

А.М. Гарин

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Эволюция и революционные события в онкологической науке в конце XX — и первом десятилетии XXI века

В обзорной статье обсуждаются ключевые вехи развития отечественной онкологии за последние десятилетия. Приводятся ключевые направления работ ведущих отечественных онкологов — Н.Н. Петрова, Л.А. Зильбера, Н.Н. Блохина, Е.Е. Погосянц. Революционные сдвиги в представлениях о причинах малигнизации стали возможными после расшифровки человеческого генома, а также генома ряда форм опухолей — рака молочной железы, острого миелобластного лейкоза, некоторых опухолей мозга, рака легкого, рака яичника и других новообразований. Уделено внимание также стволовым клеткам как потенциальным прародителям раковых. Кроме того, обсуждены основные подходы современного лечения раковых заболеваний. Особо отмечено, что достижения молекулярной биологии позволили в XXI веке перейти от эмпирического выбора метода для лечения больных с одной и той же опухолью к персонализации лечения на основе изучения генотипа новообразования у индивидуальных больных.

Ключевые слова: стволовые клетки, онкология, молекулярная биология.

32

Онкологические заболевания — глобальная проблема здравоохранения для развитых и развивающихся стран. В Международном противораковом союзе (International Union Against Cancer, UICC) подсчитали, что в 2050 г. в мире будет зарегистрировано 27 млн новых случаев рака, умрут от этой болезни 17,5 млн мужчин и женщин [1].

Со второй половины XX века ведущими в онкологии были 2 этиологические теории опухолей — полиэтиологическая и вирусная. Глашатаями первой были Н.Н. Петров, описавший ее в своих книгах, Л.М. Шабад — ярый противник унитарной вирусной теории и Л.Ф. Ларионов, выступивший с программным докладом на Всесоюзной онкологической конференции в Ленинграде «К критике вирусной теории опухолей». Л.А. Зильбер — великий отечественный вирусолог, блестящий полемист и лектор — сформулировал тезис о внедрении вирусных генов в геном нормальной клетки и предсказал таким образом, что истинными причинами малигнизации являются мутационные дефекты клеточного генома.

Во второй половине прошлого века интенсивно развивается аналитическая эпидемиология рака, сначала эта наука была встречена «в штыхы» эпидемиологами инфек-

ционных болезней. Тем не менее, становление этого раздела онкологии состоялось. Было создано, с участием СССР, Международное агентство по изучению рака (МАИР) в Лионе, которое развернуло огромную работу по учету и характеристике канцерогенных факторов внешней среды, табака, продуктов питания, афлатоксинов, профессиональных вредностей, выхлопных газов транспорта, ионизирующей радиации, ультрафиолетового облучения, эндогенных канцерогенов (продуктов распада триптофана и желчных кислот), нитрозоаминов и нитрозоамидов, инфекционных и вирусных патогенов (вирус папилломы человека, *Helicobacter pylori* и др.) [2, 3]. В нашей стране развитие эпидемиологии рака было поддержано акад. Н.Н. Блохиным. Первым руководителем отдела эпидемиологии Онкологического центра был медицинский географ и неутомимый путешественник А.В. Чаклин. В настоящее время этот раздел науки в Центре возглавляет Д.Г. Заридзе — непримиримый противник курения, автор многочисленных работ по профилактике рака. Среди иностранных корифеев необходимо назвать R. Doll, B. McMahon, E. Wynder и сейчас активно работающего R. Peto и др. [4, 5].

A.M. Garin

FSBI Blokhin Russian oncological scientific centre RAMS, Moscow

Evolution and revolutionary events in oncology in the end of XX — beginning of XXI century

This review highlights major achievements of the Russian oncology in the past decades, such as works of N.N. Petrov, L.A. Zilber, N.N. Blokhin, E.E. Pogoyants. Revolutionary shift in the understanding of the malignization process have become possible after decoding of human genome, as well as genome of several tumors such as breast cancer, acute myeloblastic leukemia, several brain tumors, testicular cancer and other neoplasms. The issue of stem cells being possible ancestors of tumor cells is also discussed in the review. Also the author observes main modern therapeutic approaches towards cancer treatment. It is specially highlighted that XXI century molecular biology achievements made it possible to start personal tumor treatment based on its' specific genotype.

