

## Фармакологические эффекты и молекулярные механизмы действия лечебного фитопрепарата на основе *Vitex agnus-castus*

И.В. Высоцкая<sup>1</sup>, В.П. Летагин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая [vysotskaya.irina@mail.ru](mailto:vysotskaya.irina@mail.ru)

Дисгормональные дисплазии молочных желез — самая частая патология, с которой встречаются практикующие врачи. Интерес клиницистов к данным процессам связан с несколькими обстоятельствами. С одной стороны, эффективное лечение, купирующее симптомы, гарантирует качество жизни. С другой стороны, мастопатия — фактор риска развития в дальнейшем злокачественной опухоли. Поэтому своевременная коррекция дисплазии может рассматриваться как вариант первичной профилактики рака молочных желез. Выбор адекватной тактики ведения подобных пациентов из многообразия существующих лекарственных форм — залог успеха лечения.

Статья посвящена рассмотрению основных молекулярных механизмов действия, которые реализуются при использовании препарата Мастодинон.

**Ключевые слова:** дисгормональная дисплазия, масталгия, мастопатия, мастодиния, гиперпролактинемия, опиоидные рецепторы, рецепторы эстрогенов, дофаминовые рецепторы, Мастодинон

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-1-14-19

### Pharmacological effects and molecular mechanisms of action of a herbal medicine based on *Vitex agnus-castus*

I.V. Vysotskaya<sup>1</sup>, V.P. Letyagin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Dyshormonal breast dysplasia is the most frequent pathology encountered by practitioners. The interest of clinicians to these processes is associated with several factors. On the one hand effective treatment, relieves symptoms, ensures the quality of life. On the other hand, mastitis is a risk factor for subsequent malignant tumor. Therefore, timely correction is a variant of primary prevention of breast cancer. The choice of the adequate tactics of conducting such patients from the existing diversity of dosage forms is the key to success. The paper discusses the main molecular mechanisms that are implemented with the use of the drug Mastodynon.

**Key words:** dishormonal dysplasia, mastalgia, mastopathy, mastodynia, hyperprolactinemia, opioid receptors, receptors to estrogens, dopamine receptors, Mastodynon

#### Введение

Успехи современной клинической онкологии в лечении больных с различными опухолевыми процессами все больше связаны с прогрессом молекулярной биологии. Не секрет, что знание молекулярного подтипа опухоли позволяет выбрать адекватное и индивидуальное лечение. Однако это касается ситуаций, когда заболевание уже проявилось и подтверждено клиническими и визуализирующими методами диагностики. Гораздо желательнее было бы предвосхитить возникновение онкозаболевания, т. е. проводить реальную первичную профилактику.

Современные теории канцерогенеза свидетельствуют о том, что одним из путей развития опухолевой популяции является трансформация доброкачественной предопухолевой патологии. Именно поэтому изучение подобных состояний и своевременная их коррекция могли бы способствовать сокращению числа заболевших любым видом онкологической патологии, в том числе и раком молочной железы (МЖ), который до сих пор остается лидером в структуре онкологической заболеваемости женщин [1].

По современным представлениям о факторах риска развития рака, возникновение этого заболевания

связано с дисгормональной дисплазией МЖ, или мастопатией. Статистические данные свидетельствуют о том, что в последние годы мастопатия занимает ведущее место в структуре предопухолевой патологии. В возрастном отношении диффузные изменения в ткани МЖ наиболее часто диагностируются у женщин в возрасте 30–50 лет (рис. 1), их частота нарастает к позднему репродуктивному и перименопаузальному периодам и снижается в период менопаузы.

Ключом к пониманию основных изменений в молочной железе является знание механизмов влияния различных стероидных гормонов.

**Эстрогены** вызывают пролиферацию протоков, увеличивая их просвет и длину, а также пролиферацию соединительной ткани МЖ. Их влияние в фолликулярной фазе менструального цикла связано с прямой стимуляцией клеточной пролиферации путем взаимодействия эстрадиола с ядерными рецепторами эстрогенов, опосредованной стимуляцией за счет действия ауто- и паракринных факторов роста на эпителий МЖ и угнетением секреции факторов роста. Концентрация эстрадиола в ткани МЖ в 2–20 раз выше, чем в сыворотке крови.

