

## العلاج الموجه: أفق جديدة في علاج الأورام

د. أميرة النور<sup>1</sup>

<sup>1</sup> مدرس في قسم النسيج والتشريح المرضي في كلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

### الملخص:

يعد السرطان داء العصر الأول ومع تقدم الحضارة والتكنولوجية في كافة الميادين بات الإنسان يسبح في عالم من المواد المسرطنة التي تشكل جزءاً مكملاً للوجه الجديد للحياة، هذه المواد التي تدخل في كل ما يستهلكه بني الإنسان من طعام وشراب ولباس وهواء، لا بل وأفكار وضغوط وشدة نفسية تلعب دوراً كذلك في العديد من أمراض العصر، يساهم كل ما سبق بكبح مناعة الإنسان وجعله عرضة للأمراض التي يأتي السرطان في مقدمتها كون هذا الداء يحمل الكثير من المعاناة الجسدية والنفسية للمريض وأهله. انطلق العلم لوضع الدواء وتحدي المرض، فكانت العلاجات الجراحية والكيميائية والشعاعية، كل منها حسن نوعاً ما من المعاناة لكنه حمل العديد من المساوئ الأخرى وهذا ما دفع العلماء لمزيد من البحث لتوجيه هذه العلاجات وتحديدها وجعلها ذات نوعية عالية تقضي على الخلايا السرطانية دون أن تخلف الأضرار الجانبية التي تلحق بالخلايا السليمة المجاورة كما هو الحال في العلاجات الأخرى التقليدية سابقة الذكر ومن هنا كان باب جديد في علاج السرطانات وهو العلاج الموجه، الذي بات في الآونة الأخيرة علاجاً للعديد من الخباثات مثل سرطانات الثدي والكولون والرئة والبانكرياس واللمفوما واللوكميا والورم النقيوي عديد البؤور. الكلمات المفتاحية: العلاج الموجه، السرطان، العلاجات التقليدية.

تاريخ القبول: 2023/2/22

تاريخ الإبداع: 2023/1/16

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



## Targeted Therapy: A New Era in Tumor Management

Dr. Amiera Alnour<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lecturer in the Department of Histology and Pathological Anatomy at the Faculty of Dentistry - Damascus University.

### Abstract:

Cancer is considered one of the most dramatic diseases affecting human beings nowadays. Through the progression of technology and the new civilization Human is surrounded by multi-carcinogenesis world, that composite an essential part in whatsoever we consume from food to drink to the air and even all the stress that play an important role in many diseases in a way it destroys the immune system, so we are offended to have diseases, cancer is the most important because of what it holds from a lot of suffering for the patients and his relatives. Science go for the battle, so there are the surgical, radio and chemo therapy. Each one of them improve in a way or another patients' pain, may it reveals so many damaged side effects, harming another intact tissues and organ. That what leads science for more researches to define a new method or technique that could kill only targeted cells, that is the cancerous cells. And that is how it comes, targeted therapy. These drugs are now a component of therapy for many common malignancies, including breast, colorectal, lung, and pancreatic cancers, as well as lymphoma, leukemia, and multiple myeloma.

**Keywords:** Targeted Therapy, Cancer, Traditional Therapy.



Submitted: 16/1/2023

Accepted: 22/2/2023

Copyright: Damascus University Syria.

The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

## المقدمة:

إذ يهدف العلاج الموجه إلى الحد من تكاثر الخلايا السرطانية وانتشارها. كان السبب الرئيسي لظهور العلاجات الحديثة هو التعمق في البنية الجزيئية (molecular) للخلايا والسبل (signals) التي تتبعها الخلية لتتحول إلى خلية سرطانية. تعمل العلاجات الموجهة على هذا المستوى حيث تستهدف سبل الإشارة تلك للفتك بالخلايا السرطانية ومنعها من التكاثر.

