

ГУН НИИ онкологии  
им. проф. Н.Н. Петрова  
Росздрава,  
Санкт-Петербург

# МОЛЕКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ РАКА ЛЁГКОГО: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Е.Н. Имянитов

*Несмотря на большой перечень канцерогенных воздействий, влияющих на превращение нормальных клеток эпителия легкого в злокачественные, их вклад в развитие опухолей легкого не превышает 10–20%. Подавляющее большинство случаев РЛ (80–90%) обусловлено курением.*

## Эпидемиология

Ещё 100 лет назад рак лёгкого (РЛ) считался уникально редким заболеванием. В частности, к 1898 г. в медицинской литературе было всего 140 случаев РЛ. В одной из самых больших клиник Европы – Шарите – каждый новый пациент с РЛ подробно демонстрировался на общегоспитальной врачебной конференции. Широкое распространение курения в начале XX века привело к тому, что РЛ быстро занял позицию самого частого онкологического заболевания: ежегодно новообразования лёгкого диагностируются примерно у 1,2 миллиона человек, причём более 1 миллиона жителей планеты погибают от РЛ. В структуре онкологической заболеваемости на РЛ приходится 12,8%. Показатели 5-летней выживаемости при РЛ выглядят весьма удручающе: даже в странах с самым высоким стандартом здравоохранения они составляют всего 15%, а при среднем уровне развития медицины эта цифра едва достигает 5–7% [7, 23]. В разных географических регионах среди мужчин ежегодно регистрируется от 5,3 до 99,7 новых случаев РЛ на 100000 человек в год, заболеваемость женщин в 6–10 раз ниже. В России ежегодно от РЛ погибает свыше 60000 человек, что составляет более 20% всех умерших от злокачественных опухолей [1].

В этиологии рака легкого определённую роль играют химические соединения, связанные с индустриальными процессами и неблагоприятными экологическими условиями. Однако несмотря на большой перечень канцерогенных воздействий, влияющих на превращение нормальных клеток эпителия легкого в злокачественные, их вклад в развитие опухолей легкого не превышает 10–20%. Подавляющее большинство случаев РЛ (80–90%) обусловлено курением. Употребление папирос и сигарет с высоким содержанием смолы в большей степени ассоциировано с плоскоклеточной формой рака легкого. Популяризация «низкосмолистых» (low-tar) сигарет, наблюдаемая в течение последних десятилетий, привела к возрастанию доли аденокарцином. Подобные изменения в эпидемиологии РЛ связаны с тем, что в сигаретах с высоким содержанием смолы основная доля канцерогенов представлена полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ), тогда как в «низкосмолистых» преобладают нитрозамины [29].

## Наследственная предрасположенность к курению

Хотя табак в Европу был завезён моряками Колумба ещё 500 лет назад, заядлое курение до самого последнего времени не было характерным явлением. Наиболее доступным способом употребления табака до конца XIX века оставалось курение трубки, которое в меньшей мере сопряжено с никотиновой зависимостью из-за невозможности глубокой ингаляции табачного дыма. В определённой мере распространению курения способствовало изобретение безопасных спичек (1855 год). Однако ещё более заметную роль в истории курения сыграла разработка приспособления для автоматического производства сигарет (1880 год). Сигареты, в наибольшей степени ассоциированные с появлением никотиновой аддикции, длительное время изготавливались вручную и были малодоступным товаром вследствие их высокой стоимости. Машинное производство сигарет, начатое в 1884 году, позволило выпускать 744 миллиона сигарет в год – в то время практически никто из предпринимателей не верил, что на такое количество продукции удастся отыскать покупателей. Печальный вклад в эпидемию курения внесла Первая мировая война: военачальники практически всех вовлечённых стран сумели настоять на включении сигарет в бесплатный ежедневный рацион солдат. Действительно, никотин обладает заметными адаптогенными свойствами

ми, поэтому табачное обеспечение армий выглядело вполне целесообразной мерой. Врачи стали замечать увеличение заболеваемости РЛ в конце 1920-х гг., однако связали эти наблюдения с произошедшей вскоре после Октябрьской революции пандемией гриппа. Первые эпидемиологические работы, указывающие на ассоциацию между курением и РЛ, были опубликованы в конце 1930-х гг. в Германии. Однако мировая научная общественность сознательно игнорировала разработки, сделанные нацистскими учёными. К вопросу о курении эпидемиологи вернулись лишь в середине 1950-х гг., когда целая серия независимых исследований убедительно показала взаимосвязь между употреблением сигарет и риском РЛ. Спустя 10 лет в Европе и США начались активные мероприятия по борьбе с этой убийственной для здоровья привычкой [23].

