



# Краткая история лекарственной терапии опухолей. Пока это третий метод лечения рака

А.М. Гарин, И.С. Базин

Адрес для переписки: Август Михайлович Гарин, agarin@mail.ru

*В обзорной статье-лекции описаны основные вехи развития лекарственной терапии рака. Определено современное место химиотерапии, эндокринной и таргетной терапии. Особо отмечено, что благодаря достижениям молекулярной биологии и клеточной генетики наиболее перспективным методом лекарственной терапии рака является таргетная терапия, развивающаяся в направлении индивидуализации противоопухолевого лечения.*

**Ключевые слова:** противоопухолевые препараты, химиотерапия, эндокринная терапия, таргетная терапия, молекулярная биология, клеточная генетика

Человечеству было известно о раке задолго до нашей эры, о чем свидетельствуют археологические находки. Ртуть, сера, висмут, мышьяк; сборы, отвары, настои растений; экстракты тканей животных (самых экзотических), змеиный и пчелиный яд в руках знахарей и врачей создавали видимость лечения опухолей – больные жили и страдали ровно столько, сколько им было отмерено.

К началу XX века онкология сформировалась как наука и жизненно важная медицинская и биологическая проблема. Ученые понимали, что рак полиэтиологичен,

и подозревали, что он возникает вследствие мутационных факторов внешней и внутренней среды. Тогда уже было многое известно об этиологических факторах опухолей (химические канцерогены, вирусы, радиация, ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, предрак), появились первые классификации опухолей. Но вплоть до середины прошлого века главным принципом онкологии был эмпиризм лекарственной терапии.

## Химиотерапия

Химиотерапия рака с элементами рационализма начала свое

существование в 1940-х гг., когда были переосмыслены данные патологоанатомических исследований тел погибших в результате атак ипритом в годы Первой мировой войны в Бельгии. После обнаружения тропности поражения этим отравляющим веществом пролиферирующих клеток костного мозга, эпителии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и волосяного покрова возникла идея синтеза аналогов иприта с целью лечения быстро пролиферирующих опухолей органов кровотока. Так появились препараты, определившие первое направление в химиотерапии, – алкилирующие агенты. В эту группу входят вещества, способные освобождать атом углерода из углеводородной цепи и передавать его в другие молекулы (нуклеофильные группы белков и нуклеиновых кислот). Биологическим выражением реакции алкилирования являются хромосомные повреждения и нарушение клеточного деления. Простейшая формула алкилирования выглядит так:

$R - CH_2 - X + Y = R - CH_2 - Y + X$ .  
Данное направление было поддержано и развито Л.Ф. Ларионовым [1], Н.Н. Блохиным [2] и их



учениками. Всего за 20 лет после создания первого алкилирующего агента мустаргена (эмбихина) было синтезировано 3000 подобных веществ.

Сейчас в арсенале врачей-онкологов несколько противоопухолевых препаратов этой группы – дакарбазин, мелфалан, темозоломид, циклофосфамид, хлорамбуцил, производные платины и нитрозомочевины и др. В списке чувствительных к современному алкилирующим агентам опухолей – лимфомы Ходжкина, неходжкинские лимфомы, миеломная болезнь, солидные опухоли (рак яичника, немелкоклеточный рак легких, рак толстой кишки (РТК), опухоли головы и шеи (ОГШ), меланома, семинома, опухоли мозга и др.) [3–6].

В 1940-х гг. крупный американский онколог-гематолог S. Farber заметил, что препараты фолиевой кислоты, применяемые у детей с острым лимфобластным лейкозом для стимуляции синтеза гемоглобина, одновременно замедляли лейкозный процесс. Так возникла идея синтезировать аналоги фолиевой кислоты с небольшими химическими изменениями, которые могли бы имитировать метаболит по строению, но не по функции. Первый препарат этой группы аминоптерин дал невиданный ранее результат: у детей с острым лимфобластным лейкозом удалось добиться кратковременных ремиссий. Подобные лекарства получили название антимаболитов; благодаря химическому сходству с метаболитами они вытесняют их на разных этапах биохимических реакций и вместе с тем блокируют окончание этих реакций.

