаемости больных, а также худшую эффективность стандартных методов терапии.

Использование трастузумаба (моноклональных антител к экстрацеллюлярному домену HER/2) позволило впервые за последние 30–40 лет существенно увеличить общую выживаемость больных метастатическим РМЖ. При использовании в адъювантном режиме у больных ранними формами и HER/2-позитивного РМЖ трастузумаб позволил практически вдвое снизить относительный риск развития рецидива болезни. С появлением трастузумаба впервые в онкологической практике удалось изменить вектор прогностической значимости опухолевого маркера – больные с HER/2-позитивными опухолями, ранее считавшимися наиболее неблагоприятными, в настоящее время имеют наилучший прогноз.

К сожалению, у ряда пациентов, получающих трастузумаб, отмечается первичная или приобретенная резистентность опухоли к проводимой анти-HER/2 терапии. Под первичной резистентностью принято понимать изначальное отсутствие эффекта, а приобретенная резистентность развивается уже либо в процессе терапии, либо после ее завершения. Считается, что основными механизмами развития резистентности к трастузумабу являются: включение альтернативных путей передачи сигнала либо изначальное или произошедшее уже в процессе лечения структурное изменение внеклеточного домена рецептора HER/2.

Создание лапатиниба – малой молекулы, ингибирующей тирозинкиназы сразу двух видов рецепторов EGFR (HER/1 и HER/2) было определено следующими теоретическими предпосылками: использование препаратов, направленных сразу на несколько мишеней, предпочтительней, т. к. потенциально позволяет избежать или отсрочить появление резистентности.

Стратегия блокады HER-2 оказалась настолько успешна, что в настоящее время именно это направление является наиболее активно исследуемым при РМЖ. Идея двойной блокады HER/2- рецептора (экстрацеллюлярного домена и тирозинкиназного домена) нашла свое отражение в весьма впечатляющих результатах комбинации трасту- зумаба и лапатиниба.

Принимая во внимание, что в механизмы опухолевой прогрессии РМЖ вовлечены и другие (кроме HER/2) рецепторы семейства EGF, в настоящее время ведется изучение эффективности необратимого пан-HER-тирозинкиназного ингибитора – нератиниба. В отличие от ряда других мультитаргетных тирозинкиназных ингибиторов нератиниб продемонстрировал свою эффективность в моно- терапии как у больных,

ранее не получавших трастузумаб, так и при прогрессировании на фоне терапии трастузумабом.

Одной из причин, обуславливающих резистентность опухолевых клеток к химиотерапии, является их способность восстанавливать (репарировать) вызванные химиопрепаратами повреждения ДНК. На подавлении способности к репарации повреждений основан механизм нового класса противоопухолевых препаратов – PARP-ингибиторов. Тормозя активность PARP (фермента, отвечающего за репарацию одноцепочечных разрывов ДНК), в доклинических исследованиях они значительно усиливали цитотоксичность химиопрепаратов.

Антиангиогенная терапия рака молочной железы. Один из подходов в лечении РМЖ предусматривает воздействие не на опухолевые клетки, а на процесс новообразования сосудов в опухоли – ангиогенез. До настоящего времени для лечения РМЖ зарегистрирован лишь один препарат с подобным механизмом действия – бевацизумаб.

Таргетная терапия в лечении рака легкого

В структуре заболеваемости мужского населения России рак легкого устойчиво занимает первое место. При этом на момент диагностирования в 60–70 % случаев заболевание имеет распространенный характер (IIIb – IV ст.). Химиотерапия по сравнению с поддерживающей терапией увеличивает медиану выживаемости больных всего на 2–3 месяца. Частота ответа при НМРЛ уменьшается с каждым последующим режимом химиотерапии. Большинство больных НМРЛ не получают даже II линии химиотерапии, т. к. ее токсические эффекты настолько серьезны, что не компенсируют положительные эффекты, которые может дать такое лечение.

В связи с этим сегодня внимание онкологов приковано к таргетной терапии. Гиперэкспрессия EGF-рецептора наблюдается в 40–80 % случаях первичного НМРЛ и коррелирует с высокой частотой метастазирования, низкой дифференцировкой опухоли и высокой скоростью ее пролиферации, в силу чего она является терапевтической мишенью в лечении НМРЛ.