Ежегодно в мире выкуривается 5,6 триллиона сигарет, что вызывает примерно 10 миллионов преждевременных смертей. Большинство курильщиков осведомлены, что курение значительно (в 20–40 раз) увеличивает риск рака лёгкого. Тем не менее, более 1,2 миллиарда жителей планеты остаются потребителями табачных изделий. В развитых странах мира, характеризующихся впечатляющей агрессивностью антитабачных мероприятий, появление информации о неблагоприятных последствиях курения первоначально сопровождалось лавинообразным снижением потребления табака; так, в США в середине 1960-х гг. курильщиками являлись почти 80% взрослых мужчин, а в начале 1980-х гг. этот показатель упал до 25%. Однако последующие 20 лет борьбы с сигаретами оказались почти безрезультатными: по-видимому, меры запретительного характера уже достигли предела своих возможностей. Примечательно, что более 70% курильщиков пытаются «бросить», причём 46% делают это ежегодно. Столь явные неудачи с отказом от курения связаны с выраженными аддитивными свойствами никотина. Следует подчеркнуть, что хотя употребление сигарет является отражением возмутительного, сознательного пренебрежения собственным здоровьем, существенную роль в патогенезе никотиновой зависимости играет унаследованный биохимический компонент. Действительно, проведённые на близнецах исследования свидетельствуют, что генетическая предрасположенность отвечает за 50–60% риска инициации курения, а также за 70–80% неспособности отказаться от этой привычки [15].

Что является материальным субстратом генетической предрасположенности к курению? Исчерпывающего ответа на этот вопрос пока нет, однако некоторые чрезвычайно интересные открытия позволяют понять как минимум отдельные аспекты никотиновой зависимости. В частности, одной из мишеней никотина является рецептор дофамина DRD2, ответственный за функционирование расположенного в головном мозге центра вознаграждения. Примерно 25% людей унаследовали малоактивный вариант DRD2-рецептора. По-видимому, для поддержания оптимальной базальной активности

центра вознаграждения подобные индивидуумы нуждаются в компенсаторном употреблении допаминометиков, например никотина [20]. Другим генетическим фактором, опосредующим риск курения, считается полиморфизм фермента семейства цитохромов CYP2A6. CYP2A6 является ключевым ферментом метаболической инактивации никотина. Некоторые люди унаследовали дефектный вариант данного гена; даже если носители неактивного гена CYP2A6 начинают употреблять сигареты, они удовлетворяются очень небольшим количеством табачных изделий, т.к. даже малоинтенсивное курение позволяет поддерживать достаточную концентрацию никотина в организме [25].

Что дают подобные знания практическому врачу? Во-первых, следует понимать, что многие курильщики не могут расстаться с употреблением табака самостоятельно и нуждаются в применении медицинской помощи. Во-вторых, представления о биохимических основах никотиновой зависимости позволяют разработать соответствующие медикаментозные средства. Например, большую популярность получили никотин-содержащие жевательные резинки, пластыри, спреи и т.д., позволяющие компенсировать временный дискомфорт у бросивших курить. Не менее интересен первый опыт применения псоралена. Этот препарат, рутинно применяющийся для лечения псориаза, является ингибитором цитохрома CYP2A6. Первоначальные клинические испытания установили, что применение псоралена увеличивает шансы успешного отказа от курения [25].

### Наследственная предрасположенность к РЛ

Роль курения была окончательно доказана только в начале 1960-х гг.: главным аргументом скептиков являлся тот факт, что лишь 1 из 7–10 курильщиков заболевают РЛ, а остальным удаётся избежать данного онкологического заболевания. Почему негативные эффекты курения характеризуются такой гетерогенностью?