В 50-х гг. прошлого века С. Heidelberger и соавт. [7] опубликовали данные о синтезе антимаболита 5-фторурацила (аналог пиримидина) и первых клинических наблюдениях эффектов при эпителиальных опухолях ЖКТ. Аргументом для синтеза препарата послужило наблюдение: урацил-пиримидиновое основание, входящее в состав нуклео-

тидов и рибонуклеиновой кислоты, утилизируется опухолевыми клетками более интенсивно, чем нормальными. Исследователи предположили, что фтористый аналог урацила будет функционально дефектен для опухолевых клеток.

В настоящее время применяются 23 антимаболита: гидроксимочевина, капецитабин, метотрексат, пеметрексед, пралатрексад, тегафур, флударабин, фторурацил, цитарабин и др. Антимаболиты остаются важнейшей группой препаратов для лечения как часто встречающихся (рак молочной железы (РМЖ), РТК, ОГШ и др.), так и редких (хориокарцинома матки) опухолей [8, 9].

Открытие антибиотиков привело к огромным достижениям в области контроля инфекционных болезней: продукты жизнедеятельности грибов оказались губительными для микробов. Подтвердились предположения о возможности обнаружения в культуральных жидкостях антибиотиков с противоопухолевыми свойствами, и в конце 1960-х гг. были выделены и клинически апробированы актиномицин С и D и их аналоги. Особую важность имело открытие антрациклинов – противоопухолевых антибиотиков с широким спектром действия. Например, доксорубицин эффективен при 12 формах опухолей, эпирубицин применяется для лечения наиболее распространенных опухолей (РМЖ, рак желудка и др.) и т.д. Всего в арсенале онкологов 8 антибиотиков, их список в порядке частоты назначения выглядит следующим образом: доксорубицин, эпирубицин, митомицин, идарубицин, блеомицин, дауномицин, дактиномицин, митоксантрон. В последнее время список противоопухолевых антибиотиков, разрешенных для клинической практики, не расширялся [10–13]. Важную группу химиотерапевтических препаратов, широко применяемых и сейчас, составляют лекарства растительного происхождения. О целебных свойст-

вах барвинка розового при разных болезнях было известно еще в Средние века, а в наше время обнаружена миелотоксичность алкалоидов, выделенных из этого растения, послужившая поводом для изучения их действия при опухолях. Оказалось, что антимиотический эффект этой группы препаратов связан с угнетением синтеза в клетках тубулина – белка, из которого построены микротрубочки, формирующие скелет клетки [14].

Заметный след в истории развития химиотерапии рака оставило создание группы таксанов, к которой относятся паклитаксел (изолирован из коры тихоокеанского тиса) и доцетаксел (полусинтетический препарат) [15]. Оба препарата в отличие от винкалкалоидов не угнетают синтез тубулина, а, наоборот, стимулируют его, при этом микротрубочки приобретают неправильную форму и нарушают клеточное деление. Показанием для назначения паклитаксела или доцетаксела являются 9 форм опухолей. Всего в мире существует 15 противоопухолевых растительных препаратов.

Последняя группа химиотерапевтических препаратов, о которой мы хотели бы здесь упомянуть, – ингибиторы топоизомераз – ферментов, которые отвечают за топологию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и связаны с процессом репликации опухолевых клеток. В мире применяются четыре препарата этой группы [16].

Таким образом, химиотерапия рака, построенная в результате рациональных предположений, стала третьим методом лечения (после хирургического и лучевого) в онкологии. С помощью химиотерапии удастся излечивать некоторые редкие формы опухолей – хориокарциномы, герминогенные опухоли яичек и яичников, некоторые опухоли детского возраста и системы крови. Комбинированная химиотерапия метастатических опухолей яичников, молочной железы, РТК, ОГШ и других

Онкология



новообразований увеличивает медиану выживаемости пациентов, продлевает им жизнь. Химиотерапия вместе с облучением приводит к уменьшению частоты и объема хирургических вмешательств при раке гортани, анальном раке, РМЖ, раке мочевого пузыря. Адъювантное и неoadъювантное применение химиопрепаратов улучшает отдаленные результаты хирургического лечения многих опухолей.