**Прогестерон** индуцирует клеточную дифференциацию, подавляет клеточные митозы, препятствует увеличению проницаемости капилляров под действием эстрогенов; способствует росту и дифференциации молочных протоков и ацинусов, снижает продукцию

протоонкогенов и катепсина D, повышает активность 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы.

**Пролактин**, способствуя развитию лактоцитов и секреции молока, является основным гормоном, обеспечивающим лактацию.

**Гормоны щитовидной железы** влияют на морфогенез и функциональную дифференцировку эпителиальных клеток МЖ.

**Инсулин** действует на клетки МЖ опосредованно, через инсулиноподобные факторы роста.

**Кортизол** способствует образованию рецепторов пролактина в МЖ и стимулирует рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином.

При нарушении баланса гормонов запускаются патологические изменения в МЖ. Так, нарушение соотношения «эстроген/прогестерон» с увеличением концентрации эстрогенов приводит к мастодии, появлению кистозных полостей и выделениям из сосков.

К основным вариантам нарушений гормональных взаимоотношений при дисгормональной дисплазии относят следующие:

- нарушение ритма секреции гонадотропинов;
- гиперэстрогения абсолютная или относительная;
- прогестерон-дефицитное состояние;
- повышение числа рецепторов эстрадиола;
- повышение уровня пролактина;
- повышение уровня простагландина E2.

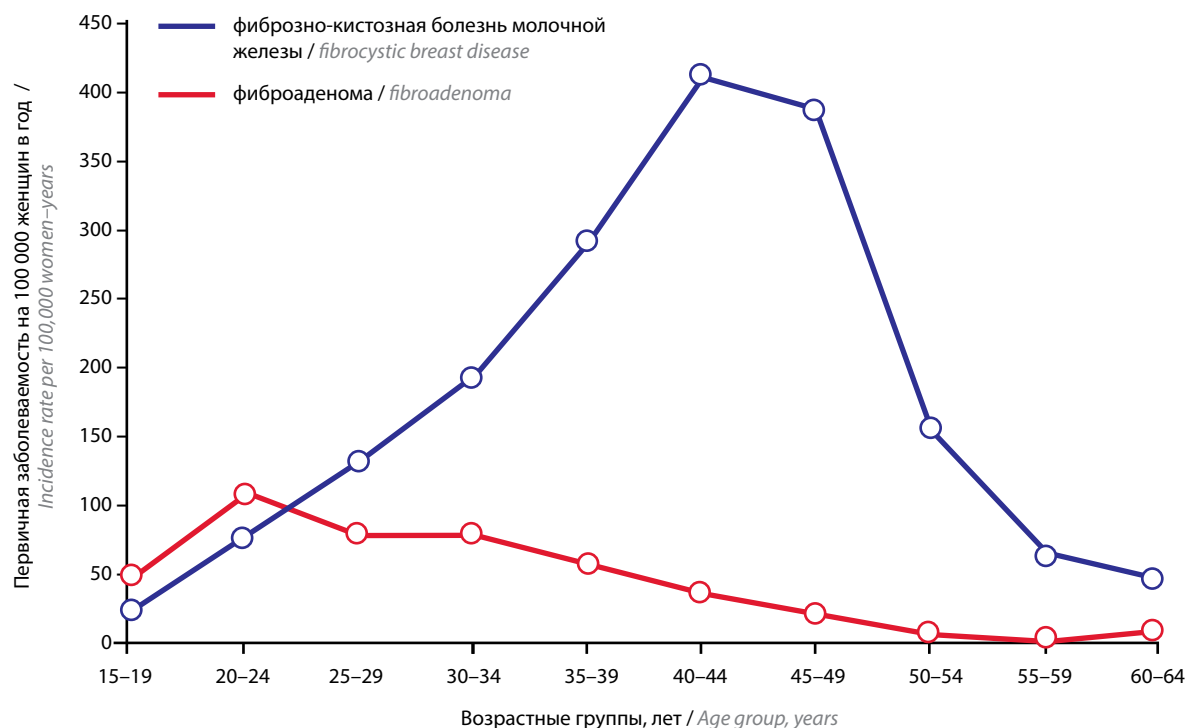


Рис. 1. Первичная заболеваемость фиброзно-кистозной болезнью молочной железы и фиброаденомой (адаптировано из [2])

Fig. 1. Incidence of fibrocystic breast disease and fibroadenoma (adapted from [2])

В результате клинически возникает симптомокомплекс масталгия + мастодиния, а морфологически происходят самые разнообразные изменения, характеризующиеся увеличением пролиферативной активности эпителиального компонента МЖ.