Key words: stem cells, oncology, molecular biology.

Многие исследования отечественных и зарубежных онкологов и патологоанатомов были посвящены морфологическому субстрату многоступенчатого предопухолевого процесса при разных новообразованиях, иногда с генетической характеристикой каждого этапа канцерогенеза [6]. Эти данные широко используются при скрининге и профилактике рака шейки матки и толстой кишки, рака молочной железы. В США в 2010 году диагностирован предрак молочной железы у 65 000 женщин, их выздоровление гарантируется в 100% [7].

Еще в прошлом веке стало ясно, что канцерогенные факторы приводят к мутациям, нарушающим строение ДНК в клетках и обуславливающих хромосомные повреждения. Выделены типы мутаций (transitions, transversions, insertions, deletions, translocations), только 5–10% соматических мутаций ДНК имеют отношение к опухолевой трансформации.

Е.Е. Погосянц, генетик старой школы, возглавила в Онкологическом научном центре направление идентификации хромосомных повреждений, обусловленных мутациями при широком спектре опухолей у человека. Ее ближайшими помощниками стали Б.П. Копнин, А.А. Ставрская, Е.В. Флейшман и др.

Принципиальное значение имели работы Ю.М. Васильева и его школы, охарактеризовавшие разное поведение нормальных и опухолевых клеток в тканевых культурах. Нормальные клетки росли монослоем, опухолевые — гнездами (что было обусловлено контактным торможением). Они могли расти в условиях недостатка тканевых сред, приобретали округлую форму вместо плоской, способны были делиться без прикрепления к субстрату, проявляя свою независимость. В последующем эти черты трансформированных клеток были обозначены в современной характеристике признаков опухолей:

- опухолевые клетки для своего деления нуждаются в командах факторов роста, в результате мутационных повреждений последних упрощается и извращается путь в ядра клеток пролиферативных сигналов, что приводит к нерегулируемому автономному их росту;
- опухолевые клетки уклоняются от тормозящих рост сигналов супрессорных генов. Нормальные клетки подчиняются этим сигналам, перестают делиться, сохраняя гомеостаз;
- мутации повреждают гены, регулирующие апоптоз, поэтому он подавлен в опухолевых клетках. В нормальных клетках апоптоз — механизм гибели при неисправимых повреждениях ДНК;
- нелимитированный потенциал репликации характерен для опухолевых клеток. В нормальных клетках репликации ограничиваются укорочением теломер, раковая клетка сохраняет их длину независимо от числа репликаций;
- ангиогенез в опухолях извращен, образуется масса дефектных капилляров с увеличением проницаемости, нарушается баланс ангиогенных индукторов и ингибиторов, присутствующих в нормальных тканях;
- инвазия и метастазирование — главные причины смертности онкологических больных; возникают вследствие мутаций молекул, ответственных за сцепление опухолевых клеток между собой и клеток с экстраклеточным субстратом [8].

Молекулярная биология провозгласила: рак — это болезнь клеточного генома, многолетние мутации ДНК непоправимо изменяют функции нормальных генов, вовлеченных в процессы роста дифференцировки и апоптоза.

Революционные сдвиги в представлениях о причинах малигнизации стали возможными после расшифровки человеческого генома, а также генома ряда форм опухолей — рака молочной железы, острого миелобластного лейкоза, некоторых опухолей мозга, рака легкого, рака яичника и других новообразований. Охарактеризовано более 30 000 человеческих генов: 350 мутированных генов каузально связаны с развитием рака [9]. Более 520 белков, секретируемых тирозинкиназными доменами факторов роста (кином), связаны с онкогенезом [10]. Каждая опухолевая клетка способна за свою жизнь синтезировать более 25 000 белков [11].