Гефитиниб (иресса) – первый вышедший на рынок низкомолекулярный ингибитор EGF-рецептора тирозинкиназы, первый одобренный в качестве средства таргетной терапии у больных с распространенным НМРЛ, которые уже получали предварительную терапию

Аналогичными эффектами обладает эрлотиниб (тарцева). Тарцева представляет собой маленькую молекулу, которая проходит через мембрану и обратимо связывается с АТФ-связывающим доменом внутриклеточной (тирозинкиназной) части EGFR, тем самым блокируя последующий каскад реакций, обусловленных активацией рецептора. В результате угнетается пролиферация клеток опухоли, ее рост и инвазия в ткани, метастазирование, ангиогенез, усиливается апоптоз и повышается чувствительность клеток опухоли к цитостатическим воздействиям. Сегодня нельзя достоверно сказать, кому не надо назначать тарцеву, так как противоопухолевый эффект наблюдался у больных с различными гистологическими вариантами опухолей

и разными клиническими характеристиками.

Таргетная терапия опухолей желудочно-кишечного тракта

Несмотря на прогресс в лечении большинства солидных опухолей, успехи лекарственной терапии новообразований ЖКТ не всегда значительны.

Химиотерапия при многих опухолях достигла своего плато и дальнейшее улучшение результатов видится в применении таргетных препаратов. Колоректальный рак является одним из ярких примеров такого успеха, где в арсенале специалистов уже имеются три моноклональных антитела.

Основной мишенью для таргетной терапии опухолей желудочно-кишечного тракта являются рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). В клиническую практику для лечения опухолей органов пищеварения, в основном колоректального рака, введено два антитела к EGFR (цетуксимаб и пани-тумумаб) и антитело к VEGF (бевацизумаб). Механизм действия препаратов одинаков. Связываясь с экстрацеллюлярным доменом EGFR, они препятствуют его связыванию с природным лигандом и тем самым предотвращают димеризацию рецептора и последующее аутофосфорилирование тирозинкиназ интрацеллюлярного домена рецептора.

В результате не происходит активации белков, входящих в сигнальный каскад, клетка не получает пролиферативного сигнала, не делится и в конечном итоге наступает апоптоз.

Клинические испытания показали, что цетуксимаб и панитумумаб эффективны всего у 10–30 % больных колоректальным раком, несмотря на наличие гиперэкспрессии EGFR, которая встречается в 70–75 % опухолей толстого кишечника. В специальном клиническом исследовании обнаружено, что ответ на терапию цетуксимабом не связан ни с количеством клеток, экспрессирующих, ни с плотностью распределения этих рецепторов в мембране. Исследование причин этого феномена позволило установить, что он связан с активирующей мутацией протоонкогена *KRAS*, расположенного в 12-й хромосоме, и появлением в клетке мутированного белка *KRAS*. Активированный *KRAS* передает митогенные сигналы, включением различных сигнальных путей.

При взаимодействии EGFR вместо обычного лиганда с антителом не происходит активирования *KRAS* и, следовательно, в клетку не поступает необходимый сигнал, что ведет к подавлению пролиферации и апоптозу (рис. 2).

При лечении колоректального рака используется еще один таргетный препарат – бевацизумаб (авастин), относящийся к ингибиторам неоангиогенеза – процесса образования новых кровеносных сосудов, имеющему важнейшее значение для роста опухолей

Таргетная терапия рака почки

Проблема лечения диссеминированных форм почечно-клеточного рака (ПКР) занимает чрезвычайно важное место в клинической онкологии. Об этом свидетельствует тот факт, что по темпам прироста онкологической заболеваемости в России рак почки устойчиво занимает 3-е место, а в 50 % всех случаев заболевание уже имеет или приобретает поздние метастатический характер. Показатели выживаемости больных с метастазами также разочаровывают: медиана общей выживаемости и 5-летняя выживаемость, как правило, не превышают 12 месяцев и 5 % соответственно. До недавнего времени неспецифическая иммунотерапия с использованием интерферонов альфа и интерлейкина-2 как в монорежимах, так и в комбинациях являлась стандартом лекарственного лечения диссеминированного ПКР при относительно невысокой средней частоте объективных эффектов – всего 15 %.