Вместе с тем традиционная химиотерапия достигла своего плато – эффекты при наиболее распространенных опухолях паллиативные – не излечивающие пациента, а лишь отодвигающие летальный исход; избирательность действия недостаточно высокая; мишени химиотерапии общие и не очень конкретные – нарушение синтеза ДНК, остановка клеточного деления.

### Эндокринная терапия

Эндокринное лечение опухолей старше научной химиотерапии. Его назначают больным с гормонозависимыми опухолями (РМЖ, рак предстательной железы (РПРЖ), рак тела матки, нейроэндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы). Вначале развитие получили аблативные хирургические методы. Так, 117 лет тому назад английский хирург G. Beatson [17] обнаружил, что диссеминированный РМЖ регрессировал после удаления яичников у одной из больных. Через 4 года появилась публикация S. Boyd [18], основанная на материалах Лондонского госпиталя Красного Креста, о паллиативном эффекте овариэктомии у 46 менструирующих женщин с диссеминацией РМЖ.

Доказана терапевтическая значимость адrenaлэктомии и гипofизэктомии при РМЖ [19, 20]. Все эти хирургические воздействия при метастатическом РМЖ имели цель подавить синтез эстрогенов, которые, как позже было установлено, взаимодействуя с рецепторами эстрадиола, соединяются с элементом эстрогенного ответа

ДНК; в результате активируются гены, стимулирующие опухолевую пролиферацию. Аналогичную эстрогенам роль выполняют андрогены при РПРЖ.

C. Huggins и C. Hodges [20] удивили мир сообщением о регрессии метастатического РПРЖ после орхэктомии. В настоящее время при лечении указанных опухолей прекратили выполнять аблативные адrenaлэктомии и гипofизэктомии, так как разработаны методы эндокринной терапии.

У двух третей больных РМЖ в опухолевых клетках экспрессируются эстрогенные (ЭР) и/или прогестероновые рецепторы (ПР). Ингибирование биосинтеза эстрогенов или их взаимодействие с рецепторами с помощью лекарственных препаратов способно остановить или замедлить развитие опухолевого процесса. Рецепторы стероидных гормонов – ЭР и ПР – чаще определяются при РМЖ у женщин в менопаузе в первичной опухоли, метастазах в лимфатических узлах, в мягких тканях, коже, реже – в висцеральных метастазах.

У больных РМЖ, как в менопаузе, так и менструирующих, при экспрессии ЭР и ПР могут применяться антиэстрогены тамоксифен и торемифен; в США назначают ралоксифен в программах профилактики РМЖ в группах риска. Адъювантное введение антиэстрогенов пациентам с ЭР- и ПР-позитивным РМЖ способствует уменьшению рецидивов болезни в течение 5 лет независимо от возраста и менеструального статуса на 41%, а также снижению смертности на 34% [21]. Антиэстрогены используют и для лечения больных ЭР- и ПР-позитивным метастатическим РМЖ. Эффект отмечается у 30% пациентов, стабилизация – у 20%; при этом продолжительность эффекта выше, чем после химиотерапии, – от 12 до 24 месяцев [22].

Антагонист ЭР фулвестрант не занимает место этих рецепторов, а разрушает их. Препарат используют во второй линии эндокринной терапии РМЖ [22].

Другое направление эндокринной терапии гормоночувствительного РМЖ у больных в менопаузе – угнетение ароматаз, катализирующих синтез эстрона на основе андростендиона в жировой клетчатке, мышцах, печени и раковых опухолях молочной железы. Экспрессия этого энзима контролируется цитокинами, глюкокортикоидами, факторами роста; эстрон обычно продуцируется у женщин в менопаузе до 100 нг, основная часть связывается в виде сульфатной формы и является «складом» для резервного поступления эстрона в кровь.

