

*Клинический научно-  
практический центр  
специализированных видов  
медицинской помощи  
(онкологический)  
(Санкт-Петербург, Россия)*

# МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

А.А. Богданов

## MATHEMATICAL MODELING AND OPTIMIZATION OF TARGETED TUMOR THERAPY

**А.А. Богданов**

*Кандидат физико-математических наук,  
заместитель директора по научной работе,  
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр  
специализированных видов медицинской помощи (онкологический),  
197758, Россия, Санкт-Петербург,  
пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.  
Тел.: 8 (921) 333-04-60,  
E-mail: a.bogdanov@oncocentre.ru.*

**A.A. Bogdanov**

*Candidate of Physical and Mathematical Sciences,  
Deputy Director for Science and Research,  
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),  
197758, Russia, St. Petersburg, Leningradskaya st. 68A.  
Phone: 8 (921) 333-04-60,  
E-mail: a.bogdanov@oncocentre.ru.*

Последние достижения в области биологии рака позволили выявить набор молекулярных изменений, участвующих в развитии злокачественных опухолей, что дало возможность предложить способы их таргетной терапии. К настоящему моменту выполнено уже достаточное количество исследований в попытке динамически описать поведение злокачественных клеток под действием таргетных препаратов путем математического моделирования. В настоящей работе приведен обзор математических моделей в применении к таргетной терапии рака, которые не только могут дополнять экспериментальные и клинические данные, но также переопределять наше понимание механизмов канцерогенеза и формировать ключевые вопросы для будущих исследований.

**Ключевые слова:** *рак, таргетная терапия, математическое моделирование, прогнозирование, новые режимы терапии.*

Recent advances in the field of cancer biology have made it possible to identify a set of molecular changes involved in the development of malignant tumors, which made it possible to suggest ways of targeting them. To date, a sufficient number of studies have already been performed in an attempt to dynamically describe the behavior of malignant cells under the action of targeted drugs by mathematical modeling. This paper provides an overview of mathematical models in application to targeted cancer therapy that not only can complement experimental and clinical data, but also redefine our understanding of the mechanisms of carcinogenesis and form key questions for future research.

**Keywords:** *cancer, targeted therapy, mathematical modeling, forecasting, new regimens of therapy.*

**Н**овые представления о молекулярном патогенезе опухолевого процесса и внедрение методов математического моделирования для выбора оптимальных режимов терапии должно позволить существенно улучшить выживаемость пациентов и, возможно, в ближайшей перспективе перевести диссеминированные злокачественные опухоли в ранг излечимых заболеваний [1]. Поскольку нарушение нормальной регуляции клеточного цикла и дифференцировки играют ключевую роль в канцерогенезе [2], а процессы пролиферации и запрограммированной клеточной гибели определяются сложным комплексом регуляторных факторов, стрессовых сигналов и взаимодействием с микроокружением, количественное понимание биологии рака требует разработки математической основы, способной описывать основополагающие принципы, определяющие начало и прогрессирование опухоли [3, 4]. Динамика рака определяется теми же основными драйверами, которые определяют эволюцию: мутациями и селекцией. Поэтому математические модели могут использоваться для изучения инициирования рака, прогрессирования и ответов на терапию [5]. Только тогда, когда динамика раковых клеток во время терапии имеет количественное описание, могут быть сделаны конкретные предсказания об успешности лечения, кинетике процесса, возникновении резистентности. Математические модели не только могут дополнять экспериментальные и клинические данные, но также переопределять наше понимание механизмов канцерогенеза и формировать ключевые вопросы для будущих исследований.

Последние достижения в области биологии рака позволили выявить набор молекулярных изменений, участвующих в развитии злокачественных опухолей, что дало возможность предложить способы таргетной терапии [6], в основном, использующей либо моноклональные антитела, направленные против специфических опухолевых белков на поверхности клетки, либо малые молекулы, действующие на молекулярные мишени внутри клетки (напр., тирозинкиназы) [7].

Ритуксимаб был первым моноклональным антителом, одобренным для клиники в 1997 году [8]. Применение ритуксимаба существенно улучшило клинические результаты терапии неходжкинских лимфом. С данного момента большое количество моноклональных антител были одобрены для терапии как солидных опухолей, так и онкогематологических заболеваний [9]. Примерно в то же время проводились клинические испытания низкомолекулярного ингибитора BCR-ABL тирозинкиназы – иматиниба [10, 11], который был клинически одобрен в 2001 году для терапии хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) [12]. Клинический успех иматиниба привел к развитию таргетной терапии низкомолекулярными ингибиторами протеинкиназ. Протеинкиназы являются важными медиаторами сигнальных каскадов и

играют ключевую роль в различных биологических процессах, таких, как рост, дифференцировка, метаболизм и апоптоз в ответ на внешние и внутренние стимулы. Нарушение регуляции протеинкиназной активности является одной из центральных причин патогенеза рака [13–15].

К сожалению, существующие таргетные препараты эффективны только на некотором промежутке времени. Например, время до прогрессирования при первой линии терапии гекфитинибом пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМЛР), имеющих EGFR-активирующую мутацию, составляет порядка 10 месяцев [16, 17]. Потеря эффективности таргетной терапии связана с возникновением резистентности. Резистентность опухоли, в первую очередь, обусловлена единичными генетическими изменениями в опухолевых клетках, которые могут предсуществовать или появляться в ходе терапии [18, 19]. Например, в случае ХМЛ несколько мутаций гена *BCR-ABL* вызывают резистентность к иматинибу [20]. В случае НМЛР подобные мутации возникают в 50% случаев [21, 22]. При этом мутации, вызывающие резистентность, не всегда происходят в гене, отвечающем целевому для терапии белку. Например, резистентность к BRAF-ингибитору вемурафенибу возникает не через мутации в *BRAF* [23]. В случае моноклональных антител, помимо указанных причин, возможна резистентность к терапии за счет регуляции механизмов антителозависимой клеточной цитотоксичности (АТКЦ) и комплемент зависимой цитотоксичности [24].

Одним из актуальных является вопрос о возможности изменения схем применения таргетных препаратов для преодоления проблемы резистентности. Наиболее удобным инструментом в данной области является математические модели, которые необходимы для количественного понимания действия таргетной терапии [25]. К настоящему моменту выполнено уже достаточное количество исследований в попытке описать динамическое поведение злокачественных клеток под действием таргетных препаратов путем математического моделирования. В одной из первых работ в данной области в 1987 году была разработана фармакокинетическая модель для количественного анализа кривых доза-время-выживаемость клеток при инфузии мышинового моноклонального антитела T101 пациентам с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) и кожной Т-клеточной лимфомой (КТКЛ) [26]. Параметры модели отражали существенные различия между пациентами, хотя качественные различия в модельном поведении у пациентов были незначительны. Данная модель предлагала предварительные объяснения динамики терапии моноклональными антителами ХЛЛ и КТКЛ. В работе [27] была разработана математическая модель для таргетной терапии антителами колоректального рака. На основании *in vivo* данных о распределении антител против раково-эм-

брионального антигена были определены наиболее значимые параметры для определения таргетной эффективности антител, такие, как аффинность антител, поток антител через опухоль и скорость элиминации антител из опухоли. Было предложено использовать разработанную модель для оптимального дизайна терапии рака с помощью антител.