تقوم الأنزيمات بتنظيم العديد من الوظائف داخل الخلية. عندما تُذكر الإنزيمات تفكر بأنزيمات الهضم مباشرة، لكن هناك مجموعة أنزيمات تقوم بنقل سبل الإشارة اللازمة لنمو الخلايا السرطانية، وتسمى كوابح الأنزيمات باسم الانزيم الذي تكبحه: (Bavaro et al., 2019)

1. كباح التيروسين كيناز tyrosine kinase inhibitor

2. كباح البروتيازوم Proteasome inhibitor

3. كباح عامل النمو growth factor inhibitor

4. Multikinases inhibitor

تعمل بعض العلاجات الموجهة على تفعيل الموت الخلوي (Apoptosis) المبرمج داخل الخلايا السرطانية من خلال تغيير البروتينات داخل تلك الخلايا. هناك مجموعة أخرى من العلاجات الموجهة التي تهدف إلى كبح عملية التشكل الوعائي في الأورام (Angiogenesis) هذه العملية الهامة التي تغذي النسيج الورمي والتي يستعملها الورم لتشكيل نقائل واستعمارات. قد يثبط مضاد عامل النمو البطاني الوعائي (Vascular endothelial growth factor) مثلاً نمو العديد من الأورام. حيث درس دور هذا العامل في العديد من الأورام وخاصة في سرطانات الكلية. اعتمدت منظمة الغذاء والدواء الأمريكية مجموعة من الأدوية التي تعمل على كبح عامل النمو الوعائي ومنه:

sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib, cabozantini حيث بينت الدراسات أن هذه العلاجات الداعمة تفيد في رفع نسبة البقيا عند المرضى المصابين بالسرطان الكلوي وتحسن من نوعية الحياة لديهم. (Li et al., 2020)

تعود نواة العلاجات الموجهة إلى الفكرة الأصلية التي أطلقها Paul Erlich في القرن التاسع عشر 1800s عندما وصف قدرة مواد كيميائية نوعية في قتل المتعضيات الدقيقة. تلاه في القرن العشرين تطوراً ملحوظاً في البيولوجيا الجزيئية وما رافقه من فهم لآليات نشوء الورم وتطوره. وظهر بالتالي العلاج الموجه بمجموعتين اثنتين: الأضداد وحيدة النسيلة والكابحات صغيرة الوزن الجزيئي. (Imai and Takaoka, 2006)

تستهدف العلاجات الموجهة أهدافاً على سطح الخلية أو داخلها، ومن هذه الأهداف مستقبلات عوامل النمو وجزيئات سبل الإشارة داخل الخلية signaling molecules والبروتينات المسؤولة عن دورة حياة الخلية ومنظمات الموت الخلوي المبرمج والجزيئات المرتبطة بالغزو والتشكل الوعائي. على الرغم من هذه الانتقائية العالية في العلاجات الموجهة إلا أنه تظهر في بعض الحالات أعراضاً جانبية غير متوقعة. (Sawyers, 2004)

يعود السبب في ظهور هذه الأعراض الجانبية إلى أن هذه الأدوية النوعية تثبط جزيئات محددة في النسيج الطبيعي، مثال عليها تثبيط مستقبلات عامل النمو البشري EGFR ومستقبلات HER-2 وبما أن هذه المستقبلات وسبلها مسؤولة عن تمايز الخلايا البشرية فإن تثبيطها يؤدي لتشكيل البثور وهذا ما يمكن معاكسته بإعطاء عوامل مضادة لهذا المستقبل anti-EGFR agents. (Widakowich et al., 2007)

بعد أن اكتشف العلماء التغيرات المورثية في الخلايا السرطانية باتوا قادرين على وضع علاج يستهدف هذه التغيرات المورثية تحديداً، يسمى هذا بالعلاج الموجه. يعد من الناحية التقنية مشابهاً للعلاج الكيماوي لكنه موجه لقتل الخلايا السرطانية بإحداث أقل أذية للخلايا الطبيعية المجاورة، وبالتالي غالباً ما تكون آثاره الجانبية أخف من العلاج الكيماوي.