Существует еще один важный раздел фундаментальной онкологии, изучение которого в будущем обязательно изменит исходы онкологических болезней. Речь идет о прародителях рака — стволовых клетках (cancer stem cells). Впервые гипотеза о происхождении стволовых клеток хронического миелолейкоза из нормальных стволовых клеток костного мозга прозвучала 40 лет назад в связи с обнаружением общих маркеров CD34+ CD38- в гранулоцитах и эритроцитах, а также лейкозных клетках [12].

В настоящее время изолированы и идентифицированы опухолевые стволовые клетки миелодиспластического синдрома, множественной миеломы, некоторых опухолей мозга, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки и других новообразований. В нормальных тканях поддерживается баланс между воспроизводством клеток и их дифференцировкой. Нарушение этого баланса приводит к нерегулируемому воспроизводству долгоживущих стволовых клеток, которые в большей степени подвержены аккумуляции мутаций, чем дифференцированные клетки, заканчивающие в короткие сроки путь от выхода из клеточного цикла до апоптоза. Для успешной трансплантации острого миелоидного лейкоза требуется инокуляция миллиона лейкозных или единичных стволовых клеток [CSC]. Несколько стволовых клеток рака молочной железы, экспрессирующие маркеры CD44+ CD24-, обладают в 50 раз большей способностью воспроизводить опухолевый рост при инокуляции, чем при трансплантации всей опухоли.

Раковые стволовые клетки могут длительное время оставаться в фазе G0 клеточного цикла и быть потенциальным источником возобновления рецидива болезни. Пропорции стволовых клеток в астроцитомах и глиомах отличаются: их больше в последних, с этим связана разная частота рецидивов болезни.

К классической химиотерапии стволовые опухолевые клетки не чувствительны; как оказалось, они малочувствительны и к некоторым таргетным препаратам. Известно, что иматиниб, мишенью которого является активированный онкоген BCR–ABL, прерывая аутофосфорилирование, ведет к полной гематологической ремиссии больных в хронической фазе хронического миелолейкоза в 95%, а к полному цитогенетическому ответу — в 76%, но лишь в 6,3% при фазах акселерации и бластной трансформации. При этих фазах гораздо больше стволовых клеток с мутированным геном BCR–ABL с высокой киназной активностью, мутации мешают контакту иматиниба с мишенью [13–15].

Стволовые клетки составляют небольшую фракцию из общей популяции опухолевых клеток, возможно, что отличные исходы операций при небольших новообразованиях разных органов являются следствием удаления этой фракции.

Как химиотерапевт, не могу не остановиться на эволюции возможностей метода лекарственной терапии опухолей. В 1957 г. меня потрясли в журнальных публика-

циях Л.Ф. Ларионова и его сотрудников иллюстрации торможения роста крысиной саркомы 45 сарколизиним, огромные опухоли в контроле и небольшие узелки у привитых животных одновременно с контролем, но леченных сарколизиним. Решил, надо поступать в аспирантуру, иначе без меня решат проблему лекарственного лечения рака.

Тысячи лет известны онкологические заболевания; их безуспешно лечили травами, ртутью, экстрактами из тканей экзотических животных врачи средневековья и знахари всех мастей нашего времени.

Научное развитие химиотерапия рака получила в 40–50-х годах прошлого века с проведением исследования мустаргена — первого алкилирующего агента, вошедшего в практику лечения лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, мелкоклеточного рака легкого. Л.Ф. Ларионов и его школа развили это направление, обозначив его термином «алкилирующие метаболиты». По их идее, метаболиты, в которых нуждались растущие опухоли, должны были служить проводниками в клетку цитотоксических хлорэтиламиновых и этилениминовых группировок.