Ингибиторы ароматазы подразделяются по строению и механизму действия на нестероидные с триазольной структурой, конкурирующие с цитохром-Р<sub>450</sub>-редуктазой за андростендион (главное «сырье» в данном процессе), и стероидные (дериваты андростендиона), алкилирующие ароматазный цитохром, который теряет способность ароматизировать андрогены. К нестероидным ингибиторам ароматазной активности относят анастрозол и летрозол, захватившие главные позиции при лечении гормонозависимого метастатического РМЖ у женщин в менопаузе, а также при адъювантной терапии этих больных; к стероидным – эксеместан, применяемый во второй линии эндокринной терапии менопаузальных больных. Недавно появилась информация о повышении эффективности последнего препарата в комбинации с ингибиторами mTOR [23].

В 1950-х гг. была сформулирована теория нейрорегуляторного контроля гипofиза со стороны гипоталамуса. Оказалось, что пульсирующее выделение (каждые 90 минут) гипоталамусом рилизинг-гормона регулирует выделение гипofизарных гормонов – лютеинизирующего и фолликулостимулирующего, «руководящих» биосинтезом эстрогенов в яичниках и андрогенов в яичках; так возникла идея создания аналогов гипоталамического гормона [24]. В декапептиде рилизинг-фак-



тора лютеинизирующего гормона (luteinising hormone releasing hormone, LHRH) произведены замены в 6-й и 10-й позициях, в результате созданы агонисты в 50–100 раз более активные, чем физиологический гипоталамический гормон. Непрерывная стимуляция после краткого выделения фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов приводит к глубокому подавлению синтеза гипофизарных гормонов, регулирующих синтез эстрогенов и андрогенов в половых железах мужчин и женщин. При сравнительных исследованиях эффективность таких препаратов, как бусерелин, трипторелин (Декапентил), гoserелин (Золадекс), лейпролид и нафарелин, по непосредственным и отдаленным результатам не отличалась от хирургической овариэктомии или орхидэктомии при РМЖ и РПрЖ [25].

В клетках РПрЖ андрогенные рецепторы представлены чаще, чем эстрогенные в клетках РМЖ. Антиандрогенные препараты конкурируют с андрогенами за рецепторы. Различают два класса антиандрогенов: нестероидные (бикалутамид, нилутамид, флутамид) и стероидные (абиратерон, ципротерон) – все они применяются для лечения гормоночувствительного РПрЖ, а абиратерон эффективен также при развитии резистентности к другим антиандрогенам [26, 27]. В гипоталамусе, а также в клетках слизистой оболочки тонкой кишки и желудка, поджелудочной железы продуцируются пептидные гормоны, взаимодействующие со специфическими рецепторами, содержащимися в нормальных и опухолевых клетках. Эти пептидные гормоны являются нейротрансмиттерами, участвующими в передаче внутриклеточных сигналов и регуляции клеточного роста. Примером таких гормонов является тетрадекапептид соматостатин; описано несколько его аналогов, в частности Сандостатин (октреотид). Препарат применяется для лечения гормонально активных нейроэндокринных опухолей

поджелудочной железы, желудка и тонкой кишки [28].

По параметру обоснованности эндокринная терапия ближе к таргетной терапии, чем химиотерапия.

### Таргетная терапия

Таргетная терапия (от англ. target – цель, мишень) представляет собой наиболее перспективный метод лекарственного лечения рака, а также и самый «молодой», ведь только в 60-х гг. прошлого века были выявлены первые хромосомные нарушения при раке, а первые онкогены обнаружены в 1980-х. Это и неудивительно, если учесть, что ДНК была идентифицирована как материал наследственности лишь в 40-х гг. XX века, а ее спиральная структура описана только в начале 1950-х. Долгое время представления о свойствах опухолевых клеток были примитивными и неполными. Обратив внимание на способность опухолевых клеток к метастазированию, клиницисты поняли, что рассеивание опухолевых клеток и их рост на новом месте – главные причины смерти больных, однако изучали эту проблему с анатомических позиций. В 1974 г. крупнейший патологоанатом и онкоэкспериментатор Л.М. Шабад охарактеризовал свойства раковой клетки (опухолевую суть) в Большой Советской Энциклопедии двумя арифметическими действиями: «плюс» – ткань «минус» дифференцировка [29]. Все оказалось значительно серьезнее и сложнее.