Пути коррекции дисгормональных состояний молочной железы хорошо известны. В этом смысле наиболее популярны гормональные средства, обладающие высокой эффективностью и достаточно быстрым наступлением терапевтического эффекта. Однако существуют клинические ситуации, требующие применения альтернативных подходов с учетом влияния на возможные звенья патогенеза. В первую очередь речь идет о тех пациентках, лечение которых может быть начато с негормональной терапии, а также о тех, кому гормональная терапия противопоказана.

С этой точки зрения наиболее актуально использование лекарственных препаратов растительного происхождения. Так, хорошо изучен препарат Мастодион, производимый немецкой компанией «Бионорика СЕ». Мастодион представляет собой комплексный препарат, основным действующим компонентом которого является специальный экстракт плодов растения витекс священный (*Vitex agnus-castus*, прутняк обыкновенный, авраамово дерево, монаший перец).

В современной медицине экстракт витекса священного используется для лечения нарушений менструального цикла, снижения симптомов предменструального напряжения и тревоги, а также в терапии гормонально-зависимой формы утренней болезни [3]. Дофаминергические эффекты стандартизированного экстракта витекса священного приводят к модулированию секреции пролактина, что исключительно важно для поддержания пиковых концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрогенов во время овуляции.

Установлено, что в экстракте витекса священного содержатся следующие вещества:

- 1) полифенолы, флавоноиды, о-дифенолы и автоцианы [4];
- 2) фитостероиды (розастерол, ситостерол, даукостерол [5], витикостерон Е) [6];
- 3) иридоидные гликозиды (например, аукубин и агнозид) [5];
- 4) дитерпеноиды и лигнаны [5].

Комплексное действие экстракта Витекса священного обусловлено фармакологическими свойствами этих компонентов. В клинических исследованиях было показано положительное влияние Мастодиона при гиперпролактинемии, в частности его способность нормализовать умеренно повышенные уровни пролактина (рис. 2). Структура и результат исследования показывают, что действие Мастодиона сравнимо с действием бромокриптина [7].

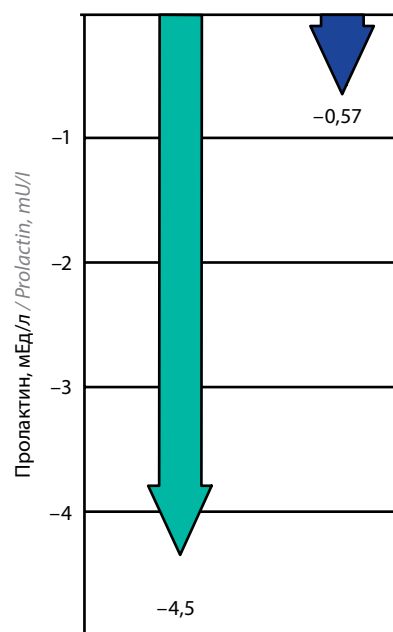
В дальнейших исследованиях было показано, что купирование масталгии связано, в частности, с тор-

можением избыточного высвобождения пролактина вследствие блокады дофаминовых рецепторов 2-го типа в клетках гипофиза [8].

Анализ обезболивающих и антигиперпролактинемических эффектов экстракта витекса священного показал [9], что они связаны с компонентами флавоноидной фракции. При дальнейшем фракционировании экстракта было выявлено, что флавоноид кастицин сам по себе может снижать аномально высокие уровни пролактина сыворотки на 50 % ( $p < 0,01$ ) (рис. 3). Однако только этими эффектами позитивная роль препарата не ограничивается.

В последние годы уделяется большое внимание балансу дофаминового нейромедиаторного обмена для поддержки репродуктивного здоровья. Компоненты экстракта витекса священного защищают дофаминергические нейроны и модулируют активность рецепторов дофамина. Так, **рутин** предохраняет дофаминергические нейроны от повреждений за счет ингибирования проапоптотических сигнальных путей JNK и p38 MAPK [11]. **Хлорогеновая кислота и лютеолин** повышают выживаемость дофаминергических нейронов [12, 13].