## أنواع العلاجات الموجهة المستخدمة اليوم:

1- الأدوية التي تعتمد على الأضداد وحيدة النسيلة: monoclonal antibody drugs وتستخلص من بروتينات جهاز المناعة وتصمم حتى تهاجم واسمات معينة على سطح الخلايا السرطانية. (Berg et al., 2022)

2- الأدوية الكابحة منخفض الوزن الجزيئي: small-molecule inhibitor drugs : نظراً لخلل تنظيم للجزيئات منخفضة الوزن الجزيئي مثل الكيناز في العديد من الأمراض ومن ضمنها السرطانات فقد أصبحت هذه العائلة أهم أهداف الأدوية في القرن الحادي والعشرين. في عام 2021 تمت الموافقة من قبل منظمة الغذاء والدواء الأمريكية على ستة من هذه الأدوية لعلاج سرطانات مختلفة مثل بعض سرطانات الثدي والرئة والكولون وإبيضاض الدم. (Roskoski Jr, 2022) (Institute, 2013), (Calvo and Baselga, 2006) (society, 2013)

تغير منحى معالجات السرطانات في الآونة الأخيرة من استخدام عقاقير سامة نسبياً وغير نوعية نحو استخدام علاجات نوعية معتمدة في تأثيرها على الآلية التي يحدث فيها السرطان. في الوقت الذي يقوم فيه العلاج الكيميائي على قتل جميع الخلايا التي تنقسم بسرعة دون التمييز هل هي خلايا سرطانية أم لا، اتجه العلم اليوم نحو العلاجات المناعية immunotherapy. حيث يسعى العلاج المناعي إلى تعزيز مناعة المريض، ومن الممكن أحياناً دمج طرق علاجية مختلفة للحصول على أفضل النتائج السريرية. أدى اكتشاف وتطبيق مثبتات نقاط التفتيش المناعية وعلى رأسها 1-PD و 1-pdl إلى إحداث ثورة في علاج السرطان وقد حصل هذا الاكتشاف على جائزة نوبل للطب وعلم وظائف الأعضاء عام 2018. حسن هذا النهج من نتائج المرضى الذين يعانون من أشكال مختلفة من السرطان وفي مراحل متقدمة، لكن ومع ذلك هناك طيف من المرضى لم يحصلوا على الفائدة السريرية المرجوة.

لذلك يعد التوجه اليوم لاستهداف نقاط فحص مناعية إضافية ومستقبلات تحفيز مشتركة أو مستقبلات تثبيط مشتركة أمراً بالغ الأهمية. (Kraehenbuehl et al., 2022)

يقوم العلاج الموجه على إغلاق السبل الكيميائية الحيوية والبروتينات الطافرة التي تستخدمها الخلية السرطانية في تكاثرها ونموها. كان أول هذه الأدوية هو كابح الكيناز BCR-ABL (Imatinib chronic myelogenous leukemia) الذي يحدث استجابة تامة لدى 76% من مرضى إبيضاض الدم النقوي المزمن ( chronic myelogenous leukemia). يحدث أحياناً معاناة للعلاج والسبب في ذلك أحد أمرين إما طفرة ثانوية في البروتين المستهدف أو مجموعة من التغيرات المعوضة في السبل المستهدف التي تتجاوز الكبح الذي يعتمد عليه العلاج. (Hochhaus et al., 2020)

ويلقي بذات الوقت العلاج المناعي وخاصة sipuleucel-T و ipilimumab في حالات السرطان الدرجة الثالثة، وقد سمحت منظمة الغذاء والدواء الأمريكية FDA باستخدام العقار الأول في علاج سرطانات البروستات المستعمرة ويعتمد هذا العلاج على تفعيل الخلايا التائية النوعية ضد فوسفاتاز البوستات الحمضي (PAP : prostatic acid phosphatase). يوصى باستخدام ipilimumab كخط أول أو ثاني في علاج حالات الورم الصباغي الخبيث (Melanoma) حيث تدعم مناعة المرضى وتزيد من معدل النجاة لأكثر من سنتين إضافة إلى الفوائد العلاجية. يعد هذا العقار ضدّاً (antibody) موجهاً للمستضدات المرتبطة بالخلايا التائية السامة ( cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4) الذي يغلق السبل المثبطة للخلايا التائية المفعلة سامحاً لها بالتالي من القيام بعملها في قتل السرطان. تسبب هذه العلاجات استجابة طويلة الأمد لدى المر حيث أنها تستمر فترة طويلة لأنها تخلق ذاكرة مناعية ضد الأورام. (Eggermont et al., 2016)

يعمل العلاج الموجه والعلاج المناعي بآلية متكاملة لعلاج السرطان. يحرض العلاج الموجه قتل الخلايا السرطانية