Механизмы опухолевой трансформации были раскрыты лишь в конце XX века. В 1976 г. М. Bishop и Н.Е. Varmus обнаружили первые онкогены; в 1982 г. был клонирован первый мутированный онкоген *H-ras*; в 1983 г. идентифицированы первые эпигеномные нарушения, а в 1985 г. – первые 15 онкогенов; в 1987 г. выделен первый супрессорный ген *RB1* из ретинобластомы. В 2002 г. описаны 100 человеческих онкогенов и 15 супрессорных генов, в 2005 г. завершен атлас ракового генома, в 2009 г. описаны уже

410 генов, а в 2011 г. было известно о 142 586 генных мутациях [30].

Прогресс стал возможен после познания на молекулярном уровне фундаментальных характеристик нормальных клеток и их регуляции. Без молекулярной биологии онкология может рассматриваться как описательная наука, то есть описывающая биологические и клинические феномены без объяснения механизма их возникновения. Современное понимание сути рака основано на центральном догмате: рак – это заболевание клеточного генома, возникшее как клон клеток, который нерегулируемо растет из-за соматических мутаций генов, обуславливающих разрывы и абнормальную структуру ДНК, изменение ее сегментов при копировании. Человеческий организм, построенный примерно из  $10^{14}$  клеток, находится «под многолетним обстрелом» мутагенных факторов внешней и внутренней среды [31, 32].

Сегодня близится к завершению составление мирового каталога соматических мутаций различных генов и белков. Большинство мутаций «пассажирские» (англ. passenger), то есть не имеющие отношения к возникновению опухолей; однако тысячи других (не сотни тысяч) способны превратить нормальные гены в онкогены, изменить контроль пролиферации клеток, их дифференцировки, апоптоза, гомеостаза и микросреды в тканях. В опухолях в среднем насчитывается от 30 до 100 соматических мутаций. Главными мутациями чаще всего являются единичные замены нуклеотидов, делеции, амплификации, реже встречаются инсерции. Например, при РТК 50% мутаций – замены CG (цитозин – гуанин) на TA (тимин – аденин) и только в 10% случаев встречаются замены CG на GC (гуанин – цитозин). В медуллобластомах мутаций в 5–10 раз меньше.

После полной идентификации генома некоторых опухолей выяснилось, что с их возникновением связаны только 2% мутированных

Онкология





генов. Большинство мутированных генов обнаружены в клетках мезенхимальных новообразований – лейкозов, лимфом, сарком; около 80 – в клетках эпителиальных опухолей [31].

Молекулярная биология и клеточная генетика, по выражению R.A. Weinberg [32], уже выдали огромную информацию о раке, которую человеческий мозг пока не может полностью освоить и всесторонне понять (англ. *assimilate and comprehend*). Несмотря на молекулярно-биологические данные о сбоях в регуляции пролиферации, репликации и апоптоза в опухолевых клетках, прогресс в использовании этих знаний в лечебной практике еще ограничен.

Создание таргетных препаратов отстает от темпов познания и идентификации молекулярных мишеней, ответственных за свойства опухолевых клеток. Тем не менее таргетная терапия рака продолжает свое многообещающее развитие [33].

Первое направление таргетной терапии (англ. *function-directed therapy*) предполагает использование препаратов, для которых в качестве мишеней определены либо уникальные молекулы, экспрессируемые опухолевыми клетками, либо молекулы, экспрессируемые с большей частотой

опухолью, чем нормальными клетками. Это лекарственные средства, обеспечивающие блокирование связывания лиганда с рецептором (бевацизумаб, панитумумаб, трастузумаб, цетуксимаб), торможение рецепторов тирозинкиназы (гефитиниб, лапатиниб, пазопаниб, сунитиниб, эрлотиниб), торможение внутриклеточных сигнальных белков и протеинкиназы (дасатиниб, иматиниб, нилотиниб, сорафениб, темсиролимус, эверолимус), деградацию белков (бортезомиб), иммуномодуляцию (леналидомид).

Второе направление таргетной терапии (англ. *phenotype-directed targeted therapy*) нацелено на опухолевый фенотип и характеризуется менее выраженным специфическим воздействием, чем препараты первой группы. К таргетным препаратам второй группы относятся ритуксимаб, алемтузумаб, офатумумаб, гемтузумаб, ибритумомаб, тозитумомаб, денилейкин дифтитокс, сипулеуцел-Т (вакцина против РПрЖ).