Н.Н. Блохин, Н.И. Переводчикова, Г.В. Круглова, Н.Г. Блохина, Н.В. Меркулова, Л.И. Чеботарева и др. с удивлением и надеждой регистрировали первые эффекты сарколизина и близких препаратов при саркоме, лимфомах, опухоли Шминке, саркоме Юинга, множественной миеломе. Одновременно с эффектом алкилирующих агентов первые успехи были зарегистрированы от применения антиметаболитов — принцип был взят из химиотерапии инфекций. Клиницист-онколог Сидней Фарбер, работавший в Бостонском госпитале, заметил, что фолиевая кислота ухудшала симптоматику острого лимфобластного лейкоза у детей. Синтезированный по его предложению антифолат аминоптерин привел к частичной ремиссии заболевания у 4-летней девочки. В 1947 г. Фарбер документировал частичные ремиссии у 10 детей с острым лимфобластным лейкозом продолжительностью 6 мес, до применения этого препарата медиана выживаемости составляла 2 мес [16].

Маститые онкологи — академики АМНА.И. Савицкий, А.И. Серебров относились с недоверием и осторожностью к новому методу лечения рака. Известный терапевт Б.Е. Вотчал говорил под аплодисменты научно-врачебной аудитории по поводу ярких терапевтических опытов на животных с перевиваемыми опухолями: «И из тысячи мышей не сделать одного человека».

Несоответствие результатов, полученных на моделях перевиваемых опухолей экспериментальных животных, клиническим наблюдениям было очевидным.

В 1990–1991 гг. Национальный раковый институт США разработал новую стратегию поиска противораковых лекарств на панели 60 клеточных линий человеческих опухолей различного гистологического строения. Методика поиска автоматизирована, она дешевле, проще и эффективнее работы на крысах и мышах.

В прошлом веке ежегодно создавались новые химиотерапевтические препараты — алкилирующие агенты, включая платиновые производные, антиметаболиты, антирубцовые — винкаалколоиды и таксаны, топоизомеразные ингибиторы, противоопухолевые антибиотики. Эти классические химиотерапевтические препараты получили в английской литературе название «conventional» — традиционных, обычных.

В механизме их действия — повреждение синтеза ДНК в опухолевых клетках, расстройства митотической актив-

ности, иногда ферментативные нарушения. Таких препаратов в международном противоопухолевом арсенале около 50.

Возможности традиционной противоопухолевой терапии хорошо изучены.

Достигнуто плато эффекта — с помощью этих препаратов можно излечить больных с лимфомами и лейкозами, герминогенными опухолями, некоторыми опухолями у детей, хориокарциномой матки. Препараты в адьювантных и неоадьювантных режимах улучшают на 25–30% результаты хирургического лечения рака молочной железы, опухолей головы и шеи, рака яичников, рака толстой кишки, остеогенных сарком.

В совокупности с лучевой терапией химиотерапия обеспечивает возможность сохранения органа при раке гортани, плоскоклеточном анальном раке, поверхностных опухолях мочевого пузыря.

Использование комбинации традиционных химиотерапевтических препаратов продлевает жизнь больных с метастатическим раком молочной железы (медиана выживаемости 4 года), раком яичника (медиана выживаемости 3 года), раком толстой кишки (медиана выживаемости > 2 лет), больных с саркомами, опухолями головы и шеи, многими опухолями детского возраста [17, 18].

Ключевые молекулярные процессы — контакт факторов роста с рецепторами, сигнальная трансдукция, контроль транскрипционных генов, клеточных циклов, апоптоза, мутированных генов, ответственных за исправление ДНК, ангиогенез, метастазирование и инвазия — стали потенциальными мишенями набирающей силы таргетной терапии рака.

В лекарственном онкологическом арсенале США 21 таргетный препарат (в скобках перечислены показания для применения, разрешенные FDA).