После успеха иматиниба, наибольшее количество работ было посвящено моделированию терапии ХМЛ. Хотя ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) существенно повысили качество лечения ХМЛ [28], открытым остается вопрос, могут ли ИТК вылечить по крайней мере некоторых пациентов. Несколько работ подтверждали [29, 30], а другие, наоборот, опровергали [31, 32] возможность излечения пациентов с помощью иматиниба. Даже у пациентов с полной ремиссией в течении нескольких лет могло присутствовать незначительное количество злокачественных клеток. В клиническом исследовании STIM [33], пациенты с ХМЛ в длительной ремиссии прекращали принимать иматиниб. В то время, как у 60% пациентов наблюдалось прогрессирование в течение шести месяцев, 40% пациентов оставались в ремиссии в двухлетнем периоде проведения клинического исследования. Однако оставалось не ясно, являются ли эти пациенты излеченными.

Используя агентное моделирование, в работе [34] были использованы индивидуальные данные пациентов для такого прогноза. С помощью моделирования было выявлено, что только 14% пациентов будут излеченными в перспективе пятнадцати лет, и 31% пациентов будут оставаться в ремиссии в течение двух лет после прекращения терапии. Данные результаты поставили вопрос об улучшении свойств ИТК для достижения большей скорости уничтожения опухолевых клеток и увеличения доли пациентов, которые смогут безопасно прекратить терапию.

С помощью математического моделирования также были рассмотрены варианты применения комбинированной терапии ХМЛ, которая является многообещающим подходом для усиления эффектов ИТК. В работе [35] была рассмотрена комбинация применения ИТК и интерферона-альфы (IFN- $\alpha$ ) для терапии ХМЛ, используя модель, описанную в [30]. Было показано, что непрерывное введение ИТК в сочетании с импульсным применением IFN- $\alpha$  является наиболее эффективной комбинацией с наименьшими побочными эффектами. В работе [36] при моделировании ХМЛ был учтен иммунный ответ Т-клеток. Поскольку экспериментальные результаты свидетельствовали о том, что иммунная система может играть значительную роль в сохранении ремиссии у пациентов с ХМЛ при лечении иматинибом [37], в работе [36] было определено оптимальное количество для лейкоэмических клеток, которое максимизирует иммунный ответ. Во время лечения популяция злокачественных клеток обычно падает ниже оптимального количества

и, таким образом, может уклониться от иммунной системы. Для увеличения иммунного ответа во время лечения было предложено использовать иммуномодуляцию.

В рамках исследования лекарственной устойчивости при терапии ХМЛ также был выполнен ряд работ по математическому моделированию. В работе [38] была осуществлена попытка количественного понимания клинического исследования STIM [33]. В результате параметризации модели, описанной в работе [31], с использованием данных пациентов до и после лечения иматинибом было показано, что после терапии ХМЛ имеет значительно более низкую кинетику пролиферации, чем до лечения. Этот результат свидетельствует о том, что селекция опухолевых клонов во время лечения приводит к выживанию различных подмножеств гетерогенной популяции злокачественных клеток, что частично может объяснять вариабельность эффектов терапии ХМЛ [38].

Используя теорию ветвящихся процессов в работах [39, 40] или марковских процессов рождения и гибели с учетом мутаций в работах [41, 42], была осуществлена попытка количественно оценить вероятность резистентности, а также размер и разнообразие устойчивых клонов на момент диагностики. В обоих типах моделей было заложено, что опухоль инициируется из одной клетки и характеризуется параметрами скорости рождения, скорости гибели и коэффициентом вероятности мутации на деление. Мутации могли приводить к возникновению нескольких различных устойчивых клонов, каждый из которых имеет собственную кинетику роста. Время диагноза оценивалось по тому времени, когда популяция клеток достигала определенного размера. С использованием предложенных моделей возможно было определение вышеуказанных параметров.

Если рассматривать более подробно, в работе [39] была предложена модель раковых стволовых клеток, в которой клетки могут делиться одним из трех способов. Стволовая клетка может делиться на две стволовые клетки (симметричное обновление), дифференцироваться на две клетки-предшественницы (симметричная дифференцировка) или делиться асимметрично в одну стволовую клетку и одну клетку-предшественницу. Используя данные о частоте рецидивов у пациентов с ХМЛ, получающих терапию иматинибом [43], был сделан вывод о том, что раковые стволовые клетки имеют тенденцию к симметричному обновлению, в отличие от их здоровых аналогов, которые преимущественно делятся асимметрично [39]. В более поздней работе тех же авторов [44], используя предложенную [39] модель и клинические данные из работы [33], был сделан вывод о том, что иматиниб воздействует на лейкозные стволовые клетки так же, как и на все лейкозные клетки, уменьшая скорость их пролиферации.

В работах [40–42] математические модели были предложены для определения возможности применения комбинированной терапии с целью минимизации вероятности возникновения мутаций, приводящих к резистентности. В работе [40] авторы осуществили расчет, свидетельствующий в пользу того, что при ранней диагностике ХМЛ существует только 12% вероятности наличия резистентной мутации. Однако при диагностике на поздней стадии риск резистентности существенно увеличивается и появляется возможность множественных мутаций. Результаты моделирования [40] демонстрируют важность раннего выявления ХМЛ, а также показывают, что комбинированная терапия является предпочтительной, когда рак обнаруживается на поздней стадии. В работе [41] авторы предложили математическую основу для изучения устойчивости к таргетной терапии и показали с помощью моделирования, что комбинация из трех препаратов должна предотвращать резистентность при лечении ХМЛ. Позднее в работе [42] были рассмотрены специфические мутации, обуславливающие резистентность ХМЛ к терапии ИТК. Была произведена оценка эффективности комбинаций трех препаратов – иматиниба, дазатиниба и нилотиниба. Выбор препаратов был сделан исходя из данных, что большинство мутаций приводят к резистентности только к одному из этих препаратов, однако мутация T315I вызывает резистентность ко всем трем [28].

На основании данных моделирования был сделан вывод о том, что двухкомпонентная комбинированная терапия может увеличить вероятность успеха лечения, но добавление третьего препарата не приводит к дальнейшим улучшениям [42].