Появление новых знаний в области молекулярной биологии позволило выявить участие ряда путей передачи сигнала в патогенезе развития и прогрессирования почечно-клеточного рака.

В настоящее время для лечения распространенного рака почки применяются таргетные препараты трех групп: 1) тирозинкиназные (мультикиназные) ингибиторы – сорафениб (нексавар) и сунитиниб (сутент), 2) ингибиторы mTOR – темсиролимус (торисел) и эверолимус, 3) моноклональные антитела – бевацизумаб (авастин), применяемый для лечения рака почки в комбинации с интерфероном α -2a.

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов, сунитиниб и бевацизумаб показаны к применению у пациентов с хорошим и умеренным прогнозом, а ингибиторы mTOR – у пациентов с плохим прогнозом в качестве первой линии терапии. Другой тирозинкиназный ингибитор – сорафениб – предписано применять в качестве второй линии терапии распространенного почечно-клеточного рака.

Мишенями сутента и нексавара являются ферменты – тирозинкиназы. Они участвуют во внутриклеточных каскадах передачи сигнала. Оба препарата имеют схожий, но не одинаковый механизм действия, поскольку спектры ингибируемых киназ не полностью совпадают. Так, сунитиниб, ингибируя тирозинкиназные домены рецепторов VEGF, PDGF, c-KIT и некоторые другие тирозинкиназы, оказывает антиангиогенное действие, препятствуя формированию сосудов в ткани опухоли. К мишеням сорафениба помимо некоторых тирозинкиназ относится и серин-треониновая Raf-киназа; таким образом, сорафениб является не только ингибитором ангиогенеза, но и также подавляет пролиферацию опухолевых клеток. В силу того, что эффекты обоих препаратов перекрываются не полностью, перекрестная резистентность между ними не развивается.

Применение тирозинкиназных ингибиторов и авастина в комбинации с интерфероном в группе пациентов хорошего и умеренного прогноза имеет примерно одинаковую эффективность, оцениваемую по времени выживаемости без прогрессирования.

Выводы:

Благодаря таргетной терапии терапевтический нигилизм в отношении лекарственного лечения целого ряда злокачественных опухолей преодолен. Улучшены контроль симптомов и качество жизни больных. Заболевания остаются неизлечимыми, однако с помощью современных подходов удалось увеличить медиану выживаемости больных.

Дальнейшее улучшение результатов лечения возможно при условии индивидуального выбора лечения, использования новых таргетных препаратов, в том числе в комбинации с цитостатиками.

Сенсационной разработкой этого века является идентификация фракций стволовых опухолевых клеток при разных формах рака – инициаторов возникновения и основных виновников рецидива опухолевого процесса.

Молекулярные мишени этих клеток уже используются для создания таргетной терапии нового типа.

Препятствием эффективного применения таргетной терапии являются обширные связи между сигнальными путями, что позволяет части опухолевых клеток использовать другие пролиферативные сигналы, и возникающие мутации в рецепторах, которые могут приводить к потере чувствительности опухолевой клетки к ингибиторам сигнальной трансдукции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеев Б. Я. Калтинский А. С.* // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 27. – С. 1824–1828.
2. *Жукова Л. Г.* // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 182–191.
3. *Имянитов Е. Н.* // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 123–130.
4. *Корман Д. Б.* Основы противоопухолевой терапии. – М.: Практическая медицина, 2006. – 512 с.
5. *Новик А. В.* // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 131–142.
6. *Новик А. В., Мoiseenko В. М.* // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 109–117.
7. *Aita M., Fasola G., Defferrari C., et al.* // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2008. – Vol. 68. – P. 183–196.
8. *Cutsem Van E., Lang I., Folprecht G., et al.* // J. Clin. Oncol. Gastrointestinal Cancers Symposium. – 2010. – Vol. 281. – P. 4000.
9. *Grothey A., Galanis E.* // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 6. – P. 507–518.
10. *Hudis C. A.* // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 39–51.
11. *Keane T., Gillatt D., Evans C. P., et al.* // Eur. Urol. – 2007. – Suppl. 6. – P. 374–384.
12. *Levchenko E. V., Moiseyenko V. M., Matsko D. E., et al.* // Onkologie. – 2009. – Vol. 32. – P. 674–677.