Стандартизированный экстракт плодов витекса священного при высоких концентрациях (20–100 мг/мл) способен и дозозависимо вытеснять ингибиторы дофаминовых рецепторов типа D2, D3 и D4 [14]. В эксперименте внутрибрюшинные инъекции препарата



■ Мастодион,  $n = 31$ ;  $p = 0,039$  / Mastodynon,  $n = 31$ ;  $p = 0,039$

■ плацебо,  $n = 38$  / placebo,  $n = 38$

Рис. 2. Снижение базальной секреции пролактина после 3 мес лечения (адаптировано из [7])

Fig. 2. Decrease in basal prolactin secretion after 3 months of treatment (adapted from [7])

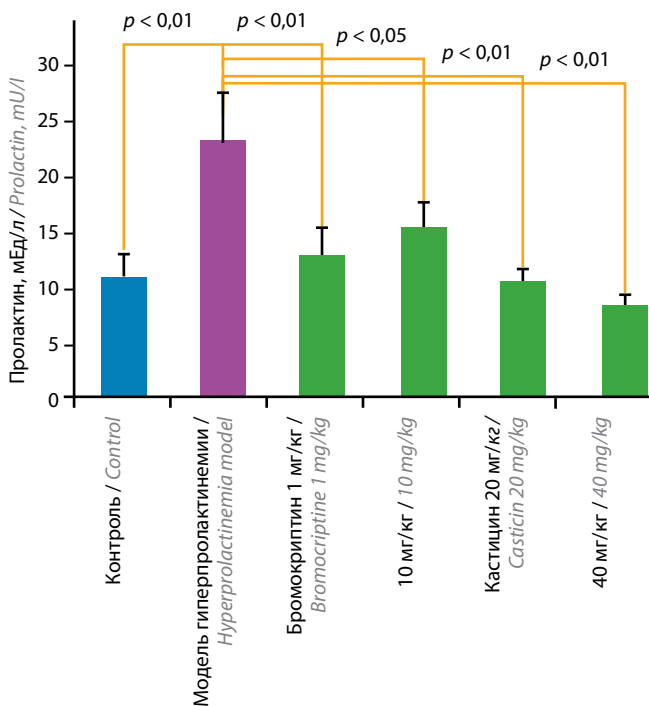


Рис. 3. Эффекты кастицина на клетки гипофиза животных с моделью гиперпролактинемии (адаптировано из [10])

Fig. 3. Effects of casticin on hypophysis cells in an animal model of hyperprolactinemia (adapted from [31])

также значительно снижали повышенные уровни тестостерона, что делает их схожими по механизму действия с агонистами дофаминовых рецепторов [15].

Ряд компонентов экстракта витекса священного (витексин, кастицин, изоориентин, кемпферол) проявляет антиангинальное и седативное действия. Экспериментальные исследования показали, что обезболивающее действие экстракта витекса священного связано с **модуляцией активности опиоидных рецепторов** (рис. 4) [16]. В возрастающей концентрации BNO 1095 сильнее вытесняет конкурентный агонист опиоидных рецепторов.

Антиноцицептивный эффект экстракта витекса священного связан также и с активацией опиоидных рецепторов флавоновым гликозидом витексин, который обладает вазодилаторным, нейропротекторным и противовоспалительным свойствами. При пероральном введении витексина в дозах 10, 20 и 30 мг/кг значительно увеличивается время реакции животных на болевой раздражитель [17].

Экстракты витекса священного характеризуются выраженной эстрогенмодулирующей активностью. Это обусловлено предполагаемым входением в его состав экстракта фитоэстрогенов [5, 6] и эстрогеноподобными эффектами таких флавонов, как апигенин, витексин, пендулетин [18].

Эстрогенный эффект экстракта витекса священного связан с взаимодействием с рецепторами эстро-

генов (ER $\alpha$ , ER). Эстрогенная активность экстракта витекса достаточно высока, о чем свидетельствует значительное увеличение массы матки у крыс с удаленными яичниками. Благодаря данному эффекту происходят стимуляция роста уровня прогестерона в плазме крови и уменьшение уровня лютеинизирующего гормона и пролактина [19].

Влияние экстракта витекса священного на эстрогенную активность (повышение уровней рецепторов эстрогена и прогестерона) делает его привлекательной терапевтической опцией при предменструальном синдроме и в целях купирования симптомов менопаузы [20].