Развитие работ в области моделирования эффектов терапии ХМЛ привело и к развитию моделирования таргетной терапии солидных опухолей. Текущая общепринятая практика лечения рака с помощью низкомолекулярных ингибиторов заключается в последовательном введении препаратов, начиная с препарата первой линии и переходе на вторую линию после прогрессирования. В работе [45] была произведена оценка такого подхода с помощью динамической эволюционной модели ответа опухоли на терапию. Для моделирования были использованы данные пациентов с меланомой, колоректальным раком или раком поджелудочной железы. Результаты данной работы продемонстрировали, что применение последовательной стратегии исключает возможность излечения пациента даже в случае, когда в опухоли не существует ни одного мутантного клона, имеющего резистентность к двум препаратам. В то же время, использование одновременно двух препаратов оставляет возможность для благоприятного исхода терапии. Результаты моделирования прогнозируют 0% вероятности контроля заболевания с использованием одного препарата для пациентов с опухолевой нагруз-

кой более 10 млрд клеток, но вероятность успешной терапии составляет в среднем порядка 80% в случае применения двух. Такой подход предлагает смелый количественный взгляд на разработку таргетной терапии рака. Следует отметить, что недавно проведенные клинические исследования подтверждают справедливость такого подхода. Например, в работе [46] показано, что при применении комбинации дабрафениба (низкомолекулярный ингибитор BRAF) и траметиниба (низкомолекулярный ингибитор MEK1 и MEK2) в качестве первой линии терапии распространенной меланомы с мутацией *BRAFV600E/K* по сравнению с дабрафенибом в отдельности позволяет достоверно достигать долговременной выживаемости более трех лет. В другом исследовании [47] было показано, что комбинационное применение эрлотиниба (низкомолекулярного ингибитора EGFR) и бевацизумаба (моноклонального антитела, ингибитора VEGF) эффективней применения эрлотиниба в отдельности у пациентов с НМРЛ, несущим *EGFR*-активирующую мутацию.

Понимание развития резистентности к таргетным анти-EGFR препаратам является одной из наиболее вызывающих задач сегодня в терапии рака. Например, колоректальные опухоли часто являются чувствительными к блокированию EGFR моноклональными антителами, но почти всегда развивают резистентность к терапии в течение нескольких месяцев [48, 49], за счет появления мутаций *KRAS*. Наиболее простой гипотезой являлось, что небольшое количество клеток с мутациями *KRAS* предсуществует в общей популяции. Для подтверждения этого предположения в работе [50] было определено, может ли мутантная циркулирующая ДНК *KRAS* быть определена у пациентов, получающих монотерапию панитумумабом. Было показано, что у девяти из двадцати четырех пациентов (38%), у которых опухоль исходно имела «дикий тип» *KRAS*, появлялись детектируемые мутации *KRAS*, при этом в трех опухолях мутации были разными. Появление данных мутаций было очень последовательным и обычно происходило между пятым и шестым месяцем после терапии. Математическое моделирование показало, что мутации присутствовали в субклонах до начала терапии. Данная работа показала важность мутаций *KRAS* как медиатора приобретенной резистентности к блокированию EGFR моноклональными антителами и показала возможность того, что мутации *KRAS* могут быть определены до начала терапии неинвазивно. В другой работе [51] была представлена еще одна математическая модель для анализа поведения мутаций *KRAS* при терапии колоректального рака моноклональными антителами. Для выявления эффективности препарата были разработаны уравнения для двух типов опухолевых клеток, *KRAS* мутированных и не имеющих мутаций. Обе клеточные популяции были подвергнуты воздействию моноклонального антитела (цетуксимаба) и химиотерапев-



тического агента (иринотекана). Было показано, что даже минимальные начальные количества мутаций *KRAS* перед началом терапии могут провоцировать устойчивость опухоли к последующему лечению. Модель учитывала также иммунный ответ пациентов, и было показано, что при наличии мутаций *KRAS*, сила иммунитета не влияет на эффективность препаратов. Кроме этого, цетуксимаб и иринотекан были проанализированы в качестве первой линии терапии колоректального рака с малым количеством клеток, имеющих мутации *KRAS*. Было показано, что такая комбинированная терапия эффективна только для пациентов с сильным иммунным ответом и ее не следует применять при наличии среднего и малого иммунного ответа в качестве первой линии терапии из-за риска неэффективности, связанной с наличием резистентных *KRAS* мутированных клеток [51].

Поскольку в последнее время стало очевидно, что микроокружение опухоли играет значительную роль в прогрессировании (смотри, например, [52]), начали появляться работы, посвященные моделированию взаимодействия между опухолью и стромой для выявления влияния такого взаимодействия на эффективность таргетной терапии. Например, в работах [53, 54] математическое моделирование было использовано с целью разделения внутренних и внешних компонент резистентности меланомы с *BRAF* мутациями. Модель описывала динамику опухоль-строма как без лечения, так и с терапией. Использование экспериментальных данных для моделирования выявило значительные вариации либо в интенсивности развития стромы, либо во внутренней тканевой емкости среды у животных. Было предположено, что именно эти различия могут быть одним из возможных объяснений гетерогенности опухолей среди разных пациентов или у одного пациента с множественными метастазами. Таким образом, количественное определение таких вариаций в модельных *in vivo* системах и у отдельных пациентов может иметь существенное значение в разработке стратегии лечения, направленного как на опухоль, так и на строму. Авторы работ [53, 54] представили также рекомендации для разработки более эффективных и длительных терапевтических стратегий, основанных на их экспериментально калиброванных моделях. Эти стратегии рассматривают защитный характер стромы в явном виде и используют ингибиторы, которые могут модулировать ее свойства (например, ингибиторы ФАК).

В другой работе [55] для прогнозирования выживаемости без прогрессирования у пациентов с распространенной меланомой была разработана система стохастических дифференциальных уравнений, описывающая динамику гетерогенных клеточных популяций с учетом адаптации к микроокружению. Для подтверждения эффективности модели были использованы клинические данные о выживаемости пациентов и количествах циркулирующих ДНК опу-

холевых клеток. Были показаны различные варианты дозозависимой синергии применения комбинации ингибиторов BRAF и MEK и комбинации ингибиторов BRAF и PI3K, которые согласовались с результатами предыдущих исследований. Кроме этого, был рассмотрен вопрос о влиянии скорости метаболизма лекарственного средства на выживаемость пациентов. Было предложено использовать разработанную модель для количественной оценки и оптимизации комбинированной терапии рака, для дизайна клинических испытаний такой терапии.

Успех иммунотерапии рака с использованием блокаторов иммунных контрольных точек (смотри, например, [56, 57]), и вопросы, связанные, например, с резистентностью к такой терапии, дали толчок развитию математического моделирования и в данном направлении [58]. Например, в работе [59] была разработана математическая модель, позволяющая исследовать действие анти-PD1 моноклонального антитела в комбинации с вакциной из дендритных клеток. Были предложены различные режимы введения блокатора PD1 для достижения максимального терапевтического эффекта. В другой работе [60] с помощью моделирования был рассмотрен вопрос развития взаимодействия опухоль-иммунная система с применением и без применения блокаторов PD1. Было показано, что использование блокаторов PD1 в качестве монотерапии не достаточно для полного уничтожения опухолевых клеток, из чего был сделан вывод о необходимости введения дополнительных лекарственных агентов для наилучшего противоопухолевого ответа.