1. Алемтузумаб (хронический лимфолейкоз, при резистентности к флударабину).
2. Бевацизумаб (метастатический рак толстой кишки, молочной железы, немелкоклеточного рака легкого [неплоскоклеточный рак]).
3. Бексаротен (Т-клеточная лимфома кожи, 2-я линия терапии).
4. Бортезомиб (множественная миелома, 1-я линия терапии, мантино-клеточная лимфома, 2-я линия терапии).
5. Вориногестат (Т-клеточная лимфома кожи).
6. Гемтузумаб озогамидин (острый миелоидный лейкоз CD33-позитивный, 2-я линия терапии).
7. Гефитиниб (аденокарцинома легкого, нерезектабельные или метастатические опухоли, мутации в киназном домене EGFR увеличивают активность препарата, 2-я линия терапии).
8. Дазатиниб (хронический миелоидный лейкоз, все фазы, при резистентности к иматинибу; острый лимфобластный лейкоз Ph+).
9. Имаматиниб (хронический миелоидный лейкоз Ph+ хроническая фаза, 1-я линия терапии, при фазах акселерации и бластной фазе, 2-я линия терапии после α-интерферонов; острый лимфобластный лейкоз Ph+ при рецидивах или рефрактерности к 1-й линии терапии; миелодиспластический синдром; дерматофибросаркомы; желудочно-кишечные опухоли).
10. Лапатиниб (метастатический рак молочной железы, HER 2-позитивный, 2-я линия терапии в комбинации с капецитабином после лечения антрациклинами, таксанами и трастузумабом).

11. Нилотиниб (хронический миелоидный лейкоз, фазы хроническая и акселерации, при резистентности к иматинибу).

12. Панитумумаб (метастатический рак толстой кишки, дикий k-ras, 2-я линия терапии).

13. Ритуксимаб (фоликулярная лимфома, 1-я линия терапии вместе с режимом СVP. Диффузная крупноклеточная В-лимфома, 1-я линия терапии в комбинации с режимом СНОР или другими схемами на основе антрациклинов).

14. Сорафениб (нерезектабельный первичный рак печени; метастатический рак почки).

15. Сунитиниб (гастроинтестинальные опухоли, после прогрессирования на иматинибе; метастатический рак почки).

16. Темсиrolimus (метастатический рак почки).

17. Трастузумаб (рак молочной железы HER 2-позитивный без метастазов в лимфатических узлах — монотерапия, при их наличии вместе с режимом на основе доксорубицина. Метастатический рак молочной железы в 1-й линии терапии вместе с паклитакселом, при 2-й линии — монотерапия).

18. Третиноин (острый промиелоцитарный лейкоз).

19. Триоксид мышьяка (острый промиелоцитарный лейкоз при резистентности к ретиноидам и антрациклинам).

20. Цетуксимаб (местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с лучевой терапией; рецидивный или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи — 2-я линия терапии после платиновых комбинаций; метастатический рак толстой кишки — 2-я линия терапии вместе с комбинацией на основе иринотекана или без нее).

21. Эрлотиниб (местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, 2-я линия терапии, мутации в киназном домене EGFR увеличивают активность препарата; метастатический и нерезектабельный рак поджелудочной железы — 1-я линия терапии вместе с гемцитабином) [19].

Хирургические операции остаются главным методом лечения локальных первичных опухолей или опухолей с регионарным метастатическим вовлечением лимфатических узлов, солитарных или нескольких метастазов в печень, легкие, мозг.

Один из моих учителей В.И. Астрахан часто приводил фразу П.А. Герцена: «Хирургическая техника позволяет удалить любую опухоль, больные не выдерживают». А.И. Савицкий — крупнейший российский онколог — говорил во время одной из своих лекций в 60-х годах прошлого века: «Ваш покорный слуга выполнил 10 резекций кардии, 9 больных умерли, с тех пор я не делаю этих операций». Или другой его постулат, неоднократно озвученный на заседаниях онкологического общества: «Маленькая опухоль требует большой операции, большая опухоль — маленькой операции».

Виртуозы-хирурги Онкологического центра во главе с М.И. Давыдовым осуществляют операции с обширной диссекцией лимфатических узлов при раке желудка, легкого, пищевода с одномоментной пластикой средостения, проводят операции, сопровождающиеся удалением опухолевых тромбов из предсердия, нижней полой вены, аорты и других крупных сосудов. Очень сложные вмешательства выполняются на позвоночнике и крестце, трахее, при местно распространенных опухолях головы и шеи, новообразованиях панкреатодуоденальной области. Осуществляются нейрохирургиче-

ские операции в зонах, считавшимися недавно запрещенными.