По-видимому, существенный вклад в формирование риска РЛ вносит наследственность. В частности, канцерогены табачного дыма подвергаются в организме сложным метаболическим превращениям. Активация канцерогенов осуществляется ферментами семейства цитохромов. Люди, унаследовавшие малоактивные варианты цитохромов могут отличаться относительной резистентностью к канцерогенам табачного дыма. В частности, получены достаточно воспроизводимые данные об ассоциации полиморфизма гена CYP1A1 с увеличенным риском РЛ. Инактивация полициклических углеводородов обеспечивается семейством глутатион-трансфераз (GSTM1). Индивидуумы, у которых отсутствует ген глутатион-трансферазы мю, характеризуются несколько увеличенной предрасположенностью к РЛ. Неудивительно, что наиболее опасным является сочетание неблагоприятных генотипов CYP1A1 и GSTM1; при подобной комбинации индивидуальный риск РЛ увеличивается более чем в 2 раза [7, 8].

Роль генетических факторов в формировании риска РЛ не ограничивается особенностями ферментов метаболизма канцерогенов. В последнее время большое внимание уделяется наследственным особенностям систем репарации ДНК. Наиболее изученными представляются полиморфизмы генов XPD/ERCC2, XRCC1, XRCC3, hOGG1. Модифицирующее влияние на риск РЛ подтвердилось только для гена hOGG1, в то время как исследование других полиморфных кандидатов не позволило обнаружить ассоциаций с данным заболеванием [9].

Большой интерес вызывает взаимосвязь между вариабельностью систем апоптоза и риском онкологических заболеваний. Предполагается, что лица с субоптимальным функционированием систем программируемой клеточной гибели могут иметь повышенную предрасположенность к РЛ, вследствие неполноценной элиминации мутированных клеток. Изучение полиморфных участников генов апоптоза остаётся пока на начальном этапе [10].

Взаимоотношения между воздействием неблагоприятных факторов, индивидуальным генетическим портретом и процессом накопления соматических генетических повреждений схематически представлены на рис. 1.

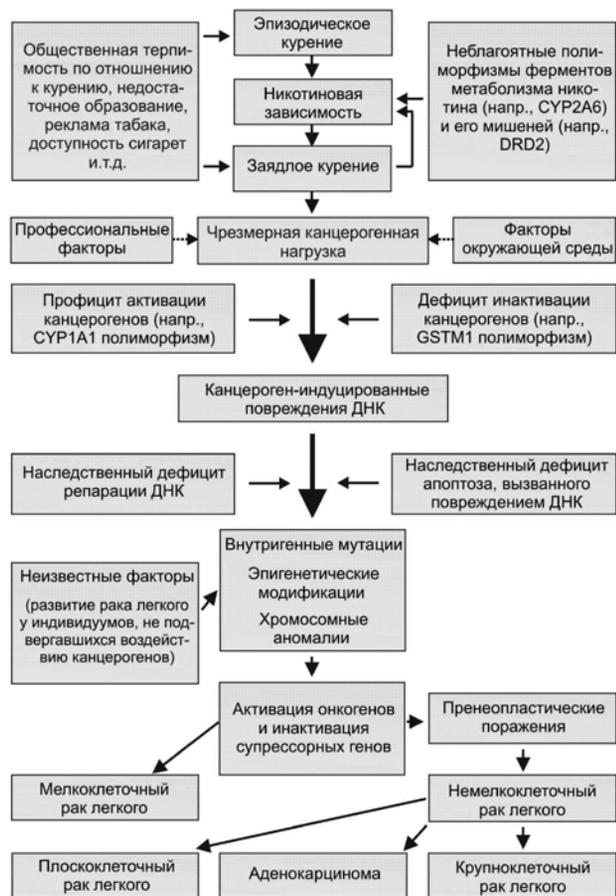


Рис. 1. Молекулярный патогенез рака лёгкого (адаптировано из [9]).