В нескольких рандомизированных исследованиях [21, 22] показано, что применение экстракта витекса священного нормализует избыточную секрецию пролактина, укороченную лютеиновую фазу менструального цикла, повышает уровни прогестерона и 17 $\beta$ -эстрадиола в середине лютеиновой фазы, увеличивая таким образом репродуктивный потенциал.

Чрезвычайно интересные данные получены в ряде работ, посвященных изучению противоопухолевых эффектов экстракта витекса священного [10, 23–32]. Его цитотоксическую активность связывают с индукцией апоптоза клеток рака за счет увеличения внутриклеточного окислительного стресса [25]. При этом фрагментация

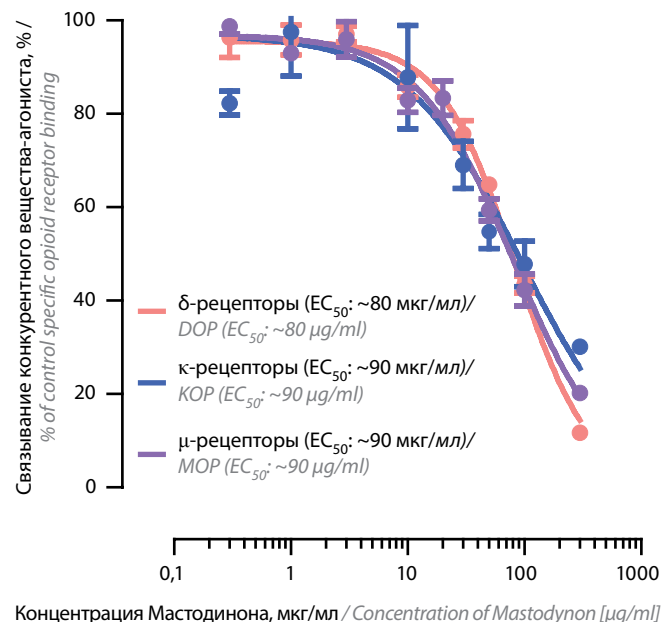


Рис. 4. Дофаминергическое + опиоидергическое действие Мастодинона®: подтвержденная *in vitro* активность экстракта BNO 1095 (входящего в состав Мастодинона) в отношении  $\delta$ 2-,  $\kappa$ - и  $\mu$ -опиоидных рецепторов, а именно: вытеснение конкурентного агониста опиоидных рецепторов (адаптировано из [7])

Fig. 4. Dopaminergic and opioidergic effects of Mastodynon®: confirmed *in vitro* activity of BNO 1095 extract (included in Mastodynon) in relation to  $\delta$ 2-,  $\kappa$ - and  $\mu$ -opioid receptors, in particular, replacement of opioid receptors' competitive agonist (adapted from [7])

ДНК при активации процессов апоптоза сопровождается подавлением избыточной активности Мн-супероксиддисмутазы и каталазы, а также активации каспаз 3, 8, и 9 [26].

Установлена цитотоксичность экстракта витекса священного для клеток рака МЖ [22]. Противоопухолевые свойства проявляют такие соединения, как каспазицин, витексин, витектрифолин.

Каспазицин продемонстрировал цитотоксическую активность при лейкозе (HL-60, U-937) [27], раке печени, раке толстой кишки [28]. Противоопухолевые эффекты каспазицина связаны с остановкой роста клеток в фазе деления G2/M с последующей инициацией апоптоза. Каспазицин индуцирует белок p21, который ингибирует циклинзависимую киназу CDK1, тормозя цикл деления. Кроме того, каспазицин регулирует уровень циклина A [29].

Витексин-1 ингибирует опухолевый рост и ангиогенез за счет инактивации протеинкиназы B [30]. Витексин-6 индуцирует аутофагию и апоптоз раковых клеток путем дозависимой активации Jun-киназы [31].