Расширение объема операций привело к достоверному увеличению сроков выживаемости. Выполнение такого масштаба хирургических вмешательств стало возможным в связи с развитием анестезиологической и реанимационной служб.

Больные, вопреки П.А. Герцену, стали выдерживать хирургическую технику. Циторедуктивные паллиативные операции удаления массивных опухолевых новообразований производятся при раке яичника, органных саркомах, вопреки приведенному выше постулату А.И. Савицкого. Такие операции улучшают качество жизни больных, позволяют эффективнее использовать лучевую терапию и химиотерапию для продления их жизни. Прочно вошло в онкологическую практику XXI века хирургическое удаление метастазов в печень, легкие, головной мозг.

Печень — наиболее поражаемый метастазами орган, иногда эта зона метастазирования единственная. Медиана выживаемости больных с метастазами в печень без их хирургического удаления не превышает 16 месяцев. Опируются больные раком толстой кишки и почки, герминогенными и эндокринными опухолями, 5-летняя выживаемость достигает от 35 до 50%. Возможны повторные операции. Лучшие результаты получены после лобэктомии, при метастазах, не превышающих 5 см. Неудачны результаты при раке молочной железы и других не указанных локализациях рака [20].

Легкие — вторая зона по частоте метастазирования после печени. Метастазэктомии выполняются после контроля первичного очага и доказательств отсутствия опухолевых заносов в другие органы. Операции могут производиться и торакоскопически. Пятилетняя выживаемость после хирургического удаления легочных метастазов при остеогенных саркомах достигает 40%, при саркомах мягких тканей — 25–40%, раке толстой кишки — 35%, раке почки — 40%, опухолях головы и шеи — 50%, гинекологическом раке — 35%, герминогенных опухолях — 86%, меланоме — 20% [20].

Метастазы в мозг регистрируются у 10% онкологических больных. Медиана выживаемости пациентов без терапии — 2 мес, со стероидной терапией — 3 мес, после лучевой терапии — 6 мес. Удаление метастазов в головной мозг продлевает жизнь больных раком молочной железы и раком легкого на 1 год, раком почки — на 10 мес, раком толстой кишки — на 9 мес, при меланоме — на 7 мес [20].

Вторая тенденция развития онкологической хирургии — уменьшение ее объема — стала возможной в связи с развитием неоадьювантной лекарственной и лучевой терапии и ранней диагностикой при раке молочной железы (сохранные операции без аксиллярной диссекции), остеогенных саркомах (сохранные операции, без ампутации конечности), плоскоклеточном раке анального канала (облучение + лекарственная терапия, без наложения колостомы), раке гортани (без ларингоэктомии), раке мочевого пузыря (органосохранные операции), опухолях детского возраста (щадящие операции), при раннем раке желудка (поражение только слизистой, выполняются мукозэктомии) [21].

Лапароскопическая техника радикальных операций разработана для рака пищевода, желудка, печени, толстой кишки, почки, простаты, яичника, висцеральных лимфом [20].

Достижения молекулярной биологии позволили в XXI веке перейти от эмпирического выбора метода для лечения больных с одной и той же опухолью к персо-

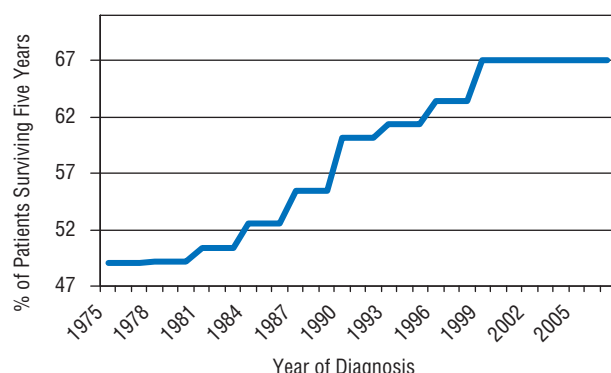


Рис. Пятилетняя выживаемость онкологических больных в США.

Примечание: по оси ординат — год установления онкологического диагноза.