К сожалению, полная персонализация таргетного лечения каждого онкологического больного после рутинной полной молекулярной расшифровки генома его опухоли может стать реальностью лет через 20. Пока эта отрасль лекарственной терапии рака заня-

та созданием препаратов против доминантных генов и ключевых белков, поврежденных драйверскими мутациями, среди которых EGFR1, HER2, KRAS, RAF, P53, VEGFR, BCR-Abl, mTOR, c-kit. Есть точные попадания: метастатический РМЖ (HER2), гастроинтестинальные опухоли (c-kit), хронический миелолейкоз (BCR-Abl), аденокарциномы легкого (мутации EGFR); получены значимые эффекты при подавлении ангиогенеза или использовании мультитаргетных препаратов при РТК, почечноклеточном и гепатоцеллюлярном раке и других новообразованиях [34–38].

Итак, генный анализ продвигает классификацию опухолей от гистологического в сторону молекулярного уровня. Успех отдельных таргетных препаратов доказывает генную ответственность ряда мишеней.

Опухолевый генотип позволяет индивидуализировать лечение. Опухолево-специфические изменения ДНК – высокочувствительные маркеры диагностики и мониторинга. Продолжающийся анализ многочисленных геномов опухолей идентифицирует новые мишени, фармакологическая эксплуатация которых открывает перспективы обоснованного лечения опухолей. ☺

## Литература

1. Ларионов Л.Ф. Современное состояние и перспективы химиотерапии злокачественных опухолей с помощью алкилирующих соединений // Вопросы онкологии. 1959. Т. 5. № 3. С. 290–298.
2. Блохин Н.Н. Место и перспективы применения лекарственных методов лечения в онкологической клинике // Труды Второй Всесоюзной конференции онкологов. М.: Медгиз, 1959. С. 683–689.
3. Gilman A., Philips F. The biological actions and therapeutic applications of the B-chloroethyl amines and sulfides // Science. 1946. Vol. 103. № 2675. P. 409–415.
4. Goodman I.C., Wintroube M.M., Domeshek W. et al. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders // JAMA. 1946. Vol. 132. P. 126–132.
5. Переводчикова Н.И. Лекарственные методы лечения опухолевых заболеваний. М.: Медгиз, 1961.
6. Ross W. Alkylating agents // Biological alkylating agents. London: Butterworth, 1962.
7. Heidelberger C., Chaudhuri N.K., Danneberg P. et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds // Nature. 1957. Vol. 179. № 4561. P. 663–666.
8. Farber S., Diamond L.K., Mercer R.D. et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonists, 4-aminopteroyl glutamic acid (aminopterin) // N. Engl. J. Med. 1948. Vol. 238. № 23. P. 787–793.
9. Hertz R., Lewis J., Lipsett M.B. Five years experience with chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women // Ann. J. Obstet. Gyn. 1961. Vol. 82. P. 631–640.
10. Гаузе Г.Ф. Молекулярная биология и проблема антибиотиков // Антибиотики. 1965. Т. 10. Вып. 11. С. 1037–1050.
11. Beretta C., Mitomycin C. Clinical and experimental chemotherapy. Torino: Edizioni Minerva Medica, 2004.