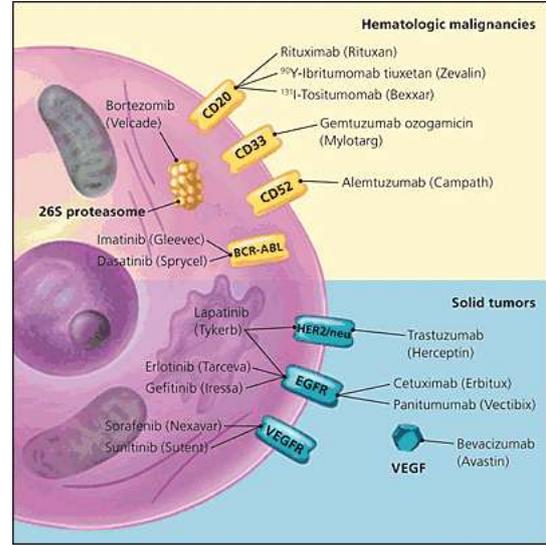


الموضعية. كذلك فإن 50% من المرضى المعالجين بكوابح مستقبلات عامل النمو البشري (EGFR) يعانون من الإسهال كأحد الأعراض الجانبية وهذا ما يمكن السيطرة عليه بالعلاجات العرضية (مثل Iomidium). إن العلاج الموجه علاجاً مضبوطاً، على سبيل المثال فإن العلاج بالـ Herceptin الموجه تجاه المستقبل HER2/neu يستخدم في علاج سرطانات الثدي ويستجيب فقط 25% من المرضى للعلاج لأنه لا يعمل في حال غياب المستقبل. وهذا ليس بجديد في علم الأورام حيث أن الـ Tamoxifen حُصر استخدامه لعلاج ثلثي حالات سرطان الثدي، التي ظهر مستقبلات الاستروجين

والبروجسترون (Romond *et al.*, 2005) 1998

1- العلاج بالأضداد وحيدة النسيلة: عام 1986 أقرت FDA باستخدام أول علاج موجه يعتمد على الأضداد وحيدة النسيلة، الـ 3muromonab-CD الذي يمنع رفض الأعضاء بعد زراعتها من خلال إغلاق وظيفة الخلايا التائية. بعدها تم الإقرار بفاعلية العديد من هذه الأدوية (الجدول 1). يقوم العلاج الموجه من هذا النوع بممارسة قدرته على كبح السرطان من خلال مجموعة آليات: حشد دفاعات المريض المعالج بما فيها القتل الطبيعي وعوامل المتممة، ودفعها لقتل الخلايا الهدف، أو من خلال الارتباط بروابط ومستقبلات سطح الخلية السرطانية معطلاً عملها وانقسامها، أو من خلال تحميل المادة العلاجية بمواد سامة مثل السموم و Radioisotope ودفعها إلى الخلية الهدف (Adams and Weiner, 2005)

يتم تطبيق هذه العلاجات وريدياً لأن بروتيناتها تتخرب في السبيل الهضمي. لا تخضع لاستقلاب كبدي وبالتالي لا يوجد تداخلات دوائية ممكنة (Carter, 2001)



الشكل (2): آلية عمل العلاجات الموجهة: إن المستقبلات الهدف على سطح الخلايا نجدها في الخلايا السليمة والخبيثة، مثل مستقبل عامل النمو الوعائي و الـ CD20 وغيرها. وتوسم جزيئات الإشارة داخل الخلية المرتبطة بعدد من المستقبلات بجزيئات كابحة صغيرة. نرمز VEGFR إلى مستقبل عامل النمو الوعائي. الـ EGFR إلى مستقبل عامل النمو البشري.

يمكن استهداف هذه السبل بالعديد من الطرق، مثلاً من خلال الارتباط بالمستقبل الهدف وتحديده أو من خلال شغل مكان المستقبل ومنع اتحاد الجزيئات مع مستقبلاتها. أو من خلال إغلاق سبيل هذا المستقبل في الخلايا السرطانية أو أخيراً من خلال التداخل على السبيل الجزيئي داخل الخلية. إن العلاجات الموجهة من النوع الأول أي الأضداد وحيدة النسيلة تكون حلولة بالماء وذات وزن جزيئي عالي يصل إلى 150000 دالتون وتعمل على الجزئ خارج الخلية للمستقبل. في حين النوع الثاني من هذه العلاجات، الكابحات الجزيئية الصغيرة التي يصل وزنها الجزيئي إلى 500 دالتون فقط، تنفذ إلى داخل الخلية وتقوم على تعطيل سبيل الإشارة داخل الخلية المرتبط بالمستقبل الهدف (Mendelsohn and Baselga, 2006)