нализации лечения на основе изучения генотипа новообразования у индивидуальных больных. Рак — гетерогенное заболевание с различной экспрессией опухолевых маркеров и задействованных в канцерогенезе генов. Потенциал этого подхода огромен и дорогостоящ.

Идентификация свойств экспрессированных генов дает возможность предсказать исход болезни, показание к хирургическому лечению, ответ на лучевую терапию, выбор лекарственных препаратов, ожидаемую токсичность и перейти к генетически обоснованному персонализированному методу лечения. Используются в практике ряда стран (Нидерланды, Бельгия, Великобритания, США и др.) 3 геномные технологии: анализ одиночных нуклеотидных полиморфизмов (single polymorphisms analysis), сравнительное чипирование геномной гибридизации (array — comparative genomic hybridization), характеристика профиля экспрессированных генов на основе метода микрочипирования (microarray — based gene expression profiling) [14, 21].

На рисунке представлена кривая 5-летней выживаемости от всех опухолей в США — в стране, где достигнуты наилучшие результаты лечения онкологических больных по сравнению с другими странами мира [7].

По таким параметрам, как заболеваемость, смертность, отдаленные результаты, расходы на фундаментальные исследования, профилактику, скрининг, диагностику, лечение, реабилитацию, онкология вышла на первое место среди медицинских проблем в экономически развитых странах мира.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ajithkumar T.V., Hatcher H.M. Specialist training in oncology. *Mosby Elsevier. Edinburgh.* 2011.
2. IARC monographs on evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. *Lyon: IARC.* 1979–2002.
3. Danaei G., van der Hooft S., Lopez A.D. et al. Causes of cancer in the world: comparative assessment of the behavior and environmental risk factors. *Lancet.* 2005; 366: 1784–1793.
4. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and next decade. *Nature.* 2001; 411: 390–395.
5. Заридзе Д.Г. Профилактика рака: руководство для врачей. М.: ИМА-пресс. 2009. 50 с.
6. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R. et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319 (9): 525–532.
7. Siegel R., Waud E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics-2011. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 212–236.
8. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000; 100 (1): 57–70.
9. Futreal P.A. A census of human cancer genes. *Nat Rev Canc.* 2004; 4: 177–183.
10. Baselga J., Arribas J. Treating cancers kinase addiction. *Nat. Med.* 2004; 10: 786–787.
11. Weinberg R.A. The biology of cancer. *New York: Garland Science.* 2007. 796 p.
12. Jordan C.T. Cancer stem cells biology: from leukemia to tumors. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004; 16: 708–713.
13. Wheler J., Kurzrock R. New model of carcinogenesis: cancer stem cell hypothesis. In: Targeted cancer therapy. Eds. R. Kurzrock. *Humana Press.* 2010. P. 13–15.
14. Pecorino L. Molecular biology of cancer. *Oxford University Press.* 2006.
15. Jabbour E., Cortes J., Kantarjian H. Targeted therapy in chronic myeloid leukemia. In: Targeted cancer therapy. Eds. R. Kurzrock, A. Markman. *Humana Press.* 2011. P. 87–99.
16. Cancer progress net. An interactive history of cancer research advances. *American Society of Clinical Oncology.* 2011.
17. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Москва: Изд. «Практическая медицина». 2011.
18. Гарин А.М., Базин И.С. Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей. *Издательство Московского Университета.* 2010.
19. Wahby S.M., Hughes T.E. Anticancer agents. In: The Bethesda handbook of clinical oncology / eds. J. Abraham, J.L. Gulley, C.J. Allegra. *Wolters Kluwer.* 2010. P. 559–643.
20. Cassidy J., Bissett D., Spence R.A.J., Payne M. Oxford handbook of oncology. *Oxford University Press.* 2010.
21. Coyle V.M., Allen V.L., Jilthesh P.V., Johnston P.G. Basic genomics for practicing oncologists. In: The Bethesda handbook of clinical oncology / eds. J. Abraham, J.L. Gulley, C.J. Allegra. *Wolters Kluwer.* 2010. P. 548.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гарин Август Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24
Тел.: (499) 324-98-74
E-mail: ronc@list.ru