В работе [61] с помощью математического моделирования был показан потенциальный синергизм применения блокаторов иммунных контрольных точек и лучевой терапии. Была разработана дискретная фармакодинамическая модель для комбинации лучевой терапии и блокаторов PD1-PDL1 и/или CTLA4. В модели было учтено, что растущая опухоль сначала вызывает, а затем ингибирует противоопухолевый иммунный ответ. Противоопухолевый иммунный ответ описывается как первичный и вторичный (иммунологическая память). Первичный ответ ингибируется по каскаду PD1-PDL1, в то время, как вторичный иммунный ответ ингибируется по каскаду CTLA4. Эффект облучения описывался с помощью линейно-квадратичной модели. Проведенное моделирование предложило объяснение двуфазной взаимосвязи между размером опухоли и ее иммуногенностью, измеряемой с помощью абскопального эффекта. Кроме того, было предложено объяснение, почему прекращение иммунотерапии может привести либо к рецидиву опухоли, либо к долговременному ответу. Было предложено, как синхронизация иммунотерапии и лучевой терапии может привести к синергизму. Способность модели прогнозировать фармакодинамические конечные точки проверялась ретроспективно, на основе работ, в

которых исследовалась комбинация лучевой терапии с блокаторами иммунных контрольных точек. Было предложено использовать разработанную модель в качестве инструмента моделирования для облегчения принятия решений об оптимальном планировании комбинации иммунотерапии и лучевой терапии [61].

К сожалению, несмотря на все достижения в области математического моделирования, к настоящему моменту не существует ни одной математической модели таргетной терапии, которая вошла бы в рутинное клиническое применение для оптимизации лечения. Данный факт обусловлен, в первую очередь, тем, что любой алгоритм должен пройти клиническую апробацию, что, зачастую, невозможно, поскольку противоречит этическим нормам. С другой стороны, даже если происходит инициация клинического исследования для верификации, например, новых режимов терапии, его результаты не всегда подтверждают необходимость использования таких режимов. Ярким примером является следующий. В работе [62] были приведены результаты клинического исследования первой фазы, целью которого было сравнение терапии пациентов с НМЛР с помощью рассчитанного на основе математического моделирования режима применения эрлотиниба – импульсного и низкодозного, со стандартным режимом. Новый режим был получен в результате применения ранее предложенных математических моделей, описанных в работах [63–65], которые учитывали эволюцию опухоли и развитие мутаций, приводящих к резистентности к ИТК. В результате клинического исследования [62] было показано, что рассчитанный режим был хорошо переносимым и предотвращал прогрессирование метастазов в центральную нервную систему. В то же время, новый режим не увеличивал безпрогрессивную выживаемость и не предотвращал появления мутации *EGFR*T790M. Таким образом, клиническое исследование не подтвердило представлений, которые следовали из результатов моделирования. Данный факт говорит о том, что, несмотря на всю значимость математического моделирования для разработки новых режимов таргетной терапии, его подходы пока не могут в полной мере описывать биологические процессы, определяющие канцерогенез.

Еще одной интересной возможностью, которую предлагает математическое моделирование для таргетной терапии, является получение фармако-экономических параметров. Например, в работе [66] было проведено исследование рентабельности применения осимертиниба по сравнению с химиотерапией для пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией *EGFR*T790M после прогрессирования на фоне лечения ИТК первой линии. Для данных целей была разработана специальная математическая модель, объединяющая в себе дерево решений и модель Маркова, учитывающая затраты на терапию, а также

годы жизни, прожитые качественно. Было показано, что для систем финансирования лекарственного обеспечения в США и Китае применение осимертиниба не является рентабельным. Только в случае снижения стоимости, применение осимертиниба может стать предпочтительным для плательщика по сравнению с химиотерапией. Несмотря на то, что в другом похожем исследовании рентабельности осимертиниба для пациентов в Великобритании был получен результат говорящий, скорее, о рентабельности применения осимертиниба для плательщика по сравнению с химиотерапией на основе препаратов платины [67], методы математического моделирования в данной области являются мощным инструментом, позволяющим объективно прогнозировать наиболее удачные параметры применения существующих таргетных препаратов с точки зрения фармакоэкономической эффективности.

Другой возможностью является применение алгоритмов, позволяющих на основе рутинно получаемых клинических данных (КТ, МРТ) моделировать поведение опухоли [68]. Например, в работе [69] была поставлена цель определить, может ли объем опухоли являться прогностическим параметром у пациентов с НМРЛ, получающих анти-EGFR терапию. КТ-данные от 101 пациента с IV стадией НМРЛ были проанализированы с выявлением размеров и объемов очагов. Было показано, что процентное изменение объема опухоли после четырех циклов ИТК терапии напрямую коррелирует с общей выживаемостью и временем до прогрессирования. Имеет значение также изменения скорости ответа на терапию. Таким образом, измерение объемов опухоли и выявление скорости его изменения во время терапии являются значимыми параметрами для прогнозирования выживаемости пациентов с НМЛР, получающих анти-EGFR ИТК-терапию.

В заключение следует отметить, что взаимодействие между математиками, биологами, физиками и врачами является необходимым для реализации трансляционного потенциала математического моделирования в точной медицине для разработки новых подходов терапии рака. Способность модели прогнозировать динамику системы зависит от ее параметризации, что эквивалентно важности получения точной оценки параметров из модельных систем *in vitro*/*in vivo* или клинических испытаний. При разработке математической модели она должна быть достаточно сложной, чтобы описать интересующую систему, но при этом обеспечить правильную и доступную параметризацию. Персонализированные модели, которые могут быть откалиброваны с персональными параметрами, характерными для отдельного пациента, превратят математические модели в мощные инструменты, которые будут играть существенную роль в разработке подходов для таргетной терапии.