من الملاحظ أن ظهور الاندفاعات الجلدية أحد علائم فعالية العلاج الموجه ويمكن السيطرة عليها بتطبيق الستيروئيدات

الجدول (1): أمثلة على الأضداد وحيدة النسيلة المستخدمة في علاج الأورام

اسم العقار	المستقبل الهدف	الاستطببات المصرح بها من FDA	التحذيرات والتأثيرات الجانبية	مراقبة المريض من خلال
Alemtuzumab (Campath)	CD52	CLL: chronic lymphocytic leukemia ابيضاض الدم المزمن	تسمم الدم، انتانات انتهازية. طفح جلدي يجب تجنب اللقاحات الحية يوصى بتناول أدوية مضادة للحلأ ولذات الرئة وقائياً	تعداد الدم العام CBC تعداد اللمفاويات 4CD
Bevacizumab (Avastin)	VEGF مستقبل عامل النمو البطاني الوعائي	سرطانات الكولون وسرطانات الرئة غير صغيرة الخلايا (غير شائكة الخلايا)	انتقابات الجهاز الهضمي، اختلاطات في شفاء الجروح. نزف، تشكل صمات وريدية وشريانية. بيلة بروتينية وارتفاع الضغط الشرياني يوصى بإيقاف العلاج قبل عدة أسابيع من الجراحة حتى التأكد من تمام شفاء الجرح	تحاليل بولية مراقبة ضغط الدم
Cetuximab (Erbix)	EGFR مستقبل عمل النمو البشري	سرطانات الكولون سرطانات الرأس والعنق	طفح جلدي وبثور، اسهالات، انخفاض المغنزيوم، دوار وحس اقياء، ونادراً أمراض خلالية في الرئة	مراقبة تركيز الشوارد، مراقبة ظهور أعراض جلدية، مراقبة السمية الرئوية

سابقها التي يتطلب تحضيرها الاستعانة بالهندسة الحيوية (Tanner, 2005)

تعد أقل توجهاً من السابقة بمعنى أن هذه العقار الواحد في هذه المجموعة من الممكن أن تكون واسماً لمجموعة من الأمراض (Imai and Takaoka, 2006)

يتم استقلاب معظمها بأنزيم cytochrome P وبالتالي يمكن أن يتداخل دوائياً مع مجموعة من الأدوية مثل macrolide antibiotics, azole antifungals ومضادات الاختلاج والوارفرين. وأخيراً يبلغ نصف العمر الحيوي للمستحضات وحيدة النسيلة أياماً لأسابيع ولهذا فإن جرعات التطبيق مرة كل أسبوع أو مل ثلاث أسابيع بينما يصل نصف العمر الحيوي للكابحات صغيرة الوزن الجزيئي لعدة ساعات فقط وهذا ما يجعل تطبيقها بجرعات يومية (Kantarjian et al., 2002)

اختلف تصميم الأضداد وحيدة النسيلة كعلاج موجه خلال السنوات الماضية حيث كانت الأضداد تستخلص في الماضي من الفئران وتحقق في الإنسان وهذا ما كان يسبب حدوث فرط تحسس وتشكل أضداد في الجسم تجاه تلك المستضدات. أما الآن، باتت هذه المستضدات تحتوي نسبة أكبر من المكونات البشرية ونسبة أقل من المكونات المستخلصة من الفئران (Carter, 2001)

## 2- الكابحات صغيرة الوزن الجزيئي:

تتداخل هذه الكوابح في سبيل عمل التيروسين كيناز داخل الخلية، وإن سبيل التيروسين كيناز عندا بفعل فإنه يحرض انقسام الخلايا وهجرتها والتشكل الوعائي سواء في الأنسجة الطبيعية أو الورمية. إن هذه الكوابح (الجدول 2)، تختلف عن سابقها بمجموعة من الأمور، أولها أنها تُعطى بالطريق الفموي عادةً أكثر منه عبر الطريق الوريدي. يمكن تصنيعها مخبرياً بالطرق الكيميائية وهذا ما يجعلها رخيصة الثمن مقارنة مع