## Молекулярный патогенез РЛ

Для опухолей лёгкого характерна аутокринная активация множественных сигнальных каскадов (рис. 2). В частности, в большинстве РЛ наблюдается избыточность сигналов, посылаемых рецепторными тирозинкиназами. Например, во многих РЛ отмечается повышение экспрессии эпидермального фактора роста (EGFR). Мелкоклеточные РЛ зачастую демонстрируют аутокринную стимуляцию т.н. G-coupled receptors, т.е. рецепторов, ассоциированных с G-белками. Помимо аутокринных процессов, опухоли лёгкого могут прогрессировать под действием паракринных механизмов. В частности, экспрессия перипухолевыми фибробластами фактора HGF (hepatocyte growth factor) сопровождается активацией тирозинкиназного рецептора MET, расположенного на мембране опухолевых клеток [6, 11].

От мембранных рецепторов сигнал передаётся по т.н. RAS/RAF/MEK/MAPK каскаду. Примечательно, что активация упомянутого каскада может происходить и без вовлечения рецепторов, например вследствие мутации в генах семейства RAS. В случае мутации белки RAS теряют способность гидролизовать связанный с ними ГТФ в ГДФ, что сопровождается утратой механизма негативной ауторегуляции [6, 11].

Практически во всех РЛ наблюдается инактивация супрессорных биохимических каскадов. В частности, нарушения в работе сигнальных путей, ассоциированных с белками RB1 и p53, приводят к безостановочному делению клетки вследствие потери контроля над клеточным циклом. Инактивация p53 также сопровождается угнетением процессов программируемой клеточной гибели, что способствует возникновению новых онкоассоциированных мутаций (рис. 2).

В отличие от многих других типов опухолей (карциномы молочной железы, простаты и т.д.), в РЛ достаточно часто обнаруживаются небольшие интрагенные мутации. Подобная особенность открывает многообещающие перспективы для разработки новых противоопухолевых средств. Действительно, в отличие от макромутаций (амплификаций и делеций локусов хромосом), микромутации могут приводить к образованию новых изоформ белков; при этом опухолевая клетка приобретает качественные молекулярные отличия от нормального эпителия, что облегчает поиск «мишеней» для противоопухолевых препаратов. Данные соображения подтверждаются результатами клинических испытаний препарата gefitinib, который является ингибитором рецептора эпидермального фактора роста. Недавние исследования показали, что gefitinib проявляет высокий клинический эффект преимущественно по отношению к тем опухолям, которые содержат интрагенную мутацию в рецепторе-мишени (см. ниже). В таблице представлены микромутации, идентифицированные в процессе исследований опухолей лёгкого.