## Список литературы

1. Моисеенко Ф.В., Моисеенко В.М. Всегда ли мы правильно лечим рак? // Практическая онкология. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 16–27.
2. The genetic basis of human cancer // Vogelstein B., Kinzler K.W.: McGraw-Hill, 2002.
3. Moolgavkar S.H., Knudson A.G. Mutation and cancer: a model for human carcinogenesis // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 1981. – Vol. 66, № 6. – P. 1037–1052.
4. Knudson A.G. Two genetic hits (more or less) to cancer // Nat Rev Cancer. – 2001. – Vol. 1, № 2. – P. 157–162.
5. Michor F., Iwasa Y., Nowak M.A. Dynamics of cancer progression // Nat Rev Cancer. – 2004. – Vol. 4, No 3. – P. 197–205.
6. Sawyers C. Targeted cancer therapy // Nature. – 2004. – Vol. 432. – P. 294–297.
7. Imai K., Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer // Nature Reviews Cancer. – 2006. – Vol. 6, № 9. – P. 714–727.
8. Ault A. First monoclonal antibody for cancer treatment on way to market // The Lancet. – 1997. – Vol. 350, № 9075. – P. 416.
9. Coulson A., Levy A., Gossell-Williams M. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy: Mechanisms, Successes and Limitations // The West Indian Medical Journal. – 2014. – Vol. 63, № 6. – P. 650–654.
10. Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E., Obno S., Segal G.M., Fanning S., Zimmermann J., Lydon N.B. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells // Nat Med. – 1996. – Vol. 2, № 5. – P. 561–566.
11. Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J., Peng B., Buchdunger E., Ford J.M., Lydon N.B., Kantarjian H., Capdeville R., Obno-Jones S., Sawyers C.L. Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia // New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 344, № 14. – P. 1031–1037.
12. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G., Gathmann I., Kantarjian H., Gattermann N., Deininger M.W., Silver R.T., Goldman J.M., Stone R.M., Cervantes F., Hochhaus A., Powell B.L., Gabrilove J.L., Rousselot P., Reiffers J., Cornelissen J.J., Hughes T., Agis H., Fischer T., Verboef G., Shepherd J., Saglio G., Gratwohl A., Nielsen J.L., Radich J.P., Simonsson B., Taylor K., Baccarani M., So C., Letvak L., Larson R.A. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukaemia // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355, № 23. – P. 2408–2417.
13. Giamas G., Stebbing J., Vorgias C.E., Knippschild U. Protein kinases as targets for cancer treatment // Pharmacogenomics. – 2007. – Vol. 8, № 8. – P. 1005–1016.
14. Wang Z., Cole P.A. Catalytic Mechanisms and Regulation of Protein Kinases // Methods in enzymology. – 2014. – Vol. 548. – P. 1–21.
15. Dancey J., Sausville E.A. Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment // Nature Reviews Drug Discovery. – 2003. – Vol. 2. – P. 296.
16. Carotenuto P., Roma C., Rachiglio A.M., Pasquale R., Franco R., Antinolfi G., Piantedosi F., Illiano A., Botti G., Morabito A., Normanno N., De Luca A. Optimizing response to gefitinib in the treatment of non-small-cell lung cancer // Pharmacogenomics and personalized medicine. – 2011. – Vol. 4. – P. 1–9.
17. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H., Gemma A., Harada M., Yoshizawa H., Kinoshita I., Fujita Y., Okinaga S., Hirano H., Yoshimori K., Harada T., Ogura T., Ando M., Miyazawa H., Tanaka T., Saijo Y., Hagiwara K., Morita S., Nukiwa T. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 362, № 25. – P. 2380–2388.
18. Antonescu C.R., Besmer P., Guo T., Arkun K., Hom G., Koryotowski B., Leversha M.A., Jeffrey P.D., Desantis D., Singer S., Brennan M.F., Maki R.G., DeMatteo R.P. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation // Clin Cancer Res. – 2005. – Vol. 11, № 11. – P. 4182–4190.
19. Pao W., Miller V.A., Politi K.A., Riely G.J., Somwar R., Zakowski M.F., Kris M.G., Varmus H. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain // PLoS Med. – 2005. – Vol. 2, № 3. – P. 22.
20. O'Hare T., Eide C.A., Deininger M.W. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia // Blood. – 2007. – Vol. 110, № 7. – P. 2242–2249.
21. Turke A.B., Zejnullabu K., Wu Y.L., Song Y., Dias-Santagata D., Lifshits E., Toschi L., Rogers A., Mok T., Sequist L., Lindeman N.I., Murphy C., Akhavanfard S., Yeap B.Y., Xiao Y., Capelletti M., Iafrate A.J., Lee C., Christensen J.G., Engelman J.A., Janne P.A. Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC // Cancer Cell. – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 77–88.
22. Ercan D., Zejnullabu K., Yonesaka K., Xiao Y., Capelletti M., Rogers A., Lifshits E., Brown A., Lee C., Christensen J.G., Kwiatkowski D.J., Engelman J.A., Janne P.A. Amplification of EGFR T790M causes resistance to an irreversible EGFR inhibitor // Oncogene. – 2010. – Vol. 29, № 16. – P. 2346–2356.
23. Nazarian R., Shi H., Wang Q., Kong X., Koya R.C., Lee H., Chen Z., Lee M.K., Attar N., Sazegar H., Chodon T., Nelson S.F., McArthur G., Sosman J.A., Ribas A., Lo R.S. Melanomas acquire resistance to B-RAF (V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation // Nature. – 2010. – Vol. 468, № 7326. – P. 973–977.
24. Reslan L., Dalle S., Dumontet C. Understanding and circumventing resistance to anticancer monoclonal antibodies // mAbs. – 2009. – Vol. 1, № 3. – P. 222–229.
25. Abbott L.H., Michor F. Mathematical models of targeted cancer therapy // British Journal of Cancer. – 2006. – Vol. 95. – P. 1136–1141.



26. Dillman R.O., Koziol J.A. A mathematical model of monoclonal antibody therapy in leukemia // *Mathematical Modelling*. – 1987. – Vol. 9, № 1. – P. 29–35.
27. Green A.J., Johnson C.J., Adamson K.L., Begent R.H.J. Mathematical model of antibody targeting: important parameters defined using clinical data // *Physics in Medicine & B*.
28. An X., Tiwari A.K., Sun Y., Ding P.R., Ashby C.R. Jr., Chen Z.S. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review // *Leuk Res*. – 2010. – Vol. 34, № 10. – P. 1255–1268.
29. Lenaerts T., Pacheco J.M., Traulsen A., Dingli D. Tyrosine kinase inhibitor therapy can cure chronic myeloid leukemia without hitting leukemic stem cells // *Haematologica*. – 2010. – Vol. 95, № 6. – P. 900–907.
30. Roeder I., Horn M., Glauche I., Hochhaus A., Mueller M.C., Loeffler M. Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications // *Nat Med*. – 2006. – Vol. 12, № 10. – P. 1181–1184.
31. Michor F., Hughes T.P., Iwasa Y., Branford S., Shab N.P., Sawyers C.L., Nowak M.A. Dynamics of chronic myeloid leukaemia // *Nature*. – 2005. – Vol. 435, № 7046. – P. 1267–1270.
32. Dingli D., Michor F. Successful therapy must eradicate cancer stem cells // *Stem Cells*. – 2006. – Vol. 24, № 12. – P. 2603–2610.
33. Mabon F.X., Rea D., Guilbot J., Guilbot F., Huguet F., Nicolini F., Legros L., Charbonnier A., Guerci A., Varet B., Etienne G., Reiffers J., Rousselot P. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial // *Lancet Oncol*. – 2010. – Vol. 11, № 11. – P. 1029–1035.
34. Horn M., Glauche I., Muller M.C., Hehlmann R., Hochhaus A., Loeffler M., Roeder I. Model-based decision rules reduce the risk of molecular relapse after cessation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, № 2. – P. 378–384.
35. Glauche I., Horn K., Horn M., Thielecke L., Essers M.A., Trumpp A., Roeder I. Therapy of chronic myeloid leukaemia can benefit from the activation of stem cells: simulation studies of different treatment combinations // *Br J Cancer*. – 2012. – Vol. 106, № 11. – P. 1742–1752.
36. Kim P.S., Lee P.P., Levy D. Dynamics and potential impact of the immune response to chronic myelogenous leukemia // *PLoS Comput Biol*. – 2008. – Vol. 4, № 6. – P. 1000095.
37. Chen C.I., Maecker H.T., Lee P.P. Development and dynamics of robust T-cell responses to CML under imatinib treatment // *Blood*. – 2008. – Vol. 111, № 11. – P. 5342–5349.
38. Tang M., Foo J., Gonen M., Guilbot J., Mabon F.X., Michor F. Selection pressure exerted by imatinib therapy leads to disparate outcomes of imatinib discontinuation trials // *Haematologica*. – 2012. – Vol. 97, № 10. – P. 1553–1561.
39. Tomasetti C., Levy D. Role of symmetric and asymmetric division of stem cells in developing drug resistance // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2010. – Vol. 107, № 39. – P. 16766–16771.
40. Leder K., Foo J., Skaggs B., Gorre M., Sawyers C.L., Michor F. Fitness conferred by BCR-ABL kinase domain mutations determines the risk of pre-existing resistance in chronic myeloid leukemia // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 11. – P. 28–38.
41. Komarova N.L., Wodarz D. Drug resistance in cancer: principles of emergence and prevention // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2005. – Vol. 102, № 27. – P. 9714–9719.
42. Komarova N.L., Katouli A.A., Wodarz D. Combination of two but not three current targeted drugs can improve therapy of chronic myeloid leukemia // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. 10.
43. Hochhaus A., O'Brien S.G., Guilbot F., Druker B.J., Branford S., Foroni L., Goldman J.M., Muller M.C., Radich J.P., Rudoltz M., Mone M., Gathmann I., Hughes T.P., Larson R.A. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia // *Leukemia*. – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 1054–1061.
44. Tomasetti C. A new hypothesis: imatinib affects leukemic stem cells in the same way it affects all other leukemic cells // *Blood Cancer J*. – 2011. – Vol. 1, № 5. – P. 13.
45. Bozic I., Reiter J.G., Allen B., Antal T., Chatterjee K., Shab P., Moon Y.S., Yaquibie A., Kelly N., Le D.T., Lipson E.J., Chapman P.B., Diaz L.A. Jr., Vogelstein B., Nowak M.A. Evolutionary dynamics of cancer in response to targeted combination therapy // *Elife*. – 2013. – Vol. 2, № 2. – P. 00747–00761.
46. Long G.V., Flaberty K.T., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F., Larkin J., Garbe C., Jouary T., Hauschild A., Chiarion-Sileni V., Lebbe C., Mandalà M., Milward M., Arance A., Bondarenko I., Haanen J., Hansson J., Utikal J., Ferraresi V., Mohr P., Probachai V., Schadendorf D., Nathan P., Robert C., Ribas A., Davies M.A., Lane S.R., Legos J.J., Mookerjee B., Grob J.J. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E / K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study // *Ann Oncol*. – 2017. – Vol. 28, № 7. – P. 1631–1639.
47. Seto T., Goto T., Nishio M., Kato K., Atagi S., Hosomi Y., Yamamoto N., Hida T., Maemondo M., Nakagawa K., Nagase S., Okamoto I., Yamanaka T., Tajima K., Harada R., Fukuoka M. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study // *Lancet Oncol*. – 2014. – Vol. 15, № 11. – P. 1236–1244.
48. Amado R.G., Wolf M., Peeters M., Van Cutsem E., Siena S., Freeman D.J., Juan T., Sikorski R., Suggs S., Radinsky R., Patterson S.D., Chang D.D. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer // *J Clin Oncol*. – 2008. – Vol. 26, № 10. – P. 1626–1634.



49. Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Tu D., Tebbutt N.C., Simes R.J., Chalchal H., Shapiro J.D., Robitaille S., Price T.J., Shepherd L., Au H.J., Langer C., Moore M.J., Zalberg J.R. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359, № 17. – P. 1757–1765.

50. Diaz L.A., Williams R., Wu J., Kinde I., Hecht J.R., Berlin J., Allen B., Bozic I., Reiter J.G., Nowak M.A., Kinzler K.W., Oliner K.S., Vogelstein B. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers // *Nature.* – 2012. – Vol. 486, № 7404. – P. 537–540.

51. Sameen S., Barbuti R., Milazzo P., Cerone A. A Mathematical Model for Assessing KRAS Mutation Effect on Monoclonal Antibody Treatment of Colorectal Cancer: Software Engineering and Formal Methods – Cham: Springer International Publishing, 2015. – С. 243–258.

52. Yuan Y., Jiang Y.C., Sun C.K., Chen Q.M. Role of the tumor microenvironment in tumor progression and the clinical applications (Review) // *Oncol Rep.* – 2016. – Vol. 35, № 5. – P. 2499–2515.

53. Picco N., Sabai E., Maini P., Anderson A. Dissecting targeted therapy resistance: Integrating models to quantify environment mediated drug resistance // *bioRxiv.* – 2017. – P. 156547–156567.

54. Picco N., Sabai E., Maini P.K., Anderson A.R. Integrating Models to Quantify Environment-Mediated Drug Resistance // *Cancer research.* – 2017. – Vol. 77, № 19. – P. 5409–5418.

55. Sun X., Bao J., Shao Y. Mathematical Modeling of Therapy-induced Cancer Drug Resistance: Connecting Cancer Mechanisms to Population Survival Rates // *Scientific Reports.* – 2016. – Vol. 6. – P. 22498.

56. Nisbino M., Ramaiya N.H., Hatabu H., Hodi F.S. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development // *Nature Reviews Clinical Oncology.* – 2017. – Vol. 14. – P. 655.

57. Thallinger C., Fureder T., Preusser M., Heller G., Mullauer L., Holler C., Prosch H., Frank N., Swierzewski R., Berger W., Jager U., Zielinski C. Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors: current concepts, expectations, limitations and pitfalls // *Wien Klin Wochenschr.* – 2018. – Vol. 130, № 3–4. – P. 85–91.

58. Konstorum A., Vella A.T., Adler A.J., Laubenbacher R.C. Addressing current challenges in cancer immunotherapy with mathematical and computational modelling // *Journal of the Royal Society Interface.* – 2017. – Vol. 14, № 131. – P. 20170150.

59. Radunskaya A., Kim R., Woods I. Mathematical Modeling of Tumor Immune Interactions: A Closer Look at the Role of a PD-L1 Inhibitor in Cancer Immunotherapy // *Spora: A Journal of Biomathematics.* – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 25–41.

60. Nikolopoulou E., Johnson L.R., Harris D., Nagy J.D., Stites E.C., Kuang Y. Tumour-immune dynamics with an immune checkpoint inhibitor // *Letters in Biomathematics.* – 2018. – P. 1–23.

61. Serre R., Benzekry S., Padovani L., Meille C., André N., Ciccolini J., Barlesi F., Muracciole X., Barbolosi D. Mathematical Modeling of Cancer Immunotherapy and Its Synergy with Radiotherapy // *Cancer research.* – 2016. – Vol. 76, № 17. – P. 4931–4940.

62. Yu H.A., Sima C., Feldman D., Liu L.L., Vaitheesvaran B., Cross J., Rudin C.M., Kris M.G., Pao W., Michor F., Riely G.J. Phase 1 study of twice weekly pulse dose and daily low-dose erlotinib as initial treatment for patients with EGFR-mutant lung cancers // *Annals of Oncology.* – 2017. – Vol. 28, № 2. – P. 278–284.

63. Foo J., Michor F. Evolution of resistance to anti-cancer therapy during general dosing schedules // *J Theor Biol.* – 2010. – Vol. 263, № 2. – P. 179–188.

64. Liu L.L., Li F., Pao W., Michor F. Dose-Dependent Mutation Rates Determine Optimum Erlotinib Dosing Strategies for EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Patients // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 11.

65. Foo J., Chmielecki J., Pao W., Michor F. Effects of pharmacokinetic processes and varied dosing schedules on the dynamics of acquired resistance to erlotinib in EGFR-mutant lung cancer // *J Thorac Oncol.* – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. 1583–1593.