الجدول(2): أمثلة على بعض الكابحات صغيرة الوزن الجزيئي المستخدمة في علاج الأورام

اسم العقار	المستقبل الهدف	الاستطبانات المصرح بها من FDA	التحذيرات والتأثيرات الجانبية	مراقبة المريض من خلال
Bortezomib(Velcade)	26S Proteasome	الميلانوما اللمفوما ذات الخلايا الهامشية بعض أنواع لمفوما لا هودجكين	طفح جلدي، اسهال، آلام، اعتلال عصبي محيطي، وذمة، دورا وحس اقياء، Myelosuppression	تعداد الدم العام CBC اعراض وعلامات اعتلال الأعصاب المحيطي
Dasatinib (Sprycel)	BCR-ABL SRS family c-KIT PDGFR	ابيضاض الدم النقوي المزمن، ابيضاض الدم اللمفي الحاد	اطفح، اسهال، انصباب جنب، احتباس السوائل، Myelosuppression، QT interval prolongation	تعداد دم عام، تخطيط قلبي، تحليل خمائر الكبد، مراقبة الوزن، أعراض وعلامات احتباس السوائل
Cetuximab (Erbitux)	EGFR مستقبل عمل النمو البشري	سرطانات الكولون سرطانات الرأس والعنق	طفح جلدي وبثور، اسهالات، انخفاض المغنيزيوم، دوار وحس اقياء، ونادراً أمراض خلالية في الرئة	مراقبة تركيز الشوارد، مراقبة ظهور أعراض جلدية، مراقبة السمية الرئوية
Erlotinib (Tarceva)	EGFR	سرطانات الرئة غير صغيرة الخلايا، سرطانات البنكرياس	طفح جلدي وبثور، فقدان شهية، اسهال، دوار وحس اقياء، وهن عام، اختلاجات، ارتفاع تركيز خمائر الكبد	مراقبة خمائر الكبد، ظهور أي أعراض التهابية او انتانية جلدية
Imatinib (Gleevec)	BCR-ABL c-KIT PDGFR	ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد، ابيضاض الدم المقوي المزمن، الأورام الضامة في السبيل الهضمي، متلازمة فرط الحمضات، systemic mastocytosis	طفح جلدي، زيادة في الوزن، وذمة، انصباب جنب، سمية قلبية، Myelosuppression، arthralgias and myalgias دوار واقياء	تعداد دم عام و خمائر الكبد chemistries، مراقبة الوزن، اعراض وعلامات احتباس السوائل

**الخلاصة:**

تحديداً بالعلاجات المضادة للهرمونات من العلاجات الناجحة، ومع ذلك فقد فشلت بعض العلاجات الحالية بسبب ظهور الآليات المقاومة للأدوية. وما زال المستقبل يعد بالمزيد خاصة مع التحول إلى التكنولوجيا الرقمية والذكاء الصناعي في كافة مجالات العلم والحياة وعلى رأسها الطب.

تقوم العوامل الوراثية والتخلقية ( Genetic and epigenetic factors) بلعب دوراً أساسياً في استهلال نشوء الأورام. وظهر عبر التاريخ العديد من الوسائل التي تهدف إلى القضاء على هذه الأورام. تواكب هذه الأساليب التطورات الحاصلة في العالم في الطب والتكنولوجيا. ويات استهداف الخلايا السرطانية