Вышеописанные молекулярные влияния, которые установлены в экспериментальных работах отечественных и зарубежных авторов, свидетельствуют о комплексности действия составляющих растительного препарата Мастодион. Его молекулярные влияния и другие эффекты охватывают практически все звенья патогенеза симптомокомплекса, возникающего при дисгормональном состоянии МЖ. С учетом хорошей переносимости, высокой эффективности в различных клинических ситуациях и удобства в использовании можно с уверенностью сказать, что Мастодион продолжает занимать позицию одного из лидеров современного консервативного лечения диффузной патологии МЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Высоцкая И.В., Летагин В.П. Доброкачественные заболевания молочных желез. М.: СИМК, 2013. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P. Benign breast diseases. Moscow: SIMK, 2013. (In Russ.)].
2. Goehring C., Morabia A. Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types. *Epidemiol Rev* 1997;19(2):310–27. PMID: 9494790.
3. Rani A., Sharma A. The genus Vitex: A review. *Pharmacogn Rev* 2013;7(14): 188–98. DOI: 10.4103/0973–7847.120522. PMID: 24347927.
4. Lataoui M., Seffen M., Aliakbarian B. et al. Optimisation of phenolics recovery from Vitex agnus-castus Linn. leaves by high-pressure and temperature extraction. *Nat Prod Res* 2014;28(1):67–9. DOI: 10.1080/14786419.2013.832678. PMID: 24404955.
5. Liu Q.Y., Chen Y.S., Wang F. et al. Chemical of Vitex trifolia. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2014; 39(11):2024–28. PMID: 25272835.
6. Wuttke W., Splitt G., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia: Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1997;57:569–74.
7. Sena Filho J.G., Düringer J., Maia G.L. et al. Ecdysteroids from Vitex species: distribution and compilation of their <sup>13</sup>C-NMR spectral data. *Chem Biodivers* 2008;5(5):707–13. DOI: 10.1002/cbdv.200890067. PMID: 18493957.
8. Carmichael A.R. Can Vitex Agnus Castus be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? *Evid Based Complement Alternat Med* 2008;5(3): 247–50. DOI: 10.1093/ecam/nem074. PMID: 18830450.
9. Hu Y., Xin H.L., Zhang Q.Y. et al. Anti-nociceptive and anti-hyperprolactinemia activities of Fructus Viticis and its effective fractions and chemical constituents. *Phytomedicine* 2007;14(10):668–74. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.01.008. PMID: 17350238.
10. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизованных экстрактов Vitex Agnus-castus. *Трудный пациент* 2015;1–2(13):19–28. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Limanova O.A. Systemic analysis of composition and molecular mechanisms of action of the Vitex agnus-castus standardized extracts. *Trudniy patsient = Difficult Patient* 2015;1–2(13):19–28. (In Russ.)].
11. Park S.E., Sapkota K., Choi J.H. et al. Rutin from Dendropanax morbifera Leveille protects human dopaminergic cells against rotenone induced cell injury through inhibiting JNK and p38 MAPK signaling. *Neurochem Res* 2014;39(4):707–18. DOI: 10.1007/s11064-014-1259-5. PMID: 24549762.
12. Shen W., Qi R., Zhang J. et al. Chlorogenic acid inhibits LPS-induced microglial activation and improves survival of dopaminergic neurons. *Brain Res Bull* 2012;88(5):487–94. DOI: 10.1016/j.brainresbull. 2012.04.010. PMID: 22580132.
13. Chen H.Q., Jin Z.Y., Wang X.J. et al. Luteolin protects dopaminergic neurons from inflammation-induced injury through inhibition of microglial activation. *Neurosci Lett* 2008;448(2):175–79. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.10.046. PMID: 18952146.
14. Meier B., Berger D., Hoberg E. et al. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts *in vitro*. *Phytomedicine* 2000;7(5):373–81. DOI: 10.1016/S0944-7113(00)80058–6. PMID: 11081988.
15. Nasri S., Oryan S., Rohani A.H., Amin G.R. The effects of Vitex agnus castus extract and its interaction with dopaminergic system on LH and testosterone in male mice. *Pak J Biol Sci* 2007;10(14):2300–7. PMID: 19070148.
16. Webster D.E., Lu J., Chen S.N. et al. Activation of the mu-opiate receptor by Vitex agnus-castus methanol extracts: implication for its use in PMS. *J Ethnopharmacol* 2006;106(2):216–21. DOI: 10.1016/j.jep.2005.12.025. PMID: 16439081.
17. Demir Özkay U., Can O.D. Anti-nociceptive effect of vitexin mediated by the opioid system in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2013;109:123–30. DOI: 10.1016/j.pbb.2013.04.014. PMID: 23639588.
18. Jarry H., Spengler B., Porzel A. et al. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of Vitex agnus-castus and isolated flavones. *Planta Med* 2003;69(10): 945–947. DOI: 10.1055/s-2003–45105. PMID: 14648399.
19. Ibrahim N.A., Shalaby A.S., Farag R.S. et al. Gynecological efficacy and chemical