66. Wu B., Gu X., Zhang Q. Cost-Effectiveness of Osimertinib for EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer after Progression following First-Line EGFR TKI Therapy // *J Thorac Oncol.* – 2018. – Vol. 13, № 2. – P. 184–193.

67. Bertranou E., Bodnar C., Dansk V., Greystoke A., Large S., Dyer M. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer // *J Med Econ.* – 2018. – Vol. 21, № 2. – P. 113–121.

68. Cornelis F., Saut O., Cumsille P., Lombardi D., Iollo A., Palussiere J., Colin T. In vivo mathematical modeling of tumor growth from imaging data: Soon to come in the future? // *Diagnostic and Interventional Imaging.* – 2013. – Vol. 94, № 6. – P. 593–600.

69. Lee J.H., Lee H.Y., Abn M.-J., Park K., Abn J.S., Sun J.-M., Lee K.S. Volume-based growth tumor kinetics as a prognostic biomarker for patients with EGFR mutant lung adenocarcinoma undergoing EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: a case control study // *Cancer Imaging.* – 2016. – Vol. 16. – P. 5.

## References

1. Moiseenko F.V., Moiseyenko V.M. Are we always using correct approaches in cancer treatment? *Practical oncology.* 2018; 19(1): 16-27.

2. Vogelstein B., Kinzler K.W. The genetic basis of human cancer: McGraw-Hill; 2002.

3. Moolgavkar S.H., Knudson A.G. Mutation and cancer: a model for human carcinogenesis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 1981; 66(6): 1037-52.

4. Knudson A.G. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer.* 2001; 1(2): 157-62.

5. Michor F., Iwasa Y., Nowak M.A. Dynamics of cancer progression. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4(3): 197-205.
6. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature*. 2004; 432: 294-7. doi: 10.1038/nature03095.
7. Imai K., Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2006; 6(9): 714-27.
8. Ault A. First monoclonal antibody for cancer treatment on way to market. *The Lancet*. 1997; 350(9075): 416. doi: 10.1016/s0140-6736(05)64140-2.
9. Coulson A., Levy A., Gossell-Williams M. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy: Mechanisms, Successes and Limitations. *The West Indian Medical Journal*. 2014; 63(6): 650-4. doi: 10.7727/wimj.2013.241. PMID: PMC4663950.
10. Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E., Obno S., Segal G.M., Fanning S. et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med*. 1996; 2(5): 561-6.
11. Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J., Peng B., Buchdunger E., Ford J.M. et al. Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344(14): 1031-7. doi: 10.1056/nejm200104053441401. PMID: 11287972.
12. Druker B.J., Guilbot F., O'Brien S.G., Gathmann I., Kantarjian H., Gattermann N. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006; 355(23): 2408-17.
13. Giamas G., Stebbing J., Vorgias C.E., Knippschild U. Protein kinases as targets for cancer treatment. *Pharmacogenomics*. 2007; 8(8): 1005-16.
14. Wang Z., Cole P.A. Catalytic Mechanisms and Regulation of Protein Kinases. *Methods in enzymology*. 2014; 548: 1-21. doi: 10.1016/b978-0-12-397918-6.00001-x. PMID: PMC4373616.
15. Dancey J., Sausville E.A. Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003; 2: 296. doi: 10.1038/nrd1066.
16. Carotenuto P., Roma C., Rachiglio A.M., Pasquale R., Franco R., Antinolfi G. et al. Optimizing response to gefitinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2011; 4: 1-9. doi: 10.2147/pgpm.s6626. PMID: PMC3513216.
17. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010; 362(25): 2380-8.
18. Antonescu C.R., Besmer P., Guo T., Arkun K., Hom G., Koryotowski B. et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(11): 4182-90.
19. Pao W., Miller V.A., Politi K.A., Riely G.J., Somwar R., Zakowski M.F. et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med*. 2005; 2(3): 22.
20. O'Hare T., Eide C.A., Deininger M.W. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007; 110(7): 2242-9.
21. Turke A.B., Zejnullahu K., Wu Y.L., Song Y., Dias-Santagata D., Lifshits E. et al. Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC. *Cancer Cell*. 2010; 17(1): 77-88.
22. Ercan D., Zejnullahu K., Yonesaka K., Xiao Y., Capelletti M., Rogers A. et al. Amplification of EGFR T790M causes resistance to an irreversible EGFR inhibitor. *Oncogene*. 2010; 29(16): 2346-56.
23. Nazarian R., Shi H., Wang Q., Kong X., Koya R.C., Lee H. et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF (V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature*. 2010; 468(7326): 973-7.
24. Reslan L., Dalle S., Dumontet C. Understanding and circumventing resistance to anticancer monoclonal antibodies. *mAbs*. 2009; 1(3): 222-9. PMID: PMC2726592.
25. Abbott L.H., Michor F. Mathematical models of targeted cancer therapy. *British Journal of Cancer*. 2006; 95: 1136-41. doi: 10.1038/sj.bjc.6603310.
26. Dillman R.O., Koziol J.A. A mathematical model of monoclonal antibody therapy in leukemia. *Mathematical Modelling*. 1987; 9(1): 29-35. doi: https://doi.org/10.1016/0270-0255(87)90071-6.
27. Green A.J., Johnson C.J., Adamson K.L., Begent R.H.J. Mathematical model of antibody targeting: important parameters defined using clinical data. *Physics in Medicine & Biology*. 2001; 46(6): 1679.
28. An X., Tiwari A.K., Sun Y., Ding P.R., Asby C.R. Jr., Chen Z.S. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review. *Leuk Res*. 2010; 34(10): 1255-68.
29. Lenaerts T., Pacheco J.M., Traulsen A., Dingli D. Tyrosine kinase inhibitor therapy can cure chronic myeloid leukemia without hitting leukemic stem cells. *Haematologica*. 2010; 95(6): 900-7.
30. Roeder I., Horn M., Glauche I., Hochhaus A., Mueller M.C., Loeffler M. Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications. *Nat Med*. 2006; 12(10): 1181-4.
31. Michor F., Hughes T.P., Iwasa Y., Branford S., Shah N.P., Sawyers C.L. et al. Dynamics of chronic myeloid leukaemia. *Nature*. 2005; 435(7046): 1267-70.
32. Dingli D., Michor F. Successful therapy must eradicate cancer stem cells. *Stem Cells*. 2006; 24(12): 2603-10.
33. Mahon F.X., Rea D., Guilbot J., Guilbot F., Huguet F., Nicolini F. et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(11): 1029-35.
34. Horn M., Glauche I., Muller M.C., Hehlmann R., Hochhaus A., Loeffler M. et al. Model-based decision rules reduce the risk of molecular relapse after cessation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 121(2): 378-84.