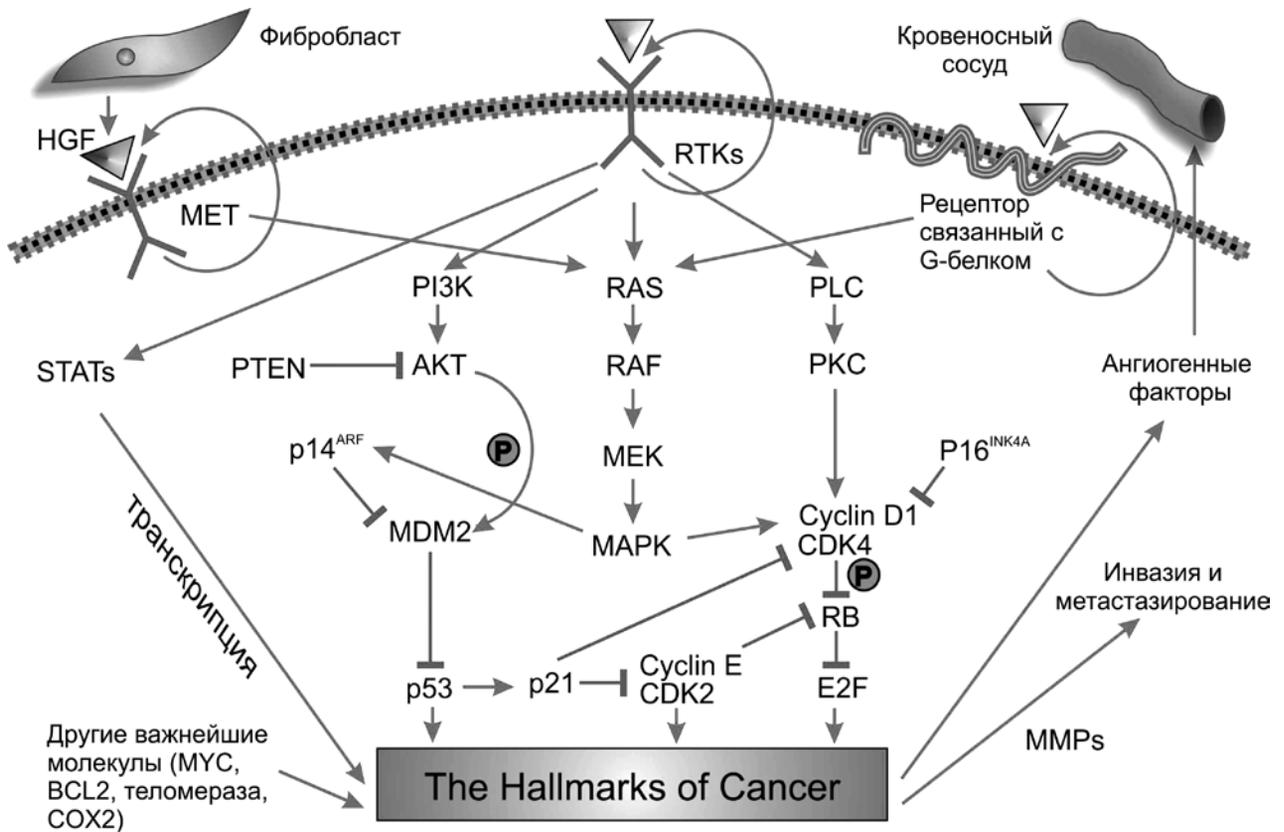


Рис. 2. Сигнальные каскады в опухолях лёгких (адаптировано из [9]).

Инtragenные мутации в карциномах лёгкого (адаптировано из Imyanitov E.N. et al. (2005))

Ген	Комментарии	Ссылка
<b>Активирующие мутации</b>		
EGFR	Преимущественно in-frame делеции и миссенс мутации, которые локализируются в киназном домене. Эти мутации обнаруживаются примерно в 30% РЛ у представителей восточно-азиатских стран, но лишь в 10% опухолей у пациентов других рас и национальностей. Встречаются почти исключительно в аденокарциномах	[26]
HER2	In-frame инсерции, локализующиеся в киназном домене. Обнаруживаются примерно в 10% аденокарцином; не встречаются в других гистологических разновидностях РЛ	[27]
K-ras	Миссенс мутации, обычно локализованные в кодоне 12. Наблюдаются примерно в 15–20% плоскоклеточных карцином (преимущественно в аденокарциномах), но никогда не выявляются в мелкоклеточных РЛ	[6]
MET	Миссенс мутации, встречающиеся с умеренной частотой, и локализующиеся в семафоринном или юкстамембранном доменах. Наблюдаются и в немелкоклеточных, и в мелкоклеточных РЛ	[17]
<b>Инактивирующие мутации</b>		
p53	Встречаются примерно в 90% мелкоклеточных РЛ и 50% немелкоклеточных РЛ	[5]
RB1	Часто встречаются в мелкоклеточных РЛ; не выявляются в немелкоклеточных РЛ	[11]
p16 <sup>INK4a</sup>	Часто встречаются в немелкоклеточных РЛ; не выявляются в мелкоклеточных РЛ. Помимо мутаций, p16 <sup>INK4a</sup> может инактивироваться вследствие гиперметилирования промотора	[11]
LKB1/STK11	Значительная встречаемость (>25%) транкрирующих мутаций в аденокарциномах	[4]
MYO18B	Умеренная встречаемость миссенс мутаций в мелко- и немелкоклеточных РЛ	[19]
M6P/IGF2R	Миссенс и транкрирующие мутации, часто обнаруживаемые в плоскоклеточных карциномах	[14]
CHFR	Миссенс мутации встречаются достаточно редко	[18]
CBP	Миссенс и транкрирующие мутации встречаются достаточно редко	[13]