**التمويل :** هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

## References:

1. 1998. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 351, 1451-67.
2. ADAMS, G. P. & WEINER, L. M. 2005. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol*, 23, 1147-57.
3. BAVARO, L., MARTELLI, M., CAVO, M. & SOVERINI, S. 2019. Mechanisms of disease progression and resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: an update. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 6141.
4. BERG, M.-H. H., DEL RINCÓN, S. V. & MILLER, W. H. 2022. Potential therapies for immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibition: from monoclonal antibodies to kinase inhibition. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 10.
5. CALVO, E. & BASELGA, J. 2006. Ethnic differences in response to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*, 24, 2158-63.
6. CARTER, P. 2001. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nat Rev Cancer*, 1, 118-29.
7. CENTERWATCH. 2007. Drugs approved by the FDA [Online]. Available: <http://www.centerwatch.com/patient/drugs/druglist.html>. [Accessed May 8, 2007].
8. EGGERMONT, A. M., CHIARION-SILENI, V., GROB, J.-J., DUMMER, R., WOLCHOK, J. D., SCHMIDT, H., HAMID, O., ROBERT, C., ASCIERTO, P. A. & RICHARDS, J. M. 2016. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *New England Journal of Medicine*, 375, 1845-1855.
9. GERBER, D. E. 2008. Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. *Am Fam Physician*, 77, 311-9.
10. HAMMERICH, L., BHARDWAJ, N., KOHRT, H. E. & BRODY, J. D. 2016. In situ vaccination for the treatment of cancer. *Immunotherapy*, 8, 315-330.
11. HOCHHAUS, A., BACCARANI, M., SILVER, R. T., SCHIFFER, C., APPERLEY, J. F., CERVANTES, F., CLARK, R. E., CORTES, J. E., DEININGER, M. & GUILHOT, F. 2020. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 34, 966-984.
12. IMAI, K. & TAKAOKA, A. 2006. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer*, 6, 714-27.
13. INSTITUTE, N. C. 2013. Targeted Cancer Therapies [Online]. Available: [www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted](http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted).
14. KANTARJIAN, H., SAWYERS, C., HOCHHAUS, A., GUILHOT, F., SCHIFFER, C., GAMBACORTI-PASSERINI, C., NIEDERWIESER, D., RESTA, D., CAPDEVILLE, R., ZOELLNER, U., TALPAZ, M., DRUKER, B., GOLDMAN, J., O'BRIEN, S. G., RUSSELL, N., FISCHER, T., OTTMANN, O., CONY-MAKHOUL, P., FACON, T., STONE, R., MILLER, C., TALLMAN, M., BROWN, R., SCHUSTER, M., LOUGHRAN, T., GRATWOHL, A., MANDELLI, F., SAGLIO, G., LAZZARINO, M., RUSSO, D., BACCARANI, M. & MORRA, E. 2002. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*, 346, 645-52.

15. KRAEHEBUEHL, L., WENG, C.-H., EGHBALI, S., WOLCHOK, J. D. & MERGHOUB, T. 2022. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 19, 37-50.
16. LI, W., FENG, C., DI, W., HONG, S., CHEN, H., EJAZ, M., YANG, Y. & XU, T.-R. 2020. Clinical use of vascular endothelial growth factor receptor inhibitors for the treatment of renal cell carcinoma. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 200, 112482.
17. MENDELSON, J. & BASELGA, J. 2006. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol*, 33, 369-85.
18. NIEZGODA, A., NIEZGODA, P. & CZAJKOWSKI, R. 2015. Novel approaches to treatment of advanced melanoma: a review on targeted therapy and immunotherapy. *BioMed research international*, 2015.
19. ROMOND, E. H., PEREZ, E. A., BRYANT, J., SUMAN, V. J., GEYER, C. E., JR., DAVIDSON, N. E., TAN-CHIU, E., MARTINO, S., PAIK, S., KAUFMAN, P. A., SWAIN, S. M., PISANSKY, T. M., FEHRENBACHER, L., KUTTEH, L. A., VOGEL, V. G., VISSCHER, D. W., YOTHERS, G., JENKINS, R. B., BROWN, A. M., DAKHIL, S. R., MAMOUNAS, E. P., LINGLE, W. L., KLEIN, P. M., INGLE, J. N. & WOLMARK, N. 2005. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353, 1673-84.
20. ROSKOSKI JR, R. 2022. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2022 update. *Pharmacological research*, 175, 106037.
21. SAWYERS, C. 2004. Targeted cancer therapy. *Nature*, 432, 294-7.
22. SOCIETY, A. C. 2013. Targeted Therapy [Online]. Available: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003024-pdf.pdf> [Accessed 7/7/2015].
23. TANNER, J. E. 2005. Designing antibodies for oncology. *Cancer Metastasis Rev*, 24, 585-98.
24. WIDAKOWICH, C., DE CASTRO, G., JR., DE AZAMBUJA, E., DINH, P. & AWADA, A. 2007. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist*, 12, 1443-55.