12. Bonadonna G., Monfardini S., DeLena M., Fossati-Bellani F. Clinical evaluation of adriamycin a new antitumor antibiotics // Br. J. Med. 1969. Vol. 3. № 5669. С. 503–506.
13. Umezawa H., Ishizuka M., Maeda K., Takeuchi T. Studies on bleomycin // Cancer. 1967. Vol. 20. № 5. P. 891–895.
14. Johnson I.S. Historical background of Vinka alkaloid research and areas of future interest // Cancer Chemother. Rep. 1968. Vol. 52. № 4. P. 455–461.
15. Werweig J., Clavel M., Chevalier P. Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind // Ann. Oncol. 1994. Vol. 5. № 6. P. 495–505.
16. Chen A.Y., Lin L. DNA topoisomeras essential enzymes and lethal targets // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1994. Vol. 34. P. 191–218.
17. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestion for a new method of treatment with illustrative cases // Lancet. 1896. Vol. 2. P. 104–107.
18. Boyd S. On oophorectomy in cancer of the breast // Br. Med. J. 1900. Vol. 2. P. 1161–1167.
19. Kennedy B.J., French L. Hypophysectomy in advanced breast cancer // Am. J. Surg. 1965. Vol. 110. P. 411–415.
20. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate // Cancer Res. 1941. Vol. 1. P. 293–297.
21. Гарин А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли. М. – Тверь: Триада, 2005.
22. Abraham J., Staffurth J. Hormones in cancer // Practical Clinical Oncology / Ed. by I. Hanna et al. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
23. Miller W.R., Santen R.J. Aromatase inhibitors in breast cancer. N.Y.: Marcel Dekker Inc., 2001.
24. Harris G.W. Neural control the pituitary gland. London: Edward Arnold, 1995.
25. Schally A.V., Comaru-Schally A.M. Hypothalamic and other peptide hormones // Cancer medicine / Ed. by J.F. Holland, E. Frei III, R.C. Bast Jr. et al. 4<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1067–1085.
26. Kolvenbag G.J., Furr B.J. Bicalutamide ('Casodex') development: from theory to therapy (Review) // Cancer J. Sci. Am. 1997. Vol. 3. № 4. P. 192–203.
27. Montgomery R.B., Kheoh T.S., Molina A. et al. Effect of corticosteroid (CS) use at baseline (CUB) on overall survival (OS) in patients (pts) receiving abiraterone acetate (AA): Results from a randomized study (COU-AA-301) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel (D) // J. Clin. Oncol. 2013. Suppl. Abstr. 5014.
28. Panzuto F., Di Fondo M., Iannicelli E. et al. Long-term clinical outcome of somatostatine analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. № 3. P. 461–466.
29. Большая Советская Энциклопедия: в 30 т. Т. 18. М.: Сов. энциклопедия, 1974. С. 137.
30. Samuels Y., Bardelli A., Lopez-Otin C. The cancer genome // Cancer: Principles & Practice of Oncology / Ed. by V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins, 2011. P. 2–22.
31. Gordon D.J., Barbie D.A., DeAndrea A.D., Pellman D. Mechanisms of genomic instability // Cancer: Principles & Practice of Oncology: Primer of the Molecular Biology of Cancer / Ed. by V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2011. P. 26–48.
32. Васильев Ю.М. Как клетка становится опухолевой: лекция // Телеканал «Россия – Культура» // [http://tvkultura.ru/video/show/video\\_id/155048/brand\\_id/20898](http://tvkultura.ru/video/show/video_id/155048/brand_id/20898).
33. Weinberg R.A. The biology of cancer. New York: Garland Science, 2007. 796 p.
34. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // Cell. 2000. Vol. 100. № 1. P. 57–70.
35. Stratton M.R. Exploring the genomes of cancer cell: progress and promise // Science. 2011. Vol. 331. № 6024. P. 1553–1558.
36. Giaccone G., Soria J.C. Targeted therapies in oncology. New York: Informa Healthcare; London: Taylor & Francis, 2007. 411 p.
37. Гарин А.М. Эволюция и революционные события в онкологической науке в конце XX века и первом десятилетии XXI века // Вестник РАМН. 2012. № 3. С. 32–36.
38. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов // Клиническая онкогематология. 2012. Т. 5. № 3. С. 165–185.

Онкология

### Brief history of medical oncology: the third method of cancer treatment for now

A.M. Garin, I.S. Bazin

Federal state budgetary institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences'

Contact person: Avgust Mikhaylovich Garin, [agarin@mail.ru](mailto:agarin@mail.ru)

The milestones of medical oncology are reviewed. Present role of chemotherapy, endocrine and targeted therapy is defined. Targeted therapy is a most promising method of medical treatment based on the advances in molecular biology and cell genetics and offering the opportunity of tailored cancer therapy.

**Key words:** anticancer drugs, chemotherapy, endocrine therapy, targeted therapy, molecular biology, cell genetics