## Мутации, ассоциированные с выраженным лечебным эффектом гефитиниба и эрлотиниба

Успех в разработке таргетного ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), получившего коммерческое название Иресса (Гефитиниб, Iressa, ZD1839, Gefitinib), представлялся решающим событием для терапии немелкоклеточного рака лёгкого. Данные ожидания основывались на сведениях о частой гиперэкспрессии EGFR в РЛ. Первые клинические испытания (IDEAL: Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer) включали пациентов с РЛ, резистентных к химиотерапии. Эти данные продемонстрировали обнадеживающие результаты: противоопухолевый эффект наблюдался у 9–19% пациентов, что существенно превышало возможности альтернативных методов лечения. По аналогии с исключительно успешными испытаниями препарата трастузумаб (герцептин) на больных с опухолями молочной железы, ожидалось, что гефитиниб значительно улучшит результаты лечения РЛ в случае комбинированного применения с цитостатическими препаратами. Однако масштабные клинические испытания фазы III (INTACT: Iressa Non-Small-Cell Lung Cancer Trial Assessing Combination Treatment) полностью опровергли подобные надежды: выяснилось, что эффект гефитиниба не отличался от такового при назначении плацебо [3]. Хотя результаты программы INTACT часто цитировались как пример неудачи в разработке нового противоопухолевого препарата, не оставалось никаких сомнений, что в отдельных, к сожалению, достаточно редких случаях, гефитиниб демонстрировал исключительно выраженный эффект [2]. Загадка Ирессы была раскрыта в середине 2004 г., когда 3 исследовательских коллектива независимо друг от друга установили, что ответ РЛ на применение препарата ассоциирован с присутствием небольшой интрагенной мутации EGFR в опухолевой ДНК. Сходная закономерность была установлена и для другого тирозинкиназного ингибитора EGFR, носящего название эрлотиниб (Тарцева, OSI-774, Erlotinib) [16, 21, 22].

К сожалению, мутации EGFR, ассоциированные с высокой чувствительностью опухоли к гефитинибу, достаточно редки: они встречаются лишь в 10% РЛ у лиц европейской расы, хотя их частота в опухолях лёгкого у выходцев из стран Азии достигает 25%. Последняя закономерность объясняет неожиданные разногласия в результатах первых клинических испытаний, которые выявили заметно лучший эффект гефитиниба в Японии по сравнению с США [16, 21, 22, 26]. Мутации EGFR проявляют выраженную гистологическую специфичность: они наблюдаются исключительно в аденокарциномах лёгкого, особенно в бронхиолоальвеолярных карциномах. В опухолях других локализаций данные повреждения структуры EGFR практически не обнаруживаются.

Примечательно, что спектр сенситизирующих мутаций EGFR достаточно консервативен: это позволяет рутинно использовать соответствующий тест в условиях

клиники. Для выявления мутации можно использовать относительно доступный метод аллель-специфической ПЦР, причём в качестве источника ДНК допустимо использовать не только свежееудалённую опухоль, но и архивный гистологический материал. Использование данного теста в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова подтвердило основные закономерности, установленные в пионерских работах [16, 21, 22, 26]. Существенно, что практически все случаи с мутацией EGFR характеризовались быстрым симптоматическим улучшением после назначения препарата, с последующим объективным ответом опухоли на продолжающееся лечение.

В литературе часто цитируются работы, посвящённые клиническим испытаниям эрлотиниба и продемонстрировавшие решающую роль амплификации гена EGFR в формировании чувствительности к тирозинкиназным ингибиторам соответствующего рецептора [28]. В отношении этой проблемы уместно высказать 2 комментария. Во-первых, увеличение копийности гена EGFR почти всегда сочетается с присутствием сенситизирующей мутации [12]. Во-вторых, в работе [28] учитывались не только консервативные изменения нуклеотидной последовательности, ассоциированные с чувствительностью к гефитинибу и эрлотинибу, но и все остальные, по-видимому, клинически-индифферентные генетические повреждения.