- investigation of *Vitex agnus-castus* L. fruits growing in Egypt. *Nat Prod Res* 2008;22 (6):537–46.  
DOI: 10.1080/14786410701592612.  
PMID: 18415863.
20. Liu J., Burdette J.E., Xu H. et al. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 2001;49(5):2472–9.  
PMID: 11368622.
  21. Van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med* 2013;79 (7):562–75.  
DOI: 10.1055/s-0032–1327831.  
PMID: 23136064.
  22. Blumenthal M. *The ABC Clinical Guide to Herbs*. New York: Thieme;2003:61–72.
  23. Kikuchi H., Yuan B., Yuhara E. et al. Involvement of histone H3 phosphorylation via the activation of p38 MAPK pathway and intracellular redox status in cytotoxicity of HL-60 cells induced by *Vitex agnus-castus* fruit extract. *J Oncol* 2014;45(2):843–52.  
DOI: 10.3892/ijo.2014.2454.  
PMID: 24859772.
  24. Weisskopf M., Schaffner W., Jundt G. et al. *Vitex agnus-castus* extract inhibits cell growth and induces apoptosis in prostate epithelial cell lines. *Planta Med* 2005;71(10):910–16.  
DOI: 10.1055/s-2005–871235.  
PMID: 16254821.
  25. Ohyama K., Akaike T., Hirobe C., Yamakawa T. Cytotoxicity and apoptotic inducibility of *Vitex agnus-castus* fruit extract in cultured human normal and cancer cells and effect on growth. *Biol Pharm Bull* 2003;26(1):10–8.  
PMID: 12520164.
  26. Ohyama K., Akaike T., Imai M. et al. Human gastric signet ring carcinoma (KATO-III) cell apoptosis induced by *Vitex agnus-castus* fruit extract through intracellular oxidative stress. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37(7):1496–510.  
DOI: 10.1016/j.biocel.2005.02.016.  
PMID: 15833280.
  27. Kikuchi H., Yuan B., Nishimura Y. et al. Cytotoxicity of *Vitex agnus-castus* fruit extract and its major component, casticin, correlates with differentiation status in leukemia cell lines. *Int J Oncol* 2013;43(6):1976–84.  
DOI: 10.3892/ijo.2013.2133. PMID: 24126491.
  28. Qu L., Liu F.X., Cao X.C. et al. Activation of the apoptosis signal-regulating kinase 1/c-Jun N-terminal kinase pathway is involved in the casticin-induced apoptosis of colon cancer cells. *Exp Ther Med* 2014;8(5):1494–500.  
DOI: 10.3892/etm.2014.1934.  
PMID: 25289048.
  29. Haïdara K., Zamir L., Shi Q.W., Batist G. The flavonoid Casticin has multiple mechanisms of tumor cytotoxicity action. *Cancer Lett* 2006; 242(2):180–90.  
DOI: 10.1016/j.canlet.2005.11.017.  
PMID: 16387422.
  30. Wang J., Zheng X., Zeng G. et al. Purified vitexin in compound 1 inhibits growth and angiogenesis through activation of FOXO3a by inactivation of Akt in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Med* 2014;33(2):441–8.  
DOI: 10.3892/ijmm.2013.1587.  
PMID: 24337611.
  31. Zhou J., Hu H., Long J. et al. Vitexin 6, a novel lignan, induces autophagy and apoptosis by activating the Jun N-terminal kinase pathway. *Anticancer Drugs* 2013; 24(9):928–36.  
DOI: 10.1097/CAD.0b013e328364e8d3.  
PMID: 23965728.
  32. Long X., Fan M., Bigsby R.M., Nephew K.P. Apigenin inhibits antiestrogen-resistant breast cancer cell growth through estrogen receptor- $\alpha$ -dependent and estrogen receptor- $\alpha$ -independent mechanisms. *Mol Cancer Ther* 2008;7(7):2096–108.  
DOI: 10.1158/1535–7163.MCT-07–2350.