35. Glauche I, Horn K, Horn M, Thielecke L, Essers M.A., Trumpp A. *et al.* Therapy of chronic myeloid leukaemia can benefit from the activation of stem cells: simulation studies of different treatment combinations. *Br J Cancer*. 2012; 106(11): 1742-52.
36. Kim P.S., Lee P.P., Levy D. Dynamics and potential impact of the immune response to chronic myelogenous leukemia. *PLoS Comput Biol*. 2008; 4(6): 1000095.
37. Chen C.L., Maecker H.T., Lee P.P. Development and dynamics of robust T-cell responses to CML under imatinib treatment. *Blood*. 2008; 111(11): 5342-9.
38. Tang M., Foo J., Gonen M., Guilhot J., Mahon F.X., Michor F. Selection pressure exerted by imatinib therapy leads to disparate outcomes of imatinib discontinuation trials. *Haematologica*. 2012; 97(10): 1553-61.
39. Tomasetti C., Levy D. Role of symmetric and asymmetric division of stem cells in developing drug resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(39): 16766-71.
40. Leder K., Foo J., Skaggs B., Gorre M., Sawyers C.L., Michor F. Fitness conferred by BCR-ABL kinase domain mutations determines the risk of pre-existing resistance in chronic myeloid leukemia. *PLoS One*. 2011; 6(11): 28-38.
41. Komarova N.L., Wodarz D. Drug resistance in cancer: principles of emergence and prevention. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(27): 9714-9.
42. Komarova N.L., Katouli A.A., Wodarz D. Combination of two but not three current targeted drugs can improve therapy of chronic myeloid leukemia. *PLoS One*. 2009; 4(2): 10.
43. Hochhaus A., O'Brien S.G., Guilhot F., Druker B.J., Branford S., Foroni L. *et al.* Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009; 23(6): 1054-61.
44. Tomasetti C. A new hypothesis: imatinib affects leukemic stem cells in the same way it affects all other leukemic cells. *Blood Cancer J*. 2011; 1(5): 13.
45. Bozic I., Reiter J.G., Allen B., Antal T., Chatterjee K., Shah P. *et al.* Evolutionary dynamics of cancer in response to targeted combination therapy. *Elife*. 2013; 25(2): 00747-61.
46. Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F. *et al.* Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E / K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017; 28(7): 1631-9.
47. Seto T., Kato T., Nishio M., Goto K., Atagi S., Hosomi Y. *et al.* Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(11): 1236-44.
48. Amado R.G., Wolf M., Peeters M., Van Cutsem E., Siena S., Freeman D.J. *et al.* Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(10): 1626-34.
49. Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Tu D., Tebbutt N.C. *et al.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359(17): 1757-65.
50. Diaz L.A., Williams R., Wu J., Kinde I., Hecht J.R., Berlin J. *et al.* The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature*. 2012; 486(7404): 537-40. doi: 10.1038/nature11219. PMID: PMC3436069.
51. Sameen S., Barbuti R., Milazzo P., Cerone A., editors. *A Mathematical Model for Assessing KRAS Mutation Effect on Monoclonal Antibody Treatment of Colorectal Cancer*. 2015; Cham: Springer International Publishing.
52. Yuan Y., Jiang Y.C., Sun C.K., Chen Q.M. Role of the tumor microenvironment in tumor progression and the clinical applications (Review). *Oncol Rep*. 2016; 35(5): 2499-515.
53. Picco N., Sabai E., Maini P., Anderson A. Dissecting targeted therapy resistance: Integrating models to quantify environment mediated drug resistance. *bioRxiv*. 2017: 156547-67.
54. Picco N., Sabai E., Maini P.K., Anderson A.R. Integrating Models to Quantify Environment-Mediated Drug Resistance. *Cancer research*. 2017; 77(19): 5409-18.
55. Sun X., Bao J., Shao Y. Mathematical Modeling of Therapy-induced Cancer Drug Resistance: Connecting Cancer Mechanisms to Population Survival Rates. *Scientific Reports*. 2016; 6: 22498. doi: 10.1038/srep22498.
56. Nishino M., Ramaiya N.H., Hatabu H., Hodi F.S. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017; 14: 655. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.88.
57. Thallinger C., Fureder T., Preusser M., Heller G., Mullauer L., Holler C. *et al.* Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors : Current concepts, expectations, limitations and pitfalls. *Wien Klin Wochenschr*. 2018; 130(3-4): 85-91.
58. Konstorum A., Vella A.T., Adler A.J., Laubenbacher R.C. Addressing current challenges in cancer immunotherapy with mathematical and computational modelling. *Journal of the Royal Society Interface*. 2017; 14(131): 20170150. doi: 10.1098/rsif.2017.0150. PMID: PMC5493798.
59. Radunskaya A., Kim R., Woods I. Mathematical Modeling of Tumor Immune Interactions: A Closer Look at the Role of a PD-L1 Inhibitor in Cancer Immunotherapy. *Spora: A Journal of Biomathematics*. 2018; 4(1): 25-41.
60. Nikolopoulou E., Johnson L.R., Harris D., Nagy J.D., Stites E.C., Kuang Y. Tumour-immune dynamics with an immune checkpoint inhibitor. *Letters in Biomathematics*. 2018: 1-23. doi: 10.1080/23737867.2018.1440978.
61. Serre R., Benzekry S., Padovani L., Meille C., André N., Ciccolini J. *et al.* Mathematical Modeling of Cancer Immunotherapy and Its Synergy with Radiotherapy. *Cancer research*. 2016; 76(17): 4931-40. doi: 10.1158/0008-5472.can-15-3567.



62. Yu H.A., Sima C., Feldman D., Liu L.L., Vaitheesvaran B., Cross J. et al. Phase 1 study of twice weekly pulse dose and daily low-dose erlotinib as initial treatment for patients with EGFR-mutant lung cancers. *Annals of Oncology*. 2017; 28(2): 278-84. doi: 10.1093/annonc/mdw556. PMID: PMC5834093.
63. Foo J., Michor F. Evolution of resistance to anti-cancer therapy during general dosing schedules. *J Theor Biol*. 2010; 263(2): 179-88.
64. Liu L.L., Li F., Pao W., Michor F. Dose-Dependent Mutation Rates Determine Optimum Erlotinib Dosing Strategies for EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *PLoS One*. 2015; 10(11).
65. Foo J., Chmielecki J., Pao W., Michor F. Effects of pharmacokinetic processes and varied dosing schedules on the dynamics of acquired resistance to erlotinib in EGFR-mutant lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(10): 1583-93.
66. Wu B., Gu X., Zhang Q. Cost-Effectiveness of Osimertinib for EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer after Progression following First-Line EGFR TKI Therapy. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(2): 184-93.
67. Bertranou E., Bodnar C., Dansk V., Greystoke A., Large S., Dyer M. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. *J Med Econ*. 2018; 21(2): 113-21.
68. Cornelis F., Saut O., Cumsille P., Lombardi D., Iollo A., Palussiere J. et al. In vivo mathematical modeling of tumor growth from imaging data: Soon to come in the future? *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013; 94(6): 593-600. doi: 10.1016/j.diii.2013.03.001. Epub 2013 Apr 10.
69. Lee J.H., Lee H.Y., Ahn M-J., Park K., Ahn J.S., Sun J-M. et al. Volume-based growth tumor kinetics as a prognostic biomarker for patients with EGFR mutant lung adenocarcinoma undergoing EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: a case control study. *Cancer Imaging*. 2016;16:5. doi: 10.1186/s40644-016-0063-7. PMID: PMC4794857