Идентификация мутаций, сенситизирующих РЛ к действию ингибиторов тирозинкиназ, может принципиально изменить стратегию разработки новых таргетных препаратов. Длительное время в качестве предпочтительных опухолевых мишеней рассматривались те молекулы, которые гиперэкспрессируются в опухолях по сравнению с нормальными тканями. Подобная логика отчасти стимулировалась значительным прогрессом в области разработки методов систематического изучения экспрессии генов, в частности т.н. «микрочиповых» технологий, позволяющих получить индивидуальный РНК-профиль практически для каждой опухоли. Клинический опыт первых лет XXI века показывает, что мутированные онкобелки могут оказаться значительно более предпочтительными мишенями по сравнению с теми молекулами, изменения для которых представлены лишь количественными различиями. Помимо ингибиторов EGFR, в качестве примера можно привести препарат иматиниб (гливек), действие которого также ассоциировано с мутантной тирозинкиназой. Не исключено, что история с гефитинибом отразится на направлении фундаментальных исследований в онкологии: если до настоящего момента многие исследовательские коллективы делали акцент на сопоставления транскрипционных портретов опухолей и нормальных тканей, в настоящее время всё больше внимания привлекают работы по систематическому поиску интрагенных мутаций. К сожалению, выполнение подобных проектов сопряжено с методическими трудностями, т.к. технологии обнаружения новых мутаций пока отстают от задач сегодняшнего дня.

## Определение чувствительности РЛ к препаратам платины

Использование производных платины является одним из наиболее распространённых подходов к лекарственной терапии РЛ. К сожалению, применение препаратов данной группы далеко не всегда сопровождается лечебным эффектом, при этом пациенты зачастую страдают от достаточно ощутимых побочных последствий проводимого лечения. В течение последних 10 лет предпринимаются активные попытки индивидуализации цитотоксической терапии опухолей. Подобная стратегия предусматривает выявление молекулярных характеристик опухоли, ассоциированных с чувствительностью или резистентностью к тому или иному химиопрепарату. В отношении производных платины наблюдаются достаточно воспроизводимые закономерности, позволяющие в определённой степени прогнозировать результаты

лечения. Основным механизмом действия препаратов данной группы является прямое повреждение ДНК. В клетке существуют ферментативные системы репарации ДНК, направленные на восстановление первичной химической структуры дезоксирибонуклеиновой кислоты. В устранении последствий модификации ДНК под воздействием платины решающая роль принадлежит так называемой нуклеотидной эксцизионной репарации ДНК (NER: nucleotide excision repair). Ключевым ферментом NER является молекула, носящая название ERCC1. Многочисленные исследования показывают, что высокая экспрессия ERCC1 достоверно ассоциируется с пониженной чувствительностью опухолей, в том числе РЛ, к воздействию препаратов платины [24].

*Работа выполнена при поддержке гранта Правительства Москвы (проект 15/06-Ген-М).*

## Литература

1. *Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т.* Статистика рака лёгкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) // Практич. онкол., – 2000. – Т. 3 – С. 3-7.
2. *Burton A.* What went wrong with Iressa? // *Lancet. Oncol.* – 2002. – Vol. 3 – P. 708.
3. *Ciardiello F., De Vita F., Orditura M., Tortora G.* The role of EGFR inhibitors in nonsmall-cell lung cancer // *Curr. Opin. Oncol.* – 2004. – Vol. 16. – P. 130-135.
4. *Fernandez P., Carretero J., Medina P.P. et al.* Distinctive gene expression of human lung adenocarcinomas carrying LKB1 mutations // *Oncogene* – 2004 – Vol. 23. – P. 5084-5091.
5. *Fischer J.R., Labm H.* Validation of molecular and immunological factors with predictive importance in lung cancer // *Lung. Cancer.* – 2004 – Vol. 45 (Suppl. 2) – P. 151-161.
6. *Forgacs E., Zochbauer-Muller S., Olah E. et al.* Molecular genetic abnormalities in the pathogenesis of human lung cancer // *Pathol. Oncol. Res.* – Vol. 2001 (7). – P. 6-13.
7. *Hung R.J., Boffetta P., Brockmoller J. et al.* CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian nonsmokers: a pooled analysis // *Carcinogenesis.* – 2003 – Vol. 24 – P. 875-882.
8. *Имянитов Е.Н., Того А.В., Хансон К.П.* Searching for cancer-associated gene polymorphisms: promises and obstacles // *Cancer. Lett.* – 2004 – Vol. 204. – P. 3-14.
9. *Имянитов Е.Н., Кулигина Е.Ш., Белогубова Е.В. et al.* Mechanisms of lung cancer // *Drug. Discov. Today: Dis. Mech.* – 2005 – Vol. 2. – P. 213-223.
10. *Имянитов Е., Хансон К., Зивотовский В.* Polymorphic variations in apoptotic genes and cancer predisposition // *Cell. Death. Differ.* – 2005 – Vol. 12. – P. 1004-1107.
11. *Kaye F.J.* Molecular biology of lung cancer // *Lung. Cancer.* – 2001. – Vol. 34 (Suppl. 2). – P. 35-41.
12. *Kaye F.J.* A curious link between epidermal growth factor receptor amplification and survival: effect of “allele dilution” on gefitinib sensitivity? // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2005. – Vol. 97. – P. 621-623.
13. *Kishimoto M., Kobno T., Okudela K. et al.* Mutations and deletions of the CBP gene in human lung cancer // *Clin. Cancer. Res.* – 2005 – Vol. 11 (2 Pt. 1) – P. 512-519.
14. *Kong F.M., Anscher M.S., Washington M.K. et al.* M6P/IGF2R is mutated in squamous cell carcinoma of the lung // *Oncogene.* – 2000. – Vol. 19. – P. 1572-1578.
15. *Lerman C., Berrettini W.* Elucidating the role of genetic factors in smoking behavior and nicotine dependence // *Amer. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2003. – Vol. 118. – P. 48-54.
16. *Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib // *New. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2129-2139.
17. *Ma P.C., Jagadeeswaran R., Jagadeesh S. et al.* Functional expression and mutations of c-Met and its therapeutic inhibition with SU11274 and small interfering RNA in non-small-cell lung cancer // *Cancer. Res.* – 2005 – Vol. 65 – P. 1479-1488.
18. *Mariatos G., Bothos J., Zacharatos P. et al.* Inactivating mutations targeting the chfr mitotic checkpoint gene in human lung cancer // *Cancer. Res.* – 2003 – Vol. 63 – P. 7185-7189.
19. *Nisbioka M., Kobno T., Tami M. et al.* MYO18B, a candidate tumor suppressor gene at chromosome 22q12.1, deleted, mutated, and methylated in human lung cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 12269-12274.
20. *Noble E.P.* The DRD2 gene, smoking, and lung cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998 – Vol. 90 – P. 343-345.

21. *Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C. et al.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy // *Science*. – 2004. – Vol. 304 – P. 1497-1500.
22. *Pao W., Miller V., Zakowski M. et al.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2004. – Vol. 101 – P. 13306-13311.
23. *Proctor R.N.* Tobacco and the global lung cancer epidemic // *Nat. Rev. Cancer*. – 2001. – Vol. 1. – P. 82-86.
24. *Rosell R., Taron M., Ariza A. et al.* Molecular predictors of response to chemotherapy in lung cancer // *Semin. Oncol.* – 2004 – Vol. 31 (1 Suppl. 1) – P. 20-27.
25. *Sellers E.M., Tyndale R.F., Fernandes L.C.* Decreasing smoking behaviour and risk through CYP2A6 inhibition // *Drug. Discov. Today*. – 2003. – Vol. 8. – P. 487-493.
26. *Shigematsu H., Lin L., Takahashi T. et al.* Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 97. – P. 339-346.
27. *Stephens P., Hunter C., Bignell G et al.* Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours // *Nature*. – 2004. – Vol. 431. – P. 525-526.
28. *Tsao M.S., Sakurada A., Cutz J.C. et al.* Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome // *New Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 133-144.
29. *Wynder E., Hoffman D.* Smoking and lung cancer: challenges and opportunities // *Cancer. Res.* – 1997. – Vol. 54. – P. 